

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**Indicadores pronósticos para tumores del estroma  
gastrointestinal: Estudio clinicopatológico e  
inmunohistoquímico.**

**TESIS DE ESPECIALIDAD QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL  
PRESENTA:**

**AUTOR:**

**Dr. Juan Ramón Aguilar Saavedra  
Residente de Cirugía General**

**ASESOR:**

**Dr. Heriberto Medina Franco  
Adscrito Servicio de Cirugía Oncológica**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN INCMNSZ  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL**

**MEXICO DF 2007**



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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

*1.- A Dios por darme el don más preciado que es la vida*

*2.- A mi Papá, quien me ha demostrado con su vida que el luchar por lo que uno quiere implica seguridad, valor, constancia y sacrificio. Que el amor inmenso a la familia y a la medicina es la fuerza que nos inspira a ser mejores cada día, gracias por tus ejemplos y ser mi guía en el camino de la vida. Esta tesis está dedicada a tí.*

3.- *A mi Mamá y mis hermanas Rosa María y Monique Denisse, quienes siempre han estado ahí en las buenas y en las malas para apoyarme, aconsejarme con el fin de ser una persona de bien. Gracias por todos los consejos.*

4.- *A Ana quien es mi inspiración, mi fortaleza, mi apoyo y mi amor. Gracias por la comprensión , la solidaridad y el inmenso amor que me has dado. No escogería otra persona con quien recorrer el camino de la vida que tú.*

5.- *Al INCMNSZ quien me ha brindado la oportunidad de pertenecer a una familia que tiene como objetivo principal el desarrollo integral de sus médicos, deseo de superación, idea de liderazgo y espíritu altruista de competencia con el fin común de mejorar el servicio asistencial en salud.*

6.- *A todos aquellos que apoyaron en la realización de este estudio con especial mención a la Dra. Gaby Alvarado de Oncología, el Dr. Edgar Oviedo de Patología, el Dr. David Velázquez de Cirugía y la Dra. Tania Cerón de Medicina que sin ellos no se hubiera podido realizar este proyecto; les agradezco su ayuda.*

7.-*Al Dr. Heriberto Medina quien fue mi asesor de tesis, agradezco la idea, orientación y los buenos consejos para la realización de este proyecto.*

# INDICE

| TITULO   | PAGINA      |
|--|-------------|
| <b>AGRADECIMIENTOS</b>                                 | <b>-2-</b>  |
| <b>I.-MARCO TEORICO</b>                                | <b>-3-</b>  |
| <b>I.1.-INCIDENCIA</b>                                 | <b>-5-</b>  |
| <b>I.2 PRESENTACION CLINICA</b>                        | <b>-7-</b>  |
| <b>I.3 DIAGNOSTICO</b>                                 | <b>-8-</b>  |
| <b>I.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL</b>                     | <b>-8-</b>  |
| <b>I.5 MORFOLOGIA</b>                                  | <b>-9-</b>  |
| <b>I.6 PATOGENESIS MOLECULAR DEL GIST</b>              | <b>-12-</b> |
| <b>I.7 PROGRESION TUMORAL</b>                          | <b>-15-</b> |
| <b>I.8 PRONOSTICO CLINICO</b>                          | <b>-16-</b> |
| <b>I.9 MANEJO</b>                                      | <b>-24-</b> |
| <b>I.10 JUSTIFICACION CLINICA</b>                      | <b>-27-</b> |
| <b>II. MATERIAL Y METODOS</b>                          | <b>-28-</b> |
| <b>II.1 GENERALIDADES</b>                              | <b>-28-</b> |
| <b>II.2 HISTOPATOLOGIA</b>                             | <b>-30-</b> |
| <b>II.3 INMUNOHISTOQUIMICA</b>                         | <b>-31-</b> |
| <b>II.4 EVOLUCION CLINICA</b>                          | <b>-32-</b> |
| <b>II.5 INFORMACION CLINICA</b>                        | <b>-33-</b> |
| <b>II.6 ANALISIS ESTADISTICO</b>                       | <b>-33-</b> |
| <b>III. RESULTADOS</b>                                 | <b>-34-</b> |
| <b>III.1 CARACTERISTICAS CLINICAS</b>                  | <b>-34-</b> |
| <b>III.2 PRESENTACION CLINICA</b>                      | <b>-35-</b> |
| <b>III.3 SITIO TUMORAL</b>                             | <b>-37-</b> |
| <b>III.4 DIAGNOSTICO</b>                               | <b>-38-</b> |
| <b>III.5 ESTADO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</b> | <b>-39-</b> |
| <b>III.6 ESTADO QUIRURGICO</b>                         | <b>-40-</b> |
| <b>III.7 CARACTERISTICAS TUMORALES</b>                 | <b>-43-</b> |
| <b>III.8 ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD</b>            | <b>-47-</b> |

|   |             |
|---|-------------|
| <b>III.9 ANALISIS DE ASOCIACION</b>                   | <b>-48-</b> |
| <b>IV. DISCUSION</b>                                  | <b>-53-</b> |
| <b>IV.1 CARACTERISTICAS CLINICAS</b>                  | <b>-54-</b> |
| <b>IV.2 SITIO TUMORAL</b>                             | <b>-55-</b> |
| <b>IV.3 PRESENTACION CLINICA</b>                      | <b>-56-</b> |
| <b>IV.4 DIAGNOSTICO</b>                               | <b>-58-</b> |
| <b>IV.5 ESTADO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</b> | <b>-59-</b> |
| <b>IV.6 ESTADO QUIRURGICO</b>                         | <b>-62-</b> |
| <b>IV.7 CARACTERISTICAS TUMORALES</b>                 | <b>-65-</b> |
| <b>IV.8 ANALISIS DE ASOCIACION</b>                    | <b>-68-</b> |
| <b>V. CONCLUSIONES</b>                                | <b>-70-</b> |
| <b>VI. BIBLIOGRAFÍA</b>                               | <b>-74-</b> |

# **TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL**

## **I. MARCO TEORICO**

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son los tumores mesenquimales más comunes que se originan del tracto digestivo<sup>1</sup>. La mayoría de estos tumores han sido clasificados históricamente como tumores de músculo liso, tejido neural o derivados de otros tumores mesenquimales por lo que han recibido, varias denominaciones como: leiomioma, leiomiosarcoma, neurofibroma, schwannomas, etc. Mediante estudios relativamente recientes, mediante la expresión de los receptores de tirosin-cinasa (CD117) o también llamados KIT que las células intersticiales de Cajal (CIC) son las progenitoras de los GIST<sup>2,3</sup>.

### **I.1 INCIDENCIA**

La incidencia de los GIST en los Estados Unidos hasta 2007, ha sido estimada en 150 nuevos caso al año, pero estudios más recientes han revelado una incidencia hasta de 4,500 a 6,000 nuevos casos cada año<sup>4-6</sup>, sin embargo, la incidencia en México no se conoce con exactitud<sup>7</sup>.

En el estudio realizado por Thomas Tran<sup>8</sup> donde tomó de 1992 a 2000 1,458 casos de GIST el rango de edad ajustada cada año fue de 0.68/100,000 (95% IC 0.62-0.72). Existió un aumento en la incidencia de cada año de 0.63/100,000 (95% IC 0.58-0.70) durante 1992-1994 a 0.74/1000,000 (95% IC 0.68-0.81) durante 1998-2000.

En este estudio las edades fueron de 20 a 98 años con edad media de 62.9 años. El GIST se presentó de forma rara antes de los 50 años-, alrededor de 80% de los casos fue

diagnosticado en individuos mayores de 50 años. La incidencia de GIST fue aumentando de forma constante al aumentar la edad, de 0-06/1000,000 (95% IC 0.01-0.09) en 20-29 años a 2.29/100,000 (95% IC 1.99-2.62) en el grupo de 80 años y mas.

Entre los pacientes con GIST, el 54% fueron hombre y 46% fueron mujeres. La incidencia anual en hombre fue mayor (0.83/100,000; 95% IC 0.77-0.89) en comparación con las mujeres (0.57/100,000; 95% CI 0.53-0.62). Existen otros estudios que muestran que existe una predominancia del sexo masculino sobre el femenino<sup>9</sup>.

En el estudio de Tran et al<sup>8</sup> las personas de raza blanca comprendieron el 71% del total de los casos, la raza negra el 14%, y otra raza el 15%. La incidencia ajustada a la edad fue mayor en la raza negra (1.16/100,000; 95% IC 1.00-1.33), seguido de personas de otra raza (0.97/1000,000; 95% IC 0.84-1.12), y la más baja en blancos (0.60/100,000; 95% IC 0.56-0.63). La otra categoría de raza incluyó asiáticos, de las islas del pacífico, americanos nativos y nativos de Alaska.

Se analizaron las áreas geográficas de 12 diferentes regiones encontrando la zona de mayor incidencia en Hawai de 1.06/100,000(95% IC 0.84-1.32)

El estómago es la principal localización de estos tumores de un 39%<sup>9</sup> a un 84%<sup>10</sup>. En el estudio de Tran et al<sup>8</sup> se encontró que el 51% de los casos se presentaron en el estómago, el 36% en intestino delgado, el 7% en colon, el 5% en recto y 1% en el esófago.

El 75% ocurren en pacientes de alrededor de 50 años, siendo la edad media 58 años. GIST puede presentarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Aproximadamente 5% se originan en esófago, 50% en el estómago, 25% en intestino delgado, 10% en colon y recto. La mayoría de las lesiones colorectales se presentan en recto. Un pequeño número se encuentran en el apéndice, vesícula y páncreas. En aproximadamente 10% de los pacientes

GIST se origina fuera del aparato gastrointestinal en el mesenterio, epiplón, retroperitoneo o pelvis y son conocidos como GIST extra gastrointestinal <sup>6,11</sup>.

## **I.2 PRESENTACION CLINICA**

Se reportan tanto como 4500-6000 nuevos casos en EU cada año. Tienen igual predilección de sexo incluyendo edad pediátrica y pacientes adultos mayores. Los síntomas más comunes siendo masa abdominal, sangrado de tubo digestivo (STDA), anorexia y obstrucción intestinal<sup>12</sup>.

En el citado estudio<sup>9</sup> aproximadamente 40% presentaron dolor, 38% masa y 30% sangrado de tubo digestivo; raramente GIST duodenal puede llevar a ictericia obstructiva.

Los síntomas iniciales en los pacientes con GIST incluyen plenitud gástrica, borborigmos, y fatiga relacionada a anemia. Clínicamente los GIST tienen un comportamiento agresivo ya que metastatizan al hígado principalmente o tienen diseminación en abdomen. Los GIST dan metástasis a ganglios en un porcentaje menor al 1% o a órganos fuera de la cavidad abdominal, principalmente con al pulmón en casos avanzados.

En el estudio de Tren et al <sup>8</sup> el 53% de los casos de GIST al momento del diagnóstico se encontraba de forma localizada, el 19% de forma regional, el 23% presentación a distancia y 5% no se pudieron diagnosticar.

## **I.3 DIAGNOSTICO**

Muchos GIST son resecaos sin biopsia. Sin embargo se ha incrementado el uso de aspirado por aguja delgada (BAAD) y pequeñas biopsias realizadas por endoscopia. Mientras que el diagnostico de GIST se puede realizar con un alto índice de seguridad por

biopsia por aspiración con aguja delgada (BAAD), el análisis inmunohistoquímico del bloque de células es importante<sup>13</sup>.

Los GIST típicamente muestran conglomerados de células fusiformes uniformes que se separan fácilmente, no contienen muchas figuras mitóticas. El citoplasma de estas células es largo, delicado con extensiones citoplasmáticas y vasos sanguíneos prominentes con variable pleomorfismo, aunque éste es poco común.

#### **I.4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

El principal diagnóstico diferencial del GIST convencional incluye tumores derivados de músculo liso (leiomiomas y leiomiomas), schwannomas, pólipos inflamatorios fibrosos y fibromatosis desmoide<sup>14</sup>. Estudios de inmunohistoquímica son muy útiles en el diagnóstico diferencial, los tumores que derivan de músculo liso son positivos para SMA y desmina y son negativos para KIT<sup>15,16</sup>. Los schwannomas son positivos para la proteína S100 y son negativos para KIT<sup>17,18</sup>. Los pólipos inflamatorios fibrosos pueden ser positivos para CD34; sin embargo, son negativos para KIT y contienen células inflamatorias que incluyen eosinófilos. Existe controversia si la fibromatosis desmoide es positiva para KIT, aunque, los reportes de la inmunoreactividad KIT en tumores desmoides es muy resistente a la reclutación de antígenos, por lo que exhibe escasa inmunorreactividad. Por esta razón no se utiliza reclutamiento de antígenos en la inmunohistoquímica con KIT así como se ha encontrado a KIT negativo en todos los casos de fibromatosis.

Sin embargo, se debe tener cuidado en el uso de KIT ya que los melanomas, tumores germinales, angiosarcomas y algunos carcinomas ya que son positivos para KIT. Afortunadamente, estas lesiones pueden ser excluidas en base a sus características

morfológicas e inmunorreactividad para otros anticuerpos que no son reactivos para GIST<sup>6</sup>. Existen diversos diagnósticos diferenciales que se deben tomar en consideración antes de asumir que se trata de un tumor estromal. Algunos de los tumores que entran en el diagnóstico diferencial se muestran en una reciente revisión de la literatura <sup>19</sup>.

## **I.5 MORFOLOGIA**

Los GIST pueden ser identificados como lesiones incidentales encontrados en endoscopia rutinaria o en piezas resecadas que son removidas por otras razones (ej. Carcinoma gástrico). El tamaño de los GIST tiene un rango de menos de 10mm a lesiones mayores de 350mm. El tamaño medio es de 50mm.

Los GIST están usualmente centrados en la pared intestinal pero se pueden extender hacia la mucosa o tener configuración mixta con invasión a serosa y mucosa. Usualmente son uninodulares pero pueden presentarse como nódulos múltiples.

GIST son usualmente sólidos con mucho tejido pero pueden incluir degeneración quística central, hemorragia o necrosis. Pueden exhibir citomorfología con células especuladas, epitelioides o mixto siendo más común los últimos en estómago (Figura 1)<sup>6</sup>.

## **FIGURA 1**

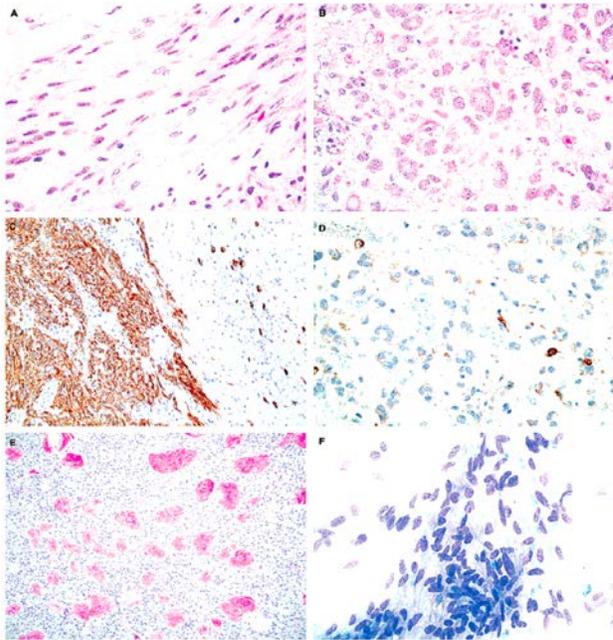


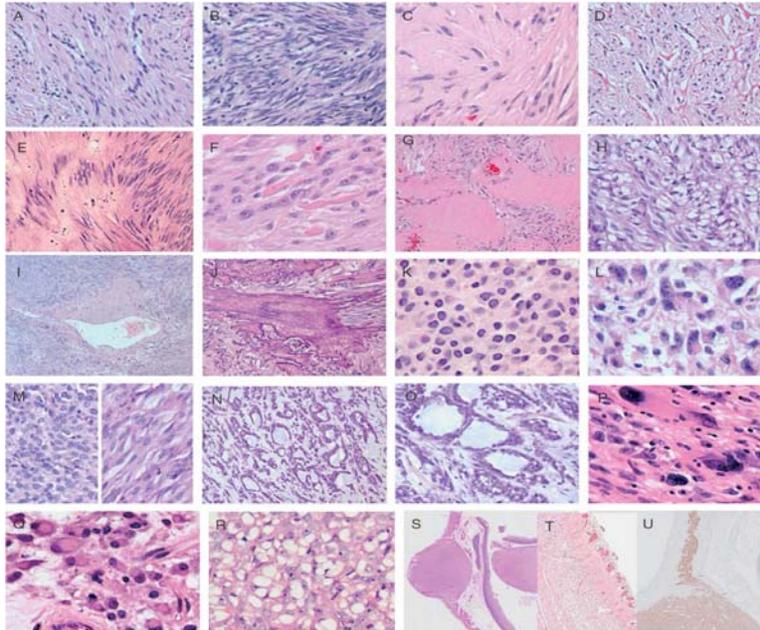
Figure 1. A. Spindle cell gastrointestinal stromal tumour (GIST) composed of proliferation of spindle-shaped cells with pale eosinophilic cytoplasm. This tumour harboured a *KIT* mutation. B. Epithelioid GIST with multinucleated cells and myxoid stroma. This tumour had a *PDGFRA* mutation. C. KIT positivity in a spindle cell GIST. Note the numerous KIT-positive mast cells adjacent to the tumour. D. Platelet derived growth factor receptor A mutant epithelioid GIST displaying only weak focal KIT immunoreactivity. Note the KIT-positive mast cells within the lesion. E. Spindle cell GIST displaying numerous large skeinoid fibres. F. Cytological preparation of GIST displaying spindle cells with fibrillary cytoplasm. Note the lack of pleomorphism and mitotic figures.

Histológicamente, muestran una variada diferenciación desde similitud con tejido muscular (leiomioma, leiomiosarcoma), a la variedad neural (schwanoma); están compuestos por células en huso en 70% de los casos, epitelioides, aunque con mayor celularidad que los leiomiomas. Las células en huso aparecen en un patrón intercalado y formando fascículos, mientras que las células epitelioides son poligonales, con núcleos centrales y abundante citoplasma y exhiben crecimiento laminar.

Otra característica notable en la histología es que los GIST tienen vacuolas paranucleares, con extensiva organización en palisada, imitando al paraganglioma, así como citomorfología en células con anillo de sello<sup>20</sup>. En las tinciones por inmunohistoquímica los tumores pueden ser clasificados dependiendo de la expresión e inmunorreactividad, por ejemplo, si muestran inmunorreactividad a actina y desmina se traduce diferenciación

muscular, al contrario, si el tumor es indiferenciado expresa una mayor inmunorreactividad a vimentina y CD34 (Figura 2) <sup>19</sup>.

## **FIGURA 2**



**FIGURE 1.** The morphologic spectrum of GISTs: A to C, cellularity usually varies from moderate (A) to marked (B), to low (C). D, E, The tumor cells are usually arranged in bundles or fascicles separated by a delicate fibrous septa (D), or a variably myxoid to collagenized stroma often with prominent nuclear palisading, and often with small nuclear vacuoles (E), particularly in small intestinal GIST. F, Characteristic hyaline eosinophilic cytoplasmic structures, skenoid fibers, are frequent in small intestinal GISTs, and are strongly associated with a favorable prognosis. The nuclei are generally uniform, tapered, or blunt ended, with delicate chromatin and inconspicuous nucleoli. The cytoplasm is pale eosinophilic and fibrillary and ranges from moderate to fairly scant. G to J, GISTs may show extensive hyalinization (G), marked vacuolization (H). I, Tumor cells are frequently in a perivascular location, but pseudovascular spaces formed entirely by tumor cells can also be seen. J, Dystrophic calcification is uncommon but can progress to heterotopic bone. K, L, GISTs may display a predominant epithelioid morphology (K), seen almost exclusively in gastric GISTs. Nuclei are usually uniform (K) but occasionally can show marked atypia (L). M to R, GISTs are frequently biphasic with both spindled and epithelioid differentiation (M), to the point of gland formation (N, O), which rarely can be very marked and mimic an adenocarcinoma or endothelial tumor. The latter can also be CD117 immunoreactive but do not pose a serious diagnostic challenge with GISTs. GISTs may rarely show marked nuclear pleomorphism (P), rhabdoid (Q), or signet ring morphology (R) secondary to extensive cytoplasmic vacuolation. S, T, U, Multiple GISTs may be seen in patients with germline mutations in *c-kit* or *PDGFR alpha* genes or in *NF-1* and are frequently associated with ICC hyperplasia which here is massive and occupies about the mid- of the muscularis mucosae. It is readily visible on hematoxylin and eosin. S, Overview of familial GIST; T, markedly thickened pale staining region where the myenteric plexus should be that represents marked hyperplasia of ICCs.

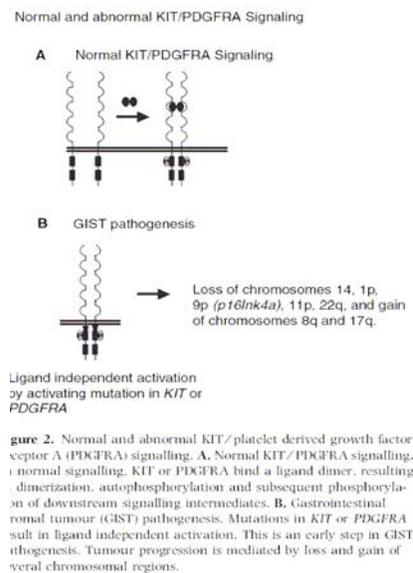
Aproximadamente el 95% de los GIST son positivos para KIT (CD117), 60% son positivos para CD34 y del 30% al 40% son positivos para actina de músculo liso (AML), 5% son positivos para la proteína S100 y del 1% al 2% son positivos para desmina de keratina <sup>22-25</sup>. Aproximadamente 5% de los GIST son negativos para KIT. Algunos de estos casos tienen citomorfología epiteloide y están localizados en estómago, epiplón o peritoneo y tienen mutaciones PDGFRA (por sus siglas en inglés Platelet-derived growth factor receptor-alpha

ó receptor alfa del factor de crecimiento derivados de plaquetas). El 20% de los KIT negativos presentan mutaciones de KIT<sup>26</sup>.

## I.6 PATOGENESIS MOLECULAR DEL GIST

Las mutaciones identificadas en KIT que oscilan entre el 85-90% no están relacionadas con el tamaño de la lesión. Estas mutaciones resultan en virtualmente todo el largo de las proteínas KIT que presentan activación ligando dependiente<sup>6</sup> (Figura 3).

### **FIGURA 3**



El receptor de tirosín-cinasa KIT, también se conoce como CD117 es un tipo de receptor tipo III de esta familia de cinasas que está involucrada en el desarrollo y mantenimiento de los eritrocitos, células cebadas, melanocitos, células madre e intersticiales de Cajal<sup>6,27</sup>.

KIT es una proteína transmembranal que posee un dominio extracelular para su unión al ligando y un dominio intracelular con función de cinasa. El ligando de KIT se conoce como factor de células madre (ó scattered factor por sus siglas en inglés: (SCF)<sup>28,29</sup>.

La pérdida de la función del gen KIT debido a una mutación germinal da como resultado anemia, pérdida de células cebadas, disqueratosis con distribución en “abrigo” por un defecto en la migración de los melanocitos en la piel, esterilidad por un bloqueo en la gametogénesis y anomalías gastrointestinales por pérdida de las células intersticiales de Cajal (CIC) <sup>27,30-34</sup>.

Las CIC actúan como un marcapaso que se interpone entre el sistema nervioso autónomo y la pared muscular del intestino y es responsable por la coordinación de la peristalsis. La positividad de KIT es generalmente, difusa y fuerte, con predominio citoplasmático, en membrana o paranuclear con distribución “moteada”. Aproximadamente el 5% de los GIST son negativos para KIT<sup>35,36</sup>. A pesar de que los tumores expresan KIT en GIST existe evidencia de que la expresión puede ser encontrada en tumores metastáticos, indicando que las mutaciones de KIT participan en una etapa tardía del desarrollo de estas neoplasias <sup>37</sup>. Por otra parte, Lin y cols. mostraron que las mutaciones de KIT se encuentran frecuentemente en pacientes con GIST grandes, comúnmente en hombres, más que en mujeres, pero la presencia de una mutación no ha sido predictiva en el pronóstico de los pacientes con GIST de gran tamaño<sup>38</sup>.

El gen KIT contiene 21 exones, el conglomerado de mutaciones se presentan solo en 4 exones que están distribuidos a lo largo del gen: en el exón 9 que codifica el dominio transmembrana extracelular, el exón 11 que codifica el dominio yuxta-membrana extracelular, el exón 13 que codifica para la primera porción del dominio de cinasa y el exón 17 que codifica el asa de activación de cinasa<sup>6</sup>. (Cuadro 1).

## **CUADRO 1**

**Table 1.** Clinicopathological correlates of mutation status in gastrointestinal stromal tumour patients

| Mutation type                                       | Approximate frequency | Histological type                             | Anatomical site | <i>In vitro</i> susceptibility to imatinib | Response to Imatinib <i>in vivo</i>      |
|---|-----------------------|---|-----------------|--|--|
| <i>KIT</i> mutation                                 | 80–85%                | Predominately spindle cell                    |                 |  |  |
| Exon 9  | 10%                   |   | Small bowel     | Yes  | Intermediate                             |
| Exon 11   | 60–70%                |   |                 | Yes  | Excellent                                |
| Exon 13   | 1%                    |   |                 | Yes  | Some responses*                          |
| Exon 17   | 1%                    |   |                 | Yes  | Some responses*                          |
| <i>PDGFRA</i> mutation                              | 5–10%                 | Epithelioid and mixed spindle and epithelioid | Stomach         |  |  |
| Exon 12   | 1%                    |   |                 | Yes  | Some responses*                          |
| Exon 14   | <1%                   |   |                 | Yes  | Unknown                                  |
| Exon 18   | 6%                    |   |                 | Mixed†<br>unkown/responsive                | D842V not responsive;<br>other mutations |
| Wild-type (no <i>KIT</i> or <i>PDGFRA</i> mutation) | 10%                   | Predominately spindle cell                    |                 | No   | Poor                                     |

\*Although there have been responses, there are very few patients that have been tested.

†Most isoforms with a substitution involving codon D842 (the most common mutation in exon 18) are resistant. However, other mutations in exon 18 are sensitive to imatinib.

El consenso de varios estudios es que la mutación en el exón 11 es la más común involucrando del 60 al 70% de los GIST. Las mutaciones en el exón 11 son heterogéneas y en diferentes regiones. Existen algunas deleciones e inserciones localizadas en el extremo 5' terminal de cualquier exón 11. Mutaciones puntuales y duplicaciones en el 3' terminal.

El exón 9 es el segundo más común en 10% de los casos; todas menos una de las mutaciones encontradas son idénticas, una inserción de 6 nucleótidos que resulta en la duplicación de alanina en la posición 501 y tirosina en la posición 502 de la proteína traducida a partir de este gen.

Aproximadamente 95% de las mutaciones en el exón 9 son identificadas en los GIST del intestino delgado.

Las mutaciones en el exón 13 ocurren en aproximadamente el 1% de los GIST.

Aproximadamente 5% de los GIST tienen mutaciones en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Este mismo es miembro de la misma familia del receptor KIT, y estructuralmente muy similar. Las mutaciones encontradas involucran a los exones 12, 14 y 18, los cuales son homólogos al exón 11 del KIT (el primero, que codifica para la región yuxtamembrana), y a los exones 13 y 17.

La sustitución de valina por ácido aspártico en el aminoácido 842 es la mutación mas común, constituyendo el 62.6% de todas las mutaciones del PDGFRA, resultando en una activación constitutiva de la cinasa siendo ligando independiente.

Existen aproximadamente 5-10% de GIST que son negativos tanto para KIT como para PDGFRA<sup>6, 39-41</sup>.

## **I.7 PROGRESION TUMORAL**

La activación de KIT y PDGFRA es el paso mas temprano en la patogénesis del GIST, los cambios secundarios involucran la progresión tumoral<sup>6</sup>. Los GIST tienden a tener cariotipos relativamente simples. La pérdida del cromosoma 14 seguido por la pérdida de los cromosomas 22q, 1p, 9p ó 11p son los hallazgos citogenéticos más comunes<sup>42</sup>.

La pérdida de 9p está asociada con un comportamiento más agresivo/maligno y correlaciona con la pérdida de p16<sup>Ink4a</sup> que es gen supresor de tumores. Las alteraciones en las regiones cromosómicas 5p y 20q están asociadas con una mayor agresividad y metástasis, mientras que las alteraciones en 8q y 17q se asocian con un comportamiento metastático<sup>5,6,26,43,44</sup>.

## **I.8 PRONOSTICO CLINICO**

De los GIST resecados por medio de cirugía, aproximadamente la mitad recurren o metastatizan. La recurrencia local (intraperitoneal) y la metástasis en hígado son los sitios más frecuentes de recaída, cuando están presentes, tienen un pronóstico reservado, especialmente cuando ocurren en un periodo de tiempo corto después del diagnóstico. En cambio, los tumores descubiertos incidentalmente, de tamaño pequeño normalmente tienen un curso más benigno; aunque el pronóstico global de estas neoplasias es difícil de predecir. El pronóstico es variable; los rangos de supervivencia varían desde 28%<sup>45</sup> a 84%<sup>46,47</sup> a cinco años.

En el estudio de Tran y cols.<sup>8</sup> 1,458 pacientes con diagnóstico de GIST fueron seguidos desde la fecha del diagnóstico hasta su muerte o la fecha de corte que fue en diciembre del 2000. El tiempo de supervivencia media para los pacientes con GIST fue de 2.97 años. El porcentaje de supervivencia relativa a un año fue de 80%, mientras que a 5 años el porcentaje de supervivencia relativa fue de 45%. No hubo diferencia en la supervivencia según el género. Para los hombres, el porcentaje de supervivencia de 1 y 5 años fue de 78% y 41% respectivamente. Para mujeres el porcentaje para 1 y 5 años fue de 81% y 50% respectivamente. Los pacientes de raza negra tuvieron porcentajes de supervivencia más bajos.

Como era esperado hubo una significativa diferencia en la supervivencia relacionado con el estadiaje. Pacientes que presentaron lesión tumoral localizada tuvieron porcentaje de supervivencia relativa a 1 año de 94% y a 5 años de 64%. Los pacientes con estadio tumoral a distancia tuvieron porcentaje supervivencia relativo a 1 año de 51% y a 5 años del 13%.

En el análisis de regresión Cox la edad, raza, el estadiaje del cáncer y la terapia fueron predictores independientes de mortalidad. Los riesgos de mortalidad a 1 y 5 años en los

pacientes entre 45 y 65 años se incremento por cuatro veces a 1 año y a 2 veces a 5 años, comparado con aquellos pacientes menores de 40 años. Los pacientes mayores de 65 años, comparados con aquellos pacientes menores de 40 años, tuvieron riesgo de mortalidad a 1 año de 8 veces más y a 5 años de 3 veces más. Los pacientes de raza negra presentaron 1.34 veces mayor riesgo de mortalidad a 1 y 5 años en comparación con los pacientes de raza blanca. La enfermedad local y regional tuvo mucho menor riesgo relativo de muerte comparado con enfermedad a distancia. La intervención local, la resección parcial del órgano y la resección total estuvieron asociadas con menor riesgo de mortalidad que con los que no se realizó intervención ( $p=0.0001$ ). A los pacientes que se les realizó radioterapia tuvieron significativamente mayor riesgo de mortalidad a 5 años en comparación con los pacientes a los que no se hizo intervención.

El estadiaje tumoral es altamente predictivo de la supervivencia, con las lesiones que se presentan con diseminación intra-abdominal o metástasis hepática demostrando una disminución en la supervivencia general<sup>9</sup>.

Varios estudios han mostrado que los GIST gástricos tienen mejor pronóstico que los que se presentan en intestino delgado de tamaños similares<sup>48</sup>. En su serie de 1004 pacientes con GIST este autor demostró que los pacientes con tumores esofágicos tienen una mejor supervivencia y los de peor pronóstico son los de intestino delgado sin embargo en otro estudio se demostró que eso no es del todo certero<sup>49</sup>.

En general los factores pronósticos más importantes son el tamaño y el número de figuras mitóticas. Sin embargo el índice mitótico bajo y un tamaño pequeño no garantiza absolutamente un curso clínico benigno. GIST pequeños con bajo índice mitótico se conoce que pueden presentar metástasis.

Tananiguchi y cols<sup>50</sup> encontraron mutación en el gen KIT (exón 11) en 57% de su grupo con más posibilidad de recurrencia (p=0.0006) o muerte (p=0.0001) comparado con los que no tienen la mutación

Las guías del NIH (National Institutes of Health) del 2001<sup>51</sup> y Fletcher<sup>22</sup>, de los EEUU recomiendan clasificar a los GIST en categorías de diferente riesgo (muy bajo, bajo, intermedio y alto) basados en el tamaño del tumor, cuenta del número de mitosis, dejando en un plano inferior el sitio anatómico y enfatizando que ninguna lesión puede ser clasificada como benigna.

Mientras que esta conducta representa la mayoría en el consenso del NIH, existe una minoría que sugieren etiquetar a algunos tumores como benignos, mientras que otros creen que los criterios deben ser diferentes en base al sitio anatómico.

Algunos factores pronósticos han sido propuestos, incluyendo localización tamaño, necrosis, actividad de mitosis, atipia nuclear, invasión a la mucosa y celularidad, pero de éstos el índice mitótico y el tamaño tumoral son los más útiles como factores independientes asociados con mayor supervivencia<sup>22,53</sup>; un índice mitótico > 5 mitosis por campo (50X campos de alto poder) caracteriza a los GIST con un comportamiento benigno<sup>53</sup>.

Contando 50 HPF (0.2 mm<sup>2</sup> en un microscopio con lentes de campo amplio) en el área de mayor celularidad es el número mínimo de HPF necesario para general un índice acertado de proliferación. Un número reducido de estudios han mostrado que los tumores con > 10% de núcleos positivos para Ki67 tienen mayor posibilidad de metástasis y mortalidad; pero por otro lado otros estudios sugieren que MIB1 no es superior a la cuenta mitótica como un factor pronóstico<sup>54-56</sup>.

El predictor más importante de la conducta tumoral de manera práctica es el tamaño del tumor, medido en el diámetro máximo en milímetros. En el estómago, los tumores menores a 50 mm con un índice mitótico bajo, típicamente se comportan de manera menos agresiva. Inclusive los GIST que miden entre 50 a 100 mm, si están localizados en el estómago, normalmente tiene buen pronóstico mientras el índice mitótico sea bajo. Los GIST fuera de esta localización mayores a >100 mm tienen a comportarse de forma más agresiva<sup>6</sup>.

En contraste, la mayoría de los GIST <20 mm tienen actividad mitótica escasa y son generalmente benignas, sin importar el sitio. En el intestino delgado, los tumores > 50 mm típicamente se comportan de manera agresiva, no importando el índice mitótico, e inclusive los tumores que miden entre 20 a 50 mm confieren un pronóstico reservado. En general, un tumor del intestino delgado requiere ajuste para la consideración del tamaño del tumor ya que el límite superior para considerarse maligno debe ser considerado entre 10-20 mm menor que en otros sitios anatómicos. Los GIST que ocurren en el colon y esófago son raros por lo que la especificidad y pronóstico referente a estas presentaciones es indeterminado. Los GIST extraintestinales tienden a ser agresivos y probablemente similares a los de intestino delgado, a diferencia del estómago o colon; nuevamente el índice mitótico, celularidad y necrosis han sido sugeridos como factores predictivos de estas lesiones, pero están basados en pocos casos y determinar factores pronósticos independientes es difícil en este escenario.

La invasión a la mucosa, caracterizada por infiltración difusa de células neoplásicas entre los elementos glandulares, es poco común pero ha sido asociado con un pronóstico adverso

Un estudio reciente largo de GIST gástrico demostró asociación estadística entre ulceración de la mucosa y enfermedad progresiva siendo que en este estudio el único factor que retuvo significancia en el análisis multivariado fue el tamaño tumoral<sup>49</sup>.

Otros factores que han sido evaluados son índice proliferativo Ki67 y una mayor actividad de la telomerasa. Mientras que el aumento del índice ki67 >10% se ha asociado con peor pronóstico otros estudios no han podido apoyar estos resultados. Por otra parte, la actividad de telomerasa ha sido identificada solo en lesiones clínicamente agresivas<sup>58</sup>.

Otros estudios como el de Chiappa y cols.<sup>59</sup> en donde se analizaron 61 pacientes en quienes se realizó intervención quirúrgica para manejo de GIST, en donde en el 90% se realizó resección completa de enfermedad de manera macroscópica. El análisis estadístico de esta serie reveló que la resección R0 estaba asociada fuertemente con mejor supervivencia general ( $p < 0.0001$ ) así como una cuenta mitótica alta de más de 10 mitosis /por 50 HPF como variable significativa de peor pronóstico para supervivencia general. (<10 mitosis/por 50 HPF 95% supervivencia a 5 años vs >10 mitosis/por 50HPF 74% supervivencia a 5 años  $p = 0.013$ ). En el análisis multivariado solo la cuenta mitótica permaneció como factor pronóstico negativo variable para la supervivencia ( $p = 0.029$ ).

En los pacientes con resección completa hubo 8 recurrencias con tiempo promedio de 21+-10 meses. El análisis estadístico reveló que la cuenta mitótica >10 mitosis por 50 HPF, necrosis intramural y tamaño tumoral >10cm que correlacionaba con tiempo libre de enfermedad ( $p = 0.006$ ,  $0.002$  y  $0.02$  respectivamente), con necrosis tumoral y alta cuenta mitótica como variables independientes afectando pronóstico en el análisis multivariado subsecuente.

Ting-Jung y cols<sup>60</sup> analizaron a una cohorte de 100 pacientes con GIST de intestino delgado; 85% de los pacientes tuvieron resección completa, 52% presentaron recurrencia

(metástasis hepática). Usando análisis multivariado, se encontró que la alta celularidad, cuenta mitótica >5/50 HPF e índice Ki67 >10% fueron 3 factores independientes que estuvieron inversamente asociados con tiempo libre de enfermedad. Sin embargo la ausencia de perforación tumoral, cuenta mitótica <5/50 HPF, tumor con poca celularidad fueron factores predictores a largo plazo para la supervivencia general.

Miettinen y cols<sup>49</sup> publicaron un estudio grande de GIST gástricos en el cual notaron que la apariencia histológica (esclerosis o empalizada/vacuolada) tienen mejor pronóstico. El estadio es de utilidad en la presencia de lesiones metastásicas como un factor de pobre pronóstico. Invasión a la mucosa, donde el tumor tiene un patrón sugestivo de linfoma entre glándulas nativas, aparece en GIST malignos<sup>15</sup>. Varios estudios han sugerido que la expresión de proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular como c-myc<sup>55</sup>, Bcl-2<sup>1</sup>, Ki-67 y p53<sup>61</sup> pueden ser útiles en predecir la conducta malignidad. Feakins<sup>62</sup> comparó la expresión de p53 y Bcl-2 en GIST con el sitio anatómico, grado de riesgo, características patológicas y resultado clínico en 105 pacientes encontrando p53 positivo en 28% y Bcl-2 positivo en 77%. Los tumores gástricos con menor prevalencia (20%), intestinal (40-50%); Bcl-2 positivo (20%) rectales, (80%) gástrico e (90%) intestinal. La positividad de p53 estaba asociada con tumor mayor de 50mm, célula epitelioides, atipia nuclear, invasión mucosa, y cuenta mitótica >5/50 HPF. En el análisis estadístico p53 positivo resultó asociado a un pobre desenlace clínico y en el análisis multivariado como pronóstico independiente en caso de los gástricos. Qiang Wang<sup>58</sup> analizó la intensidad de la actividad de la telomerasa, apoptosis, expresión de p53 y Bcl-2 encontrando que la intensidad de la actividad de la telomerasa estaba correlacionada con el grado de malignidad (maligno 85%, potencialmente maligno 22.8%, benigno 0%); con la expresión de p53 y Bcl-2, negativamente correlacionada con la apoptosis.

Wong y cols.<sup>63</sup> identificaron 108 pacientes con diagnóstico de GIST a quienes se realizó resección tumoral con intento curativo. El periodo de seguimiento medio fue de 43 meses. La supervivencia general a 5 años fue de 42%, la supervivencia a 5 años específica de la enfermedad para GIST fue de 76.5%. En el análisis univariado las variables que mostraron relación significativa con el peor pronóstico fueron la presencia de necrosis, tamaño  $\geq 50$ mm, ausencia de infiltrado linfocitario intratumoral, cuenta mitótica de  $\geq 5/50$ HPF; Ki67 LI  $\geq 5\%$ , e inmunoreactividad a p53. En el análisis multivariado demostró que la cuenta mitótica  $\geq 5/50$ HPF y Ki67 Li  $\geq 5\%$  fueron consistentes predictores de mal pronóstico. La positividad basada en intensidad para p53, Bcl-1 y ciclina D1 no presentaron diferencia estadística en el análisis multivariado.

La evaluación de las diversas mutaciones de KIT es necesaria para el pronóstico; en el estudio de Taniguchi y cols.<sup>50</sup> la presencia de una mutación en KIT en el exón 11 fue un factor pronóstico negativo, con una supervivencia a 5 años del 86% en pacientes sin mutaciones y 49% de supervivencia en pacientes con esta mutación ( $P = 0.0001$ )<sup>42</sup>.

Sin embargo, otro estudio identificó las mutaciones en el exón 9, siendo frecuentes en tumores que actúan de forma más agresiva. No existe aclaración en estos artículos que alguno de estos pacientes haya sido tratado con imatinib<sup>44</sup>.

El estudio de Loughrey y cols.<sup>43</sup> evaluó 120 tumores positivos para KIT, para analizar mutaciones en los exones 9, 11, 13 y 17 del gen. Setenta y ocho por ciento de los tumores tuvieron mutaciones presentes (67% en el exón 11, 11% en el exón 9, y ninguna en los exones 13 y 17). Mientras que la mayoría de las mutaciones en el exón 11 fueron el sitio más común de las mutaciones en el extremo 5' terminal se identificaron un área de variabilidad con duplicaciones internas tipo tándem en el extremo 3' en 7% de los casos,

éstos tienden a ser de origen gástrico y tuvieron buen pronóstico. Sin embargo, el artículo no aclara si la asociación con la mutación con pronóstico es independiente del tamaño tumoral o índice mitótico. Las mutaciones del exón 9 son relativamente poco comunes en GIST, pero se sugiere que estos tumores son intestinales en localización y tienen de manera general una conducta agresiva. En contraste, Shunji <sup>40</sup> encontró que el pronóstico de los GIST con mutaciones yuxta-membranales en el exón 11 fueron idénticas a los casos con mutaciones extracelulares en el exón 9, aunque solo siete casos fueron identificados con mutaciones en el exón 9. La mutación precisa dentro del exón, ha sugerido ser un factor pronóstico <sup>64</sup>. Hasta ahora, los efectos de las mutaciones en el pronóstico es objeto de investigación y el efecto global todavía no está dilucidado<sup>39</sup>.

## **I.9 MANEJO**

Las modalidades utilizadas para llegar al diagnóstico incluyen series baritadas de doble contraste y tomografía axial computada (TAC). El ultrasonido endoscópico (USE) es muy útil también, la presencia de masas hipocóicas continuas con la muscular propia es un signo diagnóstico. Una lesión mayor a 4 cm en tamaño que no es homogénea con bordes irregulares es sugestiva de un GIST maligno<sup>65</sup>.

Se puede intentar obtener material para análisis histológico mediante la realización de biopsia en la submucosa, así como se puede intentar hacer una biopsia percutánea por aspiración con aguja fina, pero que se reserva su uso por el riesgo de diseminación en el trayecto de salida de la aguja, siendo controversial su uso. Algunas características sugestivas de GIST radiológicamente y por medio de laparotomía incluyen una masa grande en ausencia de linfadenopatía con o sin metástasis a hígado. Cirugía, hasta ahora es la modalidad de elección para el tratamiento con laparotomía para realizar resección completa en bloque del tumor, que incluye la extirpación de órganos adyacentes si se requiere<sup>7, 66,67</sup>. A pesar de la resección completa y del éxito de la cirugía, la mayoría de los GIST recurren<sup>68</sup> encontrando solo al 10% de los pacientes libres de enfermedad después de un seguimiento a largo plazo<sup>51</sup>. De Mateo y colaboradores describieron un 40% de recurrencia a dos años, en estos pacientes el sitio mas frecuente involucrado fue el hígado aproximadamente en 2 tercios y en la mitad fue el único sitio de recurrencia<sup>15</sup>, sin embargo, la recurrencia puede ser local o peritoneal. La mayoría de las recurrencias ocurren durante los primeros 2 años, sin embargo en tumores que son de bajo grado, la recurrencia puede ser diferida hasta 10 años<sup>21</sup>. El manejo de las recurrencias puede ser problemático, en pacientes de alto riesgo, se puede repetir la resección curativa aunque esto se puede intentar no se traduce en beneficio en supervivencia, comparado con los que solo van a cirugía paliativa<sup>70</sup>. Sin embargo, Karusis y colaboradores<sup>69</sup> evaluaron el rol de la metastasectomía intraabdominal en 17 pacientes con GIST diseminado y encontraron una tendencia hacia la mejoría de supervivencia en aquellos en los que se pudo resear las metástasis completamente, válida en grado I y II únicamente. También se observó que un periodo libre de enfermedad mayor a 12 meses después de la resección es un determinante importante de supervivencia. La misma información es aplicable a pacientes que tienen metástasis

hepáticas, pero la supervivencia es mejor en los pacientes en los que se pudo realizar la resección completa; por lo tanto, en los pacientes con enfermedad recurrente, cirugía agresiva debe ser considerada, especialmente si el tumor original es de bajo grado y el paciente ha tenido un periodo largo libre de enfermedad. La enfermedad metastásica es común en estos pacientes hasta 385 meses después de realizada la primera cirugía <sup>46</sup>. Existen reportes aislados del desarrollo de metástasis hepáticas (en ausencia de recurrencia local) hasta 17 años después de la resección completa de un GIST, apoyando la teoría de que estos pacientes deben tener seguimiento a largo plazo<sup>68</sup>.

Al parecer, debido a las tasas altas de recurrencia, la resección quirúrgica puede ser insuficiente o inadecuada para estos pacientes y que se necesita una forma de terapia adyuvante. En cambio, los estudios realizados con quimioterapia o radiación para el tratamiento de GIST son escasos. El uso de radiación está limitado por la toxicidad de tejidos adyacentes, en contraste, el antineoplásico más utilizado es la adriamicina para estos casos, pero las respuestas son bajas y no sostenidas<sup>70</sup>. El único agente de quimioterapia prometedor en GIST avanzado es el inhibidor de protein-cinasa: Imatinib (Gleevec®). Las cinasas están compuestas de dos subfamilias: serin-treoninas y protein-tirosinas, y están sobreexpresadas en muchos tumores siendo blancos atractivos para la inhibición farmacológicas<sup>71</sup>.

Las protein-cinasas son enzimas que transfieren un grupo fosfato de adenosin-trifosfato (ATP) a regiones aminoácidos específicas en proteínas que actúan como sustrato. El proceso de fosforilación juega un papel importante en el crecimiento y muerte celular. El imatinib por ejemplo, es una molécula que contiene múltiples anillos y un derivado de 2-fenilaminopirimidina. Se une al sitio de unión del ATP de la protein-cinasas, por lo tanto

inhibiendo que KIT transfiera los grupos fosfato del ATP a los residuos de tirosina, interrumpiendo la cascada de señalización mediada por KIT. Esto cambia el balance al reducir la proliferación celular y aumentar la apoptosis<sup>72,80</sup>.

Inicialmente se utilizó en el tratamiento de leucemia crónica mieloide (LMC) pero los GIST son blancos potenciales para imatinib porque más del 90% de estos tumores presentan la mutación en el proto-oncogen KIT, que es inhibido por este fármaco<sup>71</sup>. El primer paciente tratado con esta droga tuvo enfermedad metastásica y sostuvo respuesta con 400 mg de imatinib vía oral con supervivencia de 22 meses después del inicio del tratamiento. La organización europea de investigación y tratamiento el cáncer llevó a cabo un estudio fase 1 en 36 pacientes con GIST<sup>73</sup>. Los resultados fueron impresionantes porque la inhibición del crecimiento tumoral fue observada en todos los pacientes con excepción de 4, con 53% aproximadamente de la población con respuesta parcial (definida como una reducción mayor al 50% del tamaño tumoral) y 17% por lo menos, tuvieron un 20% de regresión. Demetri y cols. Validaron posteriormente estos resultados en un estudio grande y multicéntrico en 147 pacientes. Tabla 1<sup>74,75</sup>.

## **TABLA 1**

**Table 2** Results of treatment with imatinib in patients with advanced GIST

| Trial   | Sample size | Daily dose (mg) | Response   | Follow up (months) |
|---|-------------|-----------------|--|--------------------|
| Van Oosterom <i>et al.</i> (2001) <sup>60</sup> | 36          | 400–1000        | 70% some/partial response<br>11% stable<br>11% progressed          | 9–13               |
| Demetri <i>et al.</i> (2002) <sup>61</sup>      | 147         | 400 or 600      | 54% partial response<br>28% stable<br>14% progressed               | 9                  |
| Scaife <i>et al.</i> (2003) <sup>62</sup>       | 126         | 400–800         | 4% disease free<br>35% regression<br>37% stable<br>20% progression | 2–16               |

GIST, gastrointestinal stromal tumor.  
Adapted from Connolly *et al.*<sup>14</sup>

En ambos estudios los pacientes tuvieron enfermedad irresecable y metastásica. En el estudio de Demetri, la mediana de tiempo para una respuesta objetiva fue de 13 semanas y la supervivencia a un año para todos los pacientes fue del 88%. Existen en la actualidad estudios fase III, pero la Food and Drug Administration (FDA), aprobó en 2002 imatinib para el tratamiento de GIST.

## **I.10 JUSTIFICACIÓN CLINICA**

Por lo anterior y dada la relevancia citada previamente sobre la determinación factores de este proyecto tuvo el objetivo general de establecer la proporción de pacientes de nuestro hospital que presentan lesiones tumorales con diagnóstico de GIST. Las características generales de sexo, edad, con enfermedades oncológicas y genéticas. Las características clínicas en cuanto a la sintomatología más frecuente, la localización primaria de la lesión a lo largo del tracto digestivo; o enfermedad avanzada; el método diagnóstico más utilizado. Establecer las características de la intervención quirúrgica al momento del diagnóstico y la extensión de la resección. Establecer las características anatomopatológicas y de inmunohistoquímica con la expresión del KIT y otros marcadores como S-100, BCL-2, P53 así como la clasificación de acuerdo con el grado pronóstico.

Analizar los factores pronósticos de los pacientes con diagnóstico de GIST con el objeto de determinar si existe una clara asociación pronóstica de la expresión de estos marcadores con la supervivencia libre de enfermedad o recurrencia. La utilidad de estos marcadores en los GIST no sólo sería pronóstica sino en un futuro daría la posibilidad de proponer una terapia más dirigida coadyuvante con por ejemplo inhibidores de estas tirosin-cinasas para el tratamiento postoperatorio de estos pacientes, teniendo un indudable impacto en la supervivencia.



## **II. MATERIAL Y METODOS**

Cuarenta y seis casos con diagnóstico de GIST desde 1989 a Julio del 2007 fueron recopilados de los archivos del Departamento de patología y Cirugía General del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Los casos de leiomiomatosis, hiperplasia de músculo liso, schwannomas y rabdomiosarcomas no fueron incluidos.

### **II.1 GENERALIDADES**

Se registró la edad del paciente al momento del diagnóstico dividiéndolos en pacientes menos de 50 años (<50 años) y mayores de 50 años (>50 años); el sexo como masculino (M) y femenino (F). Se obtuvieron los antecedentes médicos de cada paciente incluyendo enfermedades crónico-degenerativas, oncológicos y genéticos; se decidieron como pacientes con comorbilidades presentes o ausentes y los relacionados con padecimientos oncológicos y el registro de 1 paciente con neurofibromatosis-1.

La fecha de diagnóstico fue reportada en mes y año en que se obtuviera la información. Los síntomas presentes en cada pacientes se dividió con el signo o síntomas principal que hizo al paciente buscar atención médica, ya que la mayoría de los pacientes presentaban dos o más síntomas relacionados dividiéndolas en: 1.-Asintomático, 2.- STDA, 3.-Dolor abdominal, 4.- Pérdida de peso que fuera de más 20 kilos en 2 meses, 5.-Otros que incluía ictericia, coluria, síntomas de bajo gasto, etc. y 6.-Masa palpable.

Se tomó en cuenta al igual el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (expresado en meses) dividiéndolo en menos de 12 meses (<12meses) y más de 12 meses (>12meses).

La localización exacta del tumor fue reportada como el sitio anatómico del mismo en porcentaje y en el caso del estómago por ser el más frecuente reportado se dividió en porcentajes la zona del estómago en que se encontró; lo mismo se realizó en el duodeno y en el intestino delgado. La presencia de diseminación tumoral fue clínicamente determinada cual el paciente ingresó al instituto, especificando la(s) zonas donde se encontró tomando en cuenta si había recibido tratamiento previo ya sea como quimioterapia o imatinib.

Los cirujanos de nuestro instituto comparten la filosofía que enfatiza la resección completa del tumor. La resección completa es considerada como la extracción completa de toda la enfermedad. Para el análisis de resultados dividimos los procedimientos en 3 grupos: 1. Resección total cuando hubo extracción completa del tumor con bordes microscópicamente libres, 2. Resección parcial cuando no se pudo realizar la extracción del tumor o bordes microscópicamente tomados, 3. Resección de metástasis la cual tuvimos en 2 pacientes. En nuestro estudio reportamos los procedimientos quirúrgicos de los 46 pacientes incluidos incluyendo los procedimientos de citoreducción en caso de ser necesario.

## **II.2 HISTOPATOLOGIA**

Los especímenes tumorales fueron fijados en formalina a 10% después de la revisión inicial y cubiertos en bloques de parafina. Las secciones histológicas con tinción de Eosina y hematoxilina así como tinción tricromo de Masson fueron evaluados en todos los casos. El número de laminillas estudiadas de cada paciente variaron entre 2 y 6 laminillas (Media – 4 laminillas).

El diagnóstico histológico de todos los tumores fue analizado de forma independiente por el Departamento de Patología del INCMNSZ .

Los tumores fueron clasificados como Benigno, Limítrofe o Maligno, basado en 1 parámetro tumoral y 1 histológico, según la clasificación de Rosai et al <sup>76</sup>.

En el estudio presente, la cuenta mitótica fue el parámetro histológico las mitosis fueron contadas en 1 grupo de 10HPF tomando el cuanta el número de mitosis encontrada en la misma; definiendo 2 grupo de bajo rango de mitosis (<1/10HPF) y alto rango de mitosis (>1/10HPF) El otro parámetro fue el tamaño tumoral, el cual se determinó con el diámetro mas largo en cualquier dimensión del tumor primario y fue estratificado como <5cm ó >5cm. Los márgenes de los especímenes resecados fueron estudiados para determinar evidencia de enfermedad macroscópica. (Tabla 2)

**TABLA 2**

|                         |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|
| <b><i>Benigno</i></b>   | Tamaño de <5cm y mitosis <1/10HPF   |
| <b><i>Limítrofe</i></b> | Tamaño >5cm y mitosis <1/10HPF      |
| <b><i>Maligno</i></b>   | Cualquier tamaño y mitosis >1/10HPF |

Rosai et al <sup>76</sup>

Dos parámetros establecidos en este estudio fue la presencia de necrosis e invasión en el estudio histológico de las muestras aunque estas se marcaron para poder analizarlas como factores asociados a malignidad.

## II.3 INMUNOHISTOQUIMICA

Una laminilla representativa con mayor grado de área tumoral fue seccionada. El bloque de parafina de los tejidos fijados con formalina fue extraído y se realizaron secciones con cortes de 5 Mcm de grosor, la cera fue removida y la muestra rehidratada con alcohol graduado. Se realizó tinción con anticuerpo monoclonal p53 (M7001; Dako, Glostrup, Denmark) (dilución 1:100), anticuerpo monoclonal Bcl-2 (M0887; Dako) (dilución 1:100), anticuerpo policlonal CD117 (KIT) (sc-168; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz)(dilución 1:400), anticuerpo monoclonal S-100 (Novocastra Labs) (dilución 1:100).

Método estandarizado con peroxidasa-biotin-streptavidina con incubación de noche y extracción del antígeno por microondas. Los controles positivos comprometían un conocido p53+ de cáncer de mama, linfoma no-Hodgkin Bcl-2+ para Bcl-2 y macrófagos internos y células cebadas y un GIST CD117+ para CD117.

Para cada tumor se realizó un score para la extensión de expresión de p53 obtenido el número de núcleos neoplásicos con tinción entre el número de núcleos neoplásicos y se expresó la expresión en porcentaje. La intensidad fue graduada como 0 sin tinción, 1 con tinción visible solo con magnificación de x100; 3 con tinción visible a magnificación de x25. Un score de >10% con una máxima intensidad de por lo menos 2 fue considerada como p53+ <sup>62</sup>.

El score de Bcl-2 fue obtenido y graduado por intensidad usando el método de p53. La tinción citoplasmática y membranosa pero no nuclear fue tomada en cuenta. La tinción de <=5% de las células con máxima de intensidad de 2 se determinó como Bcl-2 + <sup>62</sup>.

## **II.4 EVOLUCION CLINICA**

En nuestro estudio registramos a los pacientes que presentaron recurrencia o progresión de la enfermedad reportando el tiempo en meses transcurrido desde el momento transcurrido del diagnóstico a la fecha de diagnóstico de la progresión o recurrencia así como la localización del mismo y si se inició tratamiento con imatinib.

Se documentó en cada uno de los pacientes el estado actual determinado por las fechas de las últimas consultas realizadas en el instituto dividiéndolo de la siguiente manera: 1.-Vivo sin enfermedad (VSE), 2.-Vivo con enfermedad (VCE), 3.-Muerto sin enfermedad (MSE), 4.- Muerto con enfermedad (MCE), 5.- Muerto sin conocer la causa (M) 6.- Desconocido (D).

## **II.5 INFORMACION CLINICA**

Los detalles clínicos fueron obtenidos de las notas clínicas, la base de datos de la computadora principal de la computadora (SIPAM), y archivos del servicio de Histopatología del Departamento de Patología del INCMNSZ

## **II.6 ANALISIS ESTADISTICO**

Se elaboró una base de datos en Excell (Microsoft Office version 2003) para todas las variables clínicas, histopatológicas y morfológicas incluidas en el estudio. Se realizó análisis univariado para todas las variables incluidas que dependiendo de su tipo de escalamiento se seleccionaron las medidas de tendencia central (vgr. Promedio aritmético para las variables dimensionales) y de dispersión (vgr. Desviación estándar para las variables dimensionales continuas). Se realizó análisis divariado para la comparación de estas variables, principalmente por análisis de Chi cuadrada para las variables categóricas o para tablas de R x C. Un valor inferior o menor a 0.05 para dos colas se consideró como

estadísticamente significativo para este análisis. Para el caso de las variables dimensionales se utilizó una prueba de T de student considerando el mismo valor para la p como estadísticamente significativo. Con el objeto de buscar la relación entre dos o más de las variables que consideramos significativas como determinantes del fenotipo maligno de los GIST, decidimos realizar un análisis logístico multivariado de tipo binomial (considerando a la variable dependiente como fenotipo maligno o no). En este ultimo caso también consideramos significancia cuando los valores de p fueron inferiores a 0.01. Los modelos utilizados para regresión multivariada logística fueron mediante el método Forward/Backward y Wald.

### III. RESULTADOS

#### III.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Obtuvimos el registro completo de 46 pacientes (100%) en donde encontramos que 19 pacientes fueron hombres (41%) y 27 pacientes (58%) mujeres con rango de edad de 24-87 años con promedio de 56 años; 20 (43%) pacientes presentaron edad de menos de 50 años y 26 pacientes (57%) de más de 50 años.

De los 46 pacientes analizados 23 pacientes (50%) presentaron algún tipo de comorbilidad; entre las que se encontraron de forma predominante diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, insuficiencia cardiaca, etc. De esperarse ya que el grupo analizado fue en su mayoría mayor de 50 años. En 12 pacientes (26%) no se presentó enfermedad de base. Tabla 3

En el análisis se encontró que 11 pacientes (24%) presentaron algún tipo de antecedente oncológico para el cual realizamos un cuadro ya que ningún antecedente oncológico se repitió. Tabla 4

**TABLA 3**

| <b>GENERALIDADES</b> | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
|----------------------|--------------------|---------------------|
| <b>EDAD</b>          |                    |                     |
| <50 AÑOS             | 20                 | 43%                 |
| >50 AÑOS             | 26                 | 57%                 |
| <b>SEXO</b>          |                    |                     |
| Masculino            | 19                 | 41%                 |
| Femenino             | 27                 | 58%                 |
| <b>COMORBILIDAD</b>  |                    |                     |
| SI                   | 23                 | 50%                 |
| NO                   | 12                 | 26%                 |
| CANCER               | 11                 | 24%                 |

## **TABLA 4**

| <b>ANTECEDENTES ONCOLOGICOS</b>                      |
|--|
| NEUROFIBROMATOSIS-1 Y CA OVARIO                      |
| CANCER BASOCELULAR                                   |
| ADENOCARCINOMA GASTRICO EII + METASTASIS<br>HEPATICA |
| CANCER BASOCELULAR                                   |
| CARCINOMA DE AMPULA DE VATER                         |
| POLIPO GASTRICO Y HEMANGIOMA HEPATICO                |
| CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES                        |
| CANCER BASOCELULAR                                   |
| MENINGIOMA   |
| CANCER DE MAMA EII                                   |
| ANGIOLEIOMIOSARCOMA INTESTINAL                       |

### **III.2 PRESENTACION CLINICA**

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue muy variado. Hubo pacientes que cursaron su padecimiento de forma asintomática y otros pacientes con síntomas de 144 meses de duración; con un promedio de 23 meses.

El diagnóstico fue dividido en 2 grupos: 1.-Los pacientes con presentación clínica de menos de 12 meses; que fueron 24 pacientes (52%), y 2.-Los pacientes con presentación clínica de más de 12 meses que fueron 19 pacientes (41%).

En cuanto a la sintomatología en los resultados obtuvimos que en 3 pacientes (6%) cursaron su padecimiento de forma asintomática, los tres fueron mayores de 50 años, 2 mujeres y 1 hombre; en los 3 pacientes la localización fue en el estómago y en los 3 se realizó resección total del tumor. En la clasificación histológica de los tumores de los 3 pacientes encontramos que todos fueron clasificados como Tumor del Estroma Gastrointestinal; 2(67%) tumores fueron <5cm y 1(33%) tumor fue de >5cm, el cual fue clasificado como maligno por presentar mitosis de >1/10HPF. Ninguno paciente presentó recurrencia.

En cuanto a los síntomas presentados obtuvimos que 19 pacientes (42%) presentaron sangrado de tubo digestivo ya sea caracterizado por melena, hematemesis o síndrome anémico por pérdida crónica de sangre. En 16 pacientes (35%) se presentó dolor abdominal el cual se caracterizó por distensión abdominal, plenitud postprandial, náusea, meteorismo, dolor tipo cólico mal definido. En 2 pacientes (5%) se presentó una pérdida de peso importante de más de 20 kilos en 2 meses con ataque del estado general marcado. En 4 pacientes (8%) se presentaron otros síntomas tales como rubicundez facial, dispepsia, taquicardia, ictericia, prurito, coluria y datos de bajo gasto cardiaco.

Dos pacientes (4%) presentaron una masa palpable, referida en la zona del hemiabdomen inferior.

Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes presentaron 2 o más síntomas de los referidos anteriormente por lo que se ajustó la clasificación de acuerdo a su molestia principal. Tabla 5

**TABLA 5**

| <b>PRESENTACION CLINICA</b> |                    |                     |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| <b>TIEMPO DIAGNOSTICO</b>   | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
| <1año                       | 24                 | 52%                 |
| >1año                       | 19                 | 41%                 |
| Asintomático                | 3                  | 7%                  |
| <b>SINTOMAS</b>             |                    |                     |
| Asintomático                | 3                  | 6%                  |
| STDA                        | 19                 | 42%                 |
| Dolor abdominal             | 16                 | 35%                 |
| Pérdida de peso             | 2                  | 5%                  |
| Otros                       | 4                  | 8%                  |
| Masa palpable               | 2                  | 4%                  |

### III.3 SITIO TUMORAL

De los 46 pacientes analizados, en 20 pacientes (44%) la localización fue en el estómago, 5 se encontraron en el fondo gástrico (25%), 5 en el cuerpo gástrico (25%), 3 en la cara anterior (15%), 5 en antro gástrico, 1 ven curvatura menor (5%) y 1 en curvatura mayor (5%).

Se encontró que en 7 pacientes (15%) el tumor se localizó en duodeno 2 en la primera porción (29%) y 5 en la segunda porción (71%). En 12 pacientes (27%) se localizó en yeyuno con rango de longitud entre 20 cm a 50 cm.

Los tumores en íleon se presentaron en 2 pacientes (4%) con mismo rango de longitud de lesión.

Encontramos 1 paciente (2%) con presencia de tumor en fosa iliaca derecha en quien su presentación clínica fue de abdomen agudo.

En colon encontramos que 2 pacientes (4%) con tumor compatible con GIST, en uno de ellos se presentó en recto con invasión pararectal y otro en sigmoides. (Tabla 6)

**TABLA 6**

| <b>SITO TUMORAL</b>    |                    |                       |
|------------------------|--------------------|-----------------------|
|                        | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE (%)</b> |
| ESTÓMAGO               | 20                 | 44%                   |
| <i>Fondo</i>           | 5                  | 25%                   |
| <i>Cuerpo</i>          | 5                  | 25%                   |
| <i>Cara Anterior</i>   | 3                  | 15%                   |
| <i>Antro</i>           | 5                  | 25%                   |
| <i>Curvatura mayor</i> | 1                  | 5%                    |
| <i>Curvatura menor</i> | 1                  | 5%                    |
| DUODENO                | 7                  | 15%                   |
| YEYUNO                 | 12                 | 27%                   |
| ILEON                  | 2                  | 4%                    |
| METASTASIS             | 2                  | 4%                    |
| OTROS                  | 1                  | 2%                    |
| COLON                  | 2                  | 4%                    |

### III.4 DIAGNOSTICO

En 5 pacientes (11%) de los casos el diagnóstico se realizó mediante panendoscopia ya sea por endoscopia y toma de biopsias, colonoscopia; y en 1 paciente requirió la realización de enteroscopia.

En 18 pacientes (40%) se realizó TAC como primer estudio diagnóstico, siendo esta misma con contraste oral e intravenoso. Cabe mencionar que como complemento diagnóstico y estadiaje se realizó TAC en todos los pacientes.

En 9 pacientes (20%) se realizó el diagnóstico por laparotomía; dentro de las causas principales para la toma de decisión se encontró oclusión intestinal, sangrado de tubo digestivo de difícil control o como hallazgo transoperatorio ante la presencia de otro tumor primario; drenaje de colección abdominal en hueco pélvico, por abdomen agudo.

Tomamos en cuenta a los pacientes que se realizaron tanto estudio endoscópico como TAC como estudio inicial encontrando que a 12 pacientes (26%) se abordaron con estos estudios.

En 2(3%) se utilizó de forma conjunta el estudio contrastado con Serie Esófago-Gastro-Duodenal y endoscopia. Estos procedimientos se realizaron como abordaje en los primero casos reportados. (Tabla 7)

**TABLA 7**

| DIAGNOSTICO | # PACIENTES | PORCENTAJE % |
|-------------|-------------|--------------|
| SEGD        | 0           | 0            |
| PEND        | 5           | 11%          |
| TAC         | 18          | 40%          |
| LAPE        | 9           | 20%          |
| ENDOSTAC    | 12          | 26%          |
| SEGDENDOS   | 2           | 3%           |
| OTROS       | 0           | 0            |

### **III.5 ESTADO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO**

Encontramos que 8 pacientes (17%) presentaron enfermedad avanzada al momento del diagnóstico en comparación con 38 pacientes (83%) los cuales se encontraron con enfermedad confinada al momento del diagnóstico. Tabla 8

Los sitios de enfermedad avanzada se presentó en hígado en 6 pacientes (75%), carcinomatosis peritoneal en 1 paciente (12.5%), invasión loco-regional en arcada duodenal en 1 paciente (12.5%); algunos de estos pacientes también presentaron enfermedad metastásica combinada a ileon, colon y pulmón. Tabla 9

En 2 pacientes (25%) se inició quimioterapia a base de ciclofosfamida, adriamicina, en 1 paciente (12.5%) se inició imatinib; el curso de la quimioterapia tuvo rango de 6 a 8 ciclos. En 11 pacientes (24%) se manejo imatinib como tratamiento adyuvante, no necesariamente en relación al grado de malignidad de la enfermedad. Las dosis fueron en rangos de 200mg –1gr, por tiempos de 1 a 4 meses. De estos pacientes 5 (11%) presentaron efectos adversos caracterizados por diarrea, vómito, sequedad de mucosas, 2 pacientes presentaron neutropenia moderada, y un paciente presentó cuadro de obstrucción abdominal.

**TABLA 8**

| <b>MANEJO PRE Y POST</b> |                    |                     |
|--------------------------|--------------------|---------------------|
|                          | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
| <b>ENF AVANZADA</b>      |                    |                     |
| SI                       | 8                  | 17%                 |
| NO                       | 38                 | 83%                 |
| <b>QUIMIOTERAPIA</b>     |                    |                     |
| SI                       | 4                  | 8%                  |
| NO                       | 42                 | 92%                 |
| <b>IMATINIB</b>          |                    |                     |
| SI                       | 11                 | 24%                 |
| NO                       | 35                 | 76%                 |
| <b>EFFECTOS ADVERSOS</b> |                    |                     |
| SI                       | 5                  | 11%                 |
| NO                       | 6                  | 13%                 |
| NA                       | 35                 | 76%                 |

**TABLA 9**

| <b>SITIOS DE ENFERMEDAD AVANZADA</b> |
|--------------------------------------|
| Locoregional - Arcada Duodenal       |
| Hígado                               |
| Hígado, Ileon, Peritoneo, Colon      |
| Hígado, Implantes Peritoneales       |
| Hígado -3 lesiones                   |
| Carcinomatosis Peritoneal            |
| Hígado y Pulmón                      |
| Hígado                               |

### **III.6 ESTADO QUIRURGICO**

Los 46 pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a resección quirúrgica, en 40 de ellos (87%) se realizó una resección total con evidencia de bordes libres de forma macroscópica, en 4 pacientes (9%) se realizó resección parcial con procedimiento derivativo en caso necesario, en 2 pacientes (4%) se realizó metastasectomía solamente, 1 siendo segmentos II y III del hígado y otro de lesión poco definida anatómicamente (tumor

en fosa iliaca derecha). Sólo 2 pacientes (4) fueron sometidos a citoreducción tumoral; un tumor rectal sometido a resección abdomino-perineal, y el otro de un tumor de colon con invasión peritoneal con resección de tumor pélvico. Un paciente fue sometido a laparotomía exploradora pero no se realizó citoreducción por ser irresecable por lo que no se incluyó dentro de los pacientes con citoreducción. (Tabla 10)

**TABLA 10**

| <b>ESTATUS QX</b> |                    |                     |
|-------------------|--------------------|---------------------|
|                   | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
| <b>QX</b>         |                    |                     |
| RES TOTAL         | 40                 | 87%                 |
| RES PAR           | 4                  | 9%                  |
| METASTA           | 2                  | 4%                  |
| NO QX             | 0                  | 0                   |
| <b>CITORED</b>    |                    |                     |
| SI                | 2                  | 4%                  |
| NO                | 44                 | 96%                 |

Dentro de los procedimientos quirúrgicos, se enlistan los que se realizaron a los 46 pacientes incluidos en este estudio. Dentro de los procedimientos realizados, se encuentra un paciente, el cual fue sometido a cirugía fuera del INCMNSZ: el tumor se encontró en el cuerpo gástrico y no se reporta el tipo de cirugía que se realizó, solo está documentado la resección total del mismo. (Tabla 11)

**TABLA 11**

| <b>PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS REALIZADOS</b>                       |
|--|
| LAPE + Resección tumor retrogástrico                               |
| Tumorectomía   |
| Resección 1era porción Duodeno 5cm y Anastomosis                   |
| Resección 18cm Yeyuno + Pancreatectomía Distal                     |
| Resección Tumor Rectal   |
| Resección 7cm Yeyuno y Anastomosis                                 |
| Resección 30cm Ileon y Domo Vejiga                                 |
| Resección Yeyuno 15cm + Disección Tumoral                          |
| Resección en Cuña del Estómago                                     |
| Resección en Cuña del Estómago                                     |
| Derivación Gastro-Yeyunal + Vagotomía                              |
| Resección Yeyuno 13cm + Anastomosis                                |
| Gastrectomía Parcial + Resección Segmento Colon                    |
| Gastrectomía 90%   |
| Resección Tumoral + antrectomía y Gastro-Yeyuno Anastomosis        |
| Whipple  |
| Resección Intestinal 30cm + Anastomosis                            |
| Duodenotomía + Ampulectomía  |
| Whipple  |
| Gastrectomía Subtotal  |
| Resección Intestinal 20cm + Anastomosis                            |
| Gastrectomía total + Esplenectomía+ Biopsia Hepática               |
| Resección Tumoral de Duodeno+ Resección 10cm Intestino             |
| Gastrectomía total+ Pancreatectomía Distal+ Angulo Esplénico Colon |
| Resección Colon Sigmoides + Resección Yeyuno C/colostomía          |
| LAPE + Resección Intestino 15cm + Anastomosis                      |
| Resección Intestinal de 30cm + Anastomosis                         |
| Gastrectomía   |
| Resección de Colon + Metástasis Hepáticas                          |
| Gastrectomía Subtotal  |
| Gastrectomía Subtotal  |
| Resección fuera del INCMNSZ *                                      |
| Gastrectomía Parcial + Resección de Segmento Colon                 |
| Resección de Tumor peritoneal que invadía Int. Delgado y Colon     |
| Gastrectomía Parcial   |
| Resección Intestinal de 30cm + Anastomosis + Ooforectomía          |
| Gastrectomía Subtotal  |
| Laparotomía Exploradora y Toma de Biopsias                         |
| Whipple  |
| Resección en Cuña + Plicatura Gastroesofágica                      |
| Derivación Hepatoyeyunal + Gastrectomía                            |
| Resección Intestinal 20cm + Anastomosis                            |
| Resección Segmento Hepático 2 Y 3                                  |
| Whipple  |
| Resección Intestinal 15cm y Anastomosis                            |
| Gastrectomía Total   |

### III.7 CARACTERISTICAS TUMORALES

De los 46 pacientes ingresados en el estudio el 100% de las piezas quirúrgicas fueron enviadas al departamento de patología las cuales fueron analizadas en el personal de Patología de nuestro Instituto de forma autónoma. Se realizó descripción del tamaño del tumor, presencia/ausencia de necrosis, invasión y número de figuras mitóticas.

Se realizó inmunohistoquímica en el 100% de las biopsias siendo caracterizadas para CD117 (KIT), S-100, p53 y Bcl-2.

Para la valoración pronóstica y clasificación de los tumores se tomó con base la clasificación de Rosai et al. con tamaño y número de mitosis. (Cuadro 2)

|                         |                                     |
|-------------------------|-------------------------------------|
| <b><i>Benigno</i></b>   | Tamaño de <5cm y mitosis <1/10HPF   |
| <b><i>Limítrofe</i></b> | Tamaño >5cm y mitosis <1/10HPF      |
| <b><i>Maligno</i></b>   | Cualquier tamaño y mitosis >1/10HPF |

Rosai et al.

Dentro de los resultados encontramos que 45 pacientes (98%) tenían muestras con una expresión para KIT positiva, 1 paciente (2%) con KIT negativo. En 5 pacientes (11%) se encontró S-100 positivo y en 41 pacientes (89%) con S-100 negativo.

De los cuales en 3 casos (60%) fueron lesiones clasificados como benigno, en 1 caso (20%) la lesión fue clasificado como limítrofe y 1 caso (25%) la lesión fue clasificada como maligna.

En cuanto lo relacionado con el marcador p53 en 34 casos (73%) presentaron p53>10% definidos como p53+; de estos 19 casos (60%) fueron clasificados como tumores malignos, 7 casos (21%) fueron clasificados como tumores limítrofe y 6 casos (18%) fueron clasificados como tumores benignos.

En el caso de el marcador Bcl-2 en 39 casos (85%) fueron positivos, de los cuales 19 casos (49%) fueron tumores clasificados como malignos, 7 casos (18%) fueron tumores clasificados como limítrofes y 13 casos (33%) fueron clasificados como benignos.

Cabe mencionar que el 100% de los casos clasificados como tumores malignos presentaron marcadores p53 y Bcl-2 positivos.

Los pacientes presentaron lesiones de entre 0.7cm y 30cm. En 26 pacientes (56%) se presentaron lesiones de <5cm, en 18 pacientes (40%) se presentaron lesiones de > 5cm, y en 2 pacientes (4%) en quienes por tener enfermedad metastásica no se determinó tamaño.

En 27 pacientes (58%) se encontraron mitosis de <1/10HPF, en 19 pacientes (42%) se encontraron mitosis de >1/10HPF.

En 18 casos (40%) hubo presencia de necrosis de los cuales 15(83%) fueron clasificados como malignos, 1 (5%) como limítrofe. En 28 casos (60%) no se encontró presencia de necrosis de los cuales 4 (14%) fueron clasificados como malignos. En 14 (30%) casos hubo presencia de invasión de los cuales 12 casos (86%) fueron clasificados como malignos. En 32 casos (70%) no hubo presencia de invasión de los cuales 7 casos (21%) fueron clasificados como malignos.

En cuanto a la clasificación, 16 pacientes (35%) fueron benignos, 11 pacientes (24%) fueron limítrofes y 19 pacientes (41%) fueron malignos.

De los tumores clasificados como malignos: 7 pacientes (37%) se presentaron en estómago, en 4 pacientes (21%) fueron en duodeno, en 3 pacientes (17%) fueron en yeyuno, en 2 pacientes (10%) fueron en íleon, en 2 pacientes (10%) fueron metastáticos, en 1 paciente (5%) en colon.

En los tumores clasificados como limítrofes 7 casos (64%) fueron de estómago, 1 caso (9%) fue en duodeno, 2 casos (18%) fueron en yeyuno, 1 caso (9%) fue un tumor de fosa iliaca derecha.

De los casos clasificados como tumores benignos, 7 casos (44%) fueron en yeyuno, 6 casos (38%) fueron en estómago, 2 casos (12%) fueron en duodeno, 1 caso (6%) fue en colon.

En cuanto a recurrencia o progresión, ésta se presentó en 12 pacientes (26%); de estos 1 paciente (8%) está clasificado como benigno, 3 pacientes (25%) clasificados como limítrofe y 8 pacientes (67%) como maligno. (Tabla 12)

El sitio de lesión primaria se presentó de forma muy homogénea; siendo la lesión inicial de estómago en 2 casos (16%), en duodeno 2 casos (16%), en yeyuno 1 caso (10%), en íleon 2 casos (16%), metastásicos en 2 casos (16%) y en 1 caso (10%) en fosa iliaca derecha. Los sitios de recurrencia se enlistan a continuación. (Tabla 13)

El tiempo de recurrencia y progresión fueron divididos en los que se presentaron en < de 12 meses y los de > de 12 meses, siendo en 5(42%) en <12 meses y 7(58%) en >12 meses.

**TABLA 12**

| <b>CARACTERISTICAS TUMORALES</b> |                    |                     |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|
|                                  | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
| <b>CKIT</b>                      |                    |                     |
| POSITIVO                         | 45                 | 98%                 |
| NEGATIVO                         | 1                  | 2%                  |
| <b>P53</b>                       |                    |                     |
| NEGATIVO                         | 14                 | 30%                 |
| POSITIVO                         | 32                 | 70%                 |
| <b>S100</b>                      |                    |                     |
| POSITIVO                         | 5                  | 11%                 |
| NEGATIVO                         | 41                 | 89%                 |
| <b>BCL2</b>                      |                    |                     |
| POSITIVO                         | 39                 | 85%                 |
| NEGATIVO                         | 7                  | 15%                 |
| <b>TAMAÑO</b>                    |                    |                     |
| >5CM                             | 26                 | 56%                 |
| <5CM                             | 18                 | 40%                 |
| NA                               | 2                  | 4%                  |
| <b>MITOSIS</b>                   |                    |                     |
| <1\10                            | 27                 | 58%                 |
| >1\10                            | 19                 | 42%                 |
| <b>NECROSIS</b>                  |                    |                     |
| SI                               | 18                 | 40%                 |
| NO                               | 28                 | 60%                 |
| <b>INVASION</b>                  |                    |                     |
| SI                               | 14                 | 30%                 |
| NO                               | 32                 | 70%                 |
| <b>CLASIFICACION</b>             |                    |                     |
| BENIGNO                          | 16                 | 35%                 |
| BORDERLINE                       | 11                 | 24%                 |
| MALIGNO                          | 19                 | 41%                 |
| <b>RECURRENCIA / PROGRESION</b>  |                    |                     |
| SI                               | 12                 | 26%                 |
| NO                               | 34                 | 74%                 |

### **TABLA 13**

| <b>RECURRENCIA O PROGRESION</b>               |
|---|
| Rectal, Vena Mesesntérica                     |
| Epilpón, Mesenterio, Mesocolon                |
| Duodeno- Locoregional                         |
| Hígado  |
| Hígado  |
| Hígado y Colon, Ileon , Peritoneo             |
| Hígado  |
| Hígado  |
| IP, Tumor Pélvico Pararectal y Carcinomatosis |
| Locoregional y Hepática                       |
| Hígado  |
| Hígado  |

La asignación histológica de las muestras fue proporcionada de la siguiente manera. Tabla 14.

### **TABLA 14**

| <b>DIAGNOSTICO HISTOLOGICA</b>                                 |
|--|
| Tumor del Estroma Gastrointestinal 14(30%)                     |
| GIST bajo potencial maligno 4(9%)                              |
| GIST Benigno 5(11%)  |
| GIST clásico 3(7%)   |
| GIST maligno 5(11%)  |
| GIST comportamiento biológico incierto 12(26%)                 |
| GIST con diferenciación músculo liso 1(2%)                     |
| Tumor estromal fusocelular con patrón hemangiopericítico 1(2%) |
| GIST complejo con Leiomiomasarcoma 1(2%).                      |

## **III.8 ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD**

En lo referente al estado actual del paciente clasificamos al paciente en:

En la subdivisión de vivo con sin enfermedad (VSE) encontramos 29 pacientes (63%), en la subdivisión de vivo con enfermedad (VCE) encontramos 8 pacientes (18%), en la subdivisión de muerto sin enfermedad (MSE) encontramos 2 pacientes (4%), en la clasificación de muerto con enfermedad (MCE) encontramos 5 pacientes (11%), en la

subdivisión de muerto y desconocido (M) (D) encontramos 1 paciente de cada uno (2%) respectivamente sin conocimiento si presentaba o no enfermedad residual o recurrencia.

Los pacientes con subdivisión de VSE: 17 pacientes (59%) están clasificados como benignos, 3 pacientes (10%) como limítrofe, 9 pacientes (31%) como malignos.

Los pacientes con subdivisión VCE: 1 paciente (12%) están clasificados como benignos, 2 pacientes (25%) como limítrofe, 5 pacientes (63%) como maligno.

Los pacientes con subdivisión MSE: 1 paciente (50%) esta clasificado como benigno y 1 paciente (50%) clasificado como maligno.

Los pacientes con subdivisión MCE: 1 paciente (20%) esta clasificado como limítrofe, 4 paciente (80%) esta clasificado como maligno. El paciente con muerte esta clasificado como benigno y el paciente con estado desconocido también. Tabla 15

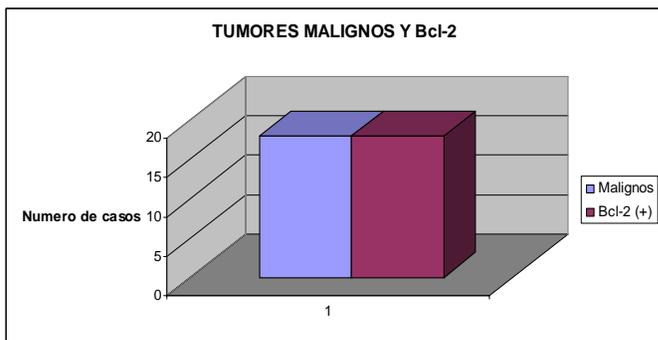
**TABLA 15**

| <b>ESTADO</b> | <b># PACIENTES</b> | <b>PORCENTAJE %</b> |
|---------------|--------------------|---------------------|
| VSE           | 29                 | 63%                 |
| VCE           | 8                  | 18%                 |
| MSE           | 2                  | 4%                  |
| MCE           | 5                  | 11%                 |
| PSE           | 0                  | 0                   |
| PCE           | 0                  | 0                   |
| MUERTO        | 1                  | 2%                  |
| DESC          | 1                  | 2%                  |

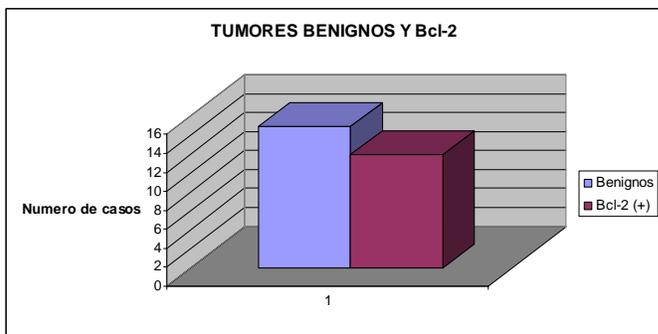
### **III.9 ANALISIS DE ASOCIACION**

En este trabajo se demostró que los pacientes con clasificación histopatológica de malignidad presentan positividad para los marcadores tumorales p53 (100%) y si bien Bcl-2 fue positivo en el 100% de los tumores clasificados histopatológicamente como malignos (18/18) (Gráfica 1), cuando se observaron los benignos el 80% fueron también positivos para este marcador (12/15) (Gráfica 2).

## GRAFICA 1

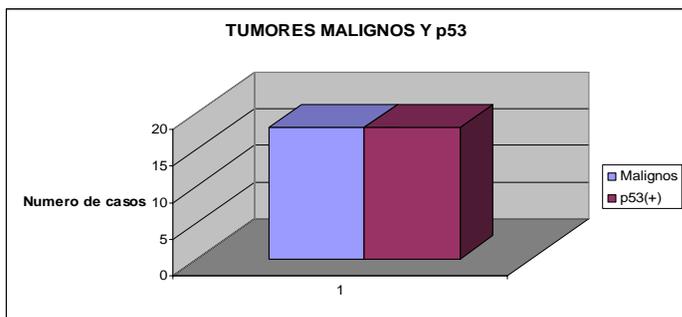


## GRAFICA 2

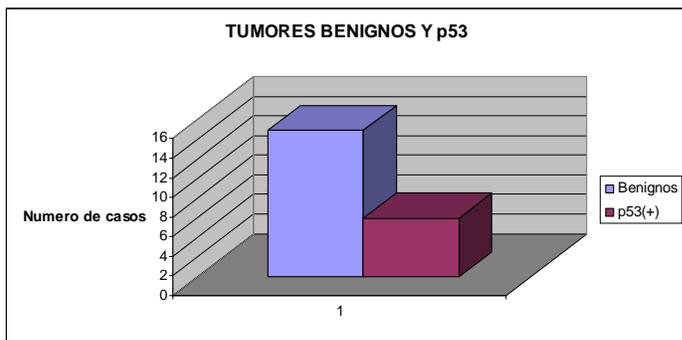


Por el contrario para p53 la proporción de casos positivos fue también del 100% para los malignos (18/18)(Gráfica 3) pero para los benignos sólo el 40% resultaron positivos (6/15)(Gráfica 4), aunque de forma similar a Bcl-2 el 69.6% de todos los tumores fueron también positivos para p53, independientemente de si fueron benignos, de grado intermedio o malignos.

## GRAFICA 3



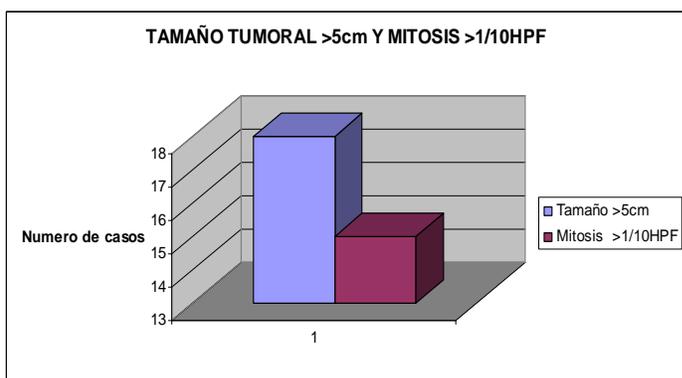
#### **GRAFICA 4**



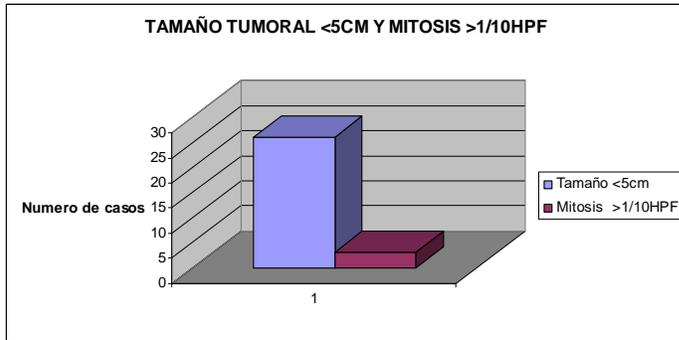
La mayoría de los casos fueron KIT positivo y el S-100 negativo.

En cuanto al tamaño y numero de mitosis, las lesiones con tamaño superior a los 5 cm tuvieron un mayor número de mitosis (55.6%)(Gráfica 5) en comparación con las lesiones de menos de 5 cms (sólo el 16.7%)(Gráfica 6) obteniéndose significancia estadística para una prueba exacta de fisher con una p menor a 0.02 para dos colas.

#### **GRAFICA 5**

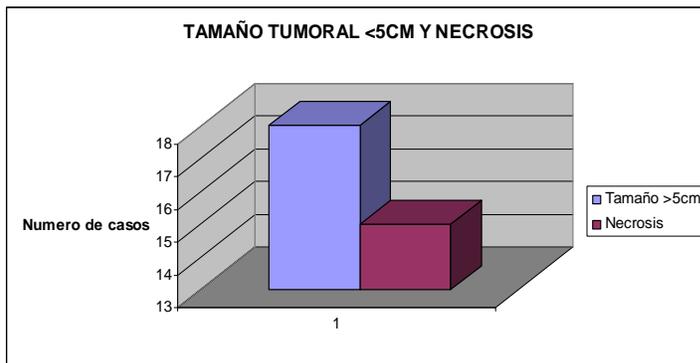


#### **GRAFICA 6**

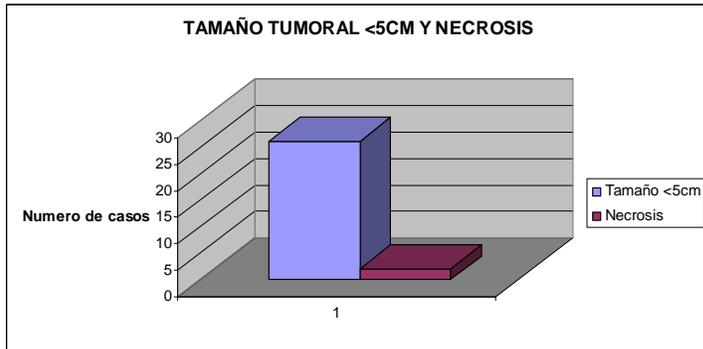


En cuanto a la presencia o ausencia de necrosis y el tamaño de las lesiones, evidenciamos que aproximadamente el 83% (15/18 casos)(Gráfica 7) de tumores mayores de 5 cm tuvieron necrosis, mientras que solo 2 casos (11%)(Gráfica 8) de lesiones de menos de 5 cm presentaron necrosis, con un resultado que también alcanzó significancia estadística para una prueba exacta de Fisher con un valor de p igual a 0.004 para dos colas.

**GRAFICA 7**

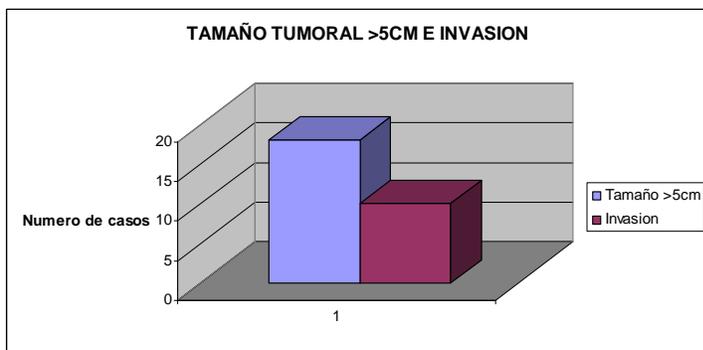


## **GRAFICA 8**

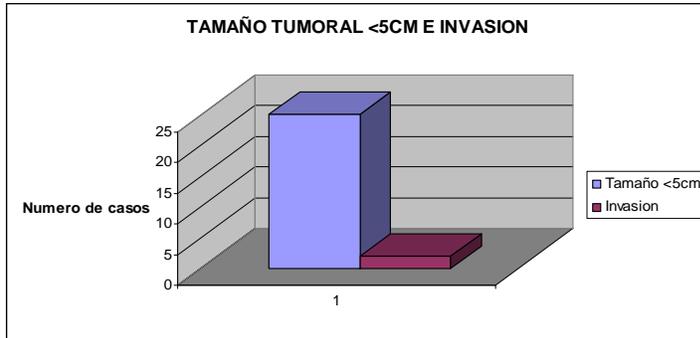


En relación a la presencia de invasión y el tamaño de la lesión, también obtuvimos significancia estadística pero de una manera menos notable ( $p$  igual a 0.045 para exacta de Fisher para dos colas), observándose que aproximadamente el 55% de los tumores de mas de 5 cm tuvieron invasión (10/18)(Gráfica 9); mientras que sólo 2 casos (11%)(Gráfica 10) de los de menos de 5 cm presentaron invasión.

## **GRAFICA 9**



## **GRAFICA 10**



Al comparar los factores que pudieran contribuir o ser significativos para la condición de malignidad, 5 factores seleccionados obtuvieron significancia estadística al comparar por Kruskal-Wallis para 3 grupos con múltiples respuestas: p53 (p0.001), Bcl-2 (p0.05), Tamaño tumoral (p 0.005), Necrosis (p<0.01) y Recurrencia (p<0.01) aunque invasión ni S-100 por ejemplo mostraron esta misma significancia.

## **IV. DISCUSION**

Los GIST (GIST) son las neoplasias mesenquimatosas más comunes el tracto gastrointestinal y son altamente resistentes a la quimioterapia convencional.

En los últimos años, los científicos han revelado las anormalidades moleculares dentro de la patogénesis de estos tumores. Estos hallazgos han llevado al entendimiento de la biología de dichos tumores, aumento en la certeza del diagnóstico patológico y han provisto de terapias dirigidas para el tratamiento.

### **IV.1 CARACTERISTICAS CLINICAS**

Los GIST son poco comunes en niños y adultos jóvenes; no tienen predilección por ninguno de los sexos, en nuestro estudio el porcentaje fue de 41% de hombres y 58% mujeres, con tendencia hacia el sexo femenino.

El 75% de los diagnósticos de GIST son en pacientes mayores de 50 años (media de 58 años). En nuestro estudio el 43% fueron menores de 50 años y el 57% fueron mayores de 50 años con un promedio de 56 años.

Existen varias mutaciones hereditarias en el exón 8, 11, 13 y 17 de KIT y en el exón 12 del PDGFRA han sido identificadas. La población afectada desarrolla múltiples GIST en estómago e intestino delgado en edades tan tempranas como a los 18 años; hiperplasia difusa de las CIC son frecuentemente identificadas en tejido intestinal adyacente. Hallazgos adicionales pueden incluir máculas pigmentadas en piel del periné, axila, manos, cara y urticaria pigmentosa.

Dentro de nuestro estudio encontramos una paciente con Neurofibromatosis tipo I (NF1), y antecedente de cáncer de ovario en vigilancia de 81 años con cuadro de 12 meses,

manifestación de dolor abdominal y lesión en primera porción del duodeno la cual fue sometida a resección de 5cm y anastomosis; el curso de la enfermedad ha sido favorable con diagnóstico de GIST de bajo potencial maligno y se encuentra viva sin datos de recurrencia.

Los GIST son la mayoría del intestino delgado, especialmente en yeyuno y pueden aparecer en pacientes con NF1. Existe un estudio sueco de Zoller ME<sup>77</sup> con 70 pacientes con NF-1 en donde se demostró que el 7% de estos pacientes presentan este tipo de tumores. En autopsias puede aumentar hasta en 33%. La NF1 está presente de 50 a 150 veces entre pacientes con GIST. Los tumores son frecuentemente multicéntricos (60%) y usualmente asociados con Hiperplasia de CIC y as y KIT sumamente positivo, y generalmente negativos para mutaciones KIT.

En general GIST asociado a NF1 se presenta aproximadamente 10 años antes que el GIST esporádico. La mayoría de los GIST que ocurre asociado con NF1, tienen morfología de bajo grado, rangos bajos de mitosis y buena evolución clínica, la minoría se comportan en un modo más agresivo.

A pesar de la inmunoreactividad consistente a CD117, los GIST asociados con NF1 no presentan mutaciones KIT o PDGFRA. Frecuentemente estos tumores presentan inmunoreactividad difusa para S-100, reportado hasta en 40-60% de los casos.

Ocasionalmente los GIST se pueden hacer aparentes en pacientes con NF1 no diagnosticado y hay que estar alerta de pacientes con múltiples GIST asociado con hiperplasia de CIC y con fuerte inmunoreactividad a S-100.

## **IV.2 SITIO TUMORAL**

Los GIST pueden desarrollarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero las localizaciones más frecuentes son el estómago (50%) e intestino delgado (25%). Alrededor del 10% de los GIST se localizan en el colon o recto. Estos tumores también se pueden desarrollar en el mesenterio, epiplón, retroperitoneo y pelvis en un 10% de los casos<sup>12</sup>.

En nuestro estudio se presentó en estómago en el 44%, en duodeno en el 15%, en yeyuno en el 27%, en íleon en el 4%, juntando intestino delgado en un 31%, colon 2(4%), tumor en fosa iliaca derecha en 4% y enfermedad metastásica 4% como localización única.

Los GIST tienen un patrón definido de metástasis al hígado o en todo el abdomen (usualmente como nódulos de serosa de forma innumerable) o los 2. De forma importante estos tumores raramente metastatizan a ganglios linfáticos. La extensión extra-abdominal es principalmente hacia pulmón y hueso pero es inusual excepto en casos de enfermedad muy avanzada. El melanoma es el tumor que más frecuentemente que metastatiza al tracto gastrointestinal y siempre debe ser considerado como diagnóstico diferencial en tumores con características especuladas, epitelioides o bifásicas<sup>46</sup>.

## **IV.3 PRESENTACION CLINICA**

Los pacientes se presentan generalmente con síntomas poco específicos incluyendo saciedad temprana, distensión abdominal, sangrado de tubo digestivo, fatiga por anemia u obstrucción. Lesiones pequeñas, clínicamente insignificantes pueden ser encontradas de forma incidental en endoscopia o al momento de cirugía por algún otro cáncer tal como cáncer gástrico; que fue el caso de un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma

irresecable de páncreas quien durante la cirugía se encontró lesión en pared anterior de estómago que resulto de comportamiento benigno.

En cuanto a la presentación clínica en nuestro estudio el síntoma más frecuente que se presentó fue la presencia de STDA en el 42% manifestado por hematemesis, melena o síndrome anémico, seguido de dolor abdominal en un 35% . La pérdida de peso es un síntoma pivote en todo padecimiento oncológico y en los pacientes con GIST no fue la excepción aunque la pérdida de peso asilada se encontró en forma poco presente en nuestro estudio. En el 8% de los pacientes los síntomas fueron más relacionados con el sitio de lesión como el caso de los tumores en duodeno con presentación de ictericia. Las lesiones que se presentan como masa palpable, usualmente están relacionadas con estadios avanzados que muy probablemente requerirán algún tipo de tratamiento neo o adyuvante para su manejo integral.

En nuestro estudio el 7% de los pacientes cursó de forma asintomática, de los cuales vale mencionar que 1 fue clasificado como maligno por presentar lesión de >5cm y mitosis de >1/10HPF. Ya que se realizó resección completa de la lesión no hubo recurrencia a pesar del pronóstico.

El tiempo de presentación de los pacientes con sintomatología de <12 meses fue el 52%, y de > 12 meses de 41%.

Para poder determinar la importancia de el tiempo de duración de los síntomas antes del diagnóstico y tratamiento tomamos los 19 pacientes con tumores clasificados como maligno, de los cuales 1 había transcurrido de forma asintomática por lo que se separó del grupo, 11 (61%) presentó síntomas de < 12 meses de evolución, 7(39%).

De los 11 pacientes diagnosticados como enfermedad maligna el 36% presentó enfermedad avanzada, de los cuales en el 50% de los casos se pudo realizar resección parcial de la

enfermedad. De los 4 pacientes, el 100% presentó progresión (2) o recurrencia (2), de estos 3 están vivos con enfermedad y 1 paciente muerto con enfermedad. De los pacientes que no debutaron con enfermedad avanzada 1 presentó progresión y finalmente murió con enfermedad.

De los 7 pacientes con presentación clínica de >12 meses con clasificación tumoral maligno, el 14% presentó enfermedad avanzada, fue sometido a resección parcial y finalmente muere con la enfermedad. Dos pacientes sin enfermedad avanzada presentaron recurrencia y 1 murió con enfermedad.

#### **IV.4 DIAGNOSTICO**

Los GIST frecuentemente son descubiertos de forma incidental por tomografía o endoscopia. El USG endoscópico es muy exacto en la localización de lesiones en la pared del tracto gastrointestinal. La TAC es útil para el estadiaje preoperatorio de dichos tumores<sup>5</sup>.

La realización de toma de biopsia preoperatorio no esta recomendada para lesiones que se tiene alta sospecha de ser GIST. Para lesiones de tipo indeterminado, técnicas endoscópicas incluyendo aspiración por aguja fina o biopsia son métodos de elección para lesiones accesibles; biopsias abiertas esta recomendada para lesiones que no son accesibles por endoscopia. Biopsia percutánea no esta recomendada por el riesgo de ruptura y diseminación peritoneal<sup>78</sup>.

Aunque la tomografía tiene mayor detalle anatómico, PET puede revelar pequeñas zonas de metástasis y establecer actividad metabólica de base, que posteriormente puede servir como parámetro en la efectividad terapéutica. Resonancia Magnética no ofrece ventajas, excepto

en región anorectal donde puede ser necesario mayor detalle anatómico para un plan quirúrgico adecuado<sup>75</sup>.

Hay estudios diagnósticos que se están dejando de usar para dar entrada a nuevos anexos diagnósticos como es el caso del estudio radiológico contrastado simple como la serie esófago-gastro-duodenal , los cuales se usaron en los primeros casos en combinación con estudios endoscópicos. El estudio tomográfico (TAC) sin duda fue el estudio mas usado tanto de forma sola o en combinación con estudio endoscópico juntando 66%, siendo accesible en muchos centros especializados como en el que se realizó este estudio.

El diagnóstico por laparotomía ya sea de urgencia o electivo siendo un método de diagnóstico usado en nuestro país que conforme la infraestructura y sensibilización de la población sea al cuidado de la salud vaya cambiando estos porcentajes irán disminuyendo<sup>12</sup>.

#### **IV.5 ESTADO CLINICO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO**

La enfermedad metastásica típicamente se presenta como tumores aislados en la cavidad peritoneal o en el hígado o en los 2. Históricamente, la supervivencia media de los pacientes con GIST en etapa avanzada era de 18-24 meses. Algunos pacientes presentan tumores metastáticos que son técnicamente resecables con aceptable morbilidad. Sin embargo casi todos los pacientes que ingresan para resección para enfermedad avanzada tienen recurrencia subsecuente, sin importar la calidad del procedimiento. Como era esperado hubo una significativa diferencia en la supervivencia relacionado con el estadiaje<sup>8</sup>. Pacientes que presentaron lesión tumoral localizada tuvieron porcentaje de supervivencia

relativa a 1 año de 94% y a 5 años de 64%. Los pacientes con estadio tumoral a distancia tuvieron porcentaje supervivencia relativo a 1 año de 51% y a 5 años del 13%.

En el análisis de regresión Cox del estudio de Tran y cols <sup>8</sup>, la edad, el estadiaje del cáncer y la terapia fueron predictores independientes de mortalidad. Los riesgos de mortalidad a 1 y 5 años en los pacientes entre 45 y 65 años se incremento por cuatro veces a 1 año y a 2 veces a 5 años, comparado con aquellos pacientes menores de 40 años. Los pacientes mayores de 65 años, comparados con aquellos pacientes menores de 40 años, tuvieron riesgo de mortalidad a 1 año de 8 veces más y a 5 años de 3 veces más. La enfermedad local y regional tuvieron mucho menos riesgo relativo de mortalidad comparado con enfermedad a distancia. La intervención local, la resección parcial del órgano y la resección total estuvieron asociadas con menor riesgo de mortalidad que con los que no se realizó intervención (p=0.0001). A los pacientes que se les realizó radioterapia tuvieron significativamente mayor riesgo de mortalidad a 5 años en comparación con los pacientes a los que no se hizo intervención.

El estadiaje tumoral es altamente predictivo de la supervivencia, con las lesiones que se presentan con diseminación intra-abdominal o metástasis hepática demostrando una disminución en la supervivencia general<sup>9</sup>.

Antes de la introducción del imatinib, las opciones de tratamiento para pacientes con tumores gastrointestinales no resecables o metastáticos eran muy limitadas. Estos tumores responden pobremente a los agentes quimioterapéuticos citotóxico y radioterapia.

Más comúnmente las lesiones son demasiado extensas para que exista la opción de resección quirúrgica. La terapia con ablación por radioterapia o quimioterapia tienen poco efecto. La terapia intraperitoneal, principalmente con mitoxantrona ha mostrado efecto

clínico moderado con pocos efectos secundarios en pacientes con enfermedad peritoneal aislado, prolongando la recurrencia varios meses en un estudio.

La embolización de metástasis hepáticas, con o sin quimioterapia local ha sido utilizada con poco éxito.

Imatinib es una pequeña molécula inhibidora de las tirosin-cinasas, con actividad contra ABL, BCR-ABL, KIT, PDGFRA y ARG. Su estructura mimetiza al ATP y se une competitivamente a los sitios de unión del ATP en los blancos de la cinasa.

Dos hallazgos importantes sugieren que el imatinib puede ser efectivo contra los GIST. El primero es que puede inhibir la actividad cinasa tanto en la forma silvestre del gen como en la variedad mutante del gen KIT. La segunda es que inhibe el crecimiento de la línea celular del GIST que contiene la mutación del gen KIT.

Imatinib logra control de la enfermedad en 70-85% de los casos de GIST avanzada, con una progresión media libre de enfermedad de 20-24 meses. Importantemente, el estimado de supervivencia general con terapia con imatinib excede los 36 meses en todos los estudios clínicos grandes. En contraste con la quimioterapia de primera línea con doxorrubicina con supervivencia media de 9 meses.

La toxicidad inferida por el uso de imatinib es generalmente mejor que la tradicional quimioterapia. Un estudio que revisó la toxicidad común por este medicamento notó que el 13% de los pacientes presentaban anemia grado 3 o más y 7% presentaban neutropenia. Alrededor de la tercera parte de los pacientes presentaban edema grado 2 o mas, o fatiga; alrededor de una quinta parte presentó náusea o diarrea y una sexta parte presentó rash cutáneo. La toxicidad generalmente estaba relacionada a la dosis y entre los factores de riesgo incluían edad avanzada, sexo femenino.

En Francia se inició un estudio Fase II donde los pacientes que respondieron a imatinib por 12 meses fueron aleatorizados ya sea a dejar el tratamiento o continuar. A los tres meses la progresión de la enfermedad fue más común en los pacientes que dejaron el tratamiento por lo que se concluyó el estudio<sup>5</sup>.

Los pacientes quienes dejan de tomar imatinib antes de cambiar por alguna otra terapia pueden presentar crecimiento tumoral rápido, aumento de los síntomas clínicos y aumento en la actividad metabólica detectada por PET. Los pacientes quienes muestran respuesta o con enfermedad estable, el tratamiento con imatinib tiene que ser de forma indefinida.

En el estudio realizado en el instituto 11(24%) recibieron tratamiento con imatinib a dosis entre 200-600mg, de estos 7 pacientes de los 19 pacientes clasificados como maligno.

En 7 pacientes (64%) de los 11 pacientes presentó enfermedad avanzada. De los 7 pacientes con enfermedad avanzada 5 pacientes estaban clasificados como Malignos, el 100% tuvo progresión de enfermedad y 2 pacientes del grupo con enfermedad avanzada presentaron recurrencia.

El tratamiento de estos pacientes fue llevado de manera inadecuada con periodos de 2 meses de uso y posteriormente se dejaba y ya cuando había progresión se volvía a iniciar por lo que la eficacia del tratamiento en estos pacientes es poco fidedigna.

## **IV.6 ESTADO QUIRURGICO**

El tratamiento principal para GIST localizado es la resección quirúrgica. La meta de la cirugía es completa resección gruesa con preservación de una pseudocápsula intacta. Estos tumores deberían ser manejados de forma cuidadosa para evitar la ruptura del tumor, el cual confiere un riesgo muy alto de diseminación intrabdominal. En series retrospectivas

grandes, pacientes en quienes la resección completa se complicó con ruptura tumoral tuvieron disminución importante de la supervivencia en comparación con los pacientes en quienes no hubo ruptura.

Generalmente, la resección tumoral segmentaria es la más recomendada con finalidad de obtener márgenes microscópicamente negativos.

Sin embargo la simple enucleación quirúrgica del tumor debe de ser evitada. En manos expertas, la cirugía laparoscópica puede ser usada en la resección de tumores de pequeño y mediano tamaño especialmente del estómago. Este abordaje disminuye la morbilidad así como la estancia intrahospitalaria y tiene porcentajes de recurrencia similar a los procedimientos abiertos<sup>52</sup>.

El pronóstico posterior a resección completa esta fuertemente afectada tanto por el tamaño y la mitosis del tumor. Ya que los GIST no metastatizan a ganglios linfáticos la linfadenectomía no esta recomendada.

La resección tumoral sigue siendo la terapia primaria para los GIST y ofrece la posibilidad de cura. Menos del 50% de estos tumores presentan recurrencia o metástasis después de 5 años de seguimiento. El porcentaje de recaída es difícil de poder determinar. La resección de metástasis aisladas puede ser posible, pero en los casos de malignidad la enfermedad recurrirá a pesar de la resección total<sup>79</sup>.

En un estudio en Milán de Chiappa y cols.<sup>59</sup> de 61 pacientes con tumores resecados, 55(90%) presentaron resección completa como R0. La supervivencia a 5 años fue de 88 años comparado con 0%(0/6) de los pacientes que se realizó cirugía paliativa ( $p < 0.0001$ ). Durante el seguimiento, 5 pacientes murieron de enfermedad recurrente, todos clasificados como malignos. En el análisis univariado, los márgenes libres por patología de la resección (R0), estaba fuertemente asociado con mejoría en la supervivencia (91% a 5 años contra

0%  $p < 0.0001$ ). Este efecto fue reservado en pacientes que presentaban enfermedad avanzada en quienes la supervivencia con 83% a 5 años con resección total contra 0% a 5 años con resección incompleta  $p = 0.0031$ . En el análisis multivariado reveló que el número de mitosis ( $>10/50\text{HPF}$ ) fue el único factor variable predictivo independiente que afecta la supervivencia ( $\text{HR} = 12.350$ ;  $\text{CI } 1.295-117.781$ ;  $p = 0.029$ ).

En la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en los 55 pacientes con resección completa (75%), 8 presentaron recurrencia en un periodo de  $21 \pm 10$  meses (rango 4-36 meses). El hígado fue la zona más frecuente de recaída (75% de las recaídas). La supervivencia a 3 años fue del 30%. En el análisis univariado a mayor número de mitosis peor el pronóstico de supervivencia libre de enfermedad a 5 años (65% vs 94%  $p = 0.03$ ) en los pacientes resecados para cura (87% para  $<10$  mitosis/50HPF vs 57% para  $>10/50\text{HPF}$   $p = 0.006$ ) así como el tamaño tumoral ( $<10\text{cm}$  con 86% a 5 años vs  $>10\text{cm}$  63% a 5 años  $p = 0.02$ ).

La presencia de necrosis tumoral se asoció con peor pronóstico en el análisis univariado (51% vs 91% a 5 años  $p = 0.002$ )

El estudio de Ting-Jung <sup>60</sup> en Taiwán de 100 pacientes a 85 pacientes se les realizó resección curativa, la supervivencia a 1,3 y 5 años fue de 82.2%, 53.8% y 43% similar al estudio de DeMatteo <sup>9</sup>, en el cual, la supervivencia general fue de 50.5% a 5 años el cual se encuentra entre el 40-65%. En el análisis univariado, el tamaño tumoral, la perforación tumoral, la cuenta mitótica, la celularidad, la necrosis y la presencia de Ki67 influyó significativamente en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia general.

En el análisis multivariado la baja celularidad, bajo cuenta de mitosis y bajo índice Ki-67 influían en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo; y que la no perforación

tumoral, baja cuenta mitótica y baja celularidad influían en la supervivencia general a largo plazo

#### **IV.7 CARACTERISTICAS TUMORALES**

En cuanto a las características tumorales 45(98%) de los tumores fueron KIT (+), es importante tomar en cuenta la inmunoreactividad falso positivo relacionada a la gran variedad de anticuerpos que esta comercialmente accesibles y protocolos inconsistentes aplicados en los diferentes laboratorios, con respecto a las técnicas de purificación de los anticuerpos usados. Por ejemplo hay reportes de inmunoreactividad de CD117 en fibromatosis mesentérica así como inmunoreactividad a sarcoma sinovial, leiomioma e histiocitoma fibroso maligno relacionado a factores técnicos. Hay que tener mucha atención en los controles positivos, particularmente a células de Cajal pero también a los mastocitos y los controles negativos que son fibroblastos y músculo liso.

Existe un número de tumores que no son del Estroma Gastrointestinal que pueden expresar CD117. La mayoría no entran dentro del diagnóstico diferencial de GIST <sup>19</sup>.

Aquellos que se pueden contraponer morfológicamente con GIST incluyen Melanoma, Angiosarcoma, Sarcoma del Estroma Endometrial, PEcoma y Sarcoma de Kaposi. Un pequeño porcentaje (2-4%) de los adenocarcinomas colorectal pueden sobreexpresar CD117.

Un mayor número porcentaje de expresión de CD117 (10-15%) ha sido reportado en carcinoma de células no pequeñas del pulmón. Como el melanoma maligno puede ocurrir como metástasis primaria o polipoide alrededor de todo el tracto gastrointestinal, este es el asunto con los tumores con inmunoreactividad a CD117. Por lo menos un marcador de

melanoma debería estar en el panel y la inmunoreactividad deberá llevar a marcadores adicionales HMB4, MART-1 que usualmente no son de rutina <sup>6,19</sup>.

Existe un pequeño número de tumores (aproximadamente 5%) calificados como GIST por otros criterios (incluyendo demografía, presentación clínica, localización anatómica, morfología y perfil inmunohistoquímico) pero que son CD117 negativos. La mayoría de estos tumores (90%) presentarán mutaciones ya sea en el gen de PDGFRA (35-80%) o KIT (15-20%). Por lo que el análisis de la mutación deberá ser tomado en cuenta cuando sea posible y en todos los tumores que tengan características típicas de GIST.

La identificación de mutaciones del gen PDGFRA en GIST KIT (-) ha llevado al uso de anticuerpos de PDGFRA como marcador inmunohistoquímico ante la sospecha de GIST.

Existen 2 anticuerpos con potencial aplicación a GIST KIT (-) que son DOG-1 y la protein kinasa C theta (PKOtheta), que son expresados en los tumores del estroma gastrointestinal y no en otro tumor mesenquimatoso. Los anticuerpos a los productos de su gen parecen ser altamente sensibles y específicos para GIST (excepto de PKO theta con 14% inmunoreactividad a schwannomas. Los 2 anticuerpos son reactivos a la mayoría de los GIST KIT (-)<sup>6,19</sup>.

Dentro de los resultados encontramos en nuestro estudio el 98% tenían muestras con una expresión para KIT positiva y el 2% presentó KIT negativo que es lo manejado y esperado en la literatura. En el 11% se encontró S-100 positivo y en el 89% con S-100 negativo.

En cuanto lo relacionado con el marcador p53 el 73% presentó p53>10% definidos como p53+; de estos el 60% fueron clasificados como tumores malignos comparado con el 18% los cuales fueron clasificados como tumores benignos.

En el caso de el marcador Bcl-2 el 85% fueron positivos, de estos casos el 49% fue clasificado como malignos, en comparación con el 33% fueron clasificados como benignos.

Cabe mencionar que el 100% de los casos clasificados como tumores malignos presentaron marcadores p53 y Bcl-2 positivos.

En el 40% de nuestro grupo se presentaron lesiones de > 5cm, y en el 4% en quienes por tener enfermedad metastásica no se determinó tamaño.

En el 42% se encontraron mitosis de >1/10HPF.

En 40% hubo presencia de necrosis de los cuales el 83% fueron clasificados como malignos demostrando la asociación con malignidad al igual que la invasión que el 30% de los casos en quienes hubo presencia de invasión, el 86% fueron clasificados como malignos.

En cuanto a la clasificación el 41% fueron malignos de los cuales el 37% se presentaron en estómago, 21% se presentaron en duodeno, el 17% se presentaron en yeyuno, 10% se presentaron en íleon, 10% fueron metastáticos, en 5% se presentó en colon.

La recurrencia o progresión, ésta se presentó en 26% de los casos; de estos el 67% estuvieron clasificados como maligno.

El sitio de lesión primaria se presentó de forma muy homogénea; siendo la lesión inicial de estómago en 16%, en duodeno 16%, en yeyuno 10%, en íleon 16%, metastáticos en 16% y en 10% en fosa iliaca derecha.

#### **IV.8 ANALISIS DE ASOCIACION**

En el trabajo de K. Kontogianni y cols<sup>79</sup> la proteína de Bcl-2 fue expresada de forma positiva en el citoplasma de las células tumorales en el 43.5%, en el análisis multivariado

demostró el la proteína Bcl-2 esta asociada con pronóstico favorable ( $p < 0.0007$ ), así como también ser un factor independiente para la supervivencia. Existen estudios como el de Zhai YL<sup>84</sup> y Nakanishi<sup>85</sup> en donde la presencia de bcl-2 actúa como factor de pobre pronóstico en pacientes con tumores sarcomas de tejidos blandos y leiomiomas no siendo específicos de GIST. En el trabajo de NACS Wong et al. (63) no se pudo demostrar que la expresión de Bcl-2 predijera mejor o peor pronóstico para GIST.

En el estudio de Panizo –Santos (55) el 30% de los tumores clínicamente benignos fueron positivos para Bcl-2 y 93% de los tumores malignos fueron positivos para Bcl-2

En el estudio de RM Feakins(62) encontraron positividad de Bcl-2 en 77% de los GIST, no se encontró asociación con la clasificación de grado de malignidad.

En este trabajo se demostró que los pacientes con clasificación histopatológica de malignidad presentan Bcl-2 positivo en el 100% de los tumores clasificados histopatológicamente como malignos, cuando se observaron los benignos el 80% fueron también positivos para este marcador, por lo que podríamos decir que Bcl-2 es muy sensible para cáncer pero poco específico, ya que es positivo en el 84.8% de todos los GIST independientemente de su grado o clasificación.

En el estudio de NACS Wong<sup>63</sup> se demostró asociación la expresión de p53 y peor pronóstico en GIST gástricos en el análisis univariado ( $p = 0.0097$ ) pero no en el multivariado, así como la expresión de p53 como valor pronóstico independiente. RM Feakins y Medina-Franco H y cols<sup>61,62</sup> encontraron la expresión de p53 en mas de la mitad de los tumores clasificados como malignos concluyendo que la expresión de p53 esta relacionada con la categoría de malignidad ( $p < 0.05$ ) así mismo como factor pronóstico independiente en el análisis univariado.

En nuestro estudio la proporción de casos positivos para p53 fue también del 100% para los malignos, pero para los benignos sólo el 40% resultaron positivos, aunque de forma similar a Bcl-2 el 69.6% de todos los tumores fueron también positivos para p53, independientemente de si fueron benignos, de grado intermedio o malignos. Esto podría también ser definido en términos de un instrumento diagnóstico con alta sensibilidad (100%) pero con una especificidad un poco mayor (60%) que Bcl-2 pero no muy buena para confirmar malignidad.

Algunos estudios como el de DeMatteo y cols <sup>9</sup> y Kontogianni K y cols <sup>79</sup> encontraron que el tamaño tumoral >8cm, mitosis de <5/10HPF, metástasis como factores predictores de supervivencia. En el análisis multivariado se demostró que el tamaño tumoral ( $p<0.03$ ) y la presencia de metástasis ( $p<0.0001$ ) son signos de pobre pronóstico. La presencia de necrosis tumoral aportó también desenlace desfavorable ( $p<0.02$ )

En el estudio de Chiappa y cols <sup>59</sup> encontró correlación con peor supervivencia libre de enfermedad a 5 años en la presencia de mitosis >10/50HPF comparado con los de <10/50HPF ( $p=0.006$ ) y tamaño tumoral >10cm contra <10cm ( $p=0.02$ ). La presencia de necrosis también se asoció con peor pronóstico ( $p=0.002$ ).

En nuestro estudio las lesiones con tamaño superior a los 5 cm tuvieron un mayor número de mitosis en comparación con las lesiones de menos de 5 cms ( $p<0.02$ ). La presencia o ausencia de necrosis y el tamaño de las lesiones, también alcanzó significancia ( $p=0.004$ )

En relación a la presencia de invasión y el tamaño de la lesión, significancia estadística pero de una manera menos notable ( $p=0.045$ ).

Al comparar los factores que pudieran contribuir o ser significativos para la condición de malignidad, 5 factores seleccionados obtuvieron significancia estadística al comparar por Kruskal-Wallis para 3 grupos con múltiples respuestas: p53 ( $p0.001$ ), Bcl-2 ( $p0.05$ ),

tamaño tumoral ( $p = 0.005$ ), necrosis ( $p < 0.01$ ) y recurrencia ( $p < 0.01$ ) aunque invasión ni S-100 por ejemplo mostraron esta misma significancia.

Cuando tratamos de hacer regresión logística no obtuvimos ningún modelo para la dependiente de lesiones malignas o no, siendo las variables antes mencionadas (p53, Bcl-2, necrosis y recurrencia) las más importantes para poder predecir la presencia o ausencia de malignidad, aunque no se pudieran conjuntar en un modelo que pudiera explicarse por

## V. CONCLUSIONES

Los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimatosas más comunes el tracto gastrointestinal. Los pacientes mayores de 50 años tienen más posibilidad de presentar GIST. No existe predilección de género reportado en la literatura ni demostrado en esta tesis.

Un porcentaje importante de pacientes (24%) puede presentar algún tipo de antecedente oncológico. Algunas enfermedades heredofamiliares neoplásicas predisponen a la presencia de GIST como la NF tipo 1 (hasta un 7%).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico puede variar de forma importante (síntomas de 44 meses de duración) y algunos casos son asintomáticos (6%) con un promedio de 23 meses.

La presentación clínica puede estar dada por sangrado de tubo digestivo, dolor abdominal mal definido o pérdida de peso aunque pueden existir otras presentaciones. La mayoría de los GIST están localizados en el estómago (44%).

De acuerdo a lo reportado en la literatura y lo observado en nuestros resultados la TAC y la endoscopia son los auxiliares diagnósticos más utilizados y de mayor ventaja en el manejo integral del paciente con GIST.

En un porcentaje bajo el GIST puede presentarse como enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. Los sitios de enfermedad avanzada de acuerdo a lo reportado en la literatura<sup>8,51</sup>, se presentan en el hígado en la mayoría de los casos. En nuestro estudio observamos una recurrencia o progresión en un 26% y de estos un 70% presentó enfermedad hepática avanzada.

En los datos presentados anteriormente observamos que la resección total con evidencia de bordes libres de forma macroscópica es posible en la mayoría de los pacientes (87%).

En nuestros pacientes existió una distribución homogénea a lo largo del tracto gastrointestinal entre el grado de malignidad y la localización, siendo los tumores malignos ligeramente más frecuentes en estómago (44%), los benignos más frecuentes en yeyuno (27%). Adicionalmente la presencia de recurrencia o progresión estuvo relacionada con el grado de malignidad en la clasificación histopatológica de la lesión tumoral. Del 26% el 8% estuvo clasificado como benigno, el 25% como limítrofe y el 67% como maligno.

El tiempo de supervivencia que observamos en nuestra serie se encontró directamente relacionado con el grado de malignidad, progresión tumoral y la presencia de enfermedad avanzada al diagnóstico. Los pacientes con enfermedad localizada tienen una supervivencia a 1 año de 94% y a 5 años de 64%. Los pacientes con tumor estudiado a distancia tienen una supervivencia a 1 año de 51% y a 5 años de 13% <sup>8,6</sup>.

La frecuencia de positividad para los marcadores KIT y la negatividad para S-100 son semejantes a lo ya reportado.

Debido muy probablemente al tamaño muestral no pudimos demostrar si las variables significativas en el análisis divariado pudieran contribuir en el multivariado a la variable dependiente (maligno/no maligno), aunque nuestros resultados fueron consistentes con lo ya demostrado anteriormente en el análisis correlacional del valor de estos marcadores para pronosticar recurrencia, invasión y el fenotipo maligno de estas neoplasias.

Como ya señalamos existe gran discusión entre la positividad de los marcadores p53 y Bcl-2 y su utilidad para diagnosticar el fenotipo maligno de los GIST. Existen autores<sup>61,81,82</sup> que han sugerido que la expresión de estas proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular podrían ser útiles para predecir el comportamiento maligno, pero los resultados son

contradictorios y se requiere mas estudios<sup>83</sup>. Si bien nuestros resultados fueron consistentes con lo reportado por autores como NACS Wong et al<sup>63</sup> y RM Feakins<sup>62</sup>, Panizo- Santos<sup>55</sup>, Kontogianni<sup>79</sup> en que estos marcadores fueron positivos para tumores GIST, en nuestro grupo de casos también estos marcadores tuvieron frecuencias altas, sin embargo a pesar de tener una alta sensibilidad, debido a que también los tumores benignos fueron positivos en un gran porcentaje, la utilidad en términos prácticos o en la clínica sería de uso limitado. Sería interesante poder determinar cuáles son las funciones o el papel que desempeñan estas moléculas en el desarrollo y fenotipo de estos tumores.

## VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Cunningham RE, Abbondanzo SL, Chu WS, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. Apoptosis, bcl-2 expression, and p53 expression in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morph.* 2001; 9; 19–23.
- 2.-Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: A paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT and now GIPACT). Implication of KIT in genesis, and yet other of the emerging roles of the intestinal cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol* 1999; 6:19-40.
- 3.-Ramon y Cajal S. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *Comp Rend Soc Biol. Paris* 1893; 45: 217-23
- 4.-Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bumming P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumores (GIST) –a population-based study of 600 cases. *Ann. Oncol.* 2002; 13 (Suppl. 5); 157.
- 5.-Rubin BP, Micheal C Heinrich et al. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet.* 369. May. 2007: 1731-1741
- 6.-Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology* 2006, 48 83-96.
- 7.-Licht D, Weissman L, Animan K. Gastrointestinal sarcomas. *Semin Oncol* 1988; 15:181-8.
- 8.-Tran Thomas, Jessica A, Hashem B. et al. The Epidemiology of malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: An Análisis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-168
- 9.-DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-8.
- 10.-Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg* 2004;70:187-91.
- 11.-Tateshi U, Hasegawa T, Satake M, et al. Gastrointestinal stromal tumor: Correlation of computer tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27:792-8.
- 12.-Arash Nowain, Hetal Bhakta, Shireen Pais. et al. Gastrointestinal stroma tumor: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *Journal o Gastroenterology and Hepatology* (2005) 20,818-824.
- 13.-King DM: The radiology of gastrointestinal stromal tumours. *Clin. Imaging* 2005, 15:150-156

- 14.-Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. et al. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438; 1–12.
- 15.-Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH et al. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24; 211–222.
- 16.-Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24; 1339–1352.
- 17.-Salormo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.* 1998; 11; 728-734.
- 18.-Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25; 846–855.
- 19.-Richard Kirsch, M BChB, Zu-Hua Gao, MD and Robert Rdiddell. Gastrointestinal Stromal Tumors: Diagnostic Challenges and Practical Approach to differential to Diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2007 16:261-285
- 20.-Suster S, Fletcher CD. Gastrointestinal stroma tumors with prominent signet-ring cell features. *Mod. Pathol.* 1996; 9; 609-613.
- 21.-Pidhorecky I, Cheney RT, Krabybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg. Oncol.* 2000; 7: 705-12.
- 22.-Fletcher CD, Bergman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrintestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33 459-465.
- 23.-Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics fo the interstitial cells of Cajal. *Am J. Pathol* 1998; 152 1259-1269.
- 24.-Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ et al. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl. Immunohistochem.* 1994; 2 89-93.
- 25.-Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Gastric schwannoma—a clinicopathological analysis of six cases. *Histopathology* 1995; 27; 355–360.

- 26.-K Pauls, S Merkelbach-Bruse, R Büttner & E Wardelmann. PDGFR alfa, and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005. 46:166-175.
- 27.-Huizinga JD, Thuneberg K, Kluppel M et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373; 347-349.
- 28.-Huang E, Nocka K, Beier DR et al. The hematopoietic growth factor KL is encoded by the SI loculus and is the ligand of the KIT receptor, the gene product of the W locus. *Cell* 1990; 63; 225-233.
- 29.-Martin FH, Suggs SV, Langley KE et al. Primary structure and functional expression of rat and human stem cell factor DNAs. *Cell* 1990; 63; 203-211.
- 30.-Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S et al. Requirement of KIT for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992; 116; 369-375.
- 31.-Russel ES, Hereditary anemias of the mouse: a review for geneticists. *Adv. Genet.* 1979; 20; 357-459.
- 32.-Tsujiura T, Hirota S, Nomura S et al. Characterization of Ws mutant allele of rats: a 12-base deletion in tyrosine kinase domain of KIT gene. *Blood* 1991; 78 1942-1946.
- 33.-Qiu FH, Ray P, Brown K et al. Primary structure of KIT: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family-oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus. *EMBO J* 1998; 7;1003-1011.
- 34.-Kitamura Y, Go S, Hatanaka K. Decrease of mast cells in W/Wv mice and their increase by bone marrow transplantation. *Blood* 1978; 52; 447-452
- 35.-Medeiros F, Corless CL, Duensing A et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28; 889-894.
- 36.-Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J. Pathol.* 2004; 202; 430-438.
- 37.-Sakurai S, Fukasawa T, Chong, JM, Tanaka A, Fukayama M, KIT Gene Abnormalities in Gastrointestinal Stromal Tumors (Tumors of Interstitial Cells of Cajal) *Jpn. J. Can. Res.* 1999; 90; 1321-1328.
- 38.-Lin Sc et al. Mutation on c-Kit in patients with Giant GIST. *Gastroenterology and Hepatology* 2006.

- 39.-Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum. Pathol.* 2002; 33; 669–676.
- 40.-Shinji Sakurai, Tomoki Fukasawa, Ja-Mun Chong. et al. C-kit Gene Anormalities in gastrointestinal stromal tumors (Tumors of interstitial Cells of Cajal). *Jpn. J. Cancer Res.* 1999, 90:1321-1328
- 41.-Yukihiko Kitamura, Seiichi Hirota, Toshiro Nishida. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): A model for diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci* 2003. 94: no.4:315-320
- 42.-Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am. J. Pathol.* 2000; 157; 1091–1095.
- 43.-M B Loughrey, M Trivett, V Beshay. et al. KIT immunohistochemistry and mutation status in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) evaluated for treatment with imatinib. *Histopathology* 2006. 49:52-65.
- 44.-Antonescu CR, Sommer G, Sarran L et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9; 3329–3337.
- 45.-Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:26-31.
- 46.-Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226: 527–32.
- 47.-Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumours: the incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the preimatinib era- a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103:821-29
- 48.-Emory TS, Sobin LH, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J, Surg. Pathol.* 1999; 23: 82-7.
- 49.-Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29; 52–68.
- 50.-Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al. Effect of KIT mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999; 59; 4297–4300.

- 51.-ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2007 18(supplement 2)
- 52.-Novitsky YW, et al. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2006;20:713-16
- 53.-Mettinen M, Lasota J, Gastrointestinal stromal tumors. Pathology and prognosis at different sites, *Semin Diag Pathol* 2006; 23:70-83.
- 54.-Hirotooshi Kikuchi, Kamihiro Yamashita, Toshiki Kawabata. et al. Immunohistochemical and genetic features of gastric and metastatic liver gastrointestinal stromal tumors: Sequential analyses. *Cancer Sci* 2006, 97, #2:127-132.
- 55.-Panizo-Santos A, Sola I, Vega F et al. Predicting metastatic risk of gastrointestinal stromal tumors: role of cell proliferation and cell cycle regulatory proteins. *Int. J. Surg. Pathol.* 2000; 8; 133–144.
- 56.-Goldblum JR. Gastrointestinal stromal tumors. A review of characteristics morphologic, immunohistochemical, and molecular genetic features. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 117 (Suppl.); S49–S61.
- 57.-Tworek JA, Goldblum JR. Weiss et al. Stromal tumour of abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:937-45.
- 58.-Qiang Wang, You-wei Kou. Study of the expressions of p53 and bcl-2 genes, the telomerase activity and apoptosis in GIST patients. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13(18): 2626-2628
- 59.-Chiappa A, Zbar AP, Innis M. Prognostic factors affecting survival after surgical resection of gastrointestinal stroma tumors: a two-unit experience over 10 years. *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4:73.
- 60.-Ting-Jung Wu, Li-Yu Lee, Chun-Nan Yeh. et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GIST) of small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:29
- 61.- Medina-Franco H, Ramos de la Medina A, Cortes-Gonzalez R, Baquera J, Angeles-Angeles A, Urist MM, Eltoum IE, Heslin MJ. Expression of p53 and proliferation index as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:190-195.
- 62.-Feakins RM. The expression of p53 and bcl-2 in gastrointestinal stromal tumours is associated with anatomical site, and p53 expression is associated with grade and clinical outcome. *Histopathology* 2005, 46, 270-279.

- 63.-Wong NACS, Young R, Malcomson RDG. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003 .43, 118-126
- 64.-Shee-Chan Lin, Chien-Liang Lui et al. Clinical implications of C-kit gene mutation in patients with large gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006. 21:1604-1608.
- 65.-Chak A, Canto MI, Rosch T et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest. Endosc.* 1997; 45: 468–73.
- 66.-Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumours of jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477-89.
- 67.-Lev D, Kariv J, Issakov J et al. Gastrointestinal stromal sarcomas. *Br. J. Surg.* 1999; 86: 545–9.
- 68.-Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20; 818-824.
- 69.-Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, Rao U. Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am. J. Surg.* 1992; 163: 560–4.
- 70.-Carson W, Karakousis C, Douglass H, Rao U, Palmer ML. Results of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann. Surg. Oncol.* 1994; 1: 244–51.
- 71.-Connolly E, Gaffney E, Reynolds J. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-86.
- 72.-Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052–6.
- 73.-Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–3.
- 74.-Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472–80.
- 75.-Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al. NCCN task force report: optimal management of patient with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Comp Cancer Networ*;2007. suppl 1. S1-S26.

76.- Rosai J. Gastrointestinal Stromal Tumors: An update. *Int. J. Surg. Pathol* 2003. 11:177-86.

77.-Zoller ME, Rembeck B, Oden A, Samuelsson M, Angervall et al. Malignant and benign tumours in patients with neurofibromatosis type1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997; 79:2125-31

78.-Kazuya Akahoshi, Yorinobu Sumida et al. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopy ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007. 13(14):2077-2082.

79.-K. Kontogianni, M. Demonakou, N. Kavantzias et al. Prognostic predictors of gastrointestinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index. *European Journal of Surgical Oncology* 2003, 29:548-556.

80.-Schindler T, Bornmann W, Pellicena P. Structural mechanism for STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054–8.

81.-Cunningham RE, Abbondanzo SI. Et al. Apoptosis, bcl-2 expression and p53 expression in gastrointestinal stromal / smooth muscle tumours. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morph* 2001; 9; 19-23.

82.-Changchien CR, Wu MC. Et al. Evaluation of prognosis for malignant rectal gastrointestinal stromal tumor by clinical parameters and immunohistochemical staining. *Dis Colon Rectum* 2004; 47;1922-1929.

83.- Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK et al. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part II: ICC and gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2007 50:190-202

84.-Zhai YL, Nakaido T et al. Prognostic significance of bcl-2 expression in leiomyosarcoma of the uterus. *Br. J. Surg.* 1999; 80;1658-1664.

85.-Nakanashi H, Ohsawa M et al. Immunohistochemical detection of bcl-2 and p53 proteins and apoptosis in soft tissue sarcoma: their correlations with prognosis. *Oncology* 1997; 54; 238-244.