



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

Título: Tumores del Estroma Gastrointestinal, Experiencia en 7 años en el servicio de Oncología del Centro Medico Nacional "20 de Noviembre"

T E S I S

Que para obtener el Título de:

MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLOGICA (ADULTOS)

P R E S E N T A

Dr. Felipe Villegas Carlos

**Asesor Clínico:
Dr. Sergio Hernández García**

**Asesor Metodológico:
Dr. Juan Alberto Tenorio Torres**

México, Distrito Federal. 2011

REGISTRO 091-11



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.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL, EXPERIENCIA EN 7 AÑOS EN
EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE”

Dra. Aura A. Erazo Valle Solis
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Jorge A. Ramírez Heredia
Jefe de Servicio Cirugía Oncológica y Profesor Titular del Curso

Dr. Sergio Hernández García
Asesor Clínico de Tesis

Dr. Juan Alberto Tenorio Torres
Asesor Metodológico de Tesis

Dr. Felipe Villegas Carlos
Presentador de Tesis

CONTENIDO

1. Resumen.....	4
2. Marco Teórico.....	6
3. Objetivos.....	12
3.1. Objetivo General	
3.2. Objetivos Específicos	
4. Diseño del Estudio.....	12
5. Metodología.....	12
5.1. Universo y Muestra	
5.2. Unidades de Observación	
5.3. Criterios de Selección	
5.4. Variables	
5.5. Método de recolección de la información	
6. Análisis Estadístico.....	14
7. Resultados.....	15
8. Discusión.....	28
9. Conclusiones.....	29
10. Referencias Bibliográficas.....	30

1. RESUMEN

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL, EXPERIENCIA EN 7 AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Introducción: Los tumores mesenquimatosos más frecuentes del tracto gastrointestinal son los tumores del estroma gastrointestinal. A partir del desarrollo de nuevas técnicas de inmunohistoquímica la frecuencia de su diagnóstico ha aumentado. El objetivo del presente estudio es informar la experiencia obtenida en el tratamiento de estos tumores en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Material y Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal tratados en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en el periodo del 1º enero de 2004 al 31 de diciembre de 2010. Es un estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, observacional. Se realizó análisis de correlación y Kaplan-Meier.

Resultados: Se diagnosticaron 11 pacientes con tumor del estroma gastrointestinal, relación hombre:mujer 1:1.2, media de edad 56 años, sitio primario más frecuente fue estómago (36.4%), síntoma de presentación más frecuente fue sangrado de tubo digestivo, tamaño del tumor fue en promedio 9.4 cm, de acuerdo al riesgo de recaída el 54.5% fue de alto riesgo. Tratamiento quirúrgico con resección completa y márgenes libres se logró en el 45.5%. Al momento del corte 55% de los pacientes se mantienen vivos con seguimiento medio de 26 meses. Las variables con significancia estadística que influyeron en la supervivencia fueron ausencia de metástasis y escala de riesgo y en la progresión fueron escala de riesgo y tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: Nuestros resultados no difieren de los reportados a nivel mundial, en cuanto a los factores que influyen en la supervivencia y en la progresión. Sugerimos estudios multicéntricos dada la baja incidencia de esta neoplasia y la necesidad de más investigación sobre su tratamiento.

ABSTRACT

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS, 7 YEARS EXPERIENCE IN THE SERVICE OF ONCOLOGY OF NATIONAL MEDICAL CENTER "20 DE NOVIEMBRE"

Introduction: The most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract are gastrointestinal stromal tumors. Since the development of new techniques of immunohistochemistry frequency of diagnosis has increased. The aim of this study is to report the experience in treating these tumors in the National Medical Center "20 de Noviembre".

Material and Methods: Patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor treated at the Oncology Service of the National Medical Center "20 de Noviembre" in the period 1 January 2004 to December 31 2010. This retrospective study, retrospective, descriptive, observational study. Correlation analysis was performed and Kaplan-Meier.

Results: 11 patients were diagnosed with gastrointestinal stromal tumor, male: female ratio 1:1.2, average age 56 years, most common primary site was stomach (36.4%), most common presenting symptom was gastrointestinal bleeding, size of tumor was 9.4 cm on average, according to the risk of relapse was 54.5% high risk. Surgical treatment with complete resection and free margins was achieved in 45.5%. When ending 55% of patients were alive with median follow up of 26 months. Statistical Significance the variables that influenced survival were the absence of metastases and level of risk and in the progression were the risk scale and surgical treatment.

Conclusions: Our results are similar to those reported globally in terms of factors influencing survival and progression. We suggest Multicenter studies because of the low incidence of this neoplasm and the need for more research on treatment.

2. MARCO TEORICO

Los tumores mesenquimatosos más frecuentes del tracto gastrointestinal son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en ingles GastroIntestinal Stromal Tumor), las células neoplásicas de este tumor del estroma gastrointestinal se originan en un precursor celular común, el cual da origen a las células intersticiales de Cajal presentes normalmente en el plexo mientérico de Auerbauch ⁽¹⁾.

Según los Resultados Finales de Vigilancia Epidemiológica de Estados Unidos (SEER Surveillance Epidemiologic End Results) con datos tomados del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos a mediados de la década de los noventas los sarcomas gastrointestinales representaban el 2.2% del cáncer gástrico, 13.9% del cáncer de intestino delgado y 0.1% del cáncer colorrectal, la mayoría de estos sarcomas eran en realidad tumores del estroma gastrointestinal GIST ⁽²⁾. Estos porcentajes sugieren que sólo 500 a 600 casos nuevos de GIST pueden presentarse cada año en los Estados Unidos. Este registro está subestimado por la verdadera incidencia de GIST, ya que muchos casos no son registrados en el SEER.

En Estados Unidos la incidencia reportada de 1992 al año 2000, fue de 6.8 casos por cada millón de habitantes de los cuales el 54% fueron hombres y 46% mujeres.

La incidencia aparentemente es subestimada, ya que de acuerdo a estudios realizados en necropsias en países como Islandia, Holanda, España y Suecia la tasa de incidencia es de 6.5 a 14.5 casos por millón de habitantes.

Asumiendo una incidencia anual de 10 casos por millón aproximadamente 3000 tumores del estroma gastrointestinal podrían ser diagnosticados en los Estados Unidos por año ⁽³⁾.

La incidencia de estos tumores no es conocida en todas las poblaciones, la mayoría de los datos provienen de poblaciones caucásicas. Debido a que no existe un registro adecuado en México de este tipo de tumores, la incidencia no puede ser determinada con exactitud.

La edad media al diagnóstico es entre 66 a 69 años de edad, basados en reportes que incluyen los casos encontrados en necropsia. En un estudio de 1765 GIST originados en el estómago, la media de edad al diagnóstico fue de 63 años, en otra serie de 906 GIST en yeyuno y en íleon la media de edad fue de 59 años. Solo 2.7% de los GIST gástricos y 0.6% de los originados en el intestino delgado fueron detectados en pacientes menores de 21 años ^(4,5).

El diagnóstico de GIST se ha incrementado dramáticamente desde 1992, y la sobrevida se ha mejorado grandemente desde 2001, cuando el mesilato de imatinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de GIST. El incremento en el número de GIST diagnosticados por año se debe probablemente a una

mayor eficacia en el diagnóstico histopatológico, sin embargo, la verdadera incidencia aparentemente también se ha incrementado. ^(6,7).

Anteriormente se diagnosticaban como leiomiomas, sin embargo con el conocimiento de la biología molecular los GIST se han podido identificar como una entidad distinta. Éstos presentan mutaciones activadas del protooncogen del receptor de tirosinasa c-kit o del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa PDGFR-A ^(3,8). Estos blancos moleculares son inhibidos por el mesilato de imatinib, un fármaco utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Al mostrar actividad ante estos blancos moleculares fue ensayado en GIST y fue aceptado por la FDA en el año 2002 como tratamiento de GIST metastásico o irreseccable, ya que su actividad terapéutica mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad ⁽⁸⁾.

Se presentan en cualquier sitio del tracto gastrointestinal pero son más comunes en el estómago (50%) y el intestino delgado (25%). Los sitios primarios menos frecuentes son: colon (10%), omento/mesenterio (7%) y esófago (5%). Algunos GIST que se localiza dentro del abdomen y retroperitoneo no muestran una asociación anatómica clara con el tracto gastrointestinal, en algunos otros no se puede determinar el sitio primario debido a su extensión dentro de la cavidad abdominal y retroperitoneo. La manifestación clínica de malignidad es la presencia de metástasis hepáticas y/o la diseminación dentro de la cavidad abdominal. Las metástasis linfáticas son poco frecuentes, su diseminación a los pulmones o a otros sitios extraabdominales es también extremadamente rara. ^(3,8,9)

Muchos tumores del estroma gastrointestinal son identificados clínicamente porque causan síntomas, otros son identificados por necropsia, sin haber causado sintomatología durante la vida del individuo. En general los pacientes con posible GIST se presentan con 1)hemorragia intraabdominal, sangrado gastrointestinal, perforación o más esporádicamente como obstrucción intestinal 2)tumor intraabdominal grande con o sin síntomas (por ejemplo fatiga, anemia) 3)hallazgo incidental al momento de cirugía o imagen de radiografía o 4)hallazgo incidental en una endoscopia (lesiones <2 cm). Todos los GIST mayores de 2 cm deben ser resecados quirúrgicamente. El manejo de tumores del estroma gastrointestinal menores a 2 cm encontrados incidentalmente permanece controversial ⁽³⁾.

El estudio de un paciente con sospecha de GIST debe incluir historia clínica y examen físico completo, estudios de imagen, tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste, imagen de resonancia magnética de abdomen, endoscopia en casos de tumores de estómago, ultrasonido endoscópico, pruebas de función hepática, biometría hemática completa y evaluación quirúrgica para determinar la resecabilidad del tumor y si la enfermedad metastásica afecta la operabilidad. La biopsia preoperatoria no es necesaria si el tumor es fácilmente resecable. Se requiere de una muestra de tejido suficiente y adecuada para establecer con certeza el diagnóstico histopatológico. Los pacientes con una presentación de urgencia como un abdomen agudo no son abordados como GIST hasta después de que se recibe el reporte definitivo de patología. En estos pacientes es importante confirmar

que la enfermedad ha sido completamente reseca, evaluar metástasis y determinar su etapa ⁽³⁾.

En general, los pacientes deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario con experiencia en sarcomas y en tumores del tracto gastrointestinal.

Los GIST pueden situarse en cualquier porción de la pared del tracto gastrointestinal. La mayoría se localiza en la submucosa o en la muscular propia, algunos son de predominio extramural, los de gran tamaño pueden infiltrar órganos adyacentes. El tamaño de los tumores es variable de <3 cm a > 35 cm diámetro mayor. La mayoría se encuentran bien circunscritos y algunos son multinodulares. La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada. En los cortes seriados, carecen del aspecto fibroso blanquecino de los tumores de musculo liso, muestran una superficie típicamente granular, y pueden tener áreas de hemorragia, necrosis o cambios quísticos.

En una serie reportada por Alvarado-Cabrero y cols, ⁽¹⁰⁾ en México la mayoría de los GIST fueron >5 cm de diámetro y algunos presentaron gran degeneración quística, que mostraba la porción viable del tumor en su porción periférica. Aproximadamente, 70% de los GIST está constituido por células fusiformes y ~20% por células epitelioides, el resto muestra morfología mixta fusocelular y epiteliode.

Los tumores estromales epitelioides se encuentran con mayor frecuencia en el estomago y están compuestos por células dispuestas en un patrón en nidos o mantos sólidos. Las células muestran citoplasma eosinófilo condensado alrededor del núcleo, con una zona periférica clara. Los núcleos son redondos, con nucléolo poco aparente y en ocasiones, pueden presentarse en forma focal algunas células gigantes multinucleadas.

El intestino delgado es el segundo sitio más comúnmente afectado por GIST (~33% de los casos). Aunque ocurren en cualquier porción del mismo, la mayoría se presenta en el duodeno. A diferencia de los tumores gástricos, los tumores en esta ubicación tienden a presentar formación fusiforme, las variantes compuestas por células epitelioides son muy raras ^(8,10).

El análisis por inmunohistoquímica es obligatorio en toda neoplasia mesenquimatosa que se origina en la pared del tracto gastrointestinal, o en aquellas con aspecto macro y microscópico sugestivo de GIST. Los marcadores básicos a valorar son CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100. Los GIST son positivos para CD117 (95%), CD34 (70%) actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%). Alrededor de 5% son negativos para CD117 lo que puede deberse a: fijación inadecuada del tejido, error en el muestreo (biopsias pequeñas) en inmunotinción no difusa, mutaciones clonales del tumor (si el paciente ya fue tratado con mesilato de imatinib) y 2% de los GIST negativos a CD117 carecen de mutaciones del gen KIT. Recientemente, se descubrió un marcador en estos tumores (DOG-1, por las siglas en ingles para Described On Gist que puede ser de gran utilidad en el diagnostico diferencial entre GIST negativo a CD117 y otros tipos de sarcomas ⁽¹¹⁾.

Su comportamiento varía de acuerdo al sitio primario, tamaño y el número de mitosis y se clasifican tomando en cuenta estos parámetros con la clasificación de Miettinen & Lasota (Cuadro 1) en bajo, intermedio y alto riesgo, los tumores de alto riesgo usualmente presentan metástasis hepáticas o extensión intraabdominal, las metástasis extraabdominales y linfáticas son infrecuentes como se menciona anteriormente ⁽¹²⁾.

Cuadro 1.

Estratificación del Riesgo de GIST por índice mitótico, tamaño y sitio					
Parámetros del Tumor		Riesgo de Progresión %			
Índice Mitótico	Tamaño	Estomago	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Recto
<5 por 50 cap	<2 cm	No (0%)	No (0%)	No (0%)	No (0%)
<5 por 50 cap	2 a 5 cm	Bajo (1.9%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.3%)	Bajo (8.5%)
<5 por 50 cap	5 a 10 cm	Bajo (3.6%)	Mod (24%)	-	-
<5 por 50 cap	>10 cm	Mod (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
>5 por 50 cap	<2 cm	No*	Alto*	-	Alto (54%)
>5 por 50 cap	2 a 5 cm	Mod (16%)	Alto (73%)	(Alto 50%)	Alto (52%)
>5 por 50 cap	5 a 10 cm	Alto (55%)	Alto (85%)	-	-
>5 por 50 cap	>10 cm	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Tomado de Miettinen & Lasota 2006, *pequeño número de casos, - datos insuficientes.

Esta estratificación del riesgo está basada en un estudio realizado por Miettinen y Lasota en 2006 con un seguimiento a largo plazo de 1055 GIST gástricos, 629 de intestino delgado, 144 duodenales y 111 rectales. Los GIST localizados en retroperitoneo son extremadamente raros y en ocasiones no se puede determinar el sitio primario en tumores gastrointestinales con infiltración a retroperitoneo ⁽¹²⁾.

Tratamiento: El tratamiento óptimo de los GIST requiere del esfuerzo combinado de múltiples especialistas, el cirujano oncológico, patólogo, médico oncológico y radiólogo, para la evaluación inicial y tomar la decisión del mejor tratamiento a seguir.

El tratamiento quirúrgico es la piedra angular en los GIST. Se debe explorar el hígado y retroperitoneo e intentar la resección completa del tumor con su pseudocapsula. La linfadenectomía es innecesaria por el bajo riesgo de metástasis linfáticas que se reportan en aproximadamente el 5%. En caso de presentar márgenes positivos deberá ser tratado como de alto riesgo con terapias blanco como adyuvante.

Aquellos GIST resecados completamente con bajo riesgo de progresión no requieren de adyuvancia, sin embargo los de moderado y alto riesgo serán candidatos a adyuvancia con terapia blanco por un año ya que se ha demostrado en estos casos mayor periodo libre de enfermedad pero sin cambios en la supervivencia global.

Todos los GIST irreseccables o metastásicos deberán ser tratados con terapia blanco como tratamiento primario y en caso de respuesta al tratamiento deberá intentarse la resección de este. ⁽⁸⁾.

La terapia blanco de primera línea es a base de mesilato de Imatinib a dosis de 400 a 800 mg al día, iniciando con una dosis de 400 mg y posteriormente en caso de progresión se aumenta la dosis a 800 mg.

Las mutaciones en c-kit más comunes corresponden con el exón 11, y estas son las que mejor responden a mesilato de imatinib. Sin embargo en pacientes con mutación en el exón 9 requieren usualmente una dosis mayor para respuesta por lo que se inicia en estos casos con 800 mg al día.

En pacientes con pobre respuesta a mesilato de imatinib a dosis de 400 mg al día antes de suspender el medicamento o iniciar segunda línea se prefiere aumentar la dosis a 800 mg y en aquellos con enfermedad estable o progresión no deberá suspenderse el manejo con esta terapia ya que al suspender el tratamiento el 100% de los pacientes presentarán progresión.

Como tratamiento de segunda línea, ya sea por toxicidad a imatinib o por falta de respuesta, se prefiere el sunitinib a 50 mg al día por 4 semanas con 2 semanas de descanso, la toxicidad con sunitib es muy superior a la de imatinib.

El papel de la terapia blanco como tratamiento neoadyuvante aun no se ha determinado, sin embargo un estudio llevado a cabo por Instituto Nacional del Cancer en Estados Unidos recomienda el uso de esta terapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con GIST irresecable o resecables con morbilidad postquirúrgica inaceptable, después de 6 meses a 1 año de tratamiento se debe reevaluar tratamiento quirúrgico de acuerdo a la respuesta obtenida ⁽³⁾.

Al momento no hay estudios que comparen ambos fármacos, pero la evidencia actual demuestra que el mesilato de imatinib es el fármaco de elección en GIST metastásico, irresecable o recurrente. ^(8,10,13).

Para evaluar la respuesta al tratamiento se han utilizado los criterios de RECIST. Sin embargo en el caso de GIST se prefiere los Criterios de CHOI (cuadro 2) de acuerdo a las recomendaciones del consenso de la NCCN del 2007 y el consenso mexicano del 2008. De acuerdo a estos criterios se decidirá línea de tratamiento y dosis ^(3,8,13).

Cuadro 2.

Criterios por Tomografía de Choi	
Respuesta Completa	Remisión de todas las lesiones. No aparición de lesiones nuevas.
Respuesta Parcial	Disminución del tamaño del tumor del 10% o mayor, o bien, una disminución en la densidad del tumor (unidades Hounsfield) del 15% o mayor en Tomografía computada. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables.
Enfermedad Estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral.
Progresión	Incremento en tamaño tumoral de 10% o mayor, y no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en tomografía computada. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumentos en el tamaño de los existentes.

Estos criterios se correlacionan mejor con el PET en predecir la respuesta para terapia blanco que los criterios de RECIST. Sin embargo aun no están aceptados universalmente y su utilidad fuera de centros especializados es desconocida.

Nos planteamos la necesidad de conocer la experiencia adquirida en los últimos 7 años en el Centro Médico Nacional "20 de de Noviembre" en pacientes con diagnóstico de GIST analizando la presentación clínica, incidencia y de acuerdo a los factores de riesgo conocer el pronóstico y respuesta a tratamientos empleados.

3. Objetivos

- 3.1. Objetivo General: Conocer la experiencia en cuanto a la atención a los pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal en los últimos 7 años en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE.
- 3.2. Objetivos Específicos:
 - a) Conocer la incidencia de los tumores del estroma gastrointestinal en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo 2004-2010.
 - b) Describir el tratamiento que recibieron estos pacientes.
 - c) Clasificar a los pacientes de acuerdo al riesgo y describir el curso clínico de los mismos.
 - d) Conocer el pronóstico de estos pacientes en nuestro medio.

4. Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, retrolectivo.

5. Metodología

5.1. Universo y Muestra:

Se incluyen todos los pacientes con Tumor del estroma gastrointestinal que fueron tratados en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE en el periodo del 1º de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010.

5.2. Unidades de observación:

Revisión del expediente clínico de los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE en quienes se integró el diagnóstico de Tumor del estroma gastrointestinal en el periodo comprendido del 1º de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010

5.3. Criterios de Selección

5.3.1. Criterios de Inclusión:

Todo paciente de cualquier edad y sexo, con expediente clínico completo en quien se haya integrado el diagnóstico de Tumor del estroma gastrointestinal con corroboración histopatológica, en el periodo del 1º de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2010.

5.3.2. Criterios de Exclusión:

- a) Paciente en quien el Diagnóstico de Tumor del estroma gastrointestinal fue realizado fuera de la unidad.
- b) Paciente con tumor del estroma gastrointestinal con tratamiento previo fuera de la unidad

5.3.3. Criterios de Eliminación: Expediente incompleto

5.4. Variables:

- a) Edad: Periodo de tiempo de vida en años.
- b) Sexo: Rasgos genéticos que dan por resultado la especialización de organismos en variedades femenino y masculino.
- c) Tamaño: Definido por estudio de imagen o por pieza quirúrgica en centímetros.
- d) Tumor primario: órgano de origen del tumor del estroma gastrointestinal.
- e) Cuadro clínico: síntomas y síndromes de presentación de la enfermedad.
- f) Tiempo de evolución: tiempo entre el inicio de los síntomas y el inicio de tratamiento, definido en meses.
- g) Diagnóstico histopatológico: definido por el Servicio de Anatomía Patológica de este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- h) Inmunohistoquímica: se definen para el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal positivos a CD-117, CD-34, Actina-desmina y S-100.
- i) Tratamiento Quirúrgico: Intervención quirúrgica realizada.
- j) Tratamiento médico: si fue adyuvante, paliativo o no se administró y el tiempo de administración.
- k) Riesgo: de acuerdo a la clasificación de Miettinen & Lasota basado en tamaño, sitio de primario y mitosis por campo de alto poder.
- l) Estudio diagnóstico: Estudios de gabinete realizados para diagnóstico.
- m) Seguimiento: Tiempo y desenlace, alta, mortalidad o continua en seguimiento.

5.5. Método de Recolección de la Información:

La recolección de datos de los paciente con el diagnostico de tumor el estroma gastrointestinal, requirió la revisión de: Bitácora de registro de pacientes atendidos en el Servicio de Oncología y Bitácora de Cirugías realizadas por el Servicio de Oncología Quirúrgica.

Una vez identificados los pacientes con probable diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal se realizó revisión del expediente clínico electrónico.

En aquellos pacientes que se confirmó el diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal por estudio histopatológico se procedió al llenado de cédula de recolección de datos.

6. Análisis Estadístico:

Análisis estadístico se hizo mediante el programa SPSS versión 16.0, la información obtenida se resume en graficas.

7. Resultados:

Se incluyeron 11 pacientes, 6 mujeres (55%) y 5 hombres (45%), con una media de edad de 56 años con una desviación estándar de 11 años (rango 31 – 70 años).

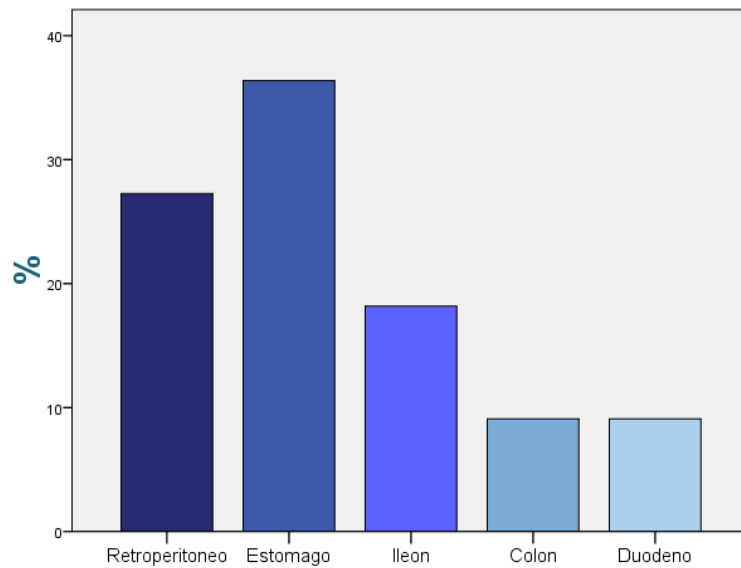
Se realizó análisis No paramétrico de Kolmogorov – Smirnov el cual demostró que todas las variables tenían distribución normal.

Los datos los 11 pacientes se resumen en la tabla 2:

Tabla 2

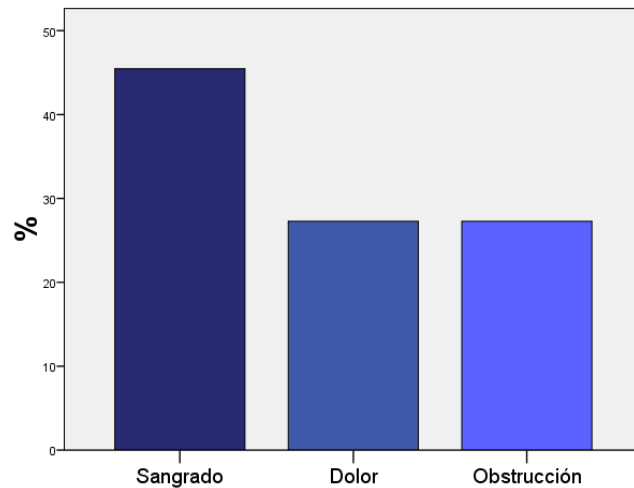
Edad	Sexo	Sitio primario	Tamaño	Escala Riesgo	Tratamiento Quirúrgico	Tratamiento Médico	Metastasis	Desenlace	Seguimiento
58a	Masc	Estomago	8 cm	Alto	Resección completa	Ninguno	No	Vivo	36 m
51a	Masc	Retroperitoneo	10cm	Int	Resección incompleta	1ª imatinib 2ª sunitinib	No	Vivo	48 m
60 a	Fem	Duodeno	3 cm	Bajo	Resección completa	Ninguno	No	Vivo	36 m
55 a	Fem	Estomago	2 cm	Int	Biopsia	1ª imatinib 2ª sunitinib	Hígado	Vivo	48 m
64 a	Fem	Estomago	16 cm	Int	Resección completa	1ª imatinib	No	Vivo	60 m
69 a	Fem	Colon	4 cm	Bajo	Resección completa	1ª imatinib	No	Vivo	7 m
62 a	Masc	Retroperitoneo	10 cm	Alto	Biopsia	Ninguno	Higado	Muerto	24 m
48 a	Fem	Retroperitoneo	10 cm	Alto	Biopsia	1ª imatinib 2ª sunitinib	Hlgado	Muerto	13 m
31 a	Masc	Ileon	20 cm	Alto	Resección incompleta	1ª imatinib	Hígado	Muerto	12 m
70 a	Masc	Ileon	11 cm	Alto	Resección completa	1ª imatinib	Higado	Muerto	1 m
50 a	Fem	Estomago	9 cm	Alto	Biopsia	1ª imatinib	Hígado	Muerto	1 m

La distribución por sitio del primario fue la siguiente: Retroperitoneo 3 pacientes (27.3%), Estómago 4 pacientes (36.4%), Íleon 2 pacientes (18.2%), Colon 1 paciente (9.1%) y duodeno 1 paciente (9.1%). (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución por Sitio

La distribución por síntoma de presentación fue la siguiente: Sangrado de tubo digestivo alto 5 pacientes (45.5%), dolor abdominal 3 pacientes (27.3%) y Obstrucción intestinal 3 pacientes (27.3%) (Grafica 2)

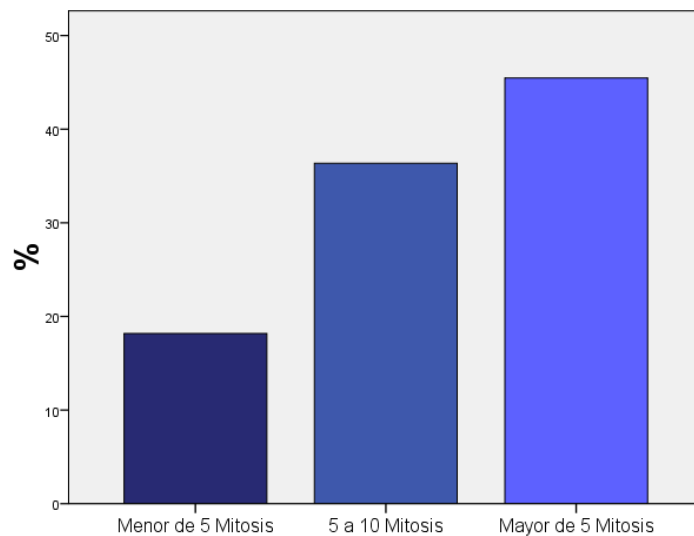


Grafica 2 Distribución por Síntoma de Presentación

En todos los pacientes el diagnóstico fue realizado por estudio histopatológico con inmunohistoquímica, sin embargo la sospecha diagnóstica fue a través de Tomografía Axial Computada en 7 pacientes (63.6%), Endoscopia 3 pacientes (27.3%) y Hallazgo quirúrgico transoperatorio en 1 paciente (9.1%).

El tamaño del tumor fue de 9.4 cm en promedio, 7 pacientes con tamaño mayor a 10 cm (63.6%) y 4 pacientes tamaño menor a 10 cm (36.3%).

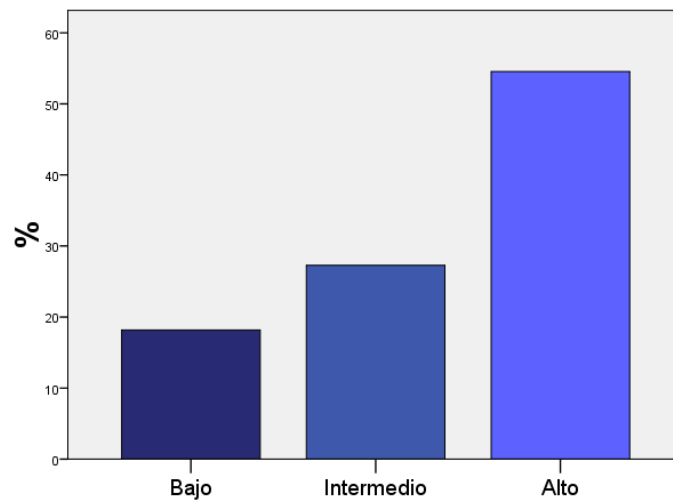
La distribución por número de mitosis fue la siguiente: menor de 5 mitosis 2 pacientes (18.2%), 5 a 10 mitosis 4 pacientes (36.4%) y mayor de 5 mitosis 5 pacientes (45.5%). (Grafica 3)



Grafica 3 Distribución por Número de mitosis

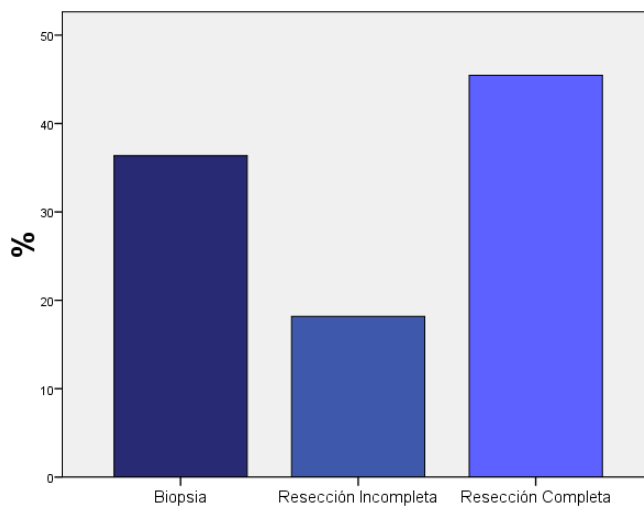
Como se mencionó anteriormente el diagnóstico fue realizado con estudio histopatológico con inmunohistoquímica siendo positivo para CD 117 el 100% de los pacientes, para CD 34 fueron positivo 8 pacientes (72.7%) y negativo 3 pacientes (27.3%). Para Actina-Desmina fueron positivos 4 pacientes (36.4%) y negativo 7 pacientes (63.6%). Para proteína S-100 fueron positivo 3 pacientes (27.3%) y negativo 8 pacientes (72.7%).

Se clasificaron de acuerdo al riesgo usando la clasificación de Miettinen y Lasota que toma en cuenta el sitio del primario, tamaño tumoral y numero de mitosis. La distribución de acuerdo al riesgo fue la siguiente: Riesgo Bajo 2 pacientes (18.2%), Riesgo Intermedio 3 pacientes (27.3%) y Riesgo Alto 6 pacientes (54.5%) (Gráfica 4).



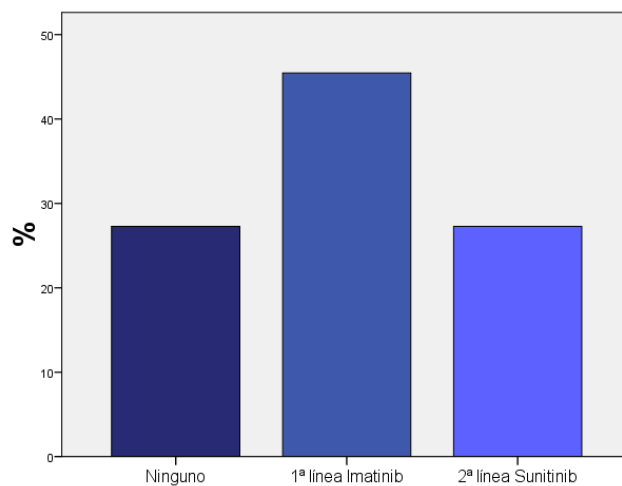
Gráfica 4. Distribución por Riesgo Clasificación de Miettinen & Lasota

La distribución por tratamiento quirúrgico fue la siguiente: 4 pacientes se les realizó biopsia como tratamiento único (36.4%), 2 pacientes se les realizó resección incompleta (18.2%) y a 5 pacientes se les realizó resección completa con márgenes quirúrgicos libres (45.5%) (Gráfica 5)



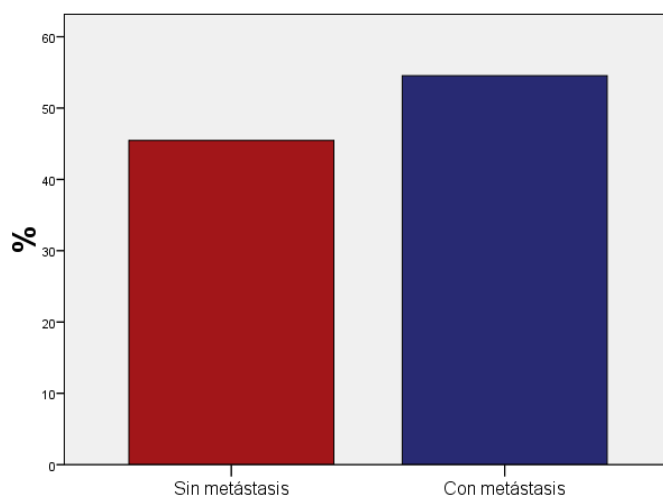
Gráfica 5. Distribución de acuerdo al Tratamiento Quirúrgico

El tratamiento médico fue indicado de acuerdo al riesgo y al tratamiento quirúrgico y fue como sigue: Ningún tratamiento 3 pacientes (27.3%), tratamiento de primera línea a base de Imatinib 5 pacientes (45.5%) y 3 pacientes con tratamiento con imatinib de primera línea y cambio a tratamiento de segunda línea con sunitib por progresión (27.3%) (Grafica 6)



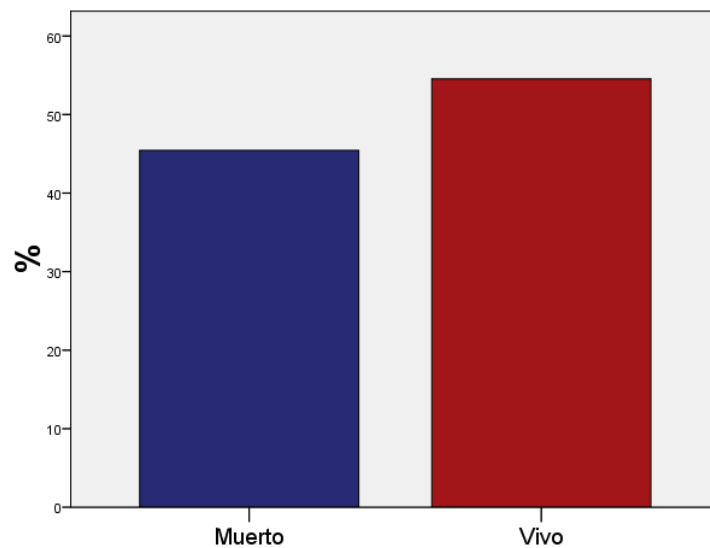
Grafica 6. Distribución de acuerdo a Tratamiento Médico

La presencia de metástasis también fue analizada y su distribución fue la siguiente 5 pacientes sin metástasis (45.5%) y 6 pacientes con metástasis (54.5%). El sitio de las 6 metástasis fue a hígado (Gráfica 7).



Gráfica 7. Metástasis

El estudio incluyó pacientes operados desde enero del 2004 hasta diciembre del 2010, y al momento del corte 6 pacientes sobreviven (55%), y 5 fallecieron (45%) (Grafica 8).



Gráfica 8. Distribución de acuerdo a desenlace

Se realizó análisis bivariado entre tratamiento quirúrgico resección incompleta y desenlace (muerte) estableciendo una asociación moderada con un valor de 0.49 y una p a dos colas de 0.16, no siendo estadísticamente significativo, pero sí se establece una tendencia: mayor posibilidad de muerte en aquellos pacientes en que no se realizó resección completa.

Se realizó análisis bivariado entre tratamiento quirúrgico resección completa y metástasis estableciendo una asociación buena con un valor de 0.69 y una p a dos colas de 0.019, siendo estadísticamente significativo, lo que traduce que aquellos pacientes en que se realizó resección completa tienen un menor riesgo de metástasis.

Se realizó análisis bivariado entre Riesgo y Metástasis estableciendo una asociación moderada con un valor de 0.66 y un valor p a dos colas de 0.025, estadísticamente significativa, lo cual traduce que a mayor escala de Riesgo mayor índice de metástasis.

El número de mitosis, tamaño tumoral y el sitio del tumor primario por sí solos no influyeron de manera significativa en el desenlace (p 0.059, p 0.11, p 0.145 respectivamente), sin embargo cuando se agruparon mediante tablas de riesgo fueron estadísticamente significativas (p.0.008). Lo que traduce que a menor riesgo mayor posibilidad de sobrevida.

Se realizó análisis de correlación entre la presencia de metástasis y desenlace, estableciendo un valor de significancia p a dos colas de 0.001, determinando que la presencia de metástasis tiene un papel importante en la sobrevida.

Se resumen los análisis de correlación con mayor impacto estadístico en la tabla 2.

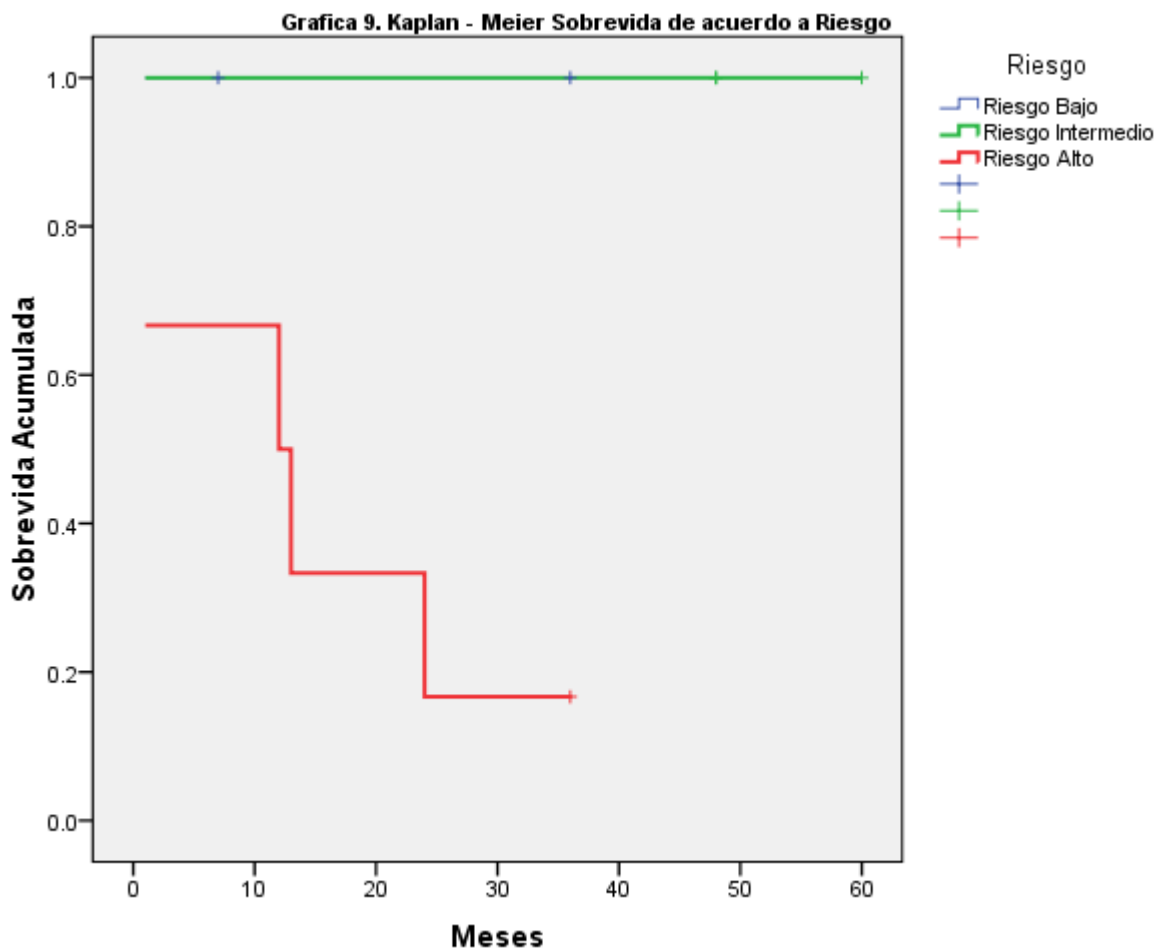
TABLA 2.

ANALISIS BIVARIADOS

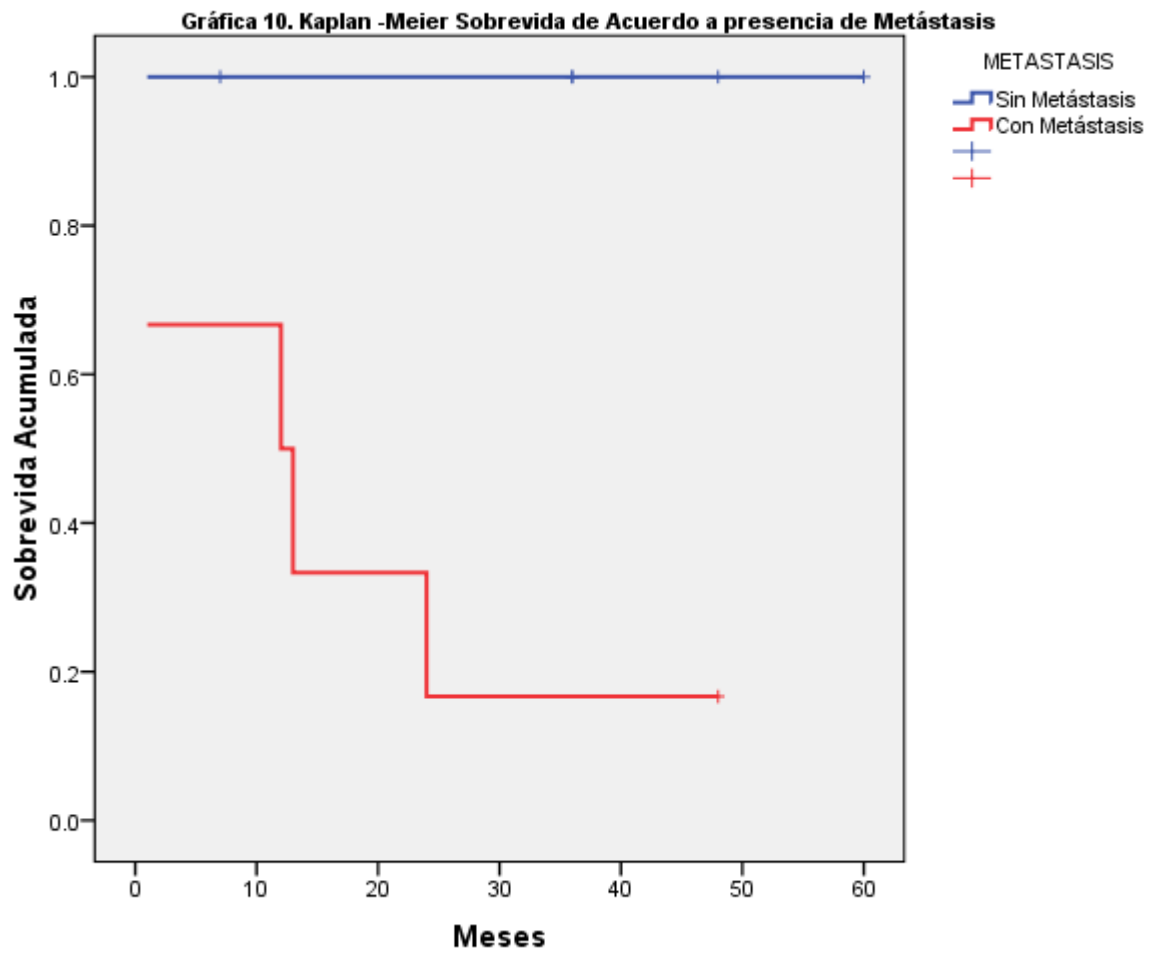
Variables	Asociación	P
Tratamiento Quirúrgico / Desenlace	0.49	0.16
Tratamiento Quirúrgico / Metástasis	0.69	0.019
Riesgo / Metástasis	0.66	0.025
Riesgo / Desenlace	0.75	0.008
Metastasis / Desenlace	0.83	0.001

Sobrevida global de 54.5% a un seguimiento máximo de 60 meses.

6 pacientes fueron de alto riesgo, de los cuales 5 fallecieron por enfermedad en el seguimiento, con una sobrevida de 16.7%, en pacientes clasificados como de intermedio y bajo riesgo con una sobrevida de 100% (Gráfica 9)



6 pacientes tenían metástasis hepáticas de los cuales 5 fallecieron por enfermedad en el seguimiento, con una supervivencia de 16.7%. En pacientes sin metástasis la supervivencia fue de 100% (Gráfica 10).



8. DISCUSIÓN.

Ha aumentado el diagnóstico de los tumores del estroma gastrointestinal a partir de la determinación de CD-117 por inmunohistoquímica. Si bien su incidencia se ha incrementado aparentemente ha sido debido a un subdiagnóstico, porque anteriormente eran diagnosticados como sarcomas de tracto gastrointestinal. Aún así son tumores relativamente raros constituyendo menos del 5% de los tumores del tracto gastrointestinal.

En el periodo del estudio, los tumores del estroma gastrointestinal resultaron ser poco frecuentes en los pacientes atendidos en el Servicio de Oncología con un total de 11 casos. La edad media de presentación fue de 56 años siendo menor a lo reportado en la literatura que es entre 66 y 69 años. En nuestro estudio la supervivencia fue de 55%, mayor comparada con la reportada por Dematteo de 35%. Cabe aclarar que en el estudio de Dematteo el 40% fueron resecados completamente y en nuestro estudio fue el 45.5%, así mismo el seguimiento promedio en nuestro estudio fue 26 meses y en el estudio de Dematteo fue de 16 años ^(9,13).

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica cuando es posible y terapia blanca en los siguientes casos:

1. Como tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo.
2. Como tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumor irresecable.
3. Como tratamiento paliativo en pacientes con metástasis.

En este trabajo se presenta un análisis de factores pronóstico en pacientes con diagnóstico de Tumor del estroma gastrointestinal, tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre encontrando que las variables que influyen en el desenlace (muerte) son en orden de importancia presencia de metástasis, alta puntuación en escala de riesgo de Miettinen & Lasota y resección completa.

El análisis estadístico comparativo mostró significancia estadística en los siguientes: a) Tratamiento quirúrgico resección completa y la presencia de metástasis con una p de 0.019, lo que traduce que los pacientes con resección completa es menos probable que presenten progresión o metástasis.

b) Escala de riesgo y la presencia de metástasis con un p de 0.025, lo que traduce que a mayor riesgo de acuerdo a la escala es mayor la probabilidad de presentar metástasis.

c) Presencia de metástasis y desenlace con una p de 0.001, la presencia de metástasis es determinante para el riesgo de muerte.

d) Escala de riesgo y desenlace con una p de 0.008 que la escala de riesgo predice la sobrevida.

9. CONCLUSIONES.

La prevalencia de GIST en nuestro servicio fue de 11 pacientes, nuestros resultados no difieren de los reportados a nivel mundial, y muestran que los factores más importantes para la sobrevida son la ausencia de metástasis, GIST de bajo riesgo y la resección completa.

En el estudio realizado por Dematteo y cols en el “Memorial Sloan-Ketterin Cancer Center” con 200 pacientes durante 16 años, que es una de las series de mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento en la literatura, los factores más importantes en la sobrevida fueron tamaño del tumor, resección completa y la ausencia de metástasis. En nuestro estudio el tamaño del tumor no mostró impacto en la sobrevida, pero sí la resección completa y la ausencia de metástasis.

Cabe mencionar que dado que la muestra es muy pequeña puede estar sujeta a error al interpretar los resultados, ya que como es conocido una muestra grande puede influir en los valores de significancia estadística.

Se requiere un mayor tiempo de seguimiento en nuestro estudio así como mayor número de pacientes para una mayor impacto en los resultados.

Con base a los resultados sugerimos estudios multicéntricos dada la baja incidencia de la enfermedad y la importancia que presenta enfocado principalmente en las variables de importancia reconocidas a nivel mundial como metástasis, escala de riesgo, tamaño del tumor, resección completa y en las reconocidas en este estudio.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Nishida T, Hirota S. *Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. Histol Histopathol* 2000;15:1293–1301.
2. Thomas RM, Sobin LH. *Gastrointestinal cáncer. Cancer* 1995;75:154–170.
3. *Supplement Management of GIST. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Vol 5, Sup 2, July 2007.*
4. 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.
5. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol* 2006;30:
6. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, et al. *Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. J Am Coll Surg* 2006;202:623–629.
7. Steigen SE, Eide TJ. *Trends in the incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. APMIS* 2006;114:192–200.
8. *Gaceta mexicana de Oncología. Tercera revisión del consenso Nacional sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer . Vol. 7, suplemento 6, 2008.*
9. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg* 2000;231:51–58.
10. Alvarado-Cabrero I, Vazquez Gonzalo, Sierra-Santiesteban I, Hernandez Hernandez DM, Zavala Pompa A. *A clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. Annals of diagnostic pathology* 2007; 11:39-45.
11. Sorlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. *CD-117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD-34. Mod Pathol* 1998; 11:728-734.
12. Miettinen M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol* 2006;23:70–83.
13. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR, *Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. Ann Surg* 2007;245: 347-352.