



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Prevalencia de tumores del estroma gastrointestinal en la
UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional Siglo XXI

TESIS

Para obtener el diploma en la especialidad de
Anatomía Patológica

PRESENTA:

Dr. Jorge Eduardo Chan Puga

ASESORA:

Dra. Katia Hop García
Especialista en Anatomía Patológica
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



Ciudad de México, octubre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Prevalencia de tumores del estroma gastrointestinal en la UMAE
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI**



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ROCÍO LORENA ARREOLA ROSALES

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

KATIA HOP GARCÍA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESORA DE INVESTIGACIÓN

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Número de registro: R-2021-3601-084

22/6/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

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

FECHA **Martes, 22 de junio de 2021**

Dra. HOP GARCIA KATIA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de tumores del estroma gastrointestinal en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-084

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

ATENTAMENTE

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

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Jorge y Ligia, por su apoyo, motivación y cariño inagotables durante todo el camino de la residencia. Este trabajo y todo lo que representa es para ustedes.

A la Doctora Katia Hop, no sólo por su asesoría para esta investigación, sino por las incontables enseñanzas que he obtenido de ella.

A todos los médicos patólogos con los que he podido trabajar; mucho de nuestra especialidad no puede aprenderse de los libros.

A mis compañeros de residencia, nos hemos formado como anatomopatólogos juntos y este trayecto no hubiese sido igual sin su amistad.

ÍNDICE	
Resumen	5
Marco teórico	8
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Objetivos	18
Material y métodos	18
Definición de variables	20
Procedimientos para la recolección de información	22
Aspectos éticos	23
Factibilidad, recursos financieros, físicos y humanos	23
Resultados	24
Discusión	29
Conclusiones	33
Anexos	35
Referencias	36

RESUMEN

Marco teórico: El tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) es el tumor mesenquimatoso más común del tracto gastrointestinal. Representa del 0.1% al 1% de todos los tumores gastrointestinales a nivel mundial. Tiene un comportamiento biológico variado en un espectro que va desde benigno hasta un sarcoma con metástasis a distancia. **Planteamiento del problema:** El estudio busca determinar si existen particularidades en cuanto a la prevalencia del tumor del estroma gastrointestinal, su sitio anatómico de aparición, subtipo histológico y riesgo de enfermedad progresiva en la población del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Objetivo general:** Determinar la prevalencia del tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) en la población sometida a estudio histopatológico debido a neoplasia del tracto gastrointestinal en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2020. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal y retrospectivo. Se recabaron todos los reportes histopatológicos con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal emitidos entre el 1 de enero de 2016 al 31 de de diciembre de 2020 en el servicio de Anatomía Patológica y se analizaron todas las laminillas correspondientes a dichos casos. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva. **Resultados:** Se diagnosticaron 24 tumores del estroma gastrointestinal en el servicio de anatomía patológica en el periodo estipulado. El TEGI representó un 2.88% de las neoplasias gastrointestinales, fue el 2.4% de las malignas y el 45.3% de las las mesenquimatosas. El 50% se presentaron en estómago y el 41.67% en intestino delgado. El tipo histológico fusocelular representó el 70.83% de los casos, el 16.67% mostró un patrón mixto y el 12.5% un patrón epitelioide. 22.2% de los casos tuvieron un riesgo de progresión alto. **Conclusiones:** Se hallaron prevalencias superiores a las reportadas en la literatura internacional, así como una proporción ligeramente incrementada de casos de TEGI con comportamiento maligno, sin embargo; coinciden con estudios realizados en población mexicana.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal, neoplasias mesenquimatosas

1. DATOS DEL ALUMNO	
<p>APELLIDO PATERNO: APELLIDO MATERNO: NOMBRE: TELÉFONO: UNIVERSIDAD: FACULTAD O ESCUELA: CARRERA/ESPECIALIDAD:</p> <p>No. DE CUENTA: CORREO ELECTRÓNICO:</p>	<p>CHAN PUGA JORGE EDUARDO 999 221 37 28 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Anatomía Patológica</p> <p>519224818 jorgechan.mid@gmail.com</p>
2. DATOS DEL ASESOR	
<p>ASESOR PRINCIPAL:</p>	<p>DRA. KATIA HOP GARCÍA Especialista en Anatomía Patológica UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI katia_hop@hotmail.com</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
<p>TITULO:</p> <p>No. DE PAGINAS: AÑO: NUMERO DE REGISTRO:</p>	<p>Prevalencia de tumores del estroma gastrointestinal en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.</p> <p>37 pg. 2021 R-2021-3601-084</p>

MARCO TEÓRICO

Los tumores mesenquimatosos del tubo digestivo son un grupo heterogéneo de neoplasias de comportamiento biológico variado y raras en comparación con las de origen epitelial. Virtualmente cualquier neoplasia de tejidos blandos puede localizarse en este sistema, aunque es bien sabido que existe correlación entre la localización anatómica y los tipos de tumores que ahí se desarrollan (1).

La incidencia de sarcomas es de aproximadamente 30 a 50 casos por millón de personas-año de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud mientras que la de los tumores de comportamiento benigno es hasta cien veces mayor. En la edición de 2019 de la Clasificación de tumores de tejidos blandos y hueso, los tumores mesenquimatosos del tubo digestivo son clasificados en cuatro categorías con base en su comportamiento biológico: benigno, intermedio localmente destructivo, intermedio con metástasis infrecuentes y maligno (1,2,3).

El tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) es el tumor mesenquimatoso más común del tracto gastrointestinal. Su incidencia aproximada es de 10 casos por millón de personas-año (4,5). Los TEGI inferiores a un centímetro y clínicamente silentes se consideran una de las neoplasias humanas más comunes ya que en algunas series han sido encontrados hasta en 35% de los especímenes de gastrectomía realizada por cualquier otra causa; cabe mencionar que la mayor parte de ellos no progresa nunca a malignidad. Otros tumores benignos comunes son los lipomas, leiomiomas, lesiones vasculares y de la vaina del nervio; si bien su incidencia es menor, es relevante conocerlos ya que algunos de ellos comparten

numerosas características de imagen e histológicas con el TEGI lo que a menudo representa un reto diagnóstico y con implicaciones terapéuticas (1,6,7).

La evaluación clínica de este tipo de tumores debe ser siempre multidisciplinaria, con valoración del tamaño por técnicas de imagen, así como su relación con estructuras normales, la extensión e identificación de metástasis; el uso de la endoscopia para visualización directa y escisión completa cuando sea posible, generalmente en tumores inferiores a 1.5cm de diámetro mayor. La ultrasonografía endoscópica permite ver la capa de la cual se origina la neoplasia y establecer su tamaño (3,5,8). Todos los tumores de mayor tamaño y los de ubicación profunda necesitan ser muestreados por medio de biopsia. La biopsia con aguja de corte gruesa y guiada por imagen o endoscopia puede proveer información sobre malignidad, subtipo y grado con alta sensibilidad y especificidad (1). Citología y biopsias quirúrgicas son empleadas con menos frecuencia, pero pueden proporcionar información relevante (2,8)

El TEGI, a menudo también encontrado en la literatura en español como GIST por sus siglas en inglés (Gastrointestinal Stromal Tumor), es una neoplasia de comportamiento biológico variado que, como su nombre indica, es habitual encontrar, aunque no de manera exclusiva, en el tracto gastrointestinal (5).

Mucho se ha avanzado desde las primeras descripciones de este tumor en la década de los 80, inicialmente y debido a su apariencia histológica y ubicación, se pensaba que eran neoplasias provenientes de células de músculo liso (9), ahora se sabe que provienen de las células intersticiales de Cajal (ICC) o bien de sus

precursores. Se estima que hasta el ochenta por ciento de los tumores mesenquimatosos del tracto GI provienen de estas células (10). Si bien se localizan en toda la pared del tracto gastrointestinal están presentes en mayor número entre ambas las capas de la muscular propia junto al plexo mientérico (9).

La mayor parte de estos tumores tienen alteraciones moleculares específicas. El receptor de tirosín-cinasa KIT, también llamado CD117, se ha identificado en las ICC como un inhibidor de apoptosis y moderador de la proliferación celular, se encuentran mutaciones activadoras específicas en aproximadamente el 80% de los TEGI, en un diez por ciento restante se encuentran mutaciones activadoras en el factor de crecimiento derivado de plaquetas-alfa o PDGFRA por sus siglas en inglés. Estos dos grupos moleculares son mutuamente excluyentes y su activación constitutiva contribuye al desarrollo de esta neoplasia (6).

Anualmente se diagnostican de 3300 a 6000 casos nuevos de TEGI cada año en los Estados Unidos, con una incidencia mundial de 11 a 19.6 casos por millón de habitantes. En México la incidencia se ha calculado en 9.7 casos por millón de habitantes, similar a la observada en el resto del mundo (11). Su presentación habitual es en adultos en la sexta o séptima década de la vida sin embargo existen casos en todas las edades (2,7,10); Se han reportado hasta 8 casos en el periodo neonatal (12). Representa del 0.1% al 1% de todos los tumores gastrointestinales (13). Los tumores en edades pediátricas a menudo no presentan alteraciones en KIT o PDGFRA sino que son deficientes en succinato deshidrogenasa (SDH) y son más comunes en el sexo femenino (1,6).

A pesar de lo anterior y como se mencionó anteriormente, los TEGI inferiores al centímetro de diámetro a menudo son un hallazgo incidental por lo que la incidencia puede ser incluso superior. Se estima también que representan el 2.2% de todas las neoplasias gástricas malignas y del 10 al 30% de ellos tienen un comportamiento clínico maligno (8,14). De igual manera, se ha reportado una prevalencia ligeramente más alta en el sexo masculino (1).

Clínicamente va desde una neoplasia benigna hasta un sarcoma de comportamiento muy agresivo. Las manifestaciones dependen de diversos factores como tamaño tumoral, localización anatómica y la capa de la pared del tracto digestivo de la que se originan (10). Generalmente se trata de molestias abdominales vagas, así como signos relacionados con ulceración de la mucosa como sangrado agudo y crónico (6,8,15)

Pueden localizarse en cualquier porción del tubo digestivo pero sus ubicaciones más frecuentes son en estómago (60%), yeyuno e íleon (30%), duodeno (5%) y colon y recto (5%), existen casos anecdóticos descritos en esófago y apéndice (9). Se describen también TEGI extragastrointestinales primarios, por ejemplo, en omento y retroperitoneo y se cree que provienen de ICCs ectópicas o de anomalías del desarrollo (14).

A menudo se extienden hacia la cavidad peritoneal y retroperitoneal y las metástasis más frecuentes son en hígado. Se ha reportado metástasis a distancia incluso años después del diagnóstico inicial (1). Las metástasis fuera de la cavidad abdominal

son raras, así como a los ganglios linfáticos, aunque recientemente se ha visto que los TEGI deficientes en SDH tienden a metastatizar a ganglios linfáticos (7,9,16).

Macroscópicamente son bien circunscritos, el tamaño promedio va de 0.5 a 45cm con una mediana de 6cm, se identifica un origen alrededor de la submucosa o la muscular propia, tienden a desarrollar una pseudo cápsula que en realidad se trata de tejido circundante normal comprimido. Pueden presentarse como un nódulo único, multinodulares y con menor frecuencia tener forma de placa o ser polipoides. El crecimiento puede ser hacia el espacio luminal del tracto GI, hacia la serosa o bien hacia ambas, lo que le da un aspecto característico de campana. (2,10). Se describe también ulceración superficial de la mucosa suprayacente lo que ocasiona un aspecto umbilicado en las imágenes endoscópicas, siendo esto más característico de los TEGI de localización gástrica (1,5,6).

Al corte es de consistencia carnosa, rosa a amarillos y granulares con variables áreas de degeneración quística, necrosis y hemorragia (10), estas características sin embargo no son indicadores de malignidad en estas lesiones y ayudan a diferenciar de los tumores de músculo liso, que a menudo tienen superficies de corte firmes y uniformes (6,9).

Microscópicamente su morfología es variada, siendo de manera más frecuente una neoplasia pura de células fusiformes (70%), de células epitelioides (20%) o una mezcla de ambos tipos (10%) (8,18). La localización anatómica parece tener relación con la apariencia histológica (1,6).

Los núcleos son de bordes romos, aunque pueden existir algunos con extremos en punta (10). Las células son uniformes entre sí, los núcleos tienen cromatina regular, sin nucleólos visibles y con un citoplasma con citoplasma fibrilar de pálido a eosinófilo. En estómago es característico encontrar vacuolas perinucleares que deforman uno de los extremos del núcleo. Otros elementos que pueden observarse son vasos hemangiopericitoides, cambio mixoide, hialinización y calcificación. Un cambio sitio-dependiente son fibrillas de colágeno prominentes entre las células neoplásicas, llamadas esquenoides, en los TEGI de intestino delgado (6,9), mientras que otros autores asocian estas fibras a tumores de bajo potencial biológico (1).

La mayoría de los TEGI muestra expresión difusa de KIT (CD117) en el citoplasma, la membrana y ocasionalmente en punto paranuclear. Los tumores que no presentan la mutación activadora de dicha proteína transmembrana, alrededor del 5%, y sobretodo los que presentan la mutación en PDGFRA no lo sobreexpresan de manera tan habitual. La proteína del canal de cloruro ANO1/DOG1 (Discovered On GIST 1) es igualmente sensible y específica y puede expresarse hasta en la mitad de los casos que sean negativos para KIT (1,6,7,17).

Alrededor del 80% a 90% de los TEGI tienen mutaciones activadoras en los oncogenes KIT o PDGFRA, los cuales se localizan en el cromosoma 4 y codifican receptores transmembrana del tipo tirosina cinasa. La activación constitutiva de estos receptores inhibe la apoptosis y promueve la proliferación celular. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes. Las vías de señalización intracelulares

involucradas incluyen RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR El exón en el cual se localiza la mutación tiene a su vez relevancia terapéutica (2,6,15,19).

El diagnóstico histopatológico de esta entidad a menudo presenta un reto debido a que existen numerosas lesiones neoplásicas que comparten características morfológicas por lo que la inmunohistoquímica se vuelve una herramienta indispensable; de la misma manera, el material que se recibe es, en un gran número de casos, obtenido por medio de biopsias endoscópicas por lo que es a menudo limitado y proveniente de las capas más superficiales de la pared del tracto GI (2,4). Existen, sin embargo, pautas que permiten establecer o sugerir el diagnóstico de TEGI.

La localización anatómica de la lesión neoplásica resulta siempre relevante; por ejemplo, los leiomiomas son neoplasias de células fusiformes más frecuentes en esófago y colon, pero menos habituales en los demás segmentos, los tumores de la vaina del nervio, es más habitual encontrar áreas hipo e hipercelulares alternadas con vasos hialinizados e infiltrado linfocitario peritumoral llamativo (13). Otras neoplasias a considerar son el tumor miofibroblástico inflamatorio, tumor fibroso solitario, liposarcoma, angiosarcoma y sarcoma sinovial (10).

Los principios clásicos para gradificación de tumores de tejidos blandos (sustentados principalmente en diferenciación, mitosis y necrosis) no aplican para este tumor. Los factores pronósticos mejor documentados para el TEGI son actividad mitótica, tamaño del tumor y sitio anatómico (7,18). Existen varias escalas de estratificación de riesgo, pero ninguna ha probado ser superior a otras; la usada

de manera más extendida es la del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP) (Anexo 1) (20).

Los inhibidores de la tirosina cinasa, aunados al tratamiento quirúrgico, son la terapia de elección para estas neoplasias. El mesilato de imatinib es un inhibidor selectivo de las tirosina cinasas KIT y PDGFRA, el malato de sumatinib tiene varias dianas incluyendo los anteriores y el del factor de crecimiento vascular endotelial (2,4,8,19).

El estatus de las alteraciones moleculares también desempeña un papel pronóstico. En términos generales, los tumores mutantes para KIT se comportan más agresivos que los mutantes para PDGFRA (1,7,18,19).

La meta del seguimiento postratamiento es la detección temprana y manejo de las recurrencias, metástasis hepáticas y diseminación peritoneal por lo que la tomografía abdominal con contraste se recomienda como método; esta puede realizarse cada 6 meses a un año para los TEGI con riesgo muy bajo, bajo y moderado y cada 4 a 6 meses para los de riesgo alto o clínicamente malignos (2,4,8,15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tumor del estroma gastrointestinal es una neoplasia cuyo comportamiento biológico va desde una neoplasia benigna hasta una de comportamiento agresivo con metástasis sistémicas y muerte del paciente por la enfermedad. Afortunadamente existen criterios que nos permiten aproximar la forma en la cual se comportará el tumor tomando en cuenta su localización y variantes histológicas. Se ha descrito la epidemiología de este tumor a nivel mundial y existen algunas descripciones en nuestro país por lo que es importante conocer cuál es el impacto que tiene esta neoplasia en nuestro medio, conociendo el número de casos, así como las localizaciones anatómicas de los mismos. Tomando en cuenta que la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI funge como un hospital de concentración, pueden existir variaciones respecto a la prevalencia de este tumor con respecto a la población general.

De igual manera, siendo una neoplasia en la que por medio de criterios morfológicos se puede llegar solamente a un diagnóstico de concordancia y forzosamente requiere de inmunohistoquímica para su diagnóstico certero, se debe conocer cuántos diagnósticos no han podido ser emitidos con total certeza como área de oportunidad de mejoría.

JUSTIFICACIÓN

Ya se ha comentado que el tumor del estroma gastrointestinal se trata de una neoplasia poco frecuente en la cual parece existir un gran solapamiento entre localización anatómica, histología y las alteraciones moleculares subyacentes; a su vez, estas alteraciones influyen de manera directa sobre el pronóstico y la elección de fármacos para cada paciente. Si bien por el momento no se cuenta con fácil acceso a la biología molecular, conocer de manera precisa las localizaciones y características anatomopatológicas de estos tumores en la población de nuestra UMAE podría llevar a invertir los recursos de manera más dirigida. Se descubren también nuevas alteraciones moleculares a un ritmo vertiginoso que podrán emplearse como dianas terapéuticas por lo que es necesario conocer a fondo la epidemiología de estos tumores en nuestra población.

Es relevante conocer cuántos diagnósticos se emiten como compatibilidad y cuántos de certeza para TEGI. Las características histológicas de la neoplasia tienen implicaciones pronósticas que a menudo se ven modificadas por el tratamiento de recibirse este previo a la resección quirúrgica; la información que se obtiene del espécimen resecado previamente tratado no es análoga. Resaltar el número de pacientes que no se benefician de conocer estos datos pronósticos al no poder llegarse al diagnóstico de certeza podría servir como justificante para invertir en herramientas más específicas como el anticuerpo de inmunohistoquímica DOG-1 con el que actualmente no se cuenta en nuestra unidad.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Determinar la prevalencia del tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) en la población sometida a estudio histopatológico debido a neoplasia del tracto gastrointestinal en el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2020.

Objetivos específicos

- Establecer la proporción de casos de TEGI que se presentan en cada segmento anatómico del tracto GI.
- Determinar la frecuencia de los diversos tipos histológicos de TEGI en general y por segmento anatómico.
- Determinar el número de casos en los cuales se emite diagnóstico de compatibilidad únicamente por criterios morfológicos sin otorgarse un diagnóstico de certeza.
- Definir la estratificación de riesgo de enfermedad progresiva de los casos de TEGI para cada segmento anatómico

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y de temporalidad retrospectiva evaluando todos los reportes histopatológicos con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal emitidos entre el 1 de enero de 2016 al 31 de

diciembre de 2020 en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De cada reporte se obtuvieron los datos demográficos de cada paciente, el diagnóstico histopatológico, el sitio anatómico del cual se tomó la biopsia o resección y el tamaño del tumor. El tipo histológico y el conteo mitótico se recabaron del reporte y fueron sujetos a verificación de las laminillas por microscopia de luz.

Con el uso de estadística descriptiva se estableció la prevalencia del TEGI con respecto a todas las neoplasias del tracto digestivo; su distribución anatómica y en cuanto a riesgo de enfermedad progresiva. De igual manera, se determinó la proporción de casos en los que el diagnóstico emitido fue de compatibilidad debido a inmunohistoquímica faltante o no concluyente.

Universo del estudio

Todos los pacientes con estudio histopatológico diagnosticados con neoplasia de tubo digestivo de cualquier origen, obtenidos mediante base de datos física del servicio de Anatomía Patológica en el periodo de 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2020.

Población del estudio

Pacientes con estudio histopatológico diagnosticados con tumor del estroma gastrointestinal o concordancia con éste, obtenidos mediante base de datos física, reportes histopatológicos y laminillas archivadas.

Lugar del estudio

Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de inclusión

•Reportes histopatológicos de especímenes diagnosticados como tumor del estroma gastrointestinal en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del CMN S. XXI en el período 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2020.

Criterios de exclusión

•Casos que no se encontraran disponibles en el archivo de bloques y laminillas para su revisión.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Demográfica	Tiempo de vida de una persona desde el momento de su nacimiento	Años cumplidos al momento de toma de biopsia/resección	Cuantitativa, discreta	Años cumplidos
Sexo	Demográfica	Expresión fenotípica de un organismo que puede dividirse en hombre y mujer	Según sexo biológico.	Nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer

Tamaño tumoral	Dependiente	Tamaño de la lesión neoplásica, tomando en cuenta únicamente el diámetro mayor	Según lo referido en los estudios de imagen o en la descripción macroscópica del espécimen en el reporte histopatológico	Cuantitativa, continua	Tamaño en cm
Segmento de tracto digestivo	Dependiente	Los segmentos anatómicos del tracto gastrointestinal iniciando por esófago y finalizando en recto.	De acuerdo a reporte histopatológico, localización anatómica de la neoplasia en estudio	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Esófago 2. Estómago 3. Intestino delgado 4. Colon 5. Recto
Interpretación histopatológica	Independiente	Determinación de la interpretación diagnóstica en laminillas teñidas con Hematoxilina-eosina y estudios de inmunohistoquímica	En los reportes histopatológicos, diagnósticos referidos como tumor del estroma gastrointestinal o compatible/sugere con el mismo.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. TEGI 2. Compatible con TEGI 3. Cualquier otro diagnóstico
Tipo Histológico	Independiente	Morfología predominante en el tumor del estroma gastrointestinal con base en sus características citológicas	Se determinará mediante el reporte histopatológico y revisión de laminillas y bloques de archivo	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Células fusiformes 2. Epiteliode 3. Mixto
Estratificación de riesgo	Independiente	Categoría de riesgo de enfermedad progresiva para TEGI según el AFIP, el cual se calcula mediante conteo mitótico en 5mm ² , tamaño tumoral y localización anatómica (Anexo 1).	Se determinará mediante el reporte histopatológico y revisión de laminillas y bloques de archivo	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ninguno 2. Muy Bajo 3. Bajo 4. Moderado 5. Alto

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Ejecución del estudio

Empleando el registro físico del servicio de Anatomía Patológica se identificaron todos los casos diagnosticados como tumor del estroma gastrointestinal, mismos de los cuales se recabó el reporte histopatológico del que se extrajeron los datos demográficos de cada paciente, el diagnóstico histopatológico exacto, el sitio anatómico del cual se obtuvo la biopsia o resección y el tamaño del tumor. En los casos en los cuales el espécimen tuvo un área mayor a 5mm² según la descripción macroscópica, se recabaron las laminillas del archivo para evaluar el conteo mitótico. En los casos en los que el tipo histológico de TEGI no fue especificado en el reporte se realizó el mismo procedimiento.

Una vez se obtuvieron los datos completos de toda la población del estudio, se procedió al procesamiento de datos y análisis estadístico. Con base en los resultados obtenidos, se compararon con los datos mencionados en el marco teórico para establecer las conclusiones de este estudio.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, cálculo de medias, porcentaje de cada variable. Se empleó el programa Microsoft Excel para el vaciado de datos obtenidos y el programa SPSS para su procesamiento. El programa NDPScan Hamamatsu se usó para escaneo de laminillas y procesamiento de imágenes histológicas.

PRECEPTOS ÉTICOS

La metodología, objetivos, características generales del proyecto y las técnicas a emplearse se expusieron a la jefa del Servicio de Anatomía Patológica.

Este trabajo de investigación no interfirió con la atención del paciente, los procedimientos estaban de acuerdo con las normas del IMSS y éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la declaración de Helsinki.

Por el tipo de estudio y obtención del tejido, no se requirió carta de consentimiento informado. Los nombres de los pacientes plasmados en los reportes histopatológicos no fueron recopilados ni publicados.

FACTIBILIDAD, RECURSOS FINANCIEROS, FÍSICOS Y HUMANOS

En el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI se revisaron los reportes histopatológicos, bases de datos físicas y archivo de bloques de parafina y laminillas. El material empleado no abandonó en ningún momento las instalaciones del hospital.

Este estudio no requirió de apoyo financiero ni interfirió con el funcionamiento habitual del servicio.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el primero de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2020 se diagnosticaron 24 tumores del estroma gastrointestinal en el servicio de anatomía patológica, los cuales se encuentran resumidos en la tabla 1.1. La edad promedio de diagnóstico fue de 55.7 años, 16 casos fueron en hombres y 8 en mujeres. Cinco casos se diagnosticaron mediante biopsia y en 19 se recibió una resección parcial o total del órgano afectado. El tamaño promedio de los tumores fue de 5.7 centímetros, midiendo el mayor 15cm y el menor 1.5cm. En cinco de los 24 casos el diagnóstico emitido fue de concordancia con TEGI debido a la falta de inmunohistoquímica en el momento del estudio histopatológico.

Caso	Edad/Sexo del paciente	Sitio del tumor	Tipo de espécimen	Tamaño del tumor	Diagnóstico	Subtipo histológico	Estratificación de riesgo
1	52/H	Estómago	Gastrectomía	11cm	TEGI	Fusocelular	6b (alto)
2	ND/M	Yeyuno	Resección segmentaria	15cm	TEGI	Fusocelular	3b (alto)
3	54/H	Yeyuno	Resección segmentaria	6.5cm/2.5cm	Neoplasia maligna fusiforme y epiteliode	Mixto	6a (alto)
4	34/M	Colon	Biopsia endoscópica	NA	Concordante con TEGI	Fusocelular	NA
5	78/M	Estómago	Antrectomía	7cm	Concordante con TEGI	Mixto	3a (bajo)
6	34/H	Intestino delgado	Resección segmentaria	4.5cm	TEGI	Fusocelular	2 (bajo)
7	69/H	Estómago	Biopsia endoscópica	NA	TEGI	Fusocelular	NA
8	35/H	Estómago	Antrectomía	5.2cm	TEGI	Epiteliode	3a (bajo)
9	67/H	Intestino delgado	Resección segmentaria	11.5cm	Concordante con TEGI	Fusocelular	3b (alto)
10	67/H	Estómago	Mucosectomía	3.0cm	Concordante con TEGI	Epiteliode	2 (muy bajo)
11	56/H	Yeyuno	Resección segmentaria	5.6cm	TEGI	Fusocelular	3a (moderado)

12	57/M	Esófago	Esofagectomía distal	2.4cm	TEGI	Fusocelular	NA
13	39/H	Yeyuno	Resección segmentaria	5.1cm	TEGI	Fusocelular	3ª (moderado)
14	55/M	Yeyuno	Resección segmentaria	2.0cm	TEGI	Fusocelular	1 (ninguno)
15	62/H	Estómago	Gastrectomía	1.5cm	TEGI	Fusocelular	1 (ninguno)
16	60/H	Estómago	Tumorectomía gástrica	12.0cm	TEGI	Epitelioide	3b (moderado)
17	54/M	Estómago	Biopsia endoscópica	NA	TEGI	Fusocelular	NA
18	43/H	Estómago	Gastrectomía	7.3cm	TEGI	Mixto	3a (bajo)
19	81/H	íleon	Resección segmentaria	4.5cm	TEGI	Mixto	2 (bajo)
20	63/M	Estómago	Tumorectomía gástrica	3.7cm	TEGI	Fusocelular	5 (moderado)
21	66/H	Estómago	Mucosectomía	1.7cm	TEGI	Fusocelular	1 (ninguno)
22	65/H	Duodeno	Biopsia endoscópica	NA	TEGI	Fusocelular	NA
23	35/H	Estómago	Biopsia endoscópica	NA	TEGI	Fusocelular	NA
24	56/M	Duodeno	Tumorectomía	1.9cm	TEGI	Fusocelular	1 (ninguno)

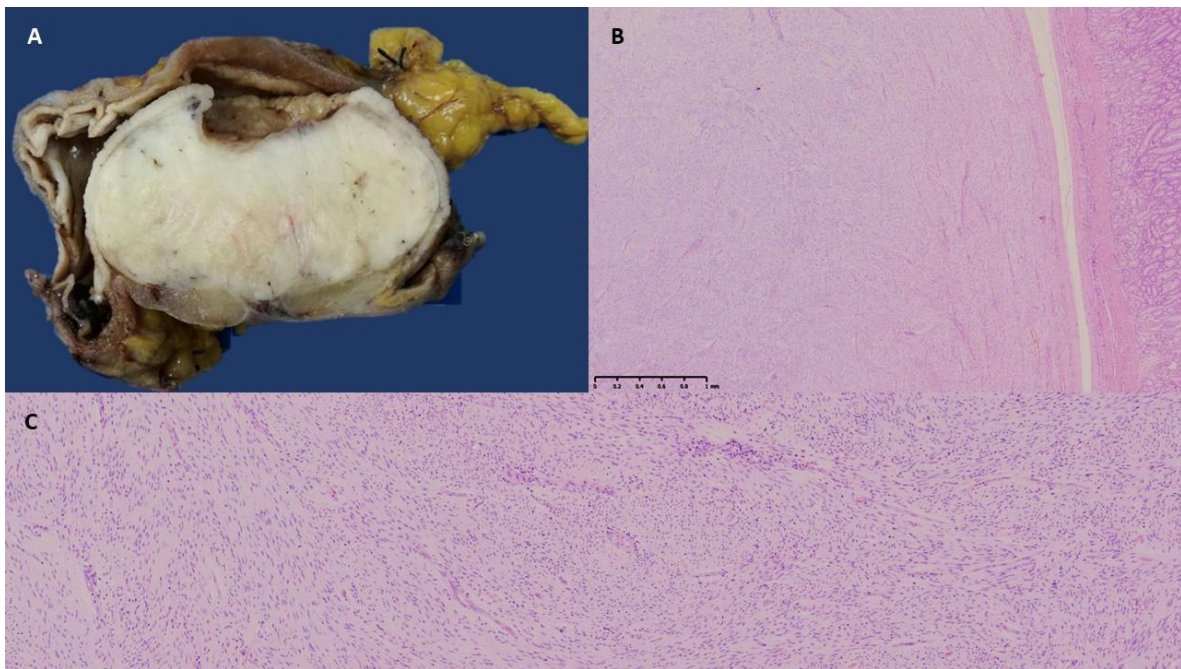
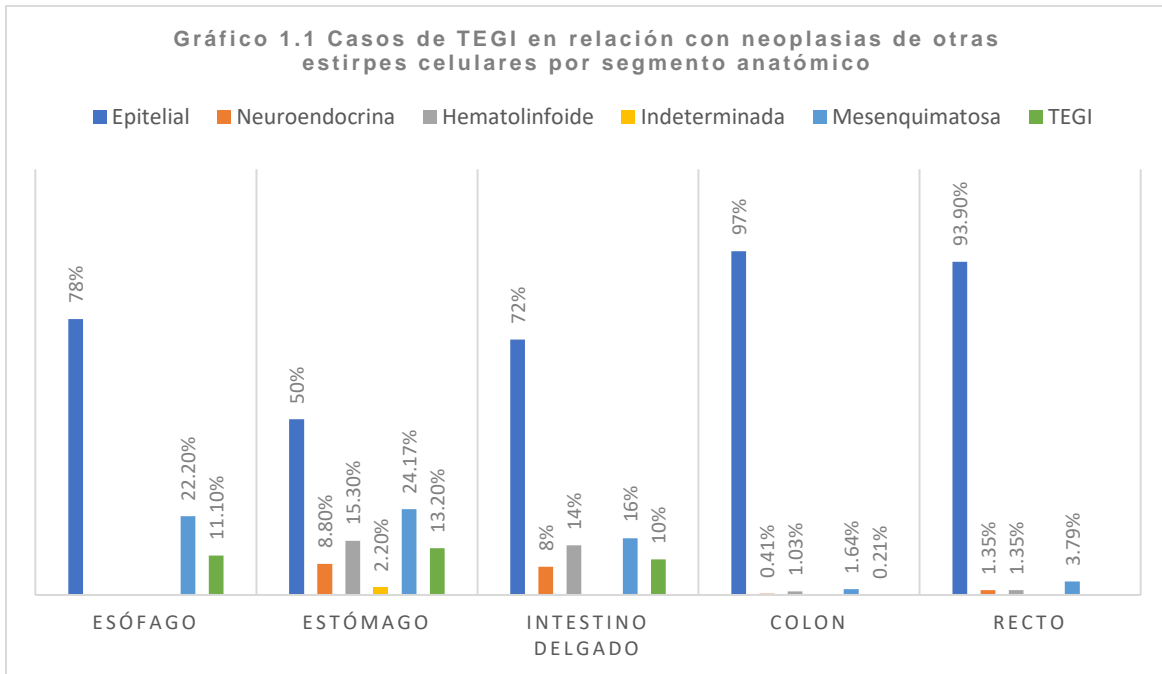


Fig. 1.1 B16-4600 A) TEGI localizado en antro gástrico, con la característica ulceración central en la superficie mucosa. B) El tumor dependía de la capa muscular, en este campo se observa la mucosa gástrica intacta a la derecha de la imagen. C) Patrón fusocelular en fascículos característico.

De un total de 834 neoplasias del tubo digestivo tanto benignas como malignas, el TEGI representó un 2.88%, comprendieron el 2.4% de todas las neoplasias malignas (aquellos con riesgo de enfermedad progresiva moderado o alto) y el 45.3% de las neoplasias mesenquimatosas diagnosticadas en el servicio de Anatomía Patológica. El 50% (12 casos) se presentaron en estómago, haciéndolo el segmento anatómico más frecuentemente afectado, este fue seguido de intestino delgado con el 41.67% (10 casos), adicionalmente se diagnosticaron uno en esófago y uno en intestino grueso, representando cada uno el 4.17% del total.

Comparando con el total de neoplasias diagnosticadas en cada porción del tubo digestivo, el TEGI representó el 11.1% de las neoplasias esofágicas, el 13.05% de las que se presentaron en estómago, el 10% de las localizadas en intestino delgado, y tan solo el 0.21% de las diagnosticadas en colon. No se identificó ninguno de estos tumores en recto. La prevalencia en cada sitio anatómico se resume en la tabla 1.2 y gráfica 1.1.

Sitio anatómico	Total de neoplasias	Total de neoplasias mesenquimatosas	Casos de TEGI (Prevalencia)
<i>General</i>	834	53	24 (2.88%)
Esófago	9	2	1 (11.1%)
Estómago	92	22	12 (13.05%)
Intestino delgado	100	16	10 (10%)
Colon	486	8	1 (0.21%)
Recto	147	5	0



El tipo histológico más común fue el fusocelular con 70.83% (17 casos) de los tumores exhibiendo dicho patrón morfológico, el 16.67% (4 casos) mostró un patrón mixto y el 12.5% (3 casos) restante un patrón epitelioide. Uno de los tumores epitelioides de estómago mostraba una arquitectura multinodular característica. Los casos en los que se contaba con la totalidad del tumor se categorizaron de acuerdo con la estratificación de riesgo del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (Anexo 1), la cual emplea criterios de tamaño, número de mitosis y sitio anatómico. De los 18 tumores que pudieron ser clasificados, las categorías de ningún riesgo, riesgo moderado y riesgo alto representaron 22.2% de los casos cada una (4 en cada categoría), el 27.78% (5) fueron de riesgo bajo y el 5.56% (1) riesgo muy bajo. La distribución de tipo histológico y estratificación de riesgo en cada porción del tubo digestivo se resume en la tabla 1.3.

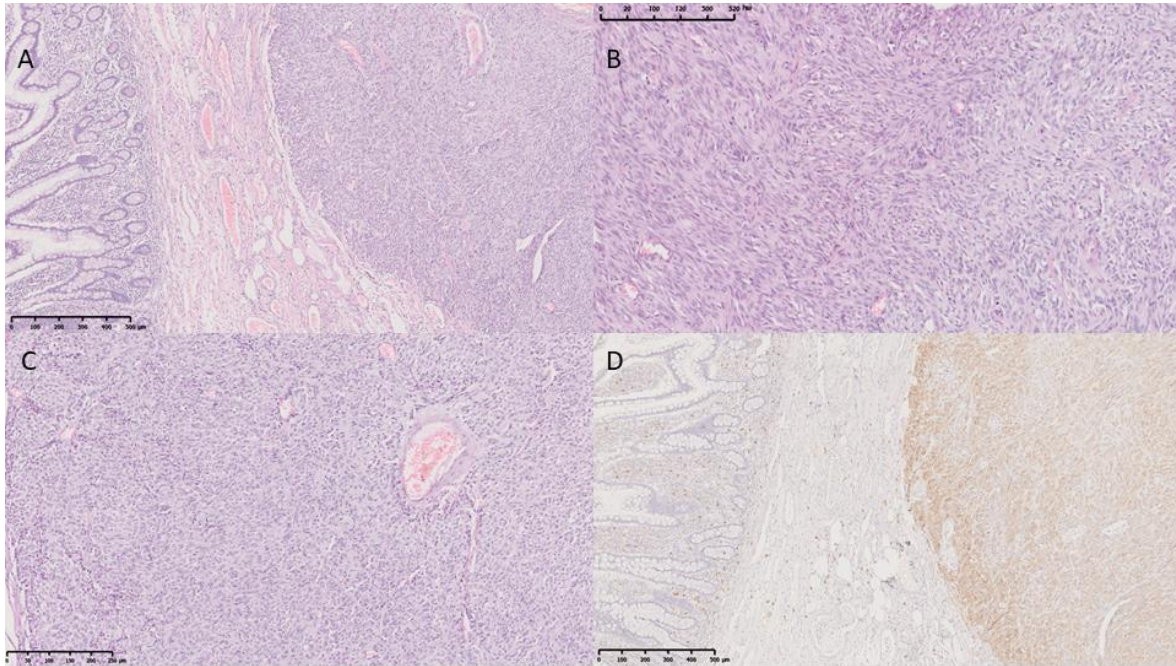


Fig. 1.2 B19-061 A) Tumor del estroma gastrointestinal localizado en submucosa de íleon. B) El tumor exhibía zonas con un patrón fusiforme y C) epitelioides, por lo que se clasificó como mixto. D) Inmunoexpresión de CD117 en las células neoplásicas; las células intersticiales de Cajal en la lámina propia y submucosa también la expresan.

Tabla 1.3 Distribución de casos de TEGI de acuerdo con el riesgo de enfermedad progresiva y tipo histológico por segmento anatómico								
Sitio anatómico	Estratificación de riesgo del AFIP (n=18)					Tipo histológico (n=24)		
	Ninguno	Muy bajo	Bajo	Moderado	Alto	Fusocelular	Mixto	Epitelioides
General	4 (22.2%)	1 (5.6%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	17 (70.8%)	4 (16.7%)	3 (12.5%)
Esófago	-	-	-	-	-	1 (100%)	-	-
Estómago	2 (22.2%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	6 (50%)	3 (25%)	3 (25%)
Intestino delgado	2 (22.2%)	0	2 (22.2%)	2 (22.2%)	3 (33.3%)	9 (90%)	1 (10%)	-
Colon	-	-	-	-	-	1 (100%)	-	-

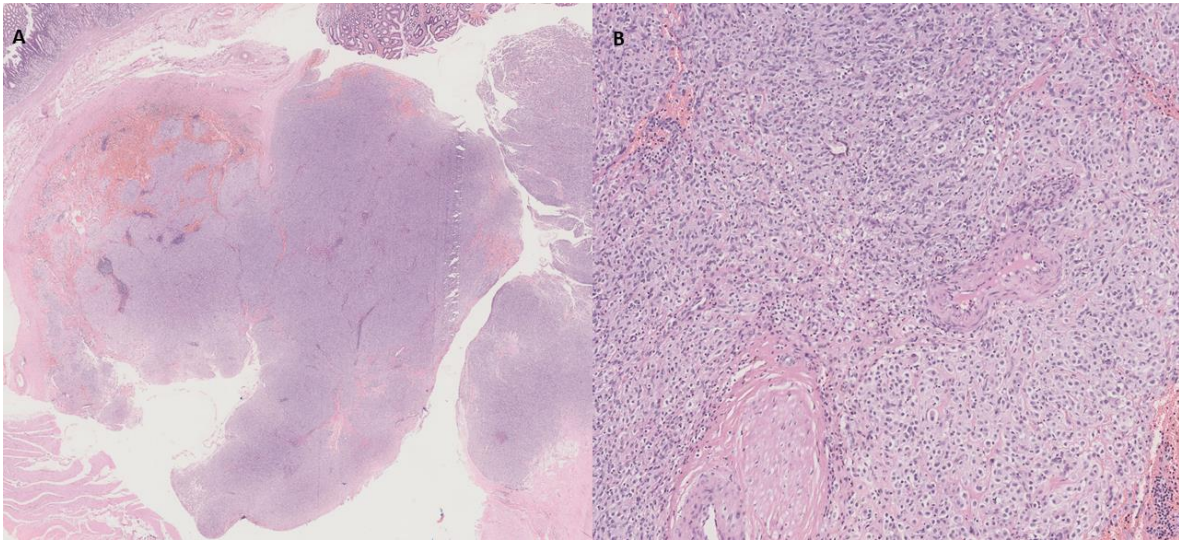


Fig. 1.3 B17-2199 A) TEGI gástrico con patrón multinodular. B) La totalidad de las células neoplásicas mostraban una morfología epitelioides.

DISCUSIÓN

La prevalencia del tumor del estroma gastrointestinal ha sido calculada entre el 0.1 al 1% de todas las neoplasias del tubo digestivo, tomando en cuenta todos sus segmentos (13); esta cifra es cercana a la del presente estudio, donde la prevalencia en nuestra población se calculó en 2.88%. En cuanto al peso del TEGI dentro del grupo de neoplasias malignas, existieron ligeras diferencias: se estima que este tumor representa el 2.2% de las neoplasias malignas y que, de todos los TEGI diagnosticados, el 10 a 30% tienen un comportamiento maligno (riesgo moderado y alto) (8, 14), en nuestra población de estudio representó el 2.4% de las neoplasias malignas y 44.4% (8 de 18 tumores) fueron de riesgo moderado o alto. Las cifras ligeramente más elevadas en cuanto a comportamiento agresivo pueden deberse a que se trata de pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel y concentración en el cual se agrupan neoplasias que presentan mayores dificultades terapéuticas.

Medina-Medina y colaboradores describieron la prevalencia de esta neoplasia en la población mexicana, encontrando el 41.91% de los TEGI en estómago seguido por todos los segmentos de intestino delgado con 37.75% (11). Estas cifras se aproximan a las que se obtuvieron en este trabajo con 50% de los casos en estómago y 41.67% en intestino delgado; la prevalencia aproximada en colon ha sido descrita alrededor del 5% mientras que en nuestra población representó el 4.67%. Llama la atención la presencia de uno de estos tumores en esófago en nuestra población ya que es un sitio raro donde se presentan solo 1% de los TEGI (1).

La edad de presentación habitual es en la sexta a séptima década de la vida (2,7,10) y en la población mexicana la media es de 55-56 años (11), datos que coinciden de manera precisa con la edad promedio de 55.7 años de los pacientes estudiados. A nivel mundial se ha establecido una ligera predominancia en el sexo masculino (1) siendo la relación hombre: mujer en nuestro estudio de 2: 1.

Debe destacarse que en el 20.8% de los casos estudiados, el diagnóstico emitido fue de concordancia con el tumor del estroma gastrointestinal y no de certeza; en los cinco casos con esta particularidad, el motivo fue la falta de disponibilidad de inmunohistoquímica en el momento de emitirse el reporte histopatológico. Esto tiene relevancia debido a que existen múltiples lesiones con la misma topografía que pueden exhibir morfologías e incluso inmunofenotipos similares, por ejemplo, el leiomioma, para el cual es necesario probar la diferenciación a músculo liso con AML, excluyendo TEGI con negatividad para CD117, CD34 y DOG1 (13,17). Los schwannomas tienden a presentar áreas hipo e hiper celulares alternadas con vasos

hialinizados e infiltrado linfoide peritumoral acentuado (13). La inmunoexpresión de PS100 y proteína fibrilar ácida glial (GFAP) es intensa mientras que son negativos para CD117 (9, 21). Lo anterior por destacar únicamente los diferenciales más comunes.

La importancia de emplear inmunohistoquímica en todos los casos donde se sospeche este tumor no radica únicamente en la precisión del diagnóstico, sino que posee implicaciones terapéuticas. Se sabe que el TEGI tienen mutaciones activadoras de los oncogenes KIT o PDGFRA hasta en el 90% de los casos, las mutaciones son mutuamente excluyentes por lo que la inmunoexpresión de C-KIT comprueba la presencia de esta mutación (2,6,15,19) y hace susceptibles a los pacientes de recibir tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa como mesilato de imatinib y malato de sumatinib que tienen como diana KIT, PDGFRA y el factor de crecimiento vascular endotelial. De igual manera y en términos generales, los tumores mutantes para KIT se comportan más agresivos que los mutantes para PDGFRA (1,7,18,19). Todos los TEGI de nuestra población de estudio en los que se realizó inmunohistoquímica (79.2%) fueron positivos de manera difusa para KIT.

Respecto a los tipos histológicos de TEGI, el tipo fusocelular es el más común y se ha visto que el sitio anatómico influye en la morfología; en estómago hasta el 25% pueden tener morfología epitelioides mientras que en intestino delgado virtualmente todos son fusocelulares (1), esto coincide con la presente serie de casos donde el 70.83% de todos los tumores mostraba células fusiformes, el 16.67% eran mixtos y tan solo el 12.5% epitelioides; todos los tumores epitelioides puros se presentaron en estómago, representando el 25% en ese sitio anatómico mientras que en

intestino delgado el 90% fue fusocelular y el 10% mixto. Llama la atención que uno de los tumores epitelioides de estómago presentaba una arquitectura multinodular, la cual se ha asociado con tumores deficientes en succinato-deshidrogenasa (1, 6), recientemente se ha visto que este subtipo de TEGI tiende a metastatizar en ganglios linfáticos y a tener un comportamiento más agresivo, si bien la correlación entre la morfología y la presencia de la alteración molecular no es exacta (7,9,16).

La clasificación de acuerdo con la estratificación de riesgo de enfermedad progresiva se pudo realizar en 18 de los 24 casos estudiados, en cinco de ellos no estaba indicado realizarla al tratarse de especímenes de biopsia endoscópica y en uno de los casos de resección el tamaño tumoral no estaba plasmado en el reporte. El riesgo de enfermedad progresiva, que a menudo se informa en la literatura como comportamiento maligno, se observa en los tumores con un conteo mitótico superior a 5 mitosis en 5 mm² y tamaño mayor a 10 cm, los tumores de intestino delgado pueden tener un comportamiento más agresivo con conteos y tamaños menores (22), con base en lo anterior es que se tomaron las categorías de riesgo moderado y alto como indicadores de malignidad. En diversas series realizadas en población mexicana los TEGI de alto riesgo predominan, reportándose prevalencias superiores al 50% (11), esto contrasta con nuestro estudio donde las categorías moderada y alta representaron el 44.4%. Sí se encontraron diferencias entre el comportamiento de los TEGI gástricos y de intestino delgado ya que la proporción de tumores con mayor riesgo fue de 33.3% en estómago contra 55.5% en intestino delgado.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontraron prevalencias superiores a las reportadas en la literatura internacional, así como una proporción ligeramente incrementada de casos de TEGI con comportamiento maligno, sin embargo; coinciden con los encontrados por otros estudios específicamente en población mexicana, lo que refuerza el conocimiento de que esta neoplasia puede ser levemente más frecuentemente en nuestro medio. Esto debería fomentar la implementación de nuevas estrategias de estudio, idealmente estudios prospectivos, que busquen describir la prevalencia entre distintos grupos étnicos y regiones de nuestro país.

No se demostraron discrepancias marcadas en cuanto a la distribución anatómica de este tumor y sus subtipos histológicos. Es importante recalcar que la localización del tumor primario influye de manera importante en la estratificación de riesgo de enfermedad progresiva mientras que, como se ha comentado, ciertas variantes histológicas pueden ser expresiones morfológicas de alteraciones moleculares específicas que pueden fungir como dianas terapéuticas; de ahí la importancia de hacer una descripción detallada de estos tumores independientemente del riesgo que se calcule para cada caso individual. Aunado a esto, debe recalcarse la vital importancia de realizar estudios de inmunohistoquímica en todos y cada uno de los casos en los que esta neoplasia se sospeche, no solo para proporcionar un diagnóstico preciso, sino también con fines terapéuticos y para proporcionar información detallada que pudiese ser utilizada en estudios futuros de carácter retrospectivo.

Este estudio no está libre de limitaciones entre las cuales se encuentra el número de la muestra por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. A pesar de esto, la coincidencia de la mayoría de los datos con los ya descritos en literatura nacional e internacional lleva a pensar que el presente refleja, de manera cercana, la importancia de este tumor en los pacientes de nuestro medio.

No puede dejar de mencionarse la pandemia de COVID-19, la cual influyó en el número de casos recopilados en esta serie. De un promedio anual de cinco casos se diagnosticaron exclusivamente dos en el año 2020 y sólo uno de ellos correspondió a una resección completa del tumor, lo anterior debido a la disminución de consulta y procedimientos quirúrgicos en nuestro hospital. Esto pone de manifiesto el profundo impacto que la contingencia sanitaria tuvo, incluso en el pronto diagnóstico y tratamiento de una neoplasia rara y de comportamiento incierto como el TEGI.

ANEXOS

Anexo 1: Estratificación de riesgo para TEGl primario por índice mitótico, tamaño y sitio anatómico según los criterios del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas (AFIP)						
<i>Características tumorales</i>		<i>Riesgo de enfermedad progresiva por sitio anatómico</i>				<i>Categoría</i>
Conteo mitótico	Tamaño	Estómago	Duodeno	Yeyuno/ Ileon	Recto	
≤ 5 en 5 mm²	≤ 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	<u>1</u>
	> 2 a ≤ 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (8.3%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.5%)	<u>2</u>
	> 5 a ≤ 10 cm	Bajo (3.6%)	Datos insuficientes	Moderado (24%)	Datos insuficientes	<u>3a</u>
	> 10 cm	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)	<u>3b</u>
> 5 en 5 mm²	≤ 2 cm	Ninguno	Datos insuficientes	Alto	Alto (54%)	<u>4</u>
	> 2 a ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)	<u>5</u>
	> 5 a ≤ 10 cm	Alto (55%)	Datos insuficientes	Alto (85%)	Datos insuficientes	<u>6a</u>
	> 10 cm	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)	<u>6b</u>

Modificado de: Odze R, Goldblum J. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.

REFERENCIAS

1. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Surgical Oncology*. 2009;7(1).
3. Kang H, Menias C, Gaballah A, Shroff S, Taggart M, Garg N et al. Beyond the GIST: Mesenchymal Tumors of the Stomach. *RadioGraphics*. 2013;33(6):1673-1690.
4. Gupta P, Tewari M, Shukla H. Gastrointestinal stromal tumor. *Surgical Oncology*. 2008;17(2):129-138.
5. Nishida T, Blay J, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2015;19(1):3-14.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2006;130(10):1466-1478.
7. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019;35(6):555-559.
8. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(26):2806-2817.
9. Odze R, Goldblum J. Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
10. Noffsinger A. Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
11. Medina-Medina J, Nava-Gutiérrez W, Barrón-Reyes J, Miranda-Hernández A, López-Valdés J. Incidencia de los tumores del estroma gastrointestinal en la población mexicana. Revisión sistemática. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2019;17(1).

12. Kotb M, Abdelaziz M, Beyaly M, Mekawy M, Rashwan H, Mashali N. Neonatal Gastrointestinal Stromal Tumor of the Sigmoid Colon: A Case Report and Review of Literature. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2019;39(2):172-178.
13. Reddy V, David O, Spitz D, Haber M. *Gattuso's Differential Diagnosis in Surgical Pathology*. 4th ed. Chicago; 2021.
14. Schaefer I, Mariño-Enríquez A, Fletcher J. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor?. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017;24(5):259-267.
15. Jumniensuk C, Charoenpitakchai M. Gastrointestinal stromal tumor: clinicopathological characteristics and pathologic prognostic analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16(1).
16. Ibrahim A, Chopra S. Succinate Dehydrogenase–Deficient Gastrointestinal Stromal Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2019;144(5):655-660.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23(2):70-83.
18. Karakas C, Christensen P, Baek D, Jung M, Ro J. Dedifferentiated gastrointestinal stromal tumor: Recent advances. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2019;39:118-124.
19. Szucs Z, Thway K, Fisher C, Bulusu R, Constantinidou A, Benson C et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Future Oncology*. 2017;13(1):93-107.
20. Fudalej M, Badowska-kozakiewicz A. Improved understanding of gastrointestinal stromal tumors biology as a step for developing new diagnostic and therapeutic schemes (Review). *Oncology Letters*. 2021;21(5).
21. Mekras A, Krenn V, Perrakis A, Croner R, Kalles V, Atamer C et al. Gastrointestinal schwannomas: a rare but important differential diagnosis of mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. *BMC Surgery*. 2018;18(1).
22. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. 2008;39(10):1411-1419.