

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA, CLÍNICA, TERAPÉUTICA E
HISTOLÓGICA DE PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES DEL TRACTO
GASTRO-INTESTINAL EN LOS AÑOS DE ENERO DEL 2009 A DICIEMBRE
DEL 2014 EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado de Anatomía Patológica para optar al grado y título de
Especialista en Anatomía Patológica.**

TATIANA MONGE JIMÉNEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Agradecimientos

A la Doctora Johanna Sauma Rodríguez por toda su paciencia y dedicación.

A mis padres por la vida tan bella que me han dado.

A mis hermanas por su apoyo y cariño.

A mis hijos porque todos los días me recuerdan el amor tan grande que un ser humano puede entregar y lo maravilloso que es amar.

A mi esposo por su amor, tolerancia y apoyo.

A mi muy querida y amiga de siempre Cindy Montero Granados, por su apoyo y cariño.

A la Doctora Irene Quesada y la Doctora Tilcia López por su cariño, apoyo y guía durante todos estos años.

A Dios, por mi vida, mis hijos y todas sus bendiciones.

Dedicatoria

A mis padres, a mi esposo y a mis hijos con todo mi amor, para que recuerden que en la vida todo es posible de alcanzar con esfuerzo, empeño y dedicación.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Anatomía Patológica, de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anatomía patológica.

Dra Cecilia Díaz Oreiro

Decana

Sistema de Estudios de Posgrado



Dra. Johanna Sauma Rodríguez

Directora de Tesis



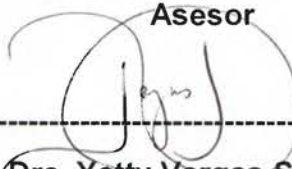
Dr. Fernando Mena Umaña

Asesor



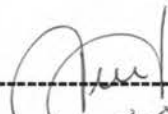
Dr. Fernando Brenes Pino

Asesor



Dra. Yetty Vargas Sánchez

Directora Programa de Posgrado en Anatomía Patológica



Tatiana Monge Jiménez

Candidata

Tabla de Contenido

Resumen.....	1
Lista de Cuadros	2
Lista de Figuras	4
Lista de abreviaturas	6
CAPÍTULO I	7
1. Marco Contextual	8
1.1 Justificación	8
1.2 Objetivos	13
1.2.1 Objetivo general	13
1.2.2 Objetivos específicos.....	13
CAPÍTULO II	14
2. Marco Teórico.....	15
2.1 Generalidades	15
2.2. Manifestaciones Clínicas	16
2.3 Características macroscópicas.....	16
2.4 Características histológicas.....	17
2.5 Genética... ..	18
2.6 Técnicas Diagnósticas.....	21
2.6.1 Diagnostico histológico, inmunohistoquimico y molecular.....	24
2.7 Tipos especiales de GIST.....	25
2.7.1 GIST de tipo salvaje.....	25
2.7.2 GIST de tipo familiar	25
2.7.3 GIST en pacientes pediátricos.....	26
2.7.4 El eGIST.....	27
2.8 Factores pronósticos de GIST.....	27
2.8.1 Respuesta de GIST con KIT negativo.....	32
2.9 Técnicas terapéuticas de GIST.....	32
2.9.1 Tratamiento quirúrgico de GIST.....	32
2.9.2 Tratamiento adyuvante de GIST.....	32

2.9.2.1 Tratamiento de primera línea de GIST: Imatinib (nombre comercial Glivec® o Gleevec).....	34
2.9.2.2 Tratamiento de Segunda Línea de GIST: Sutent® (sunitinib)...	36
2.9.2.3 Tratamiento de Tercera Línea de GIST: STIVARGA® (Regorafenib).....	37
2.9.2.4 Efectos secundarios de terapia adyuvante en GIST.....	37
2.9.2.5 Tratamiento neoadyuvante con imatinib y cirugía.....	38
2.9.2.6 Tratamiento de metástasis hepáticas en GIST.....	38
CAPITULO III	42
3. Marco Metodológico	43
3.1 Tipo de estudio	43
3.2 Materiales y métodos	43
3.2.1 Características de los pacientes	44
3.2.2 Métodos estadísticos utilizados	44
3.2.3 Análisis de los datos	44
3.3 Alcances y Limitaciones	45
CAPITULO IV	46
4. Resultados	47
4.1 Presentación de Resultados	47
4.2 Análisis y Discusión de Resultados	61
CAPITULO V	64
5. Conclusiones y Recomendaciones.....	65
5.1 Conclusiones.....	65
5.2 Recomendaciones.....	66
BIBLIOGRAFIA	67
Anexos.....	73
Anexo N° 1	74
Anexo N° 2	77

RESUMEN

Los GIST representan menos del 1% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal y tiene una incidencia de 10 a 20 casos por millón. La edad media de comienzo de la enfermedad es entre los 55 y 65 años y son excepcionales en niños. Son más frecuentes en estómago e intestino delgado. Se originan de las células intersticiales de Cajal o células precursoras primitivas (M. Miettinen & Lasota, 2001). La extirpación quirúrgica es el manejo estándar, sin embargo, tanto la terapia adyuvante como neoadyuvante deben ser consideradas. Debido a la baja incidencia de esta neoplasia en nuestro país, es que se realizó este trabajo de investigación que consiste en la “Caracterización sociodemográfica, clínica, terapéutica e histológica en pacientes que presentan tumores estromales del tracto gastrointestinal en el periodo comprendido entre enero del 2009 hasta diciembre del 2014 en el Hospital Calderón Guardia”. Se analizaron 26 expedientes clínicos de pacientes de los cuales, el 84.6% fueron de nacionalidad costarricense. Hubo un ligero predominio en el género masculino 53.8%, así como, se evidenció que el grupo etario más frecuente fue entre los 71 a los 80 años en el 34.6%. La provincia de San José fue la que presentó el mayor número de casos 65.4%. La hipertensión arterial fue el antecedente personal patológico más frecuente 61.5%. La localización más frecuente de la neoplasia fue en estómago (64.0%). Lo cual es consistente con los reportes descritos según la literatura consultada. Los factores pronósticos como tamaño > 5 cm, la presencia de 5 o menos mitosis, la expresión Ki 67(%) en menos del 5% y alta celularidad, fueron predominantes. La necrosis fue ausente o mínima en el 65.4% y el crecimiento tumoral se distribuyó en 50% no infiltrativo y 50% infiltrativo. El tamaño mayor a 10 cm con un conteo mitótico cualquiera se relacionó con mayor riesgo de metástasis, las cuales se presentaron en el 31.0% de los casos. Se realizó un abordaje quirúrgico en el 84.6% de los casos, lo cual es consistente con el manejo recomendado según la literatura documentada. El estudio de las mutaciones específicas es fundamental para una terapia acertada, sin embargo, actualmente no son realizadas en nuestro país para este fin, por lo que es importante implementar a futuro, este recurso en el manejo de estos casos.

Lista de Cuadros

Cuadro 1	28
Factores pronósticos tumores estromales del tracto gastrointestinal	
Cuadro 2.....	29
Sistema AFIF-Miettinen. Estratificación del riesgo de GIST primario por índice mitótico, tamaño y sitio de la neoplasia	
Cuadro 3	30
Clasificación por riesgo de metástasis tumores estromales del tracto gastrointestinal	
Cuadro 4	31
Estadio patológico de tumores estromales del tracto gastrointestinal	
Cuadro 5	47
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según nacionalidad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 6	50
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según provincia de residencia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 7	51
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según antecedentes personales. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014.	
Cuadro 8	53
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según localización del tumor. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	

Cuadro 9	54
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según factores pronósticos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 10.....	56
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según clasificación por riesgo de metástasis. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 11	57
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de riesgo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 12	58
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según clasificación por lugar de origen y riesgo de enfermedad progresiva (Miettinen 2006). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Cuadro 13	60
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según abordaje terapéutico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	

Lista de Figuras

Figura 1.....	20
Mutaciones en Tumores estromales del tracto gastrointestinal.	
Figura 2.	31
GIST maligno epitelioide. Aumento de celularidad, pleomorfismo y mitosis atípicas. 40x.	
Figura 3.....	35
Inhibidores de la tirosincinasa	
Figura 4.	47
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según nacionalidad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura 5.	48
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según sexo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura 6.	49
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de edad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura 7.....	50
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según provincia de residencia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2009-2014	
Figura 8.....	52
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según antecedentes personales. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	

Figura 9.....	53
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según localización del tumor. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura 10.....	57
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de riesgo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura11.....	59
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según evidencia de lesiones metastásicas al diagnóstico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	
Figura 12.....	60
Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según abordaje terapéutico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014	

Lista de abreviaturas

ASCO: Sociedad Americana de Oncología clínica

CAP: Campo de alto poder

C-Kit: Protooncogen que codifica para un receptor transmembrana tirosin quinasa CD117

FDA: (ingl.) Food and Drug Administration: Autoridad de Salud Americana = Organismo de aprobación para productos farmacológicos en EE.UU

SDH: Succinato deshidrogenasa.

GIST: Tumores estromales del tracto gastrointestinal.

IGF1R: Receptor del factor de crecimiento insulínico

ME: Microscopia electrónica

LMC: Leucemia mieloide crónica

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PDGFR-A: (ingl.) Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha y Beta. Una proteína receptora muy relacionada con el desarrollo del GIST.

PKC-theta: proteína quinasa C theta.

PET: Tomografía por emisión de positrones: procedimiento de diagnóstico por imágenes con el cual puede comprobarse la actividad metabólica de los tejidos tumorales. En el GIST se emplea en forma para comprobar la eficacia del tratamiento, pero también para localizar y evaluar la propagación de un tumor.

TAC: tomografía axial computarizada, Procedimiento de diagnóstico por imágenes (diagnóstico radiológico) en el cual se irradia el cuerpo humano capa por capa

CAPÍTULO I

MARCO CONTEXTUAL

CAPÍTULO I

1. Marco Contextual

1.1 Justificación

Los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal más frecuentes corresponden a los tumores estromales gastrointestinales (GIST), los cuales representan menos del 2% de los tumores primarios del tracto gastrointestinal. Su origen se ha sugerido a partir de las células intersticiales de Cajal o de células precursoras primitivas (M. Miettinen & Lasota, 2001).

La primera definición, aceptada hasta cerca de la década de los 40, fue realizada por Stout en 1940, al referirse a un grupo particular de lesiones que nacían exclusivamente del músculo liso y que se denominaron inicialmente como leiomioma, leiomiosarcoma, leiomioblastoma y leiomioma bizarro. Sin embargo, durante la década de los 70, con el desarrollo de la microscopia electrónica (ME), se reveló que relativamente pocos de estos tumores, desde el punto de vista ultraestructural presentaban diferenciación de músculo liso exclusivamente, y a principio de la década de los 80 con la introducción de la inmunohistoquímica, se demostró que muchas de estas lesiones perdían sus características inmunofenotípicas exclusivas de diferenciación de músculo liso, lo que permitió a Mazur y Clark, en 1983, introducir el término más genérico de "tumores estromales".

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal se localizan en estómago (50 %-60 %), intestino delgado (20 %-30 %), intestino grueso (10 %), esófago (5 %) y ocasionalmente en epiplón y retroperitoneo (5 %). (Braghetto et al., 2007; Cardenas de la Maza, Tapía V., & Riquelme Sáez, 1997a; Carvajal H et al., 2006)

Desde un punto de vista anatómico-patológico, su aspecto depende del tamaño que oscila entre 0.8 y 38 cm, los pequeños aparecen como nódulos serosos intramurales o submucosos, mientras los grandes pueden tener crecimiento

exofítico hacia la luz con ulceración de la mucosa hasta en el 20-30 % de los casos. (Pedrosa & Casanova, 2006)

En ocasiones la presentación clínica de estas lesiones es asintomática, razón por la cual son diagnosticadas incidentalmente en muchos casos y dependen del tamaño tumoral, patrón de crecimiento y localización, siendo más común una masa abdominal palpable y dolorosa que usualmente causa sangrado digestivo, secundario a ulceración de la mucosa.

También es frecuente encontrar sintomatología obstructiva, anorexia, disfagia y perforación. En 1977, Carney describió una tríada ("tríada de Carney"), caracterizada por tumores estromales de origen gástrico, asociados a paragangliomas extraadrenales y condromas pulmonares. Por razones aún desconocidas, los pacientes con esta tríada presentan un mejor pronóstico, y una supervivencia cercana al 80 % a los 20 años de seguimiento, lo que ha permitido caracterizar estas lesiones en este tipo de presentación como: crónicas, persistentes e indolentes (Braghetto et al., 2007; Fletcher et al., 2002; Giuly, Picand, Giuly, Monges, & Nguyen-Cat, 2003)

Durante años ha sido discutido el potencial de malignidad de estas lesiones, aceptándose como límite, casi arbitrario, el tamaño tumoral de 5 cm y la actividad mitótica (5 mitosis/50 CAP). Parte de la discusión se ha centrado en evaluar el potencial metastático de lesiones más pequeñas y de actividad mitótica menor, admitiendo hasta hace pocos años que este grupo de lesiones tenían un potencial maligno incierto. Hoy en día, sin embargo, se ha logrado demostrar que lesiones menores de 1 cm y de actividad mitótica menor a 5 en 50 CAP tienen un comportamiento benigno, pero lesiones de tamaño mayor (entre 2 y 5 cm), dada la escasa cantidad de estudios de seguimiento a largo plazo (10 años) son de comportamiento incierto, pues cerca del 50 % hacen metástasis al final de los 5 años. (Goettsch et al., 2005; S. Hirota et al., 1998; Jensen Benitez et al., 2001; Maertens et al., 2006)

El aspecto microscópico de los tumores estromales gastrointestinales, es variable, se pueden distinguir lesiones con predominancia de células fusiformes (77 %), con aspecto epitelioides (8 %) o bien lesiones mixtas (15 %). (Fletcher et al., 2002; Giuly et al., 2003)

Otros rasgos estructurales son la presencia de estroma hialino, rico en fibras colágenas, el infiltrado inflamatorio linfocitario o la existencia de estroma mixoide, con cambios microquísticos que recuerdan, junto con las empalizadas, a los schwannomas. Un rasgo característico y frecuente en los GIST de intestino delgado, son estructuras fibrilares PAS positivas e intensamente eosinófilas, que están compuestas por fibras colágenas y que aunque fueron interpretadas como un signo de diferenciación neural, parece que no tienen ningún significado histogenético. (Fletcher et al., 2002; Giuly et al., 2003; Goettsch et al., 2005)

Con el empleo rutinario de las técnicas inmunohistoquímicas, en los años ochenta se observó que los presumiblemente leiomiomas /leiomiomas gastrointestinales habitualmente no expresaban marcadores de músculo liso (actinas y desmina) y sí, en cambio, era casi constante la expresión de otras proteínas como CD117 y en una alta proporción de casos CD34 (Carvajal H et al., 2006; Pedrosa & Casanova, 2006). Todo ello planteó una reconsideración de su histogénesis. Este perfil inmunohistoquímico de las células tumorales en el GIST es similar a las llamadas células intersticiales de Cajal que juegan un papel importante en el control del peristaltismo gastrointestinal, por lo que hoy se admite como histogénesis más probable para los GIST la célula intersticial de Cajal. (Fletcher et al., 2002; Giuly et al., 2003)

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, el 60-70% de los GIST expresan positividad para CD 34, un 30-40% son positivos para actina de músculo liso y un 5-10% son positivos para el antígeno de la proteína S-100; la desmina es positiva en el 1-2% de los casos. Sin embargo, ninguno de ellos es específico para diagnosticar GIST en ausencia de positividad para KIT. En 1998, Hirota y colaboradores comunicaron la expresión de la proteína KIT,

pudiendo ser detectada con el anticuerpo monoclonal CD-117. Con ésta técnica, se diagnostican hasta el 95% de los GIST. Heinrich y cols han encontrado mutaciones en el gen PDGFRA en casos de c-Kit negativos y añaden que ambas expresiones son mutuamente excluyentes, pero con consecuencias biológicas similares y sin poder concretar si en el momento actual estos hallazgos tendrían repercusiones pronósticas o terapéuticas (Rubin, Fletcher, & Fletcher, 2000). Por otra parte, hay GIST que son c-kit negativos y tumores c-kit positivos que no son GIST (Stout, 1962). Otro marcador inmunohistoquímico que podría ser útil en los c-kit negativos, es la proteína quinasa C theta (PKC-theta) (Tryggvason, Gíslason, Magnússon, & Jónasson, 2005).

Con microscopia electrónica se han detectan células con diferenciación muscular lisa (vesículas de pinocitosis, cuerpos densos sub-plasmalémicos y abundantes microfilamentos), y con diferenciación neural (uniones intercelulares primitivas, numerosos microtúbulos y gránulos de tipo neurosecretor), o bien, ambos tipos de diferenciación o ninguno de ellos. (Cardemil et al., 2002; Cardenas de la Maza et al., 1997a)

La clave molecular del GIST es la proteína transmembrana KIT (CD117). Al contactar ciertos factores con su porción extracelular, se producen reacciones en cascada que activan su porción intracelular (tirosín-quinasa) con lo que la célula se multiplica con gran rapidez y, además, pierde la capacidad de su muerte programada o apoptosis. (Jensen Benitez et al., 2001; Maertens et al., 2006)

Por otra parte, el c-Kit es el gen que codifica dicha proteína. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 4 y posee 21 exones. En 1999, se demostró que mutaciones de c-Kit (sobre todo en los exones 11 y 9) daban lugar a formas defectuosas de la proteína KIT y estas mutantes permanecían activadas permanentemente, incluso sin estímulos externos y escapando a los mecanismos de control capaces de "desconectar" la forma normal de la proteína. (Markku Miettinen & Lasota, 2003; Nilsson et al., 2005). La mayor parte de los tumores GIST son causados por mutaciones activadoras en los

genes de receptores transmembranares tirosina quinasa c-KIT y receptor alpha del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). Las mutaciones causales de GIST se restringen solo a ciertas regiones del gen que corresponden a importantes zonas funcionales de c-KIT o PDGFRA. Se reporta que hasta 70% de casos de GIST se debe a mutaciones en el exón 11 del gen c-Kit que corresponde a la región yuxtamembrana del receptor. La región y el tipo de mutación determinan diferencialmente cómo se desarrolla la neoplasia, el pronóstico y su respuesta a inhibidores de las tirosina quinasa como el Imatinib. Por tal motivo, el genotipado de KIT y PDGFRA es importante para el diagnóstico y establecimiento de la sensibilidad a los inhibidores tirosina quinasa.

El tratamiento de elección es la extirpación en bloque con márgenes microscópicos negativos, y las resecciones muy extensas no han mostrado ventajas sobre las resecciones en cuña. En ocasiones, puede ser necesario sacrificar órganos adyacentes para lograr la exéresis completa del tumor. Estos tumores rara vez afectan a los ganglios linfáticos, por lo que no está indicada una linfadenectomía sistemática. Debe intentarse la resección de las metástasis, bien en el acto quirúrgico inicial, o después de un tratamiento con imatinib (Glivec^R). La radioterapia o la quimioterapia convencionales después de la cirugía no tienen una eficacia probada (Braghetto et al., 2007; Cardemil et al., 2002).

El 90% de los GIST presentan mutaciones del gen c-kit que determinan la activación permanente de la tirosínquinasa del receptor c-kit. Se activan así distintas vías de señales que determinan el comportamiento maligno de estos tumores. El mesilato de imatinib (Glivec) es una fenilaminopirimidina que se que inhibe la actividad de la tirosínquinasa de c-kit y del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Este fármaco se une al dominio intracelular de la quinasa responsable de interaccionar con el

adenosíntrifosfato, interrumpiendo la cascada de señales. Después de comprobar su eficacia frente a líneas celulares de GIST con mutaciones activantes de c-kit, se comprobó la eficacia del fármaco en un paciente con un GIST avanzado. En biopsias seriadas se ha observado que el tratamiento causa fibrosis y degeneración mixoide del tumor (Pedrosa & Casanova, 2006; Fletcher et al., 2002)

En los últimos años se ha producido un considerable avance en la comprensión de la histogénesis, biología y mecanismos moleculares alterados y que han supuesto un considerable avance para el diagnóstico, pronóstico y posibilidades terapéuticas en pacientes que presentan Tumores estromales del tracto gastrointestinal.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Caracterización sociodemográfica, clínica, terapéutica e histológica de pacientes con Tumores Estromales del tracto gastro-intestinal en los años de enero del 2009 a diciembre del 2014 en el Hospital Calderón Guardia.

1.2.2 Objetivos específicos

1-Describir a la población de acuerdo a las principales características sociodemográficas y condiciones de salud

2-Clasificar a los pacientes de acuerdo a las características histológicas y al estadiaje.

3-Describir la evolución clínica y el abordaje terapéutico de los pacientes.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO II

2. Marco Teórico

2.1 Generalidades

Los GIST son tumores de tejidos blandos originados en el tracto gastrointestinal, que pueden diagnosticarse con exactitud desde hace apenas unos pocos años. Representan aproximadamente el 2% de todos los tumores gástricos malignos. La incidencia es de entre 14,4 y 11 casos por 1.000.000. La incidencia del sexo es igual en ambos géneros y el pico de incidencia está entre la quinta y la sexta década de vida.(Pedrosa & Casanova, 2006)

Desde las primeras descripciones de Golden y Stout (Pedrosa & Casanova, 2006), este grupo de lesiones mesenquimales se consideraron de origen muscular y recibieron nombres como leiomioma, leiomioma celular, leiomioma epitelioides, leiomioblastoma, leiomioma bizarro y leiomiosarcoma. No es, sin embargo, hasta la utilización de la inmunohistoquímica y la subsiguiente demostración de la ausencia de marcadores musculares y la presencia ocasional de marcadores neurales, que surge de la mano de Mazur y Clark (Cardenas de la Maza, Tapía V., & Riquelme Sáez, 1997b) el término de tumores del estroma.

Aparecen con mayor frecuencia en la pared del tracto digestivo: estómago (50-60 %), intestino delgado (20-30 %), intestino grueso (10 %) y esófago (5 %) y ocasionalmente en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (5 %).(Sternberg, Mills, & Carter, 2004)

La edad promedio del comienzo de la enfermedad se encuentra entre los 55 y 65 años. Las enfermedades en menores de 40 años son infrecuentes. No obstante, existen también casos aislados en niños y jóvenes. Los hombres presentan una afectación levemente mayor que las mujeres.(Sternberg et al., 2004) En 1977, Carney describió una tríada ("tríada de Carney"), caracterizada por tumores estromales de origen gástrico, asociados a paragangliomas extraadrenales y condromas pulmonares(Sternberg et al., 2004). Los pacientes con esta enfermedad suelen ser mujeres jóvenes (edad promedio de presentación de 16.5

años; con una relación hombre: mujer, 1:12). Por razones aún desconocidas, los pacientes con esta tríada presentan un mejor pronóstico, y una supervivencia cercana al 80 % a los 20 años de seguimiento, lo que ha permitido caracterizar estas lesiones en este tipo de presentación como: crónicas, persistentes e indolentes (Braghetto et al., 2007; Fletcher et al., 2002; Giuly et al., 2003).

2.2 Manifestaciones Clínicas de los GIST

Se ha propuesto que la presentación clínica de esta neoplasia es sintomática en el 70%, asintomáticos en el 20% e incidental en el 10% y se asocia con el tamaño tumoral, patrón de crecimiento y localización, siendo más común una masa abdominal palpable y dolorosa que usualmente causa sangrado digestivo, secundario a ulceración de la mucosa, sin embargo, los síntomas clínicos varían, desde malestar abdominal superior leve a dolor intenso, disfagia, anorexia, náuseas, vómitos y pérdida de peso, además se pueden presentar con sintomatología obstructiva o perforación. (Al-Thani et al., 2014)

2.3 Características macroscópicas de los GIST

La mayoría de los GIST son lesiones redondeadas o lobuladas solitarias, circunscritas que involucran principalmente la muscular propia y submucosa. Los tumores más grandes sobresalen en el lumen gástrico y se recubren de mucosa en su superficie.

Puede ocurrir extensión subserosa, y la cubierta peritoneal puede ser interrumpida.

La superficie de corte es firme con focos de necrosis o hemorragia en algunas ocasiones.

Los tumores grandes pueden tener una apariencia quística. (Sternberg et al., 2004)

2.4 Características Histológicas de los GIST

Se han descrito ocho diferentes subtipos histológicos, cuatro de ellos pertenecen al tipo de células fusiformes y los otros cuatro subtipos son de tipo epitelioide. (Sternberg et al., 2004) Los GIST con presencia de células fusiformes representan el 20% de todas las neoplasias del estroma gástrico clínicamente significativas., el 80% se encuentran en el cuerpo, 13% en el cardias, y el 8% en el antro. (Sternberg et al., 2004)

El subtipo esclerosante con células fusiformes, es el más frecuente; se compone de fascículos entrelazados de células uniformes alargada, con núcleos acigarrados, y citoplasma eosinófilo.

El subtipo con disposición en empalizada puede tener un patrón tan prominente que hay un gran parecido a un schwannoma. El subtipo hiper celular contiene células fusiformes uniformes dispuestas en forma compacta, sin atipia significativa o actividad mitótica y el subtipo sarcomatoso tiene actividad mitótica significativa y pleomorfismo marcado. (Sternberg et al., 2004)

Los GIST epitelioides se presentan con mayor frecuencia a nivel gástrico, principalmente en cuerpo y antro en igual proporción. Dentro de los subtipos de aspecto epitelioide, la variante esclerosante tiene un patrón sincitial y se compone de células redondeadas con un citoplasma claro o ligeramente eosinofílico, en algunas ocasiones hay presencia de vacuolización excéntrica, dando una falsa impresión de una neoplasia con células en anillo de sello.

Por lo general, los GIST epitelioides esclerosantes tienen un índice mitótico bajo, atipia focal y células multinucleadas frecuentes. La variante discohesiva, comprende células epitelioides rodeadas por un espacio con aspecto lacunar y de bordes definidos con pleomorfismo nuclear frecuente. Tanto el subtipo hiper celular como el sarcomatoso presentan las mismas características que los tumores de células fusiformes, excepto, que las células son de tipo epitelioide.

2.5 Genética de los GIST

En 1988, el Dr. Seiichi Hirota y su equipo de científicos en Japón descubrieron que los GIST expresan la proteína KIT (también conocido como c-kit o CD117). Además, encontraron que en la mayoría de los GIST la proteína KIT se había mutado de manera que proporciona un nivel inapropiadamente alto de la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Estas observaciones revolucionaron el campo de GIST de dos maneras: 1) proporcionaron a los médicos patólogos una nueva prueba (tinción inmunohistoquímica para la proteína KIT) que permitió la distinción de los GIST de otros tumores del tracto gastrointestinal; y 2) explicaron el mecanismo por el cual hay un crecimiento celular en GIST. El hallazgo de que la mayoría de los GIST tienen mutada una enzima activada KIT (quinasa) inmediatamente planteó la posibilidad de que los tratamientos con fármacos que podrían inhibir la actividad enzimática KIT sería un tratamiento eficaz para los GIST malignos (Tornillo & Terracciano, 2006). En los nueve años transcurridos desde el informe inicial del Doctor Hirota, ha habido grandes avances en el diagnóstico y tratamiento de GIST. En particular, dos inhibidores de quinasas diferentes (imatinib y sunitinib) han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de GIST y numerosos otros inhibidores se están probando para el tratamiento en casos de tumores resistentes a imatinib y / o sunitinib. (von Mehren, 2006)

En el 2003, se descubre un subconjunto de GIST que presentan mutaciones en el receptor de factor de crecimiento derivado de las plaquetas Alfa (PDGFRA), este descubrimiento se dio como resultado de una colaboración entre los Doctores Jonathan Fletcher y George Demetri en Boston los cuales explican el origen de al menos algunos de los GIST que carecen de mutaciones en KIT. (Seiichi Hirota et al., 2003). Varias líneas de evidencia apoyan la hipótesis de que la activación de mutaciones de KIT o PDGFRA es el evento que inicia la mayoría de los GIST de adultos. (Markku Miettinen & Lasota, 2003)

El estado de la mutación KIT no se correlaciona con el grado patológico. Las mutaciones heredadas de KIT o PDGFRA están asociadas con síndromes familiares de GIST.(Seiichi Hirota et al., 2003)

Estas mutaciones son mutuamente excluyentes (es decir, no hay casos reportados de tanto mutaciones de KIT y PDGFRA en el mismo tumor).

En aproximadamente 80 % de los GIST, las mutaciones en el gen KIT contribuyen al crecimiento de las células tumorales. Entre los tumores que no tienen una mutación KIT, algunos tienen mutaciones en el gen PDGFRA (aproximadamente 5-7 % de todos los GIST).

Los genes KIT y PDGFRA están contenidos en una gran parte del ADN en el cromosoma 4. Al igual que la mayoría de los genes de nuestro ADN, los genes KIT y PDGFRA están compuestos de aproximadamente veinte exones. Cada exón consiste en una cadena de codones, y cada codón está representado por las bases Adenina, Timina, Guanina o Citocina del ADN. La secuencia exacta de las bases en los exones representa el modelo para la producción normal de proteína KIT o PDGFRA, montado a partir de aminoácidos(Gounder & Maki, 2011).

Las mutaciones de KIT o PDGFRA que se encuentran en los GIST se localizan en ciertos exones (exones 8, 9, 11, 13 o 17 en KIT; 12, 14, o 18 en PDGFRA). Además, dentro de un exón, sólo ciertas mutaciones pueden dar lugar a la activación anormal de la enzima quinasa. Estas mutaciones pueden ser tan simple como sustitución de una base por otra base en el ADN, o más complicadas que implican alteraciones como deleciones, inserciones, duplicaciones o bien mutaciones puntuales de toda una serie de bases de ADN (Gounder & Maki, 2011).

Las mutaciones que ocurren en el gen KIT en el exón 11 son el tipo más frecuente (67 % de GIST) y están asociadas con mejor respuesta al tratamiento con Imatinib. (Tornillo & Terracciano, 2006)

Las mutaciones en el exón 9, son las segundas más frecuentes (10 % de los GIST). (Tornillo & Terracciano, 2006)

Las mutaciones del exón 13 y exón 17 son muy raras, pero los tumores con estas mutaciones responden bien al Imatinib. (Hoeben, Schöffski, & Debiec-Rychter, 2008)

En el gen PDGFRA, las mutaciones en el exón 12 son raras, pero tumores con estas mutaciones responden bien al Imatinib. (Seiichi Hirota et al., 2003)

Hay una fuerte evidencia de una correlación entre la biología tumoral y la presencia y / o el tipo de mutación quinasa. (Markku Miettinen & Lasota, 2003)

El 98 % de los GIST con mutación KIT en el exón 9 surgen en intestino delgado o el colon, mientras que la mayoría de los GIST con mutaciones PDGFRA surgen en el estómago (Hoeben et al., 2008). En contraste, los GIST con mutaciones en KIT en el exón 11 pueden surgir de cualquier porción del tracto gastrointestinal (Hoeben et al., 2008). (Figura 1).

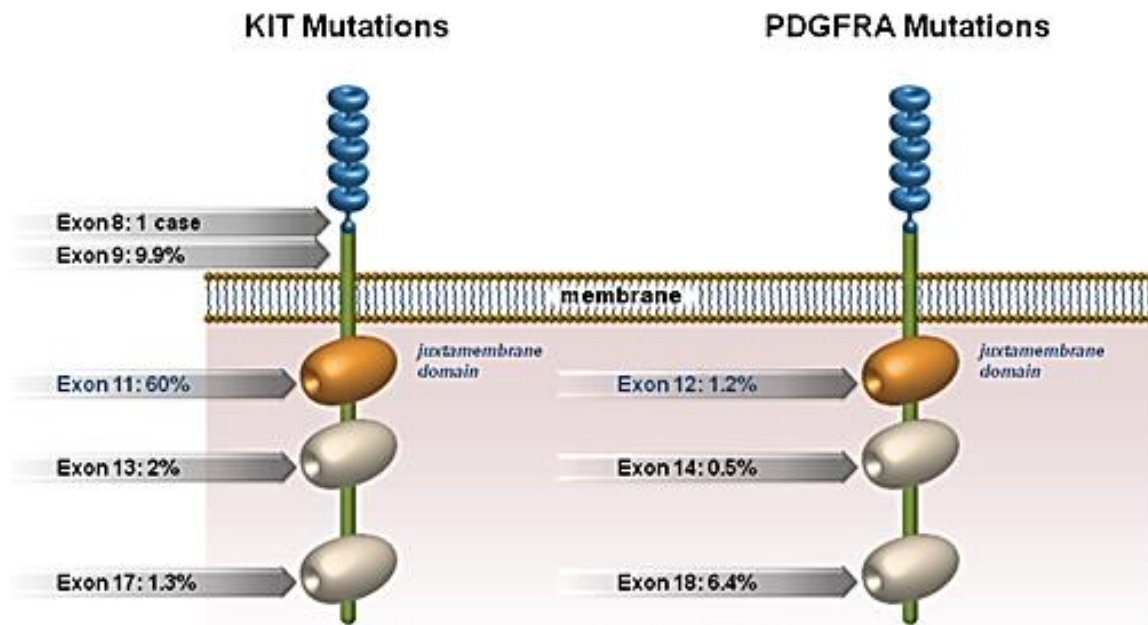


Figura 1. Mutaciones en Tumores estromales del tracto gastrointestinal.
(Miettinen, M., Lasota, J., & Sobin, L. H. 2005)

Encontrar a cualquiera de los tipos anteriores de mutaciones dentro de los 3,2 millones de bases que componen el ADN dentro de una célula tumoral es verdaderamente similar a buscar una aguja en un pajar. Afortunadamente, contamos con tecnología de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Este

análisis de ADN ha revolucionado la biología molecular en la década de 1980 es ahora el apoyo principal en todas las pruebas de laboratorio para detectar mutaciones tumorales (Tornillo & Terracciano, 2006).

Aproximadamente el 95% de los GIST tienen ganancia de función de las mutaciones del gen KIT. (Seiichi Hirota et al., 2003)

La mutación D842V ha sido la mutación más difícil de orientar en GIST y representa aproximadamente el cinco por ciento de todos los GIST.

Se han planeado ensayos clínicos para los pacientes con GIST de tipo salvaje. En concreto, se está planeando un ensayo con un medicamento que se dirige al receptor IGF1R. El GIST pediátrico, parece estar impulsado por mutaciones en el complejo SDH o inactivación de SDHB, un gen supresor de tumores (von Mehren, 2006).

La prueba mutacional representa una de las mejores oportunidades para individualizar el tratamiento del paciente. Tiene el potencial para guiar la selección de la dosis, influir en la decisión utilizar o no utilizar imatinib adyuvante, guiar a los pacientes a los ensayos específicos y ayudar a derivar a los pacientes con GIST de tipo salvaje y GIST de tipo pediátrico a recursos adicionales (Seiichi Hirota et al., 2003).

2.6 Técnicas diagnósticas de GIST

El diagnóstico de los GIST es multidisciplinario ya que involucra tanto gastroenterólogos, radiólogos, patólogos, cirujanos y oncólogos.

El primer examen clínico debería clarificar las siguientes preguntas:

¿Se está en presencia de GIST (KIT/ CD117) o de otro tipo de tumor?, ¿Es un GIST CD117 positivo o CD117 negativo? , ¿Cuál es el tipo celular? ¿Cuál es la tasa de mitosis en 50 campos de alto poder y, consecuentemente, cuál es la clasificación del riesgo según el sistema de Fletcher?, ¿Qué gen y qué exón está afectado? , ¿Dónde está el tumor primario? , ¿Cuál es el tamaño y la extensión del tumor? , ¿Existen metástasis y, en ese caso, en qué grado?, ¿Resulta posible extirpar el tumor y las metástasis? , ¿Cuáles son los valores

sanguíneos, hepáticos y renales? , ¿Se trata de alguna de las formas particulares del GIST? (familiar, pediátrico, eGIST, tríada de Carney)(Al-Thani et al., 2014):

Dado que los GIST aparecen con síntomas no específicos en todo el aparato digestivo – desde el esófago hasta el recto, así como en la cavidad abdominal y en el mesenterio – pueden resultar convenientes varios procedimientos diagnósticos diferentes (Yoon-Koo Kang et al., 2010). Generalmente crecen desde la pared del órgano desplazándose hacia la cavidad abdominal, suelen ser detectados mediante los métodos de diagnóstico gastrointestinal convencional cuando ya han alcanzado un tamaño considerable (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

El primer abordaje para realizar el diagnóstico de GIST comprende generalmente los siguientes puntos (Yoon-Koo Kang et al., 2010):

- Interrogatorio intensivo del paciente
- Examen físico
- Exámenes de laboratorio: hemograma, pruebas de función hepática y renal.
- Ultrasonido general de abdomen, endoscopia o eco-endoscopia
- -Radiografías del tórax
- TAC o resonancia magnética
- PET (tomografía por emisión de positrones), en algunos casos
- Evaluación quirúrgica
- Histología e inmunohistoquímica con relación a KIT/CD117

La tomografía axial computarizada con o sin medio de contraste de abdomen y tórax , son necesarios para realizar el diagnóstico del tumor primario y evaluar su extensión , determinar o excluir posibles metástasis, evaluar la respuesta al tratamiento, excluir recidivas tumorales, controlar la evolución , verificar la progresión de la enfermedad) (Mochizuki et al., 2003).

Las formas de aparición de los tumores y metástasis en la TAC pueden ser muy diversas. Por un lado: lesiones tumorales pequeñas bien delimitadas que absorben homogéneamente los medios de contraste, por otro lado: lesiones tumorales grandes, difícilmente delimitables, que con frecuencia absorben de

manera heterogénea los medios de contraste, pudiendo incluir sectores necrosados (Mochizuki et al., 2003).

La resonancia magnética representa una alternativa frente al TAC. Las ventajas de la misma adquieren relevancia al aplicarse en caso de alergia a los medios de contraste. Sin embargo, cabe destacar dentro de sus desventajas, los costos elevados así como que se considera una técnica no adecuada para pacientes con claustrofobia o portadores de piezas metálicas en el cuerpo (marcapasos), además, la misma no es estandarizada para comparaciones de las respuestas a los tratamientos (medición en unidades Hounsfield) (Mochizuki et al., 2003).

La tomografía por emisión de positrones es un procedimiento de obtención de imágenes con el cual se revelan las actividades metabólicas en el cuerpo mediante la distribución de una sustancia marcada débilmente con radioactividad. Las células cancerosas absorben glucosa mucho más rápidamente que la mayoría de los tejidos sanos. Esta glucosa se acopla con un marcador, que es una sustancia ligeramente radioactiva. Dado que las células tumorales han absorbido más glucosa marcada que la mayor parte del tejido sano, el examen proporciona informaciones acerca de qué lugares en el cuerpo son sospechosos de estar enfermos en virtud de su elevada demanda de glucosa (Mochizuki et al., 2003).

La realización de Biopsia para el diagnóstico de GIST es imprescindible. El análisis se realiza en los tejidos del tumor ya extraído quirúrgicamente o bien en una toma de muestra de tejido efectuada antes de la operación mediante biopsia endoscópica (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

Una biopsia pre quirúrgica no suele estar indicada cuando pueda realizarse sencillamente una extirpación del GIST (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

Dado que los GIST son blandos, sensibles y muy irrigados, una biopsia conlleva un riesgo de hemorragia por ruptura tumoral, o bien diseminación de las células tumorales. Según la localización del tumor, el riesgo de hemorragia y el grado de sospecha de malignidad del tumor, se determinará la mejor estrategia para obtener el tejido (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

Algunos tumores no son comprobables endoscópicamente, por ejemplo, los tumores que se originan de las capas externas de las paredes, como los

submucosos y no crecen hacia adentro sino hacia afuera en la cavidad abdominal, o los tumores que están localizados en el íleon y que por tanto pueden escapar tanto de la endoscopia gastrointestinal como de la colonoscopia (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

2.6.1 Diagnostico histológico, Inmunohistoquimico y molecular de GIST

Es importante determinar las características específicas de la neoplasia para poder establecer un adecuado estadiaje de la misma, según factores pronósticos, así como clasificar el riesgo de metástasis en muy bajo, bajo, intermedio y alto, según tamaño de la neoplasia y conteo mitótico en 50 campos de alto poder.

Con el advenimiento de técnicas de inmunohistoquímica se ha planteado que 95% de los GIST son inmunopositivos para CD117. Sin embargo, este marcador no es único para GIST y puede ser encontrado en los tumores de mastocitos, seminomas, carcinomas de células pequeñas, sarcomas granulocíticos, melanomas, angiosarcomas, e incluso algunos adenocarcinomas (Sternberg et al., 2004). En el diagnóstico de GIST, la dependencia no debe colocarse exclusivamente en inmunotinciones para CD117. Se sugiere el uso de un panel de inmunotinciones que consiste en CD34 el cual presenta una expresión positiva en el 80% a 85% de los GIST gástricos, el 18% de las neoplasias son positivas para actina de músculo liso, el 5% son positivos para desmina y menos del 1% son positivas para S-100 (Sternberg et al., 2004). Este panel de inmunohistoquímica es un complemento para descartar otras neoplasias que, en las secciones de rutina con hematoxilina-eosina, podría confundirse con GIST. Estos incluyen los tumores de músculo liso, tumores de la vaina del nervio, tumor fibroso solitario, fibromatosis desmoide, tumor miofibroblástico inflamatorio, el melanoma y el carcinoma de células fusiformes. (Sternberg et al., 2004)

Ultraestructuralmente, se pueden identificar células similares a neuronas con procesos citoplásmicos largos que contienen gránulos neurosecretoras del núcleo denso y vesículas claras. Estas apariciones se asemejan a los de los ganglios autonómicos (Sternberg et al., 2004)

La detección de mutaciones individuales es valiosa en la predicción del pronóstico de un GIST y determinar si es capaz de responder a la terapia con imatinib. (Sternberg et al., 2004)

2.7 Tipos especiales de GIST

2.7.1. GIST de tipo salvaje ("Wild type". Por sus siglas en inglés)

Aproximadamente, el 10% de los GIST no presentan ninguna mutación detectable, y se les denomina GIST de tipo salvaje. En estos casos sorprende que a pesar de no detectar mutaciones en c-KIT, la actividad tirosinquinasa esté activada, pero se desconoce el mecanismo de activación

Si no se encuentran mutaciones en el gen KIT o en el gen PDGFRA, se dice que el paciente tiene un "GIST de tipo salvaje". Representan un grupo heterogéneo en el que se han descrito varias mutaciones oncogénicas como BRAF y defectos en el complejo succinato deshidrogenasa (SDH). Se han realizado estudios para analizar la sobreexpresión de IGF1R y los ensayos clínicos con un inhibidor de IGF1R están en la etapa de planificación. (Cardenas de la Maza et al., 1997a)

2.7.2 GIST de tipo familiar

La gran mayoría de los pacientes con GIST no heredaron de sus padres la mutación que lo originó, sino que más bien, en algún momento de sus vidas, desarrollaron en una o más de sus células la mutación que dio inicio al tumor (esto ocurre por lo general en el gen KIT y algunas veces en el gen PDGFRA).

Esta mutación provocó una cadena de acontecimientos que eventualmente generó el tumor. Es importante tener en cuenta que las mutaciones del gen KIT y del gen PDGFRA ocurren solamente en las células tumorales. El resto de las células del cuerpo contienen los genes KIT y PDGFRA, pero estos no sufren mutación.

Los pacientes con GIST familiar presentan mutaciones en la línea germinal de KIT o PDGFRA, por lo que heredan de uno de sus padres un gen mutado. Este es un tipo de GIST muy infrecuente, que afecta a no más de dos docenas de familias en el mundo (esta cifra podría cambiar a medida que adquiramos más conocimientos acerca de los GIST). A diferencia de los GIST esporádicos, los pacientes con GIST familiar tienen en todas las células de su cuerpo, mutaciones del gen KIT o del gen PDGFRA. Estos pacientes pueden desarrollar múltiples tumores que pueden llegar a comportarse de una forma maligna. Curiosamente, estas familias pueden tener otras manifestaciones de la activación KIT, como la pigmentación cutánea y la mastocitosis. (Al-Thani et al., 2014)

Hay una predisposición aumentada a presentar GIST en varios síndromes clínicos, como neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Carney. En general, los GISTs asociados a estos síndromes muestran poca respuesta a tratamiento con mesilato de imatinib. (Seiichi Hirota et al., 2003).

2.7.3 GIST en pacientes pediátrico

Los GIST que se producen en los niños son un subconjunto clínico-patológico y molecular independiente con predilección en el 85% por las niñas. Generalmente el tumor primario se origina en el estómago, en donde se puede presentar con múltiples nódulos sin esto representar lesiones metastásicas, esta característica es definida como multifocalidad. Morfológicamente la variante epitelioides es la más frecuentemente presente. Los ganglios linfáticos suelen estar involucrados (Markku Miettinen, Lasota, & Sobin, 2005).

En los niños el crecimiento tumoral se describe como menos agresivo que en el adulto, sin embargo el 85% de los GIST son de tipo salvaje (sin mutaciones KIT o PDGFRA). Sin embargo, hay excepciones (especialmente en niños hombres) y se encuentran disponibles pruebas mutacionales. Se han descrito mutaciones del gen succinato deshidrogenasa así como la sobreexpresión de IGF1R. (Al-Thani et al., 2014)

Las mutaciones en el gen KIT son más frecuentes en el exón 11 y el exón 9. (Tornillo & Terracciano, 2006)

En contraste, los GIST en adultos jóvenes son un grupo más heterogéneo, incluidos los casos que se asemejan o bien al pediátrico o los tumores de tipo adulto de edad avanzada. El perfil de expresión de genes distinta sugiere vías para la investigación de la patogénesis y estrategias terapéuticas potenciales.

La respuesta al tratamiento con Imatinib es indefinida, pero generalmente se cree que es más baja que en los adultos. (von Mehren, 2006)

2.7.4 El eGIST

El eGIST es un término relativamente nuevo para describir tipos muy poco frecuentes de GIST, en los cuales se cree que el tumor primario aparece fuera del tracto gastrointestinal. Debido a que el tratamiento de los GIST es muy diferente al de otros tumores que se pueden confundir con eGIST, es de suma importancia que se realice un diagnóstico preciso. (Sternberg et al., 2004)

2.8 Factores pronósticos de GIST

Predecir el comportamiento biológico de los GIST no es fácil. Debido a que los GIST que surgen en el intestino delgado o grueso presentan intrínsecamente mayor potencial maligno.

Dos factores principales entran en la determinación del potencial maligno: el tamaño de la neoplasia, y la actividad mitótica por 50 campos de alta poder. Cuatro grupos pronósticos generales se han definido : muy bajo potencial maligno (menos de 2 cm con menos de 5 mitosis / 50 CAP); bajo potencial maligno (de 2 a 5 cm de diámetro con menos de 5 mitosis / 50 CAP); potencial maligno intermedio (menos de 5 cm de diámetro con 6 a 10 mitosis / 50 CAP, o de 5 a 10 cm de diámetro con menos de 5 mitosis / 50 CAP); o alto potencial maligno (mayor de 5 cm de diámetro con más de 5 mitosis / 50 CAP, o mayor que 10 cm de diámetro con cualquier tasa mitótica, o cualquier tamaño con más de 10 mitosis / 50 CAP).

(Sternberg et al., 2004). Un estudio realizado por Meittinen et al. ha proporcionado medidas exactas de potencial metastásico de estas categorías. Tumores de menos de 10 cm de diámetro con menos de 5 mitosis / 50 CAP tienen una tasa de metástasis de 2% a 3%; tumores mayores de 10 cm de diámetro con menos de 5 mitosis / 50 CAP tienen una tasa de 11% de presentar metástasis; tumores de menos de 5 cm de diámetro con más de 5 mitosis / 50 CAP tienen una tasa de riesgo metastásico de 15% ,y tumores mayores de 10 cm de diámetro con más de 5 mitosis / 50 CAP tienen una tasa de metástasis 86% (Cuadro 1 ,2 y 3) (Sternberg et al., 2004).

La estratificación de riesgo para los tumores estromales del tracto gastrointestinal se revisó en el 2006 mediante el seguimiento a largo plazo de 1055 pacientes con GIST gástricos, 629 con GIST EN intestino delgado, 144 con presencia de GIST duodenales 144 y 111 GIST rectal. (Cuadro 2) (Miettinen et. al 2006).

Cuadro 1

Factores pronósticos de los tumores estromales del tracto gastrointestinal (Sternberg et al., 2004).

Factor	Bajo	Alto
Mayores		
-Tamaño	< 5 cm	>5 cm
-Mitosis	< 5 mitosis	> 5 mitosis
Ki 67 (expresión)	<5%	> 10%
Menores		
-Celularidad	Baja	Alta
Necrosis	Ausente/Mínima	Presente
Crecimiento	No infiltración	Infiltrativo
Sitio del Tumor	Estómago (otros)	Intestino delgado

Cuadro 2

Sistema AFIP-Miettinen. (Miettinen et. al 2006).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE GIST PRIMARIA POR ÍNDICE MITÓTICO, TAMAÑO Y SITIO *						
Parámetros del tumor			Riesgo de Enfermedad progresiva * (%)			
Grupo	Tamaño	Índice mitótico	Gástrico	Yeyunal / Ileum	Duodenal	Recto
1	≤ 2 cm **		Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
2	> 2 ≤ 5 cm		Muy baja (1,9%)	Baja (4,3%)	Baja (8,3%)	Baja (8,5%)
3a	> 5 ≤ 10 cm		Baja (3,6%)	Moderado (24%)		
3b	> 10 cm	≤ 5 por 50 HPF	Moderado (12%)	Alta (52%)	Alta (34%) ‡	Alto † (57%) ‡
4	≤ 2 cm		Ninguno †	Alto † (50%)	§	Alta (54%)
5	> 2 cm ≤ 5 cm		Moderado (16%)	Alta (73%)	Alta (50%)	Alta (52%)
6a	> 5 cm ≤ 10 cm		Alta (55%)	Alta (85%)		
6b	> 10 cm	> 5 por 50 HPF	Alta (86%)	Alta (90%)	Alta (86%) ‡	Alta (71%) ‡

* Se define como metástasis o muerte relacionada con el tumor.

† Denota un pequeño número de casos.

‡ Grupos 3a y 3b ó 6a y 6b se combinan en los GIST duodenal y rectal debido al pequeño número de casos.

§ No hay tumores de dicha categoría incluidos en el estudio. Tenga en cuenta que los GIST del intestino delgado y otros muestran peor pronóstico que otros gist gástricos con mayor tamaño y más mitosis.

Cuadro 3

**Clasificación por riesgo de metástasis de los tumores estromales del tracto
gastrointestinal (Fletcher et al., 2002)**

Tamaño	Conteo Mitótico	Grupo de Riesgo
< 2 cm	< 5 por 50 CAP	Muy bajo
2 – 5 cm	< 5 por 50 CAP	Bajo
< 5 cm	6-10 por CAP	Intermedio
5-10 cm	<5 por 50 CAP	Intermedio
> 5 cm	> 5 por CAP	Alto
> 10 cm	Cualquier	Alto
Cualquier	>10 por CAP	Alto

Los tumores que invaden los órganos adyacentes son malignos, mostrando la mayoría de ellos alta tasa de celularidad y pleomorfismo (Sternberg et al., 2004) (Figura 2).

La introducción del fármaco imatinib ha revolucionado el tratamiento y el pronóstico de los GIST malignos metastásicos. Los pacientes en tratamiento pueden esperar, al menos inicialmente, que la enfermedad se estabiliza o progresa lentamente. (von Mehren, 2006)

Hoy en día, se ha logrado demostrar que lesiones menores de 1 cm y de actividad mitótica menor a 5 en 50 CAP tienen un comportamiento benigno, pero lesiones de tamaño mayor (entre 2 y 5 cm), dada la escasa cantidad de estudios de seguimiento a largo plazo (10 años) son de comportamiento incierto, pues cerca del 50 % hacen metástasis al final de los 5 años. (Goettsch et al., 2005; S. Hirota et al., 1998; Jensen Benitez et al., 2001)

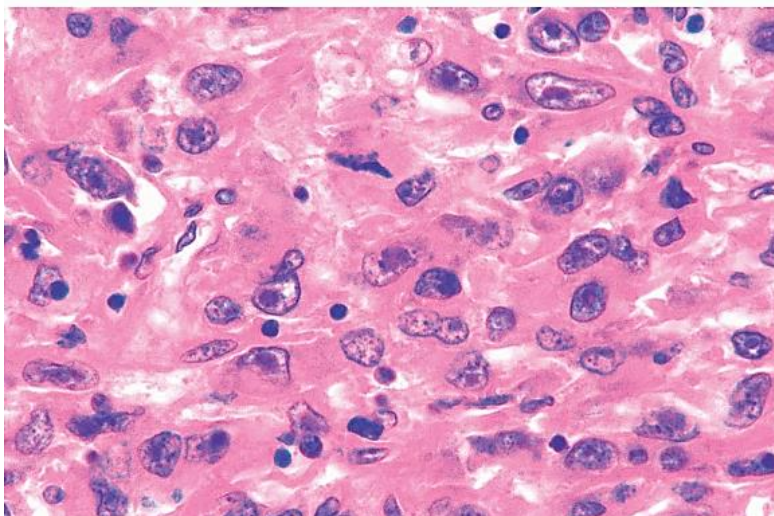


Figura 2 . GIST maligno epitelioides. Aumento de celularidad, pleomorfismo y mitosis atípicas. 40x.

Cuadro 4

Estadio patológico de los tumores estromales del tracto gastrointestinal.(AJCC *Cancer Staging Handbook*, 2011)

Descriptores de TNM
m: múltiples tumores primarios r: recurrente y: post-tratamiento
Tumor primario (pT)
pTx: No se puede valorar tumor primario. pT0: No evidencia de tumor primario. pT1: Tumor de igual o menor a 5 cm de tamaño. pT1a: Tumor superficial pT1b: Tumor profundo pT2: Tumor de más de 5 cm de tamaño pT2a: Tumor superficial pT2b: Tumor profundo
Ganglios linfáticos regionales (pN)
pNx: No se pueden valorar ganglios regionales. pN0: Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales.

pN1: Metástasis a ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (pM)
pM0: Ausencia de metástasis distales
pM1: Metástasis a distancia

2.8.1 Respuesta del GIST con KIT negativo

Se ha observado un pequeño subgrupo de GIST con KIT- (negativo) que han de comprobarse mediante análisis de la mutación, en estos casos el tratamiento con imatinib brinda el mismo beneficio terapéutico que con los tumores KIT+ (positivo) (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

2.9 Técnicas terapéuticas de GIST

2.9.1 Tratamiento quirúrgico de GIST

La cirugía es el tratamiento inicial estándar para los GIST. En algunos casos, el paciente podría haber sido sometido a una cirugía para extirpar la neoplasia y haber recibido el diagnóstico de GIST después de la cirugía. En otros casos, se podría haber dado Imatinib o Glivec® antes de la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño del tumor (es) para facilitar la cirugía. Esto se llama “Glivec® neo adyuvante”. El tratamiento neo adyuvante es el tratamiento pre quirúrgico. En GIST se refiere a la administración pre-operatoria de imatinib para reducir el tamaño del tumor y facilitar su extirpación (Artigas Raventós et al., 2013).

2.9.2 Tratamiento adyuvante de GIST

El desarrollo de Glivec® (principio activo: mesilato de imatinib, nombre comercial en EE.UU: Glivec™, código de investigación: STI 571) por parte de la empresa Novartis y su aprobación no sólo fueron hitos en el tratamiento contra la leucemia

mieloide crónica y el GIST sino también el impulso para una nueva generación de medicamentos contra el cáncer (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

El Imatinib y el Sunitinib y el resto de medicamentos dirigidos fueron desarrollados científicamente para alcanzar objetivos especiales en las células tumorales (Yoon-Koo Kang et al., 2010). Por esta razón provocan muchos menos efectos secundarios, en comparación con las quimioterapias. Otros principios activos conocidos que se aplican en el GIST sólo en el marco de estudios son, por ejemplo, nilotinib, dasatinib, sorafenib, vatalanib y masitinib. Ya en la terminación “nib” es posible reconocer que pertenecen al mismo grupo de principios activos, al de los inhibidores de la tirosinasa o inhibidores de la multikinasa. Estos medicamentos, representan un grupo terapéutico propio –denominado tratamiento dirigido– que significa tanto como “medicamento dirigido contra moléculas propias de las células cancerosas” (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

El fármaco actúa inhibiendo selectivamente ABL, BCR-ABL, KIT, y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Generalmente, los tumores que son CD117-positivo por inmunohistoquímica responden a imatinib, pero la magnitud de la respuesta clínica variará con la mutación en KIT o PDGFRA (Seiichi Hirota et al., 2003).

Resultados de los ensayos clínicos han indicado que los pacientes con GIST con mutación en el gen kit exón 9 (aproximadamente 10 a 13% de todos los GIST) presentan periodos libres de progresión (entre 19 meses a 800 mg en comparación con 6 meses a 400 mg) y una mejor respuesta a Gleevec a 800 mg en comparación con 400 mg (Seiichi Hirota et al., 2003).

Pacientes con otras mutaciones, son tratados con Imatinib en dosis estándar (400 mg); Sin embargo, hay pruebas de que el mantenimiento de los niveles plasmáticos por encima de Glivec 1100 ng / mL pueden aumentar significativamente el tiempo de supervivencia de progresión libre para pacientes que presentan metástasis. Esta hipótesis se apoya mejor para los pacientes con mutaciones en el gen KIT exón 11, la mutación más común que ocurre en el GIST (Seiichi Hirota et al., 2003).

2.9.2.1 Tratamiento de primera línea de GIST: Imatinib (nombre comercial Glivec® o Gleevec)

Conocemos como tratamiento adyuvante, al tratamiento adicional dado después de un tratamiento principal, que normalmente es la cirugía con la esperanza de prevenir o disminuir la tasa de recurrencias.

El Imatinib es mucho más selectivo y por ello tiene menos efectos secundarios. El Glivec® en principio fue diseñado para bloquear la actividad de una enzima mutante específica que ocasiona la Leucemia Mieloide Crónica (LMC).

Desde el año 2001 se han logrado resultados extraordinarios en el tratamiento de GIST metastásicos e inoperables con el fármaco imatinib (nombre comercial Glivec® o Gleevec), que ya se aplicaba con éxito a la leucemia mieloide crónica (LMC) (Cardemil et al., 2002).

Imatinib es un derivado de la fenilaminopirimidina en forma de tabletas, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo del sitio de unión del ATP, en tirosinas-quinasas específicas. La comprobación de que la formación de GIST se funda en la modificación de un receptor KIT (CD117), llevó al empleo de imatinib también en el GIST. Con 400 mg/ día de imatinib, los pacientes con GIST tienen a su disposición un tratamiento farmacológico básico que, en virtud de la excelente eficacia (tasas de respuesta superiores al 80%) y de la muy buena tolerancia, ofrece una notable ganancia en el tiempo y la calidad de vida. Existen pacientes con GIST diseminados y/o inoperables que llevan beneficiándose del tratamiento de imatinib durante mucho más de 6 años (von Mehren, 2006).

A pesar de esta eficacia de imatinib en el GIST, una parte de los pacientes sufren progresiones (empeoramiento de la enfermedad, con nuevo crecimiento de los tumores) en el curso del tiempo. La primera medida en caso de sospecha de progresión de la enfermedad bajo imatinib es la evaluación precisa de la progresión. Es decir, la determinación exacta de si realmente se trata de un empeoramiento y si éste ha sucedido sistémicamente (en todos los focos de la

enfermedad) o localmente (sólo en uno o unos pocos focos). Por lo que el primer paso consiste en elevar la dosificación de imatinib de 400 mg a 800 mg/día. Con 800 mg de imatinib por día se logra una nueva estabilización en aproximadamente un tercio de los pacientes (von Mehren, 2006).

Los resultados del ensayo adyuvante Glivec fase III Z9001 han mostrado retrasos significativos en las recurrencias cuando los pacientes se les da 400 mg de Glivec durante un año. Sin embargo, no todos los subtipos de mutación han demostrado un beneficio. De hecho, de los cuatro subtipos más comunes de GIST la mutación en el gen kit exón 11 es la única que ha demostrado un beneficio significativo (reportado en la conferencia de 2010 de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (von Mehren, 2006) (Figura 5)

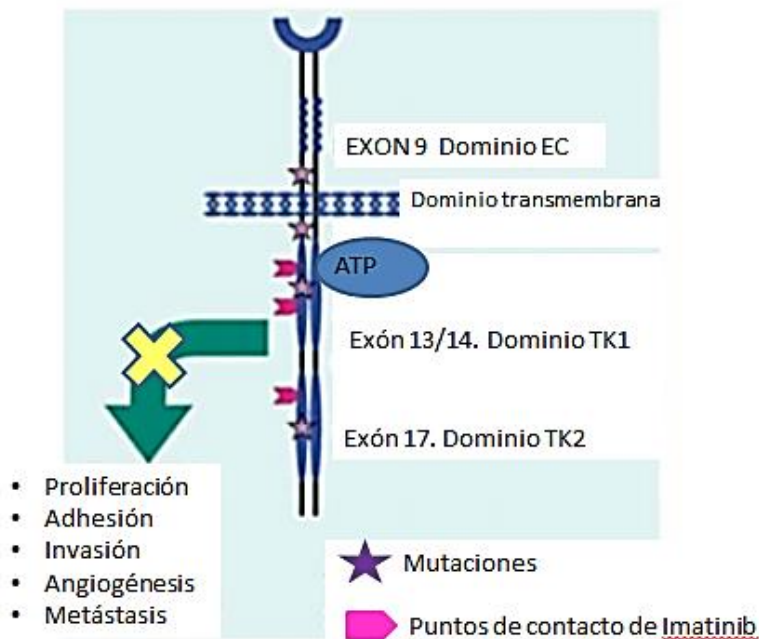


Figura 3. Inhibidores de la tirosincinasa

2.9.2.2 Tratamiento de Segunda Línea de GIST: Sutent® (sunitinib)

El inhibidor multifuncional de la tirosina-quinasa sunitinib (nombre comercial Sutent®, denominación de investigación SU11248) es un tratamiento efectivo para los pacientes con GIST metastático tras la resistencia o intolerancia al imatinib. La aprobación tuvo lugar a través de la autoridad de Estados Unidos, de aprobación de fármacos (FDA) en enero de 2006. Está indicado para pacientes con GIST que ya no responden al imatinib o deben interrumpir el tratamiento por intolerancia (Yoon-Koo Kang et al., 2010). Contrariamente al imatinib –que se toma a diario, sin interrupciones–, sunitinib (según la aprobación oficial) se indica en ciclos de 6 semanas (4 semanas de tratamiento seguidas de 2 semanas de pausa) con una dosificación de 50 mg/día (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

No obstante, cada vez más se está imponiendo en la práctica clínica un tratamiento diario y sin pausas con 37,5 mg/día. El Sutent® es un inhibidor de la tirosina-quinasa que es similar al Glivec® en ciertos aspectos. Ambos medicamentos inhiben la proteína KIT (que muta en el 80% de los GIST) y de la proteína PDGFRA (que muta en el 5-7% de los GIST)(Yoon-Koo Kang et al., 2010).

Las mutaciones D842V PDGFRA son insensibles a Glivec y Sutent y parecen tener una menor tasa de recurrencia que no se reduce al tomar Glivec adyuvante. Hasta la fecha, no ha habido ninguna diferencia significativa en la recurrencia de GIST de tipo salvaje tampoco. Para la mutación del gen KIT en el exón 9, no parece haber un beneficio inicial, pero las curvas de supervivencia libre de recidiva han mostrado beneficios más tarde para el placebo, que plantea interrogantes sobre la dosis adecuada y la duración del tratamiento (von Mehren, 2006).

2.9.2.3 Tratamiento de Tercera Línea de GIST: STIVARGA® (Regorafenib)

Stivarga® de Bayer, fue recientemente aprobado por la FDA, como tratamiento de tercera línea para GIST avanzados.

Stivarga® es un inhibidor multi quinasa que bloquea varias enzimas que son responsables del crecimiento tumoral. Es el único tratamiento aprobado para pacientes que han fracasado al imatinib y sunitinib.

Stivarga® fue revisado dentro del programa prioritario de la FDA, que ofrece una revisión expedita de seis meses a fármacos que pueden ofrecer un tratamiento seguro y efectivo cuando no existe un tratamiento alternativo satisfactorio, o que ofrecen una mejora significativa comparada con otros productos en el mercado (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

2.9.2.4 Efectos secundarios de terapia adyuvante en GIST

Los medicamentos usados para tratar los GIST, producen efectos adversos, algunos de los cuales son severos.

Al inicio del tratamiento, estos efectos pueden ser molestos, pero con el transcurso del tiempo, estos tienden a disminuir (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

Algunos de los efectos secundarios producidos por los medicamentos usados para tratar los GIST son (Yoon-Koo Kang et al., 2010):

- Irritación en la Piel.
- Edema peripalpebral, y en extremidades inferiores
- Calambres musculares en manos y piernas
- Deposiciones diarreicas
- Náuseas y vómitos
- Fatiga
- Síndrome de manos y pies
- Falta de Apetito

2.9.2.5 Tratamiento neoadyuvante con imatinib y cirugía

El concepto “tratamiento neoadyuvante” (adjuvare = lat. ayudar) se refiere a un tratamiento aplicado antes de la cirugía. Un tratamiento neoadyuvante puede consistir en quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia o en caso de GIST, en imatinib (von Mehren, 2006).

El objetivo de un tratamiento neoadyuvante es lograr una situación más propicia para la cirugía; conseguir que el tumor sea haga operable o, en ciertas circunstancias, reducir las dimensiones de la cirugía (Artigas Raventós et al., 2013).

El tratamiento prequirúrgico con imatinib debería prolongarse 4-6 meses o más, hasta lograr el momento idóneo para la cirugía optima (Artigas Raventós et al., 2013).

Las situaciones en las que podría estar indicado un tratamiento neoadyuvante son las siguientes (Yoon-Koo Kang et al., 2010):

- Tumores grandes, que se presentan como inoperables y luego también se tratarían de manera adyuvante.
- Pacientes en los que pudieran surgir perjuicios postoperatorios considerables debido a una cirugía extensa o mutilante. Es decir, a través del tratamiento farmacológico previo se trata de reducir el tumor para minimizar luego la intervención quirúrgica.

2.9.2.6 Tratamiento de metástasis hepáticas en GIST

En caso de metástasis de GIST en el hígado existen diversas opciones de tratamiento, dependiendo de la ubicación, la extensión y el tamaño de las lesiones. La primera opción es el tratamiento con imatinib –es decir, comienzo de un tratamiento o bien aumento de la dosis en caso de progresión–(Eisenberg & Pipas, 2012):

- Cirugía / Resección (Artigas Raventós et al., 2013):

En teoría podría extirparse hasta el 80% del hígado, porque el tejido hepático puede renovarse, al menos parcialmente. En ciertas circunstancias, la cirugía no es la mejor opción para las metástasis de GIST. Surgen problemas, por ejemplo: cuando se encuentran varias metástasis en distintas partes del hígado. Entonces es frecuente que no sea posible la extirpación, dado que habría que eliminar demasiado tejido hepático o cuando aparecen nuevas metástasis después de una cirugía de hígado previa, además cuando algunas metástasis se encuentren ubicadas tan desfavorablemente que no sea posible una cirugía sin lesionar partes vitales del hígado, y cuando exista algún otro impedimento para la cirugía, como el estado general del paciente u otras enfermedades graves, p.ej. enfermedades cardíacas.

- Ablación por radiofrecuencia(Yoon-Koo Kang et al., 2010)

En la radiofrecuencia, se coloca en la metástasis, un electrodo con forma de aguja, guiado por TAC. Unas minúsculas antenas situadas en la punta del instrumento, emiten radioondas (una especie de corriente alterna) capaces de calentar intensamente el tejido en unos pocos minutos. La metástasis se destruye por calor, mientras que el tejido sano sólo se funde en las zonas de los bordes para crear una distancia de seguridad a la zona tumoral. Para llevar la sonda de radioondas al hígado es suficiente una punción a través de la pared abdominal, que solo requiere un poco de anestesia local. El efecto secundario más frecuente es una ligera fiebre, porque el material celular destruido provoca una reacción inflamatoria (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

- Termoterapia inducida por láser

En la termoterapia se destruye el tejido tumoral en el hígado mediante luz láser. Para ello se introduce una delgada fibra óptica directamente en la metástasis. La fibra óptica conduce la luz láser y destruye la lesión por calentamiento. La energía láser necesaria y la duración del tratamiento son calculadas previamente por un programa informático. En la mayoría de los casos puede efectuarse la

termoterapia sin cirugía. Después de una anestesia local se hace avanzar una aguja delgada a través de la piel hasta alcanzar la metástasis. A continuación se introduce la fibra óptica a través de la aguja. El tratamiento no es doloroso, pero puede acompañarse de una sensación de presión y calor. Toda la termoterapia se efectúa en una resonancia. Con la resonancia –similar que con un TAC– pueden tomarse imágenes del hígado para monitorizar exactamente el desarrollo del tratamiento. Las indicaciones de la termoterapia se orientan a que existan metástasis de GIST en el hígado, que las metástasis no puedan ser operadas, que no existan más de 5 metástasis en el hígado, que las metástasis no tengan más de 5 cm de diámetro (Al-Thani et al., 2014).

- Quimioembolización

Consiste en el bloqueo de un vaso sanguíneo que alimenta a un tumor mediante una mezcla de medicamentos que destruyen las células cancerosas y obstruyen los vasos. La metástasis queda aislada así del suministro de sangre y no puede continuar creciendo. La quimioembolización se utiliza especialmente en pacientes de GIST con metástasis hepáticas. Dentro de sus ventajas, se mencionan:

- Permite un bloqueo del flujo sanguíneo arterial hacia el tumor o las metástasis
- Permite un suministro concentrado del medicamento en el tumor
- Conlleva a una exposición del tumor al medicamento durante más tiempo
- Se produce rápida eliminación del medicamento y, en consecuencia, menor toxicidad (Yoon-Koo Kang et al., 2010).

- Trasplante hepático

Con relación a los trasplantes hepáticos en el GIST se dispone hasta el momento de muy pocos avances en todo el mundo. Si bien en los pocos casos conocidos se habla de trasplantes con éxito, casi no hay datos sobre la supervivencia a largo plazo de los pacientes con GIST.

En realidad, debería ser el último recurso, ya que el tejido hepático puede regenerarse. El paciente necesita un órgano de donante apropiado y pasa así a

integrar una lista de espera. En caso de existir otras enfermedades, se reducen las probabilidades de una rápida asignación del órgano del donante. No existe garantía de que no aparezcan nuevas metástasis en el hígado transplantado (Y-K Kang et al., 2009).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

CAPITULO III

3. Marco Metodológico

3.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo utilizando un diseño observacional descriptivo y se ejecutó transversalmente, mediante un enfoque cuantitativo y cualitativo. Se cataloga como observacional (epidemiológico o no intervencionista). En esta investigación se hizo uso únicamente de la observación de los registros de atención en salud. En cuanto a su alcance temporal, la investigación propuesta es de carácter transversal, ya que tanto la recolección de datos de los participantes seleccionados así como los análisis de los resultados fueron realizados y estudiados en un solo momento, en un tiempo único. Es de tipo descriptivo, ya que se describieron las variables sin que existiera manipulación de las mismas por parte de los investigadores. Se utilizó un enfoque tanto cuantitativo como cualitativo, ya que se utilizó la recolección y el análisis de datos para contestar las preguntas que competen esta investigación, confía en la medición numérica, el conteo y en el uso de la estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento de la neoplasia en cuestión en la población descrita.

3.2 Materiales y métodos

Según los datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes de archivos del Hospital Calderón Guardia, se realizó una caracterización sociodemográfica, clínica, terapéutica e histológica de pacientes con Tumores Estromales del tracto gastro-intestinal en los años de enero del 2009 a diciembre del 2014 en el Hospital Calderón Guardia. (Anexo 1)

Se realizó una caracterización sociodemográfica, clínica, terapéutica e histológica de pacientes con Tumores Estromales del tracto gastro-intestinal en los años de enero del 2009 a diciembre del 2014.

3.2.1 Características de los pacientes

Se incluyeron 26 pacientes y se estudiaron todos aquellos usuarios de ambos géneros, con edades comprendidas entre 30-90 años, en quienes se hizo el diagnóstico de tumores estromales del tracto gastro-intestinal en los años comprendidos entre enero del 2009 a diciembre del 2014 en el Hospital Calderón Guardia.

Se realizó un análisis de los pacientes según distribución por: sexo, lugar de residencia, presencia de antecedentes personales, localización más frecuente de la neoplasia, factores pronósticos y abordaje terapéutico.

Se incluyeron en el análisis aquellos pacientes con datos completos donde se tomaron en cuenta aspectos sociodemográficas, condición de salud, localización tumoral, estadiaje, evolución y abordaje terapéutico. (Anexo 2)

3.2.2. Métodos estadísticos utilizados.

El análisis de los datos se llevó a cabo a través de estadística descriptiva. Se realizó un análisis descriptivo a través de los datos obtenidos, presentándose tablas, gráficos y textos, expresados como medidas de tendencia central (mediana o promedios), frecuencias absolutas y relativas.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 10.1 (Stata Corp, 2009 Texas, USA).

3.2.3 Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se realizó la determinación de frecuencias y proporciones para las variables cualitativas.

En la primera etapa del análisis se determinó la distribución de los casos según características generales de nacionalidad, distribución de edad y sexo, así como de lugar de residencia.

Posteriormente se estableció la distribución de pacientes según presencia de antecedentes personales patológicos, la localización del tumor y la presencia de factores pronósticos de la enfermedad. En la última etapa del análisis se realizó la determinación de la clasificación de riesgo de metástasis, la presencia de las mismas y el abordaje terapéutico.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 10.1 (Stata Corp, 2009 Texas, USA).

3.3 Alcances y limitaciones

En cuanto al alcance consiste en la determinación de la prevalencia de esta neoplasia en nuestro hospital para así poder realizar futuras comparaciones con datos de estudios que involucren otros centros hospitalarios y mayor población.

La principal limitante es el número de casos, ya que por tratarse de una neoplasia poco frecuente, son pocos los casos disponibles aún en un período de 5 años. Durante la investigación uno de los obstáculos que se presentó, fue la ilegibilidad de datos concernientes a la evolución clínica de los pacientes en el expediente clínico, así como la falta de información clínica acerca de la evolución de los usuarios en algunos de los expedientes.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

CAPITULO IV

4. Resultados

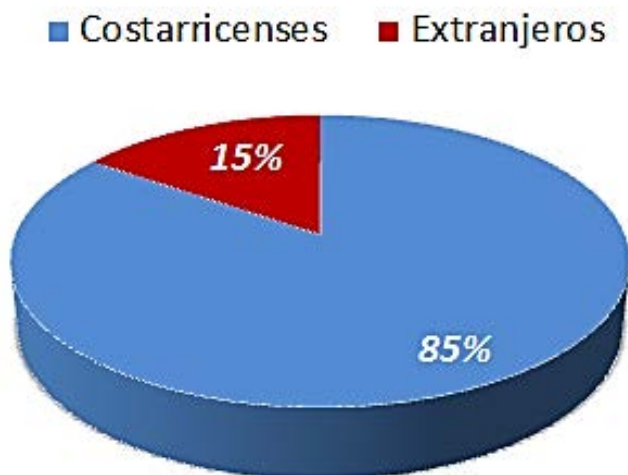
4.1 Presentación de Resultados

Un total de 26 pacientes fueron estudiados de los cuales al evaluar la distribución según nacionalidad se evidenció que el 84.6% (22/26) fueron de nacionalidad costarricense y un 15.4% de otras nacionalidades. (Cuadro 5 y Figura 4)

Cuadro 5: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según nacionalidad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

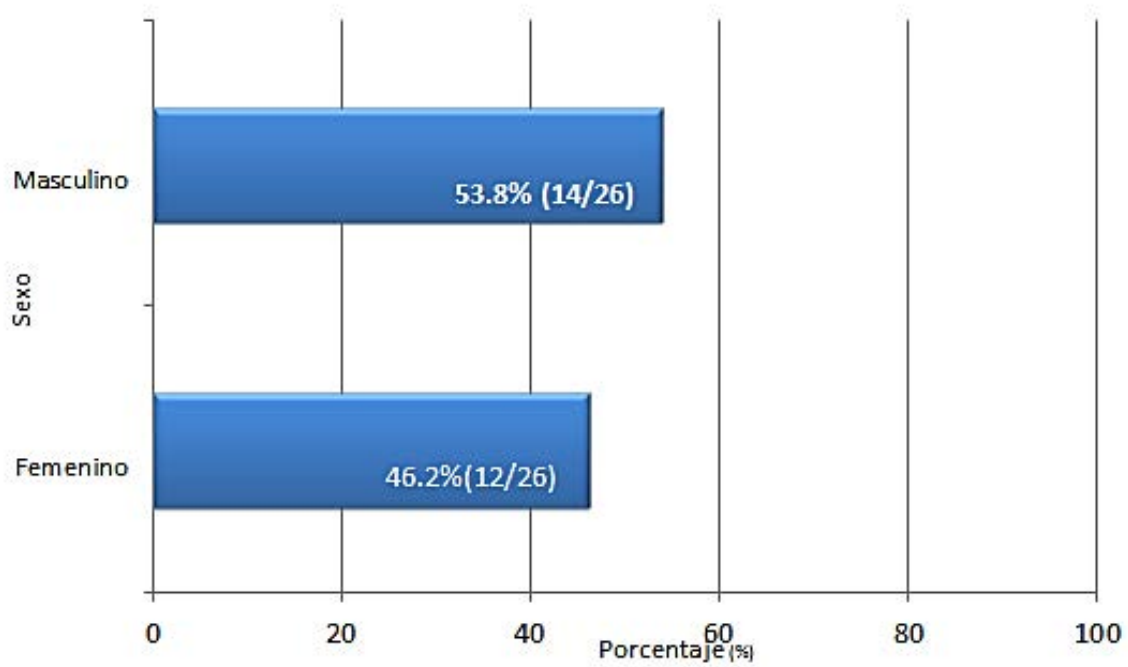
Nacionalidad	N	%
Costarricense	22	84.6
Extranjero	4	15.4

Figura 4. Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según Nacionalidad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2009-2014



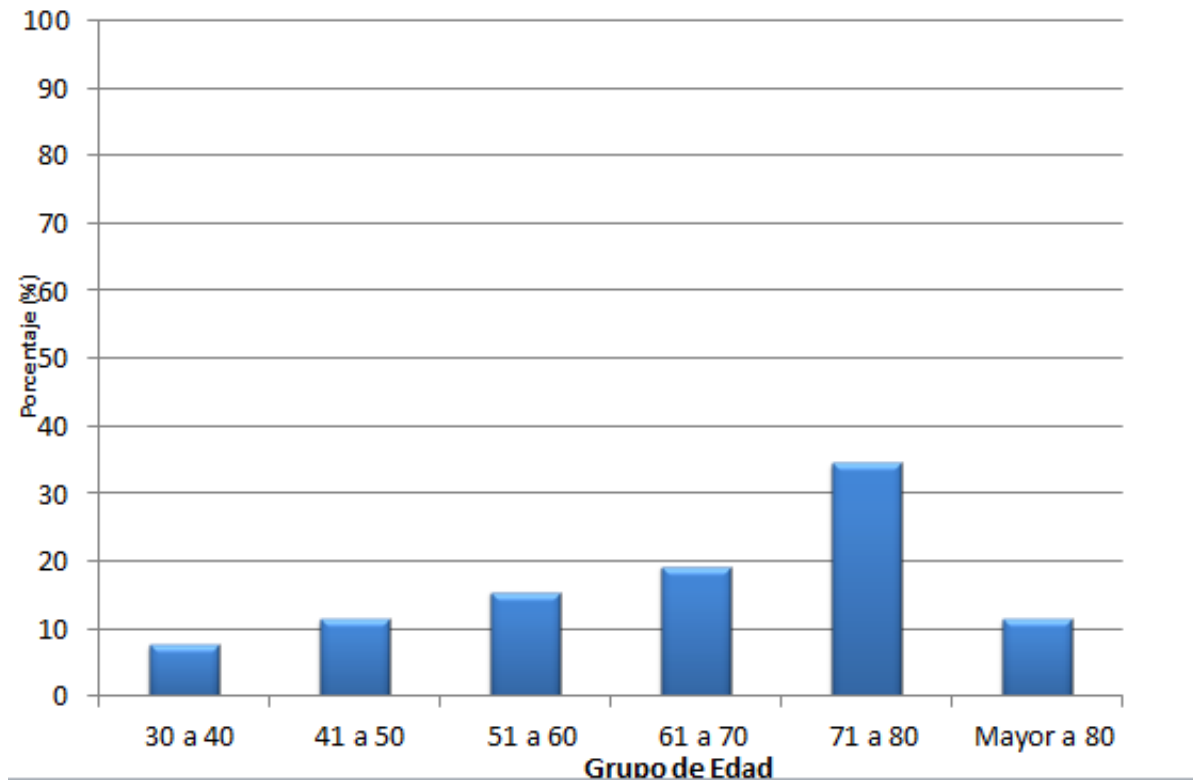
La distribución de los pacientes según sexo evidenció que el 53.8%(14/26) fueron del sexo masculino y un 46.2%(12/26) del sexo femenino. (Figura 5)

Figura 5: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según sexo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014



La distribución según grupo de edad se evidenció que el grupo más frecuente fue entre los 71 a los 80 años en el 34.6% seguido en un 19.2%(5/26) para el grupo entre los 61 a los 70 años. (Figura 6)

Figura 6: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de edad. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

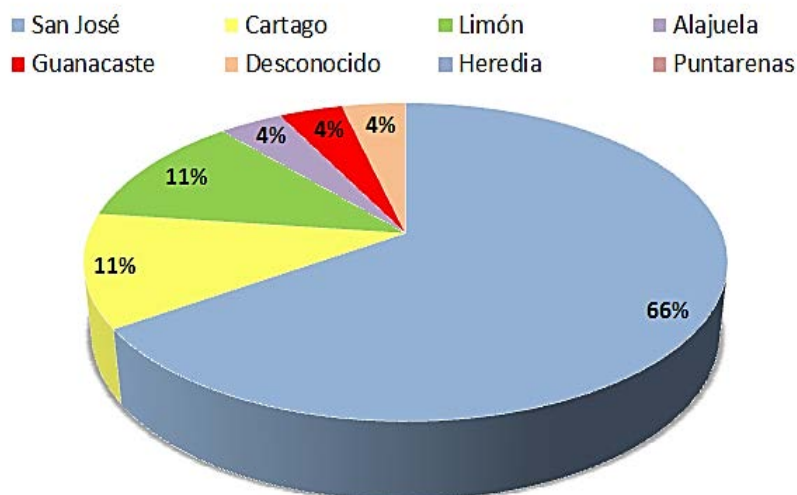


Con respecto a la provincia de residencia se evidenció que la provincia con mayor porcentaje de casos fue San José con 65.4%(17/26) y con un 11.5%(3/26) tanto para Cartago como para Limón. (Cuadro 6 y Figura 7)

Cuadro 6: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según provincia de residencia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Residencia	n	%
San José	17	65.4
Alajuela	1	3.8
Cartago	3	11.5
Heredia	0	0.0
Guanacaste	1	3.8
Puntarenas	0	0.0
Limón	3	11.5
Desconocido	1	3.8

Figura 7. Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según Provincia de residencia. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia. 2009-2014

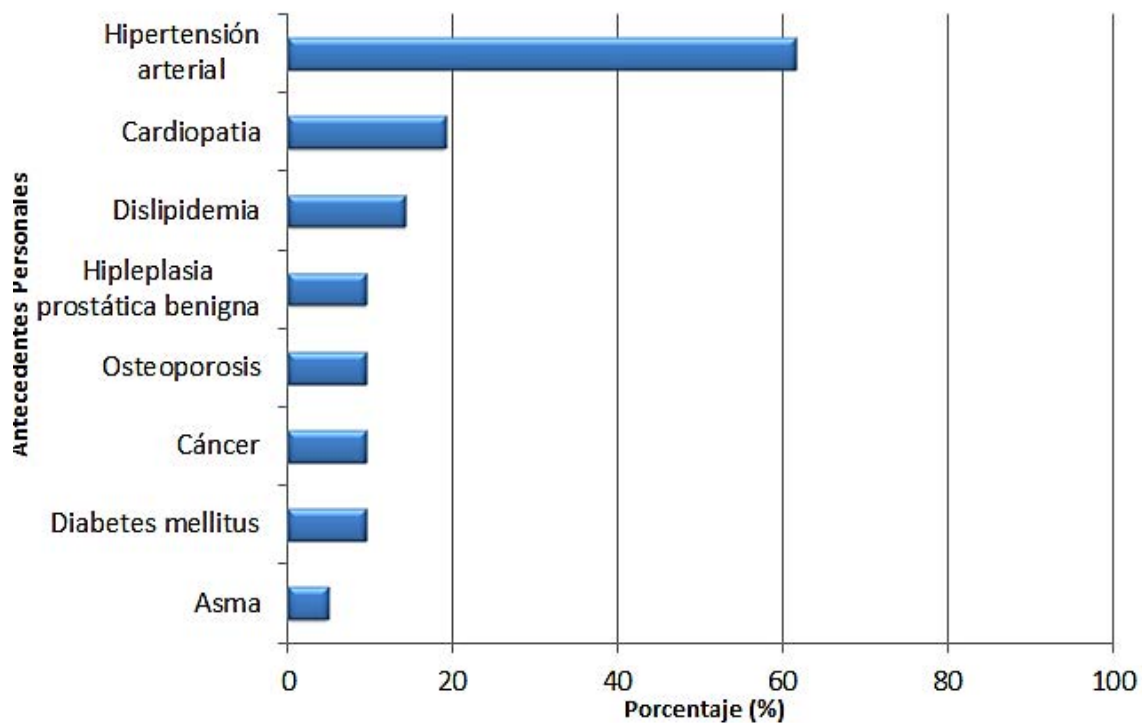


Con respecto a la presencia de antecedentes personales patológicos se evidenció que el antecedente más frecuente fue la hipertensión arterial en el 61.5%(16/26), la presencia de cardiopatía en el 19.0%(4/26), la dislipidemia en el 14.2%(3/26) y la diabetes en el 9.5%(2/26). (Cuadro 7, Figura 8)

Cuadro 7: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según antecedentes personales patológicos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Antecedentes personales	n	%
Hipertensión arterial	16	61.5
Cardiopatía	4	19.0
Dislipidemia	3	14.2
Diabetes mellitus	2	9.5
Cáncer	2	9.5
Osteoporosis	2	9.5
Hiperplasia prostática benigna	2	9.5
Asma	1	4.8

Figura 8: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según antecedentes personales. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

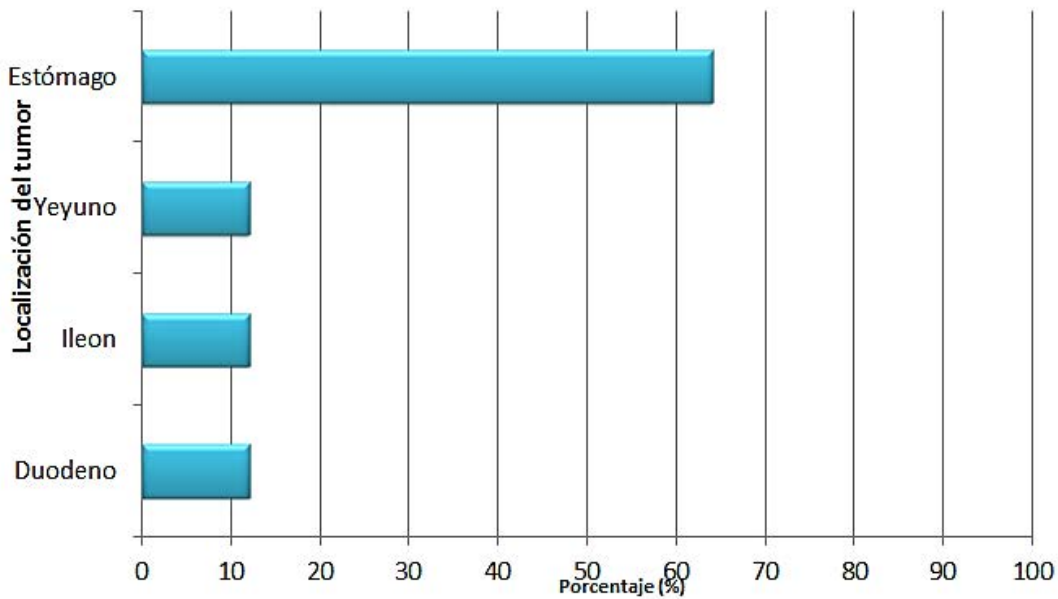


La localización más frecuente fue en el estómago, la cual fue reportada en el 64.0% (16/26) y las restantes localizaciones se presentaron en igual porcentaje para duodeno, íleon y yeyuno. (Cuadro 8, Figura 9)

Cuadro 8: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según localización del tumor. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Localización del tumor	n	%
Estómago	16	64.0
Duodeno	3	12.0
Íleon	3	12.0
Yeyuno	3	12.0

Figura 9: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según localización del tumor. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014



En cuanto a la distribución de los casos según los factores pronósticos se evidenció que con respecto al tamaño el más frecuente fue el de mayor a 5 cm en un 65.4%(17/26) y para la presencia de mitosis 5 o menos mitosis fue lo más predominante que se presentó en el 73.1%(19/26). Adicionalmente, con respecto a la expresión del Ki 67(%) se evidenció que la condición más frecuente fue en menos del 5% y la presencia de celularidad fue clasificada como alta como la condición más persistente en nuestra población en un 53.8%(14/26). La ausencia o mínima presencia de necrosis se presentó en 65.4% (17/26) de los casos. En cuanto a crecimiento tumoral se observó un 50% para el crecimiento infiltrativo y 50% para el crecimiento no infiltrativo. (Cuadro 9)

Cuadro 9: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según factores pronósticos. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

	N	%
Tamaño		
<5 cm	8	30.8
>5 cm	17	65.4
Desconocido	1	3.9
Mitosis		
≤5	19	73.1
>5	6	23.1
Desconocido	1	3.8
Ki 67 (%)		
<5	19	73.1
>10	7	26.9
Celularidad		
Baja	11	42.3
Alta	14	53.8
Desconocido	1	3.9

Necrosis		
Ausente/mínima	17	65.4
Presente	8	30.8
Desconocido	1	3.8
Crecimiento		
No infiltrante	13	50.0
Infiltrante	13	50.0
Sitio de tumor		
Estómago (otros)	14	53.8
Intestino Delgado	9	34.6
Desconocido	3	11.5

Al evaluar la distribución de los pacientes según riesgo de metástasis se evidenció que el 38.5%(10/26) presentó un tamaño mayor a 10 cm con un conteo mitótico cualquiera, seguido de un tamaño de 2 a 5 cm con un conteo mitótico de menor a 5 por 50 CAP en el 23.1%(6/26) y en menor porcentaje un tamaño menor a 2cm con un conteo mitótico de menos de 5 por 50 CAP y un tamaño de 5 a 10 cm con un conteo mitótico de menos de 5 por 50 CAP, estos dos últimos en un 11.5%(3/26) cada uno. (Cuadro 10)

Cuadro 10: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según clasificación por riesgo de metástasis. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

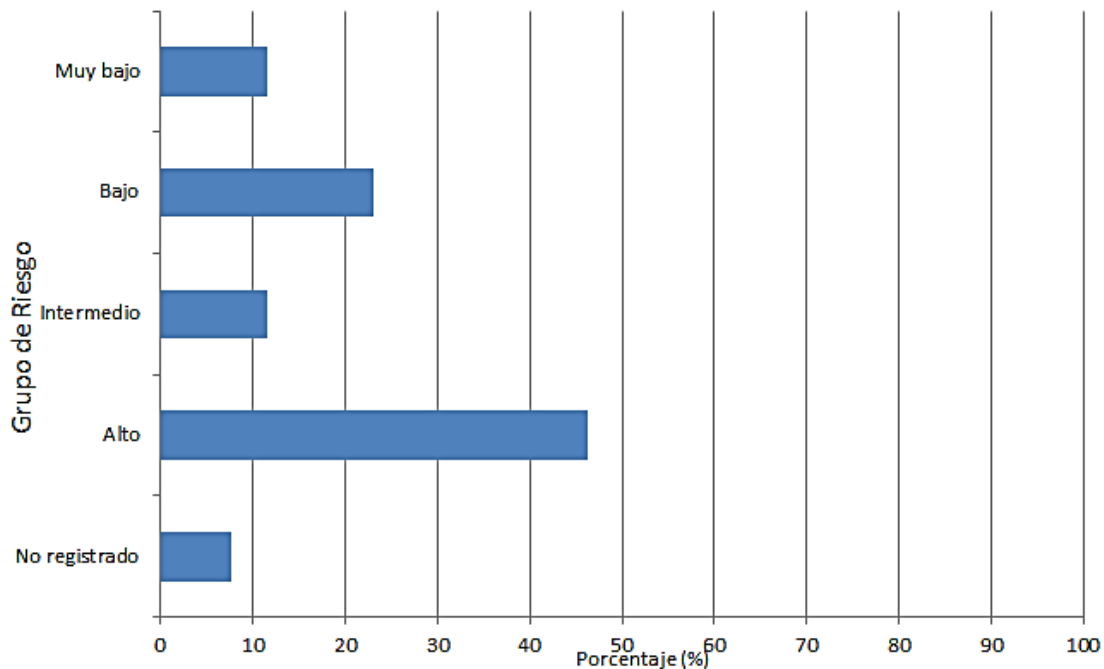
Tamaño	Conteo mitótico	N	%
<2 cm	<5 por 50 CAP	3	11.5
2 a 5 cm	<5 por 50 CAP	6	23.1
< 5 cm	6 a 10 por CAP	0	0.0
5 a 10 cm	<5 por 50 CAP	3	11.5
>5 cm	>5 por CAP	2	7.7
>10 cm	Cualquier	10	38.5
Cualquier	>10 por CAP	0	0
No registrado		2	7.7

La distribución según el grupo de riesgo evidenció que la característica más frecuente fue alto riesgo en el 46.2%(12/26) y seguido por bajo riesgo en el 23.1%(6/26). (Cuadro 11, Figura 10)

Cuadro 11: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de riesgo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Grupo de Riesgo	N	%
Muy bajo	3	11.5
Bajo	6	23.1
Intermedio	3	11.5
Alto	12	46.2
No registrado	2	7.7

Figura 10: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según grupo de riesgo. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014



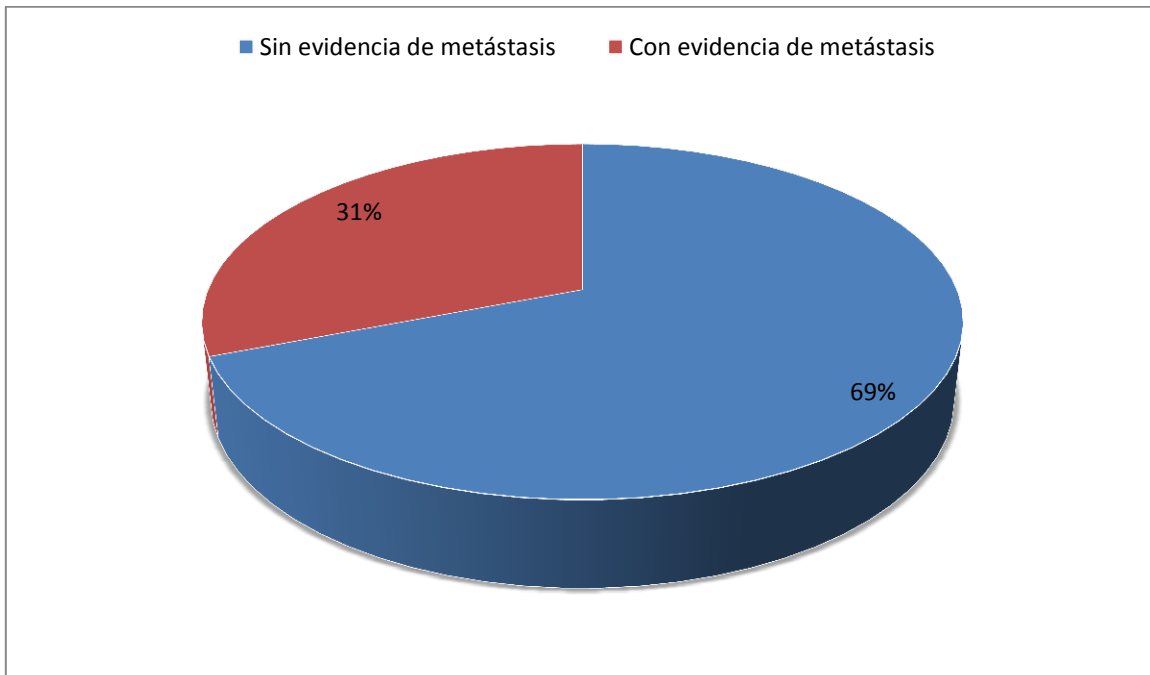
En cuanto a la clasificación por lugar de origen y riesgo de enfermedad progresiva según Miettinen 2006, se evidenció que el lugar de origen más frecuente fue Estómago en 61,53% (16/26), de los cuales el 50% (13/26) presentaban menos de 5 mitosis por 50 CAP, 11,53% (3/26) presentaban más de 5 mitosis por 50 CAP. El 38,41% (10/26) de los pacientes presentan neoplasias con un tamaño de más de 5 cm y el 23,07% (6/26) de los pacientes neoplasias con un tamaño de menos de 5 cm, por lo que el riesgo de enfermedad progresiva se determina en el Grupo 3a lo cual corresponde a bajo riesgo para un 3,6% según Miettinen 2006. (Cuadro 12).

Cuadro 12: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según clasificación por lugar de origen y riesgo de enfermedad progresiva (Miettinen 2006). Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Parámetros del Tumor			Riesgo de Enfermedad progresiva (%)			
Grupo	Tamaño	Índice mitótico	Gástrico 61,53% (16/26)	Yeyunal/Ileal 23.07% (6/26)	Duodenal 11,53% (3/26)	Recto 0% (0/26)
1	< 2cm					
2	>2<5 cm		23,07% (6/26)			
3a	>5< 10 cm	<5 por 50CAP	38,41% (10/26)	15,38% (4/26)		
3b	>10 cm					
4	< 2 cm					
5	>2cm<5 cm					
6a	>5 cm<10cm			7,69% (2/26)	11,53% (3/26)	
6b	>10cm	>5 por 50CAP	11,53% (3/26)			

En cuanto a la presencia de metástasis al diagnóstico se documentó en el 31.0%(8/26) de los casos. (Figura 11)

Figura 11: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según evidencia de lesiones metastásicas al diagnóstico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014.

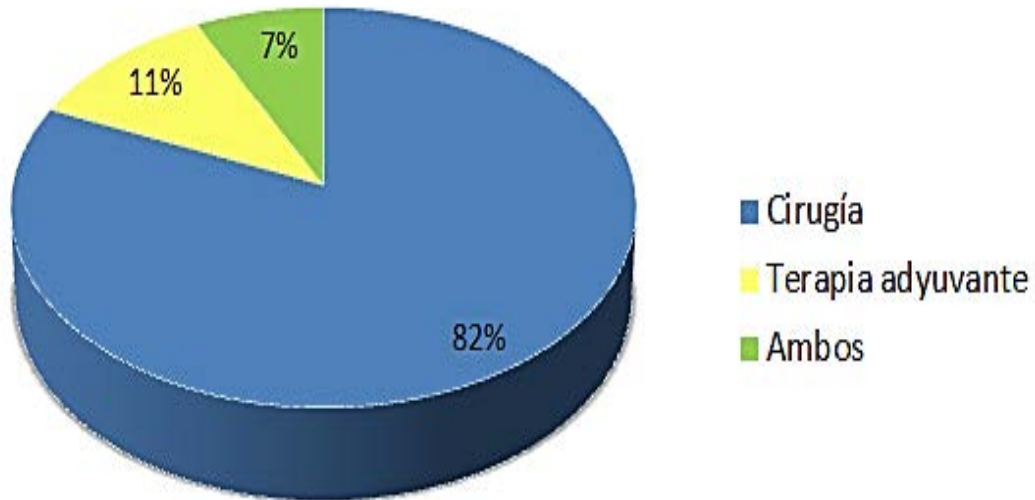


Con respecto al abordaje terapéutico se evidenció que en el 84.6%(22/26) se procedió a realizar un abordaje quirúrgico, seguido de quimioterapia en el 11.5%(3/26) y ambas terapias en el 7.7%(2/26). (Cuadro 13, Figura 12)

Cuadro 13: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según abordaje terapéutico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014

Abordaje terapéutico	n	%
Cirugía	22	84.6
Terapia adyuvante	3	11.5
Ambos	2	7.7

Figura 12: Distribución de pacientes con tumores estromales del tracto gastrointestinal según abordaje terapéutico. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, 2009-2014



4.2 Análisis y Discusión de Resultados

Un total de 26 pacientes fueron estudiados de los cuales al evaluar la distribución según nacionalidad se evidenció que el 84.6% (22/26) fueron de nacionalidad costarricense y un 15.4% de otras nacionalidades.

La distribución de los pacientes según género evidenció un ligero predominio en el género masculino en el 53.8%(14/26), lo cual es consistente con algunos reportes en la literatura, sin embargo se ha observado en que en la mayoría de los casos no hay predisposición en cuanto a género con excepción en la edad pediátrica en la cual se reportan un mayor número de casos en asociación con el género femenino principalmente asociado a la Tríada de Carney.

En cuanto al grupo etario en el que hubo mayor frecuencia de la neoplasia, se evidenció que los pacientes con edades comprendidas entre 71 a 80 años (34.6%) fueron los más afectados, lo cual a diferencia de la literatura consultada en la cual se reporta que la edad de mayor predisposición es entre 50– 60 años, hace referencia que esta neoplasia es rara en menores de 40 años y que los casos reportados en niños son esporádicos.

Con respecto a la provincia de residencia se evidenció que el mayor porcentaje de casos fue en San José con 65.4%(17/26) seguido por un 11.5%(3/26) para la provincia de Cartago y de Limón, probablemente asociado al área de atracción del centro hospitalario.

Con respecto a la presencia de antecedentes personales patológicos se evidenció que el antecedente más frecuente fue la hipertensión arterial en el 61.5%(16/26), seguido por la cardiopatía en el 19.0%(4/26), la dislipidemia en el 14.2%(3/26) y la diabetes mellitus en el 9.5%(2/26). No se evidenció la asociación de GIST familiar ni Síndrico en ninguno de los casos estudiados, ya que no hubo presencia de ningún otro signo importante reportado como paragangliomas extra-adrenales ni condromas pulmonares que nos indicaran esta asociación.

La localización más frecuente fue en el estómago, la cual fue reportada en el 64.0%(16/26) y las restantes localizaciones se presentaron en igual porcentaje para duodeno, íleon y yeyuno. Lo cual es consistente con la literatura consultada,

en la cual se indica que las localizaciones en orden de frecuencia son estomago seguido por intestino delgado.

En cuanto a la distribución de los casos según los factores pronósticos se evidenció que con respecto al tamaño el más frecuente fue el de mayor a 5 cm en un 65.4%(17/26) y para la presencia de mitosis 5 o menos mitosis fue lo más predominante que se presentó en el 73.1%(19/26). Adicionalmente, con respecto a la expresión del Ki 67(%) se evidenció que la condición más frecuente fue en menos del 5% y la presencia de celularidad fue clasificada como alta como la condición más persistente en nuestra población en un 53.8%(14/26). La ausencia o mínima presencia de necrosis se presentó en 65.4% (17/26) de los casos. En cuanto a crecimiento tumoral se observó un 50% para el crecimiento infiltrativo y 50% para el crecimiento no infiltrativo.

En cuanto a la clasificación por lugar de origen y riesgo de enfermedad progresiva según Miettinen 2006, se evidenció que el lugar de origen más frecuente fue estómago en 61,53% (16/26), de los cuales el 50% (13/26) presentaban menos de 5 mitosis por 50 CAP, 11,53% (3/26) presentaban más de 5 mitosis por 50 CAP, el 38,41% (10/26) de los pacientes presentan neoplasias con un tamaño de mayor a 5 cm y 23,07% (6/26) presentaban neoplasias menores a 5 cm, por lo cual el riesgo de enfermedad progresiva se determina en el Grupo 3a lo cual corresponde a bajo riesgo (3,6%) de desarrollo de metástasis y riesgo de muerte. Además se evidenció que el 23,07% (6/26) de las neoplasias se localizaron en Yeyuno/Íleon, de las cuales 15,38% (4/26) presentaban un tamaño mayor de 5 cm, un 7,69% (2/26) tenían un tamaño menor de 5 cm, el 15,38% (4/26) presentaba menos de 5 mitosis en 50 CAP y el 7,69% (2/26) evidenciaban más de 5 mitosis en 50 CAP. En el Duodeno se presentó la neoplasia en el 11,53% (3/26) de los casos de los cuales, 11,53% (3.26) presentaban un tamaño mayor a 5cm, ninguno de los casos presento tamaños menores a 5 cm, y en cuanto al número de mitosis en 50 CAP, 7,69% (2/26) presentaban más de 5 mitosis en 50CAP y el 3,84% (1/26) evidenciaban menos de 5 mitosis en 50 CAP.

Al evaluar la distribución de los pacientes según riesgo de metástasis se evidenció que el 38.5%(10/26) presentó un tamaño mayor a 10 cm con un conteo mitótico cualquiera, seguido de un tamaño de 2 a 5 cm con un conteo mitótico de menor a 5 por 50 CAP en el 23.1%(6/26) y en menor porcentaje un tamaño menor a 2cm con un conteo mitótico de menos de 5 por 50 CAP y un tamaño de 5 a 10 cm con un conteo mitótico de menos de 5 por 50 CAP, estos dos últimos en un 11.5%(3/26) cada uno.

La distribución según el grupo de riesgo evidenció que la característica más frecuente fue alto riesgo en el 46.2%(12/26) y seguido por bajo riesgo en el 23.1%(6/26).

En cuanto a la presencia de metástasis al diagnóstico se documentó en el 31.0%(8/26) de los casos.

Con respecto al abordaje terapéutico se evidenció que en el 84.6%(22/26) se procedió a realizar un abordaje quirúrgico, seguido de quimioterapia en el 11.5%(3/26) y ambas terapias en el 7.7%(2/26), que es consistente con el manejo recomendado en los pacientes con neoplasias de grandes tamaños que se manifiestan por síndromes obstructivos o perforaciones por lo que el manejo de emergencia debe ser quirúrgico y posterior al mismo, y de acuerdo a las características histológicas de la neoplasia se determina si se indica tratamiento adyuvante o no. Sin embargo, cabe destacar que no todas las neoplasias de gran tamaño se manifiestan de esta forma y en ocasiones es incidental su diagnóstico por lo cual se recomienda en algunas series realización de biopsia por tru-cut para valorar las características histológicas de la neoplasia y dependiendo de las mismas, de la localización así como de si hay evidencia o no de enfermedad metastásica es que se determina el manejo con terapia neoadyuvante y posterior valoración quirúrgico para control de la enfermedad.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

CAPITULO V

5. Conclusiones y Recomendaciones

5.1 Conclusiones

1. De la población estudiada el 84.6% fueron de nacionalidad costarricense, con ligero predominio en hombres y el 34.6% presentaban edades entre 71-80 años.
2. La provincia con mayor porcentaje de casos fue San José (según área de atracción del Hospital).
3. La hipertensión arterial fue el antecedente personal patológico más frecuente en la población estudiada.
4. La neoplasia se localizó más frecuentemente en el estómago.
5. Con respecto a los factores pronósticos se evidenció que el tamaño mayor a 5 cm, la presencia de 5 o menos mitosis, la expresión del índice de proliferación nuclear Ki 67 en menos del 5%, la presencia de alta celularidad así como, la ausencia o presencia mínima de necrosis fueron los más frecuentes.
6. El crecimiento tumoral no infiltrativo así como infiltrativo presentaron un igual porcentaje.
7. Se observó mayor riesgo de metástasis en neoplasias con un tamaño mayor a 10 cm e independientemente del conteo mitótico. Así pues, el 31.0% de los participantes presentaron metástasis por la neoplasia.
8. La distribución según el grupo de riesgo evidenció que el riesgo alto fue el más frecuentemente observado.
9. En cuanto al abordaje terapéutico, el quirúrgico se presentó en el 84.6%(22/26) de los casos, seguido de terapia adyuvante en el 11.5%(3/26) y recibieron ambas terapias en el 7.7%(2/26) de los participantes.

5.2 Recomendaciones

1. Realización de estudios con una mayor población, ya que las pruebas estadísticas podrían ser aún más significativas al tener mayores eventos. Una posible manera de aumentar la población en el Centro hospitalario puede ser ampliar el período en estudio o realizar una investigación multicéntrica con todos los hospitales nacionales.
2. Realización de estudios moleculares con el fin de conocer y establecer la prevalencia de mutaciones específicas para los tumores estromales gastrointestinales en nuestro país, esto con el fin de dirigir tanto las terapias neoadyuvantes como adyuvantes de forma acertiva y observar la relación de las mismas con la morbilidad y sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Tumor estromal del tracto gastrointestinal.

BIBLIOGRAFIA

- AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual*. (2011) (7th Edition edition). New York: Springer.
- Al-Thani, H., El-Menyar, A., Rasul, K. I., Al-Sulaiti, M., El-Mabrok, J., Hajaji, K., ...
Tabeb, A. (2014). Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *International Journal of Surgery (London, England)*, 12(10), 1127–1133. <http://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.08.351>
- Artigas Raventós, V., López Pousa, A., Ortega Medina, L., Díaz de Liaño Argüelles, Á., Fernández Hernández, J. Á., & Lucena de la Poza, J. L. (2013). Cirugía de los tumores del estroma gastrointestinal primarios no metastásicos. Resultados del estudio GRISK. *Cirugía Española*, 91(2), 96–102. <http://doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.05.002>
- Braghetto, I., Parada, F. J., Cardemil, G., Csendes, A., Fernández, E., Korn, O., ...
Lembach, H. (2007). Tumores gastrointestinales estromales (GIST): Experiencia del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1999 y 2005. *Revista Médica de Chile*, 135(5), 551–557. <http://doi.org/10.4067/S0034-98872007000500001>
- Cardemil, G., Fernández, E., Moyano, L., Carreño, L., Zepeda, G., & Vargas, F. (2002). Tumor estromal de colon fistulizado a pleura (GIST). *Rev. Chilena de Cirugía*, 54(5), 539–543.
- Cardenas de la Maza, R., Tapía V., A., & Riquelme Sáez, R. (1997a). Leiomiomas colorrectal. *Rev. chil. cir*, 49(6), 701–4.

- Cardenas de la Maza, R., Tapía V., A., & Riquelme Sáez, R. (1997b). Leiomiomas colorrectal. *Rev. chil. cir*, 701–4.
- Carvajal H, C., Iturra U, S., P, J., Carlos, J., Bustamante Z, M., P, C., ... Capetillo Fuentes, M. (2006). Tumores estromales gastrointestinales duodenales: Report of one case. *Revista Médica de Chile*, 134(4), 481–484. <http://doi.org/10.4067/S0034-98872006000400012>
- Eisenberg, B. L., & Pipas, J. M. (2012). Gastrointestinal stromal tumor--background, pathology, treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 26(6), 1239–1259. <http://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.08.003>
- Fletcher, C. D. M., Berman, J. J., Corless, C., Gorstein, F., Lasota, J., Longley, B. J., ... Weiss, S. W. (2002). Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology*, 33(5), 459–465.
- Giuly, J. A., Picand, R., Giuly, D., Monges, B., & Nguyen-Cat, R. (2003). Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *American Journal of Surgery*, 185(1), 86–87.
- Goettsch, W. G., Bos, S. D., Breekveldt-Postma, N., Casparie, M., Herings, R. M. C., & Hogendoorn, P. C. W. (2005). Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 41(18), 2868–2872. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009>
- Gounder, M. M., & Maki, R. G. (2011). Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*

Chemotherapy and Pharmacology, 67 Suppl 1, S25–43.

<http://doi.org/10.1007/s00280-010-1526-3>

- Hirota, S., Isozaki, K., Moriyama, Y., Hashimoto, K., Nishida, T., Ishiguro, S., ... Kitamura, Y. (1998). Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science (New York, N.Y.)*, 279(5350), 577–580.
- Hirota, S., Ohashi, A., Nishida, T., Isozaki, K., Kinoshita, K., Shinomura, Y., & Kitamura, Y. (2003). Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*, 125(3), 660–667.
- Hoeben, A., Schöffski, P., & Debiec-Rychter, M. (2008). Clinical implications of mutational analysis in gastrointestinal stromal tumours. *British Journal of Cancer*, 98(4), 684–688. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604217>
- Jensen Benitez, C., Moyano S., L., Cúñeo Z., A., Abedrapo M., M., Bocic Alvarez, G., Garrido Crovetto, R., & Pérez Oberreuter, G. (2001). GIST de colon: diagnóstico y factores pronósticos. *Rev. chil. cir*, 53(1), 91–4.
- Kang, Y.-K., Kang, W.-K., Shin, D.-B., Chen, J., Xiong, J., Wang, J., ... McCloud, P. I. (2009). Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(4), 666–673. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>

- Kang, Y.-K., Kim, K.-M., Sohn, T., Choi, D., Kang, H. J., Ryu, M.-H., ... Korean GIST Study Group. (2010). Clinical practice guideline for accurate diagnosis and effective treatment of gastrointestinal stromal tumor in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 25(11), 1543–1552. <http://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.11.1543>
- Maertens, O., Prenen, H., Debiec-Rychter, M., Wozniak, A., Sciot, R., Pauwels, P., ... Legius, E. (2006). Molecular pathogenesis of multiple gastrointestinal stromal tumors in NF1 patients. *Human Molecular Genetics*, 15(6), 1015–1023. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddl016>
- Miettinen, M., & Lasota, J. (2001). Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 438(1), 1–12.
- Miettinen, M., & Lasota, J. (2003). Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Polish Journal of Pathology: Official Journal of the Polish Society of Pathologists*, 54(1), 3–24.
- Miettinen, M., Lasota, J., & Sobin, L. H. (2005). Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *The American Journal of Surgical Pathology*, 29(10), 1373–1381.

- Mochizuki, K., Ueda, M., Shiozawa, S., Ishigame, H., Hasegawa, M., Koiwai, K., ... Kadoya, M. (2003). [Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST): relation between CT findings and grade of malignancy]. *Nihon Igaku Hōshasen Gakkai Zasshi. Nippon Acta Radiologica*, 63(5), 210–213.
- Nilsson, B., Bümbling, P., Meis-Kindblom, J. M., Odén, A., Dortok, A., Gustavsson, B., ... Kindblom, L.-G. (2005). Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*, 103(4), 821–829. <http://doi.org/10.1002/cncr.20862>
- Pedrosa, C., & Casanova, R. (2006). *Diagnóstico por imagen: compendio de radiología clínica* (14a Reimpresión). McGraw-Hill Professional.
- Rubin, B. P., Fletcher, J. A., & Fletcher, C. D. M. (2000). Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *International Journal of Surgical Pathology*, 8(1), 5–10.
- Sternberg, S. S., Mills, S. E., & Carter, D. (2004). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Stout, A. P. (1962). Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*, 15, 400–409.
- Tornillo, L., & Terracciano, L. M. (2006). An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumours. *Journal of Clinical Pathology*, 59(6), 557–563. <http://doi.org/10.1136/jcp.2005.031112>
- Tryggvason, G., Gíslason, H. G., Magnússon, M. K., & Jónasson, J. G. (2005). Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST

study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 117(2), 289–293. <http://doi.org/10.1002/ijc.21167>

von Mehren, M. (2006). Beyond imatinib: second generation c-KIT inhibitors for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Colorectal Cancer*, 6 Suppl 1, S30–34.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DATOS DE PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES DE TRACTO GASTROINTESTINAL EN EL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA DE ENERO DEL 2009 A DICIEMBRE DEL 2014.

CODIGO ASIGNADO: _____

Nacionalidad: Costa Rica ____, Extranjero _____

Sexo: Variable cualitativa nominal: 1-Masculino 2-Femenino

Edad: 30-40 a ____, 40-50 a ____, 50-60 a ____, 60-70a ____, 70-80 a ____, Mayor de 80 a _____

-Residencia:

0- No indicada, 1-San José, 2-Alajuela, 3-Cartago, 4-Heredia, 5-Guanacaste, 6-Puntarenas, 7 –Limón, 8-Extranjeros

-Antecedentes personales patológicos:

Hipertensión Sí ____, No ____.

Diabetes Mellitus Sí ____, No ____.

Cáncer Sí ____, No ____.

Otros: _____

Localización del Tumor:

Esófago ____, Estomago ____, Duodeno ____, Íleon ____, Yeyuno ____, Colon ascendente ____, Colon transversal ____, Colon descendente _____, Colon Sigmoides ____, Recto _____

Estadaje del Tumor:**TUMORES ESTROMALES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL****FACTORES PRONÓSTICOS**

Factor	Bajo	Alto
Mayores		
-Tamaño	< 5 cm _____	>5 cm _____
-Mitosis	< 5 mitosis _____	> 5 mitosis _____
Ki 67 (expresión)	<5% _____	> 10% _____
Menores		
-Celularidad	Baja _____	Alta _____
Necrosis	Ausente/Mínima _____	Presente _____
Crecimiento	No infiltración _____	Infiltrativo _____
Sitio del Tumor	Estómago (otros) _____	Intestino delgado _____

Kindblon et al Ann Oncol 2002, 13 (suppl.5):157

Miettinen et al Hum Pathol 2002., 33: 478-483

TUMORES ESTROMALES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL**CLASIFICACIÓN POR RIESGO DE METÁSTASIS**

Tamaño	Conteo Mitótico	Grupo de Riesgo
< 2 cm	< 5 por 50 CAP	Muy bajo ()
2 – 5 cm	< 5 por 50 CAP	Bajo ()
< 5 cm	6-10 por CAP	Intermedio ()
5-10 cm	<5 por 50 CAP	Intermedio ()
> 5 cm	> 5 por CAP	Alto ()
> 10 cm	Cualquier	Alto ()
Cualquier	>10 por CAP	Alto ()

Fletcher et al.Hum Pathol 2002. 33: 459-65

Anexo 2**Codificación de pacientes incluidos en nuestro estudio**

Número de Paciente	Código asignado
1	GIST--001
2	GIST--002
3	GIST-003
4	GIST--004
5	GIST--005
6	GIST--006
7	GIST--007
8	GIST--008
9	GIST--009
10	GIST--010
11	GIST--011
12	GIST--012
13	GIST--013
14	GIST--014
15	GIST--015
16	GIST--016
17	GIST--017
18	GIST--018
19	GIST--019
20	GIST--020
21	GIST--021
22	GIST--022
23	GIST--023
24	GIST--024

25	GIST--025
26	GIST--026

