

Factores de Sobrevida en 152 Pacientes con Tumores Estromales Gastrointestinales

Fernando Barreda Bolaños¹, Humberto Liu Bejarano², Juvenal Sánchez Lihon³, Italo Landeo Aliaga⁴ y Ziliany Sánchez Rodríguez⁵.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El tumor estromal gastrointestinal (GIST), es la designación para un tipo específico de tumor mesenquimal del tracto digestivo que proviene de las células intersticiales de Cajal (ICC) o de sus precursores multipotenciales, es de presentación infrecuente y por ello, su mejor conocimiento deberá incidir en un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico.

OBJETIVOS: Valorar las características clínicas e identificar los factores que influyen la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS: El presente estudio es de diseño cuantitativo, no experimental, descriptivo, retrospectivo y transversal. Ha sido realizado en 152 pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú, desde Enero del año 1999 hasta Diciembre del año 2009. Para el diagnóstico definitivo se consignó el resultado de la pieza quirúrgica y la histología se complementó con test de inmuno histoquímica. Para valorar la distribución normal de la población se usaron las pruebas de Shapiro-Wolk, Anderson-Darling, Lilliefors, respecto a la estadística inferencial se usó tablas de supervivencia y para valorar la significancia en el análisis univariado ($p < 0.05$ significativa), se usaron las pruebas de Wilcoxon, Tarone-ware y Log-rank, además para evaluar la diferencia entre grupos en las tablas de contingencia se utilizó el chi cuadrado y el test de Fisher. El análisis multivariado se realizó utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox.

RESULTADOS: El grupo de 152 pacientes comprendió 78 mujeres (51%) y 74 varones (49%) con rango etáreo de 16 a 92 años, con una edad promedio de 54 años. La frecuencia de presentación se incrementó a partir de la cuarta década de vida y alcanzó su mayor expresión entre los 50 y 70 años. La presentación inicial fue de enfermedad localizada para 79 pacientes (52%) y con metástasis primaria en 73 pacientes (48%), con un tiempo promedio de enfermedad de 14 meses. La prevalencia del tumor GIST por órganos fue la siguiente: estómago con 77 pacientes (50.65%), yeyuno con 21 pacientes (13.82%), retroperitoneo con 17 pacientes (11.18%), duodeno 11 pacientes (7.24%), colon 11 pacientes (7.24%), ileon 8 pacientes (5.26%), páncreas 3 pacientes (1.97%), recto 3 pacientes (1.97%) y esófago 1 paciente (0.66%). La sintomatología más frecuente de los tumores GIST en general fue la de sangrado digestivo, masa tumoral abdominal y dolor abdominal. Hay sintomatología específica por órgano como la ictericia en páncreas, la disfagia en esófago y la obstrucción en ileon. El tamaño tumoral mayor de 10 centímetros lo presentaron 92 pacientes (60.51%), el tamaño entre 5 y 10 centímetros lo presentaron 39 pacientes (25.65%) y 20 pacientes presentaron lesiones menores de 5 centímetros (13.15%). Los exámenes de inmunohistoquímica practicados en 75 pacientes, mostraron que para todas las localizaciones, la expresión del KIT (CD117) fue de 94.8%, seguida del CD34 con 70.35%, de otro lado, la actina (61.68%) y el S-100 (57.56%), tuvieron un rango menor de expresión. Los tumores GIST de retroperitoneo tuvieron una expresión de CD117 de 92.86% y de CD34 de 60% y los tumores GIST de páncreas, tuvieron una

1. Jefe del Servicio de Gastroenterología del Departamento de Especialidades Médicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Doctor en Medicina.
2. Médico Gastroenterólogo, ex-Jefe de Residentes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
3. Médico Asistente del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
4. Médico ex-Asistente del Servicio de Gastroenterología del Departamento de Especialidades Médicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
5. Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del SUR.

expresión de CD117 de 100% y CD34 de 100%. Se evaluaron a 27 pacientes con índice mitótico bajo, de los cuales 10 tenían metástasis primaria (37%), a su vez, de 25 pacientes con índice mitótico alto, 8 presentaron metástasis primaria (32%). De los 152 pacientes, 93 tuvieron resección completa de la enfermedad, 28 tuvieron resección parcial, 24 fueron irresecables y 07 no se operaron, el comportamiento más agresivo se apreció en ileon, 03 pacientes fueron irresecables, 02 pacientes tuvieron resección parcial y sólo 02 pudieron ser completamente resecados, en el resto de la serie en general, para cada localización, los tumores GIST resecados completamente superaron a los irresecables y a los resecados parcialmente. La recurrencia en 93 pacientes completamente resecados se presentó en 32 pacientes (34.4%), de éstos, la recurrencia fue local en 8 pacientes, metástasis en 18 pacientes y recurrencia local+metástasis en 6 pacientes, con un tiempo promedio de recurrencia de 22 meses. La supervivencia acumulada global a 5 años fue de 81.35%. La supervivencia de pacientes menores y mayores de 50 años expresó una $p=0.08$, la supervivencia acumulada por tamaño tumoral expresó una $p=0.56$, la supervivencia acumulada por localización de estómago e intestino mostró una $p=0.056$. La supervivencia a 5 años de los pacientes completamente resecados fue del 87.70%. La supervivencia global de los pacientes con y sin metástasis expresó una $p=0.001$, la función de supervivencia acumulada de los pacientes completamente resecados, los irresecables y los resecados parcialmente, expresó una $p<0.0001$. El análisis multivariado mostró que el factor más significativo para la progresión de la enfermedad fue la metástasis primaria con $p=0.007$, y que la sobrevida tuvo relación directa con la resección completa de la enfermedad lo cual se expresa con $p<0.0001$.

CONCLUSIONES: El factor pronóstico de sobrevida más importante para los tumores estromales gastrointestinales es la resección completa de la enfermedad. El factor que se asocia a la progresión de la enfermedad es la presencia de metástasis. En nuestra serie de 152 pacientes, la localización tumoral tiende a relacionar una mejor sobrevida de los pacientes con GIST gástrico con relación a GIST intestinal. De la misma manera, encontramos cierta tendencia a expresar una menor sobrevida en los pacientes menores de 50 años. El tamaño tumoral diferenciado en tres categorías por tamaño no expresa mayor relación con la sobrevida. El índice mitótico bajo asociado a metástasis, no traduce un buen pronóstico de enfermedad.

PALABRAS CLAVES: Tumor, estromal, gastrointestinal, GIST, sobrevida.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-4: 305-323

ABSTRACT

INTRODUCTION: The gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the designation for a specific type of mesenchymal tumor of the digestive tract that is origin in the interstitial cells of Cajal (ICC) or its precursor multipotentials, its presentation is rare and therefore its best knowledge must affect a proper diagnosis and treatment. **OBJECTIVES:** To evaluate the clinical characteristics and to identify factors influencing survival of patients with gastrointestinal stromal tumor. **MATERIAL AND METHODS:** This study design is quantitative, non experimental, descriptive, retrospective and transversal. The study has been performed in 152 patients with gastrointestinal stromal tumor who were treated at the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN), Lima, Peru, from January 1999 through December 2009. For the final diagnosis was registered the outcome of the surgical and histology was complemented by immunohistochemical test. To assess the normal distribution of the population was used the Shapiro-Wolk, Anderson-Darling, Lilliefors, regarding the use of inferential statistical tables for survival and to assess its significance in the univariate analysis ($p < 0.05$ significance), was used the Wilcoxon test, Tarone-Ware Log-rank and also to evaluate the difference between groups in contingency tables used the chi square and Fisher's test. Multivariate analysis was performed using the proportional hazards model of Cox. **RESULTS:** The group of 152 patients included 78 women (51%) and 74 men (49%) with age range from 16 to 92 years, with an average age of 54. The frequency presentation was increased from the fourth decade of life and reaches its highest expression between 50 and 70. The initial presentation was with localized disease to 79 patients (52%) and primary metastases in 73 patients (48%), with an average time of disease 14 months. The prevalence of GIST tumor in the different organs was as follows: stomach with 77 patients (50.65%), jejunum with 21 patients (13.82%), retroperitoneum with 17 patients (11.18%), duodenum 11 patients (7.24%), colon 11 patients (7.24%), ileum 8 patients (5.26%),

pancreas, 3 patients (1.97%), rectum, 3 patients (1.97%) and esophagus with 1 patient (0.66%). The most common symptoms of GIST tumors in general were gastrointestinal bleeding, abdominal tumor and abdominal pain. There are organ-specific symptoms such as jaundice in pancreas, dysphagia in esophagus and obstruction in the ileum. The tumor size greater than 10 centimeters was found in 92 patients (60.51%), 39 patients had size between 5 and 10 centimeters (25.65%) and 20 patients had lesions smaller than 5 centimeters (13.15%). Immunohistochemistry tests performed in 75 patients show that for all locations, the expression of KIT (CD117) is 94.8%, followed by CD34 to 70.35%; on the other hand, actin (61.68%) and S-100 (57.56%) have a smaller range of expression. Retroperitoneal GIST tumors had an expression of CD117 of 92.86% and CD34 of 60%, and GIST tumors of the pancreas had an expression of CD117 of 100% and CD34 of 100%. We evaluated 27 patients with low mitotic index, of which 10 had primary metastases (37%), in turn, of 25 patients with high mitotic index, 8 had primary metastases (32%). Of the 152 patients, 93 had complete resection of the disease, 28 had partial resection, 24 were unresectable and 07 did not undergo surgery, the more aggressive behavior was observed in ileum, 03 patients were unresectable, 02 patients had partial resection and only 02 could be completely resected, the rest of the series in general, for each location, the GIST tumors completely resected outscored the unresectable and partially resected. Of 93 patients that had completely resected, recurrence was found in 32 of these patients (34.4%), recurrence was local in 8 patients, metastases in 18 patients and local recurrence + metastases in 6 patients, with an average time of recurrence 22 months. The overall cumulative survival at 5 years was 81.35%. The survival of patients under and over 50 expressed a $p = 0.08$, cumulative survival rates by tumor size expressed $p = 0.56$, cumulative survival rates for stomach and intestinal location shows a $p = 0.056$. The 5-year survival of completely resected patients was 87.70%. Overall survival of patients with and without metastasis expressed $p = 0.001$, the cumulative survival function completely resected patients, the resected and partially resected, expresses with $p < 0.0001$. Multivariate analysis showed that the most significant factor for disease progression was the primary metastases with $p = 0.007$, and that survival was directly related to complete resection of the disease which is expressed with $p < 0.0001$. **CONCLUSIONS:** The most important prognostic factor of survival for gastrointestinal stromal tumors (GIST) is the complete resection of the disease. The factor that is associated with progression of the disease is the presence of metastases. In our series of 152 patients, tumor locations tend to relate better survival in gastric GIST than in intestinal GIST. Similarly, we found a tendency to express a lower survival in patients younger than 50 years. Differentiated tumor size in three size categories expressed no more related to survival. The low mitotic index associated with metastasis, not reflected a good prognosis of disease.

KEY WORDS: Tumor, stromal, gastrointestinal, GIST, survival.

INTRODUCCIÓN

Se considera que los tumores GIST provienen de las células intersticiales de Cajal o de sus precursores multipotenciales, éstas son células en huso KIT-positivas, que son intermedias funcionales entre el sistema nervioso autónomo y el músculo liso, y que regulan la transmisión nerviosa autónoma y la peristalsis intestinal. Las células intersticiales de Cajal están localizadas alrededor del plexo mientérico a través de todo el tracto gastrointestinal^(1,2). Los GIST son de lejos los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, ellos incluyen actualmente a la mayoría de los tumores previamente clasificados como otros tumores mesenquimales del tracto digestivo, especialmente los leiomiomas y los leiomiomas, sin embargo, se debe precisar que los verdaderos tumores del músculo liso del tracto digestivo (benignos o malignos), son más bien infrecuentes o raros. Los GIST ocurren con una frecuencia de 11-19 por millón de acuerdo a estudios basados en población de Islandia, Noruega y

Suecia⁽³⁾. Autores como Miettinen y Lasota plantean que si se asume una incidencia similar, esto se podría traducir en una incidencia anual en Estados Unidos de 3300-6220 casos nuevos de tumores GIST⁽⁴⁾. Aún así, hay una serie de tumores GIST indolentes y que eventualmente se detectan de manera incidental⁽⁵⁾.

En el INEN se evaluó en un periodo de 50 años (1950-1999)⁽⁶⁾, a 7,445 pacientes con diagnóstico anatómo-patológico de neoplasia gástrica, de ellos, 6,874 correspondieron a adenocarcinomas (92.3%), 474 a linfomas (6.4%), respecto a los tumores mesenquimales, éstos representaron el 0.6% y se agruparon de la siguiente manera: el sarcoma con 46 pacientes, y con un paciente: el epitelioma, el fibrohistiocitoma, el ganglioneuroma, el mesenquimoma y el schawnoma; ciertamente, a los tumores mesenquimales gástricos referidos (con excepción quizás del schawnoma que puede ser GIST o en su defecto, cuando se presenta, tiene una frecuencia de uno cada 50 GIST), se les conoce actualmente como tumores GIST gástricos. Al respecto, se ha publicado una guía de conversión con relación a la termino-

logía utilizada previamente a la era de la Inmunohistoquímica⁽⁷⁾, a saber: en el esófago la mayoría de lesiones evaluadas como leiomiomas son leiomiomas verdaderos, sin embargo, la mayoría de los leiomiomas son verdaderos GIST; en estómago y en intestino delgado, se sabe ahora que más del 95% de las lesiones catalogadas previamente como leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiomas, son actualmente tumores GIST; en colon, los leiomiomas de mucosa son verdaderos leiomiomas, pero los de pared mural son GIST, a su vez, los leiomiomas son en más del 80% tumores GIST⁽⁸⁾; y finalmente, en cualquier ubicación del tracto gastrointestinal, los tumores del nervio autonómico (GANT) son verdaderos GIST⁽⁹⁾.

En la actualidad, un elemento central para el diagnóstico de los tumores estromales gastrointestinales (además de la tabla de conversión en referencia), es la detección inmunohistoquímica positiva para el KIT (CD117) que ocurre en casi la totalidad de todos los tumores GIST. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en algunos tumores GIST mutantes PDGFRA, la positividad puede ser débil o estar ausente^(10,11) en tales casos, la alternativa de marcadores tales como la proteína quinasa C theta y CD34 pueden ser de utilidad^(12,13). Estos tumores GIST del tracto digestivo tienen un espectro histológico característico que incluye la morfología epiteliode o en huso y en un 85% expresan el receptor KIT de la tirosina quinasa (CD117). El espectro histológico de los tumores GIST gastrointestinales varía algo con el sitio primario comprometido, esto es, por ejemplo, en el estómago, aproximadamente dos tercios son tumores de células en huso y un tercio tiene la morfología epiteliode con pleomorfismo focal. En el intestino delgado los tumores GIST tienen entre el 40-45% de presencia distintiva de fibras colágenas extracelulares.

El GIST es conocido desde hace aproximadamente una década como un ejemplo del primer tumor mesenquimal con un tratamiento específico dirigido por los inhibidores de la tirosina quinasa⁽¹⁴⁾. El Imatinib fue desarrollado a finales de la década de los noventa⁽¹⁵⁾, con ensayos clínicos iniciales que confirmaron su eficacia en la Leucemia Mieloide Crónica. Su desarrollo es el modelo para el diseño racional de medicamentos. No obstante, se debe enfatizar que la cirugía es el principal modo de tratamiento para los tumores estromales gastrointestinales⁽¹⁶⁾ y que la resección completa deberá ser realizada cuando esto sea posible. Al presente, se considera que los tres factores más relevantes en el pronóstico de los tumores GIST están en relación al índice mitótico, la localización tumoral y al tamaño tumoral⁽¹⁷⁾.

La serie que presentamos tiene un enfoque principalmente circunscrito al tratamiento quirúrgico, sólo 21 pacientes recibieron Imatinib adicionalmente al tratamiento quirúrgico y de manera irregular, de la misma forma, sólo 07 pacientes recibieron quimioterapia. El presente trabajo tiene como objetivos el poder apreciar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal así como evaluar la respuesta al tratamiento e identificar los factores que influyen la supervivencia de la enfermedad en un grupo seleccionado de 152 pacientes de nuestra institución.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio ha sido realizado en 152 pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal que fueron evaluados y tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima-Perú, desde Enero del año 1999 hasta Diciembre del año 2009. El diseño de investigación aplicado es cuantitativo, no experimental, descriptivo, retrospectivo y transversal. Para el diagnóstico histológico definitivo se consignó el resultado de la revisión hecha por miembros del departamento de anatomía patológica del INEN. Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de tumor GIST confirmado en el INEN, esto hizo que de 183 pacientes evaluados inicialmente, se consignaran finalmente los 152 pacientes de la presente serie. Criterios de exclusión: pacientes con estudio incompleto de enfermedad. La pieza quirúrgica y la histología se complementaron con los test de inmunohistoquímica en 75 pacientes y se consignó el índice mitótico en 52 de ellos. Se dividieron los tumores por tamaño: menores a 5 centímetros, entre 5 y 10 centímetros y mayores de 10 centímetros. Para valorar respecto a la edad la distribución normal de la población se usaron las pruebas de Shapiro-Wolk, Anderson-Darling, Lilliefors, respecto a la estadística inferencial se usó tablas de supervivencia y para valorar la significancia en el análisis univariado ($p < 0.05$ significativa), se usaron las pruebas de Wilcoxon, Tarone-ware y Log-rank, además para evaluar la diferencia entre grupos en las tablas de contingencia se utilizó el chi cuadrado y el test de Fisher. El análisis multivariado se realizó utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox. En el INEN, la idea central en el acto quirúrgico respecto al manejo de los tumores estromales gastrointestinales, enfatiza la intención de la remoción completa de la enfermedad macroscópica.

RESULTADOS

El grupo final evaluado comprende a 152 pacientes que se distribuyen respectivamente en 78 mujeres (51%) y 74 varones (49%), con un rango etáreo entre los 16 a los 92 años, con una edad promedio de 54 años (siendo la edad promedio para las mujeres de 52 y para varones de 55); la frecuencia de presentación se incrementa a partir de la cuarta década de vida y alcanza su mayor nivel entre los 50 y 70 años; de otro lado, de los 152 pacientes, 68 corresponden a menores de 50 años y 84 a mayores de 50 años, todo lo cual se consigna en el gráfico 01 y la tabla 01. La forma inicial de presentación de los 152 pacientes ha sido distribuida según la presencia al ingreso de metástasis primaria o enfermedad localizada, por lo que se puede apreciar en la tabla 02, que 79 pacientes (51.97%), tuvieron enfermedad localizada y 73 pacientes (48.03%), se presentaron con metástasis primaria, además, se objetiva que el tiempo promedio de enfermedad al ingreso fue de 14.19 meses.

Las manifestaciones clínicas de los 152 pacientes con tumores estromales gastrointestinales, se pueden valorar en la tabla 03, es difícil intentar obtener patrones frecuentes de presentación de una entidad con localizaciones y tamaños disímiles, no obstante, allí se puede notar que tanto el sangrado digestivo, la presencia de masa tumoral como el dolor abdominal, son las de presentación más frecuente. La

disfagia se corresponde con esófago, así como la ictericia con tumoración pancreática, lo mismo que la obstrucción intestinal con tumoración en ileon. Las náuseas, baja ponderal, hiporexía, epigastralgia, llenura precoz y el trastorno del hábito defecatorio, entre otros, se presentan también con relativa frecuencia. Se muestra en el gráfico 02 y en la tabla 04, la distribución según tamaño y localización de los 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal, el tamaño tumoral mayor de 10 centímetros lo presentaron 92 pacientes (60.51%), 39 pacientes con tamaño entre 5 y 10 centímetros (25.65%) y 20 pacientes con lesiones menores de 5 centímetros (13.15%). Allí se observa además que los lugares que tienen una presencia de tumores mayores de 10 centímetros en más del 50% de frecuencia son: el colon, estómago, retroperitoneo y el yeyuno. El esófago y recto tienen lesiones entre los 5 y 10 centímetros, probablemente no son mayores por la sintomatología correspondiente de disfagia y heces acintadas así como de rectorragia. Las lesiones menores de 5 centímetros en la presente serie son poco frecuentes, pero dentro de todas ellas sobresale la presentación en estómago con la mayor incidencia grupal.

En el gráfico 03 y la tabla 05 se estima la prevalencia por órganos de los 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal, que fue la siguiente: estómago con 77 pacientes (50.65%), yeyuno con 21 pacientes (13.82%), retroperitoneo con 17 pacientes (11.18%), duodeno 11 pacientes (7.24%), colon 11 pacientes (7.24%), ileon 8 pacientes (5.26%), páncreas 3 pacientes (1.97%), recto 3 pacientes (1.97%) y esófago 1 paciente (0.66%). A su vez se muestra que dentro del grupo de pacientes con GIST gástrico, que expresan el 50% de la serie, los más frecuentes son los tumores mayores de 10 centímetros, a la inversa, los menos frecuentes son los GIST gástricos menores de 5 centímetros.

En la tabla 06 se revela el porcentaje del método diagnóstico por órgano en los 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal, ante lo cual se objetiva inmediatamente que la TAC de abdomen es el método más eficiente, el cual es seguido de cerca por la endoscopia digestiva, sobretodo cuando se tiene acceso para la biopsia (lugares no accesibles como el retroperitoneo o yeyuno e ileon, sobretodo si no se cuenta al momento del estudio con el enteroscopia, por ejemplo), la ecoendoscopia tiene su lugar para lesiones de esófago, estómago y páncreas entre otras localizaciones (éste método está en el INEN recién los 3 últimos años), la ecografía y la radiología contrastada son de utilidad, pero con una eficacia menor que la TAC de abdomen, finalmente se aprecia que en determinados casos, se debe llegar a la cirugía para el diagnóstico definitivo.

Cuando analizamos los resultados de los exámenes de inmunohistoquímica que se practicaron en 75 pacientes, lo cual se puede apreciar en la tabla 07, se objetiva globalmente para todas las localizaciones, una expresión del KIT (CD117) de 94.8%, seguida del CD34 con 70.35%. La actina (61.68%) y el S-100 (57.56%), en general, también tienen un rango amplio de expresión. Si evaluamos específicamente los tumores GIST de retroperitoneo, éstos tienen una expresión de CD117 de 92.86% y de CD34 de 60%, los tumores GIST de páncreas, tienen una expresión de CD117 de 100% y CD34 de 100%, respectivamente. Los

tumores GIST de retroperitoneo han tenido además expresión de: tricómic, actina, S-100, Ki-67, CD34, vimentina, HHF35, miosina y CD5 en rangos variados. De la misma manera, los tumores GIST de páncreas han tenido expresión adicional de actina y CD68. Se evaluaron a un total de 52 pacientes respecto a la variable del índice mitótico, lo que se muestra en la tabla 08, de los cuales, 27 pacientes presentaron un índice mitótico bajo, de éstos a su vez, 10 pacientes tenían asociado al índice mitótico bajo la presencia de metástasis primaria (37%), de otro lado, de los 25 pacientes con índice mitótico alto, 8 de ellos presentaron metástasis primaria (32%).

Los resultados del tratamiento quirúrgico en los 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal se pueden apreciar en la tabla 09, un total de 93 pacientes fueron sometidos a una resección completa de la enfermedad, 28 pacientes tuvieron resección parcial de la misma, 24 pacientes fueron catalogados como irreseccables y 07 pacientes no se operaron. En general, se objetiva que la mayoría de los pacientes tuvieron resección completa de enfermedad, sin embargo, los tumores GIST de ileon, tuvieron un comportamiento particularmente agresivo, 03 fueron irreseccables, 02 tuvieron resección parcial y solamente 02 pudieron tener la resección completa de la enfermedad. Se muestra en la tabla 10, la recurrencia en 93 pacientes completamente reseccionados, dicha recurrencia tumoral se presentó en 32 pacientes (34.4%), de éstos, la recurrencia fue local en 08 pacientes, metástasis en 18 pacientes y recurrencia local+metástasis en 06 pacientes, con un tiempo promedio de recurrencia de 22 meses. Si bien no se ha mostrado en una tabla la prevalencia de metástasis a diferentes órganos, debemos precisar que el sitio más frecuente de metástasis es el hígado, luego las regiones de peritoneo, mesenterio y superficie de órganos vecinos, la metástasis ganglionar alcanzó únicamente al 9% del total de pacientes y la metástasis pulmonar al 4% de los mismos. Hemos tenido serias dudas para presentar la tabla 11, puesto que el tratamiento para este grupo de pacientes ha sido irregular, muchos no han completado el Imatinib por costos o por pérdida de vista, ello acarrea la imposibilidad de extraer conclusiones, sin embargo y a pesar de ello hay información que podría ser relevante, esto es, si se suspende el Imatinib en los pacientes seleccionados para ello por cualquier razón, el paciente fallece tal como lo muestra la tabla 11, de otro lado, se sabe que la respuesta a la quimioterapia por parte de esta entidad es bastante pobre, hecho que también se consigna para los pacientes sometidos a dicho esquema.

Hemos consignado fotos representativas del 01-14 con las características de los tumores GIST gastrointestinales, estas vistas se inician con la presencia particular del compromiso de pared y se aprecian desde la perspectiva panorámica hasta el acercamiento a gran aumento y se logra identificar con tinción H-E el tumor sólido fuso-celular (fotos 01-06), luego en las fotos subsiguientes, se analiza el comportamiento tumoral sometido a test de inmunohistoquímica, con la proteína S100 positiva en la foto 07, actina negativo en la foto 08, desmina negativo en la foto 09, particularmente el test de CD34 positivo en la foto 10 es un hallazgo característico en la mayoría de los pacientes (70.35%), de otro lado, el test CD117 positivo es el marcador casi patognomónico de

los tumores GIST gastrointestinales (lo que se aprecia en las fotos 11-13) y que en la presente casuística alcanza el 94.8% de efectividad diagnóstica, finalmente, en la foto 14 apreciamos el test Ki-67 positivo, que es considerado un marcador de alto índice de proliferación celular.

En la siguiente galería de fotos, se han seleccionado algunas que pretenden ser representativas de los tumores GIST gastrointestinales de la presente serie de 152 pacientes del INEN, por ejemplo, la foto 15 muestra una lesión primaria gástrica tumoral gigante de 26 centímetros de diámetro mayor, que tuvo que ser extraída inclusive con órganos adyacentes como el bazo y el colon transverso que los trae adheridos a su pared, de manera interesante y a pesar del comportamiento agresivo, de los 22 ganglios resecaados y evaluados, ninguno presenta compromiso de metástasis tumoral, algo que suele ser característico de esta entidad. La foto 16 revela una lesión proliferativa en ileon que obstruye severamente el lumen y que tiene áreas ulceradas que explican el sangrado digestivo. La foto 17 tiene la característica de mostrar una lesión con aspecto de neoplasia gástrica tipo Borrmann II obstructiva de la región antro-pilórica, que se explica porque la lesión de la pared se eroda y ulcera en este caso hacia el lumen gástrico. Otra característica de los tumores GIST gastrointestinales es la presencia de lesiones quísticas mixtas con el componente sólido fibroso tumoral, en la foto 18 se aprecia una extensa lesión primaria gástrica de 20 centímetros de diámetro mayor que tiene un componente quístico predominante y que crece por fuera del lumen gástrico, el corte realizado a la pieza quirúrgica permite graficar mejor lo descrito. La foto 19 muestra lo opuesto a la foto precedente, esto es, un componente fibrótico predominante en esta lesión tumoral de intestino que se extiende y compromete el colon adyacente el cual también tiene que ser extirpado en conjunto. Finalmente, la foto 20 revela un clásico ejemplo de resección en cuña de una lesión submucosa gástrica doblemente ulcerada y sangrante.

Las fotos 21-29 de tomografías abdominales, también pretenden mostrar casos representativos de la presente serie, empezando de manera semejante a lo mostrado con las piezas quirúrgicas, esto es, se muestra en primer término en la foto 21, una lesión primaria gástrica tumoral sólida, heterogénea con áreas hipodensas en su interior, de 27 centímetros de diámetro mayor y que se extiende desde abdomen superior hasta la pelvis, de otro lado, la siguiente foto muestra también una lesión gástrica de 20 centímetros de diámetro mayor pero con componente quístico predominante (foto 22), al lado de estas lesiones gigantes gástricas, se muestra en la foto 23 una lesión sólida relativamente pequeña de 8.5 centímetros de diámetro mayor que pudo ser resecaada en cuña. La foto 24 muestra otra lesión gástrica sólida de 18 centímetros de diámetro mayor y las fotos 25-26 objetivan enfermedad evolutiva metastásica y ascitis de lesiones tumorales GIST de ileon y duodeno respectivamente. Las fotos 27-29 permiten apreciar el compromiso tumoral tanto de páncreas como de colon respectivamente. Finalmente, las fotos 30-32, permiten valorar la utilidad de la ecoendoscopia para el diagnóstico de los tumores GIST gastrointestinales, sobretodo por la efectividad de la punción aspiración guiada por las imágenes ecográficas endoluminales, como se aprecia en la lesión submucosa de pared gástrica corporal traída a colación.

El gráfico 04 muestra que la supervivencia acumulada global a 5 años fue de 81.35%. El gráfico 05 objetiva que la supervivencia de pacientes menores y mayores de 50 años expresa una $p=0.08$, la supervivencia acumulada por tamaño tumoral apreciada en el gráfico 06 expresa una $p=0.56$, de otro lado, el gráfico 07 revela que la supervivencia acumulada por localización de estómago e intestino muestra una $p=0.056$. La supervivencia global de los pacientes con y sin metástasis expresa una $p=0.001$ (gráfico 08). En el gráfico 09 se aprecia que la función de supervivencia acumulada de los pacientes completamente resecaados (supervivencia a 5 años: 87.70%), los irresecaables y los resecaados parcialmente, expresa una $p<0.0001$. El análisis multivariado mostró que los factores que alcanzaron significancia estadística fueron la metástasis primaria asociada a progresión de enfermedad con $p=0.007$ y la resección completa de enfermedad asociada a la supervivencia con $p<0.0001$, todo lo cual se muestra en la tabla 12.

Distribución de edad y sexo

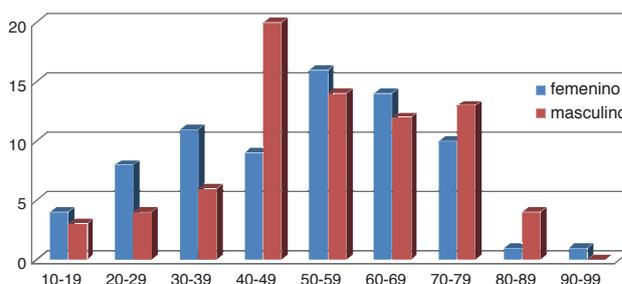


Gráfico 1. Distribución según edad y sexo de 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal

Tabla 1. Distribución según edad y sexo de grupos <50 años y >= a 50 años

	Femenino	Masculino	Total
Pacientes por sexo	78	74	152
< 50 AÑOS	36	32	68
>=50 AÑOS	42	42	84
Promedio edad por sexos	51.782	55.364	53.57

Tabla 2. Presentación inicial de los 152 pacientes con GIST y tiempo promedio de enfermedad

Presentación inicial	n	%
Con enfermedad localizada	79	51,97
Con metástasis primaria	73	48,03
Tiempo promedio de enfermedad	14,19	meses

Tabla 3.1. Manifestaciones clínicas de los tumores estromales gastrointestinales

esófago	n=1	estómago >10cm	n=43	estómago 10 – 5cm	n=17	estómago <5cm	n=13
disfagia	100	dolor abdominal	58,14	epigastralgia	47,06	dolor abdominal	69,23
tos	100	sangrado digestivo	48,84	sangrado digestivo	41,18	baja de peso	46,15
dolor torácico	100	náuseas	18,60	náuseas	29,41	llenura precoz	46,15
halitosis	100	fiebre	9,30	baja de peso	29,41	sangrado digestivo	38,46
náuseas	100	distensión abdominal	6,98	llenura precoz	29,41	masa tumoral	23,08

Tabla 3.2. Manifestaciones clínicas de los tumores estromales gastrointestinales

duodeno	n=11	yeyuno	n=21	ileon	n=8	colon	n=11
baja de peso	45,45	epigastralgia	42,86	obstrucción	25	masa tumoral	54,55
masa tumoral	45,45	masa tumoral	38,10	dolor abdominal	25	baja de peso	45,45
epigastralgia	36,36	baja de peso	33,33	masa tumoral	25	dolor abdominal	36,36
sangrado digestivo	36,36	vómitos	23,81	náuseas	12,5	sangrado digestivo	18,18
llenura precoz	27,27	sangrado digestivo	14,28	sangrado digestivo	12,5	hiporexia	18,18

Tabla 3.3. Manifestaciones clínicas de los tumores estromales gastrointestinales

recto	n=3	páncreas	n=3	retroperitoneo	n=17
rectorragia	33,33	dolor abdominal	33,33	masa tumoral	82,35
dolor rectal	33,33	prurito	33,33	dolor abdominal	52,94
hiporexia	33,33	sangrado digestivo	33,33	baja de peso	35,29
masa tumoral	33,33	ictericia	33,33	náuseas	23,53
heces acintadas	33,33	anemia	33,33	diarrea	17,65

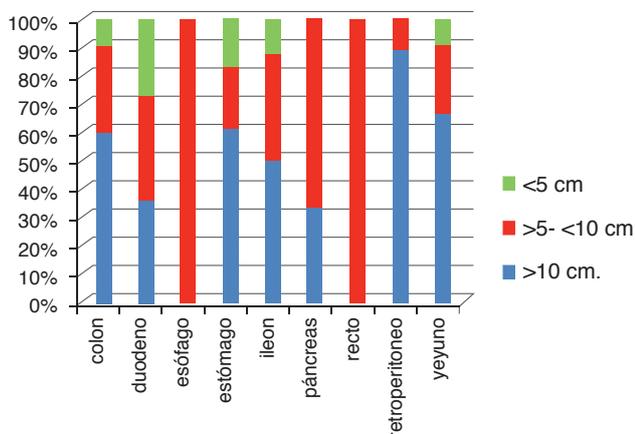


Gráfico 2. Distribución según tamaño y localización de 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal

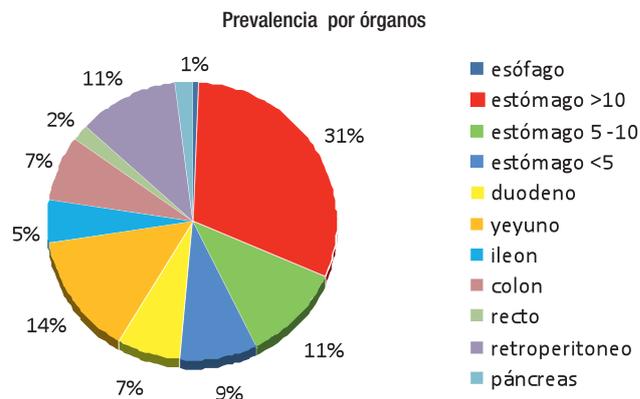


Gráfico 3. Prevalencia por órganos en 152 pacientes con tumor estromal gastrointestinal

Tabla 4. Distribución de los tumores GIST según tamaño y localización

Órgano por tamaño	>10 cm.	5- 10 cm	<5 cm
colon	6	3	1
duodeno	4	4	3
esófago	0	1	0
estómago	47	17	13
ileon	4	3	1
páncreas	1	2	0
recto	0	2	0
retroperitoneo	16	2	0
yeyuno	14	5	2

Tabla 5. Prevalencia por órganos del tumor estromal gastrointestinal

Prevalencia	n	%
esófago	1	0.66
estómago >10	47	30.92
estómago 5 -10	17	11.18
estómago <5	13	8.55
duodeno	11	7.24
yeyuno	21	13.82
ileon	8	5.26
colon	11	7.24
recto	3	1.97
retroperitoneo	17	11.18
páncreas	3	1.97
Total	152	100

Tabla 6. Porcentaje de método diagnóstico por órgano en tumores estromales gastrointestinales

	estómago >10cm	estómago 5 -10cm	estómago <5cm	duodeno	yeyuno	ileon	colon	recto	páncreas	retroperitoneo	esófago
TAC abdomen	67,44	41,18	30,77	81,82	57,14	37,50	63,64	66,67	66,67	100,00	0,00
cirugía	13,95	29,41	15,38	27,27	33,33	37,50	18,18	0,00	0,00	41,18	0,00
ecoendoscopia	4,65	5,88	30,77	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
rayos X	13,95	64,71	15,38	18,18	14,29	25,00	18,18	33,33	0,00	5,88	0,00
ecografía	32,56	17,65	30,77	45,45	33,33	25,00	0,00	0,00	33,33	64,71	0,00
endoscopia	62,79	11,76	69,23	72,73	14,29	12,50	27,27	100,00	66,67	0,00	100,00

Tabla 7. Resultados de inmuno histoquímica en 75 pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal

Inmuno histoquímica	estómago >10cm	estómago 10 - 5cm	estómago <5cm	duodeno	yeyuno	ileon	colon	recto	retroperitoneo	páncreas
cd 117	100,00	91,67	100,00	100,00	100,00	75,00	88,89	100,00	92,86	100,00
tricómica	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,00	0,00	100,00	100,00	0,00
actina	56,25	100,00	71,43	60,00	75,00	0,00	66,67	0,00	87,50	100,00
s100	25,00	91,67	87,50	0,00	71,43	50,00	50,00	100,00	100,00	0,00
ki67	94,44	100,00	83,33	100,00	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	0,00
desmina	33,33	100,00	0,00	33,33	100,00	0,00	66,67	0,00	33,33	0,00
cd34	91,30	27,27	66,67	100,00	91,67	33,33	66,67	66,67	60,00	100,00
queratina	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
sinaptofisina	0,00	33,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
cd20	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
A.C.L	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
panqueratina	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HHF35	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25,00	0,00
vimentina	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00
cd68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
cd45	0,00	50,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
miosina	100,00	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00
bcl-2	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
cd23	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
cd5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00

Tabla 8. Índice mitótico en tumores estromales gastrointestinales

Índice mitótico	Alto n=25	Bajo n=27
colon	3	2
duodeno	0	1
esófago	0	0
estómago 5 - 10cm	3	5
estómago >10cm	10	4
estómago <5cm	1	5
ileon	0	2
páncreas	1	0
recto	0	0
retroperitoneo	2	3
yeyuno	5	5

Tabla 9. Resultados del tratamiento quirúrgico en tumores GIST

	Irresecales	Inoperables	Resección Parcial	Resección Completa	Total
colon	1	0	2	8	11
duodeno	1	0	3	7	11
esófago	0	0	0	1	1
estómago 5 – 10	3	2	2	10	17
estómago >10	6	1	9	31	47
estómago <5	2	1	3	7	13
ileon	3	1	2	2	8
páncreas	1	0	0	2	3
recto	0	1	0	1	2
retroperitoneo	4	0	3	11	18
yeyuno	3	1	4	13	21
Total	24	7	28	93	152

Tabla 10. Porcentaje de recurrencia en pacientes completamente resecaos

Recurrencia de enfermedad	N	%
Total pacientes resecaos completamente	93	100
total pacientes con recurrencia	32	34,4
Local	8	25
metástasis	18	56,3
local + metástasis	6	18,8
total pacientes sin recurrencia	61	65,6
tiempo promedio de recurrencia (meses)	22,7	

Tabla 11. Resultados del tratamiento de los tumores GIST con Quimioterapia o Imatinib

Órgano	Edad categoría (años)	Tamaño	Metástasis del primario	Índice mitótico	Resultado de Tto Qx	Meses de seguimiento	Recurrencia	Meses a la recurrencia	Quimioterapia	Final
									Imatinib	
colon	≤50	<10cm	no	alto	parcial	3	persistencia		Imatinib	vivo
colon	>50	<10cm	si	desconocido	irresecales	1	persistencia		Imatinib	fallecido
colon	≤50	≥10cm	si	alto	parcial	8	persistencia	8	Imatinib	fallecido
duodeno	≤50	<10cm	si	desconocido	parcial	4	persistencia		Imatinib	vivo
estómago < 5	≤50	<10cm	si	bajo	irresecales	4	persistencia		Imatinib	vivo
estómago < 5	>50	<10cm	no	desconocido	irresecales	13	persistencia		Imatinib	fallecido
estómago < 5	>50	<10cm	no	desconocido	parcial	18	persistencia		Qto	vivo
estómago < 5	>50	<10cm	no	bajo	completa	8	no		Qto	fallecido
estómago < 5	>50	<10cm	no	desconocido	completa	84	si	23	Qto	fallecido
estómago > 10	>50	≥10cm	si	bajo	completa	31	si	21	Imatinib	vivo
estómago > 10	≤50	≥10cm	no	desconocido	parcial	2	persistencia		Imatinib	vivo
estómago > 10	>50	≥10cm	no	desconocido	parcial	96	persistencia	72	Imatinib	vivo
estómago > 10	>50	≥10cm	no	alto	completa	20	si	20	Imatinib	fallecido
estómago > 10	>50	≥10cm	si	alto	parcial	1	persistencia		Imatinib	fallecido
estómago > 10	≤50	≥10cm	si	desconocido	irresecales	9	persistencia		Qto	fallecido
estómago > 10	>50	≥10cm	no	desconocido	completa	3	si	3	Qto	fallecido
estómago 5 - 10	>50	<10cm	no	bajo	irresecales	36	persistencia		Imatinib	fallecido
estómago 5 - 10	>50	<10cm	no	alto	completa	10	no		Imatinib	fallecido
ileon	>50	<10cm	si	desconocido	inoperable	1	persistencia		Imatinib	fallecido
ileon	>50	<10cm	si	desconocido	parcial	1	persistencia		Qto	fallecido
páncreas	>50	<10cm	no	alto	irresecales	6	persistencia		Qto	fallecido
retroperitoneo	>50	<10cm	si	desconocido	irresecales	29	persistencia		Imatinib	fallecido
retroperitoneo	>50	≥10cm	si	alto	completa	60	si	24	Imatinib	fallecido
yeyuno	>50	<10cm	no	desconocido	completa	28	si	20	Imatinib	vivo
yeyuno	≤50	<10cm	no	bajo	parcial	26	si	12	Imatinib	fallecido
yeyuno	>50	<10cm	no	bajo	parcial	36	persistencia		Imatinib	fallecido
yeyuno	≤50	≥10cm	no	alto	irresecales	4	persistencia		Imatinib	fallecido
yeyuno	>50	≥10cm	no	desconocido	parcial	60	persistencia	24	Imatinib	fallecido

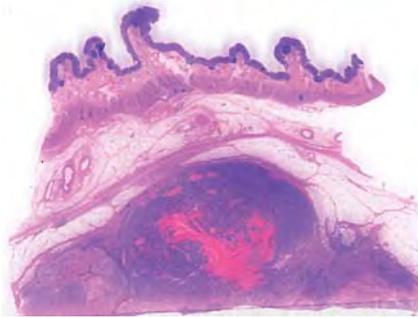


Foto 1: Microscopía panorámica. H. E. Pared del estómago y tumor nodular en la parte inferior.

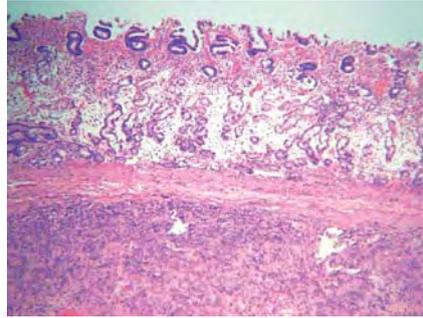


Foto 2: Microscopía. Mediano aumento. H. E. Mucosa y tumor en la submucosa.

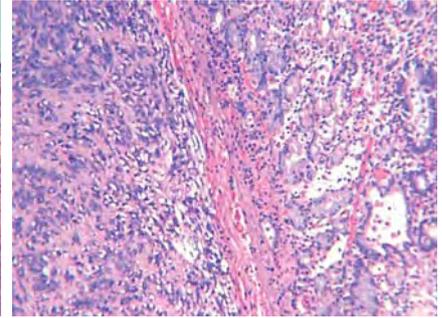


Foto 3: Microscopía. Mediano aumento. H. E. Tumor sólido proliferativo en la zona izquierda.

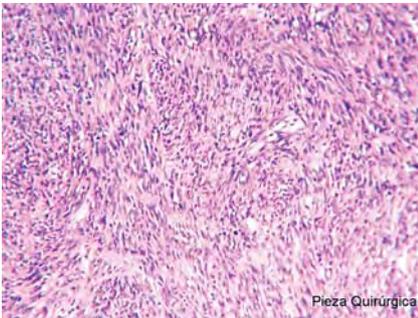


Foto 4: Microscopía. Mediano aumento. H. E. Tumor proliferativo, sólido, fusocelular.

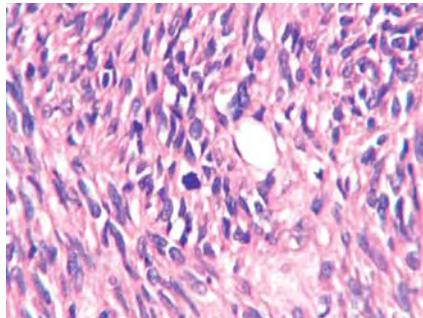


Foto 5: Microscopía. Gran aumento H. E. Tumor sólido fusocelular con núcleos atípicos.

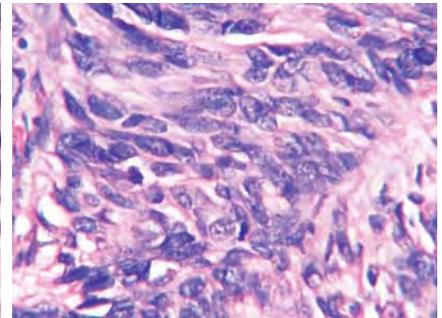


Foto 6: Microscopía. Gran aumento H. E. Núcleos alargados, fusocelular.

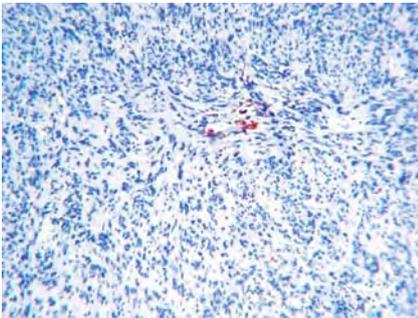


Foto 7: Microscopía. Poco aumento. Proteína S100 positiva en algunas células.

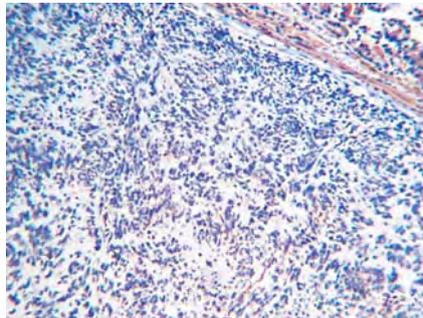


Foto 8: Microscopía. Moderado aumento. Inmunohistoquímica. Actina negativo.

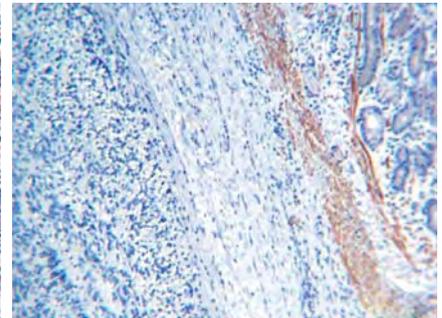


Foto 9: Microscopía. Moderado aumento. Inmunohistoquímica Desmina negativo.

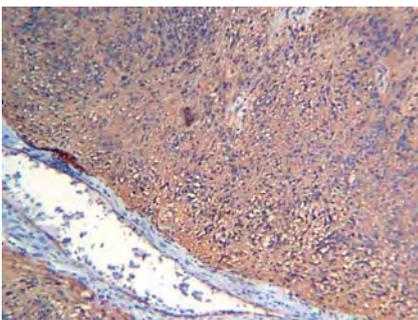


Foto 10: Microscopía. Moderado aumento. Inmunohistoquímica CD34 positivo.

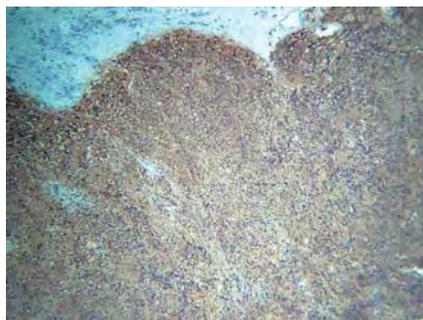


Foto 11: Microscopía. Poco aumento. Inmunohistoquímica CD117 (c-Kit) positivo.

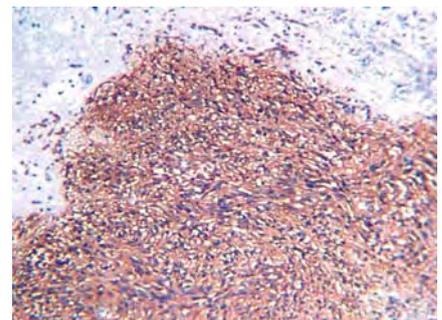


Foto 12: Microscopía. Mayor aumento. Inmunohistoquímica CD117 (c-Kit) positivo.

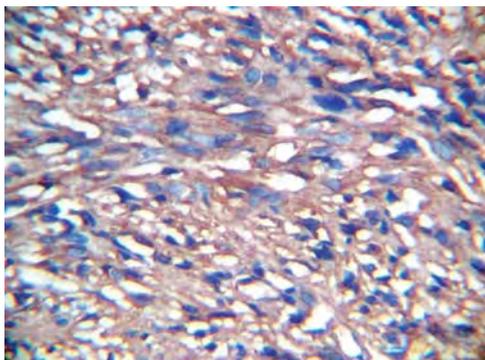


Foto 13: Microscopía. Gran aumento. Inmunohistoquímica CD117 (c-Kit) positivo.

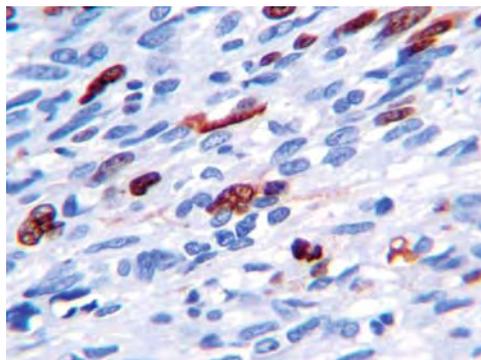


Foto 14: Microscopía. Gran aumento. Inmunohistoquímica Ki-67 (marcador de proliferación) positivo en los núcleos. Alto índice de proliferación celular.

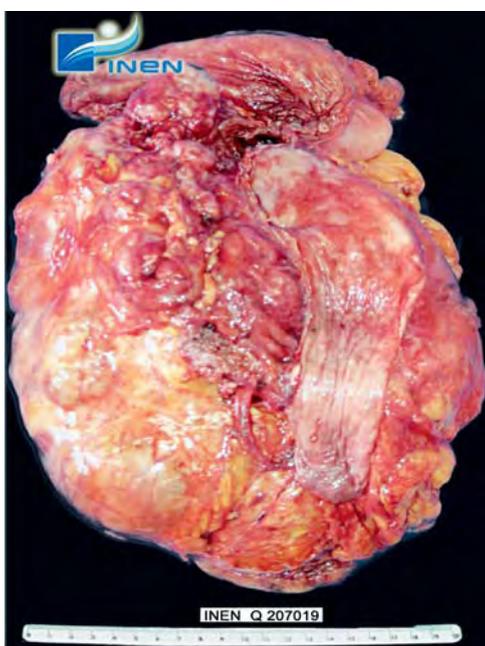


Foto 15. Gran tumoración de color rojo-vinoso de consistencia fibrosa que mide 26 x 22 x 17 centímetros, primaria gástrica, que trae adherida parte de colon transverso y bazo, con 22 ganglios evaluados, los cuales son negativos para metástasis.

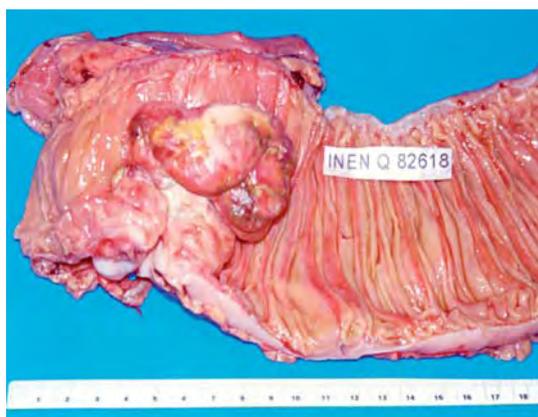


Foto 16. Pieza quirúrgica de tumoración en ileon, de aspecto vegetativo, ulcerada y necrótica, que tiene diámetro de 10 x 08 x 06 centímetros, que obstruye el lumen.

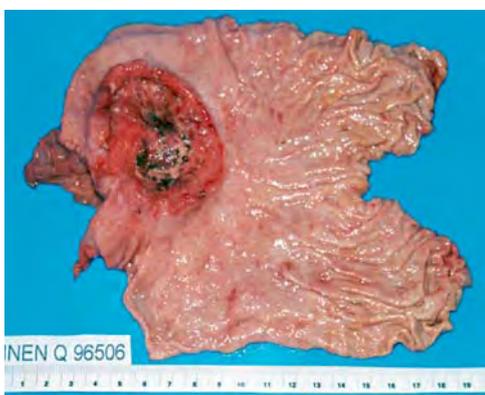


Foto 17. Pieza de gastrectomía total que revela lesión ulcerada de 06 x 06 x 04 centímetros, circunscrita, recuerda un Borrmann II, de bordes mamelonados con base necrótica y estigmas de sangrado, que obstruye la luz pilórica.



Foto 18. Lesión tumoral que tiene predominio multiquistico sobre el componente sólido, con origen en la pared gástrica y de crecimiento opuesto al lumen, de 20 x 18 x 15 centímetros de diámetro.

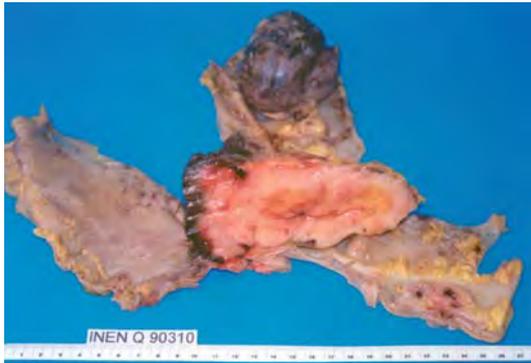


Foto 19. Espécimen quirúrgico que comprende una tumoración de consistencia fibrosa de 12 x 06 x 08 centímetros de diámetro, que compromete intestino delgado y se extiende por vecindad a colon, la tumoración ha sido cortada por la mitad y expuesta de esta manera, para apreciar adecuadamente la estructura interna.



Foto 20. Clásico ejemplo de resección en cuña de pared gástrica, por compromiso de lesión multilucrada de aspecto submucoso de 3.5 x 03 x 2.5 centímetros de diámetro.



Foto 21. Lesión tumoral sólida, heterogénea con áreas hipodensas en su interior, primaria gástrica, de 27 x 16 centímetros de diámetro, desde abdomen superior hasta la pelvis.



Foto 22. Tumoración de crecimiento exofítico con componente predominantemente quístico, de antro, de 18 x 20 centímetros de diámetro, desplaza asas intestinales.



Foto 23. Lesión tumoral redondeada de componente sólido, tiene 8.5 x 6.2 centímetros de diámetro y compromete la curvatura menor gástrica, tuvo resección en cuña.

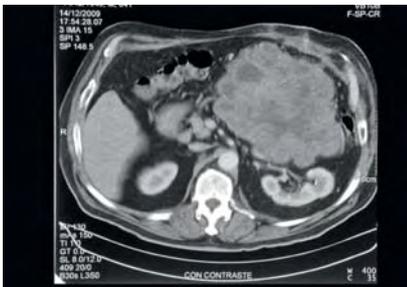


Foto 24. Tumor sólido, denso, heterogéneo, de bordes lobulados, con áreas de necrosis, tiene 18 x 14 centímetros de diámetro, primario gástrico de fondo y curvatura mayor proximal, interfase con páncreas y desplaza riñón izquierdo. No ascitis.



Foto 25. Abundante ascitis, epiplón engrosado, micronodulaciones en la grasa mesentérica, engrosamiento del peritoneo parietal, en GIST evolutivo de ileon.



Foto 26. Lesión nodular de bordes lobulados de componente mixto en la pinza aorto-mesentérica de 08 centímetros de diámetro por recurrencia tumoral de GIST duodenal operado.



Foto 27. Tumoración de cuerpo y cola de páncreas, sólida, heterogénea, de 8.5 x 6.2 centímetros de diámetro, en íntimo contacto con el hilio renal.

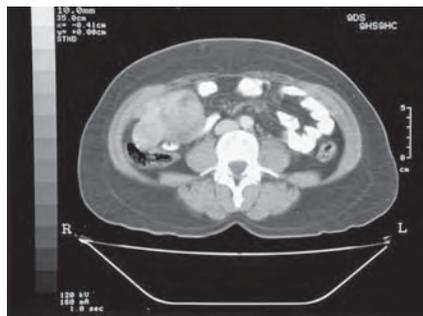


Foto 28. Tumoración sólida en fosa iliaca derecha, dependiente de colon derecho, no adenomegalias, de 05 x 05 x 06 centímetros de diámetro.

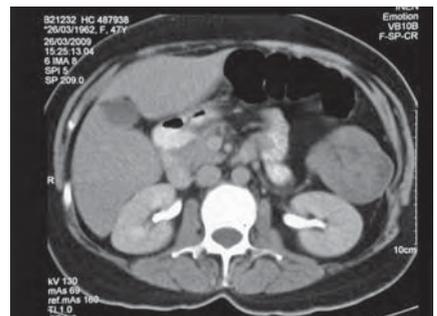
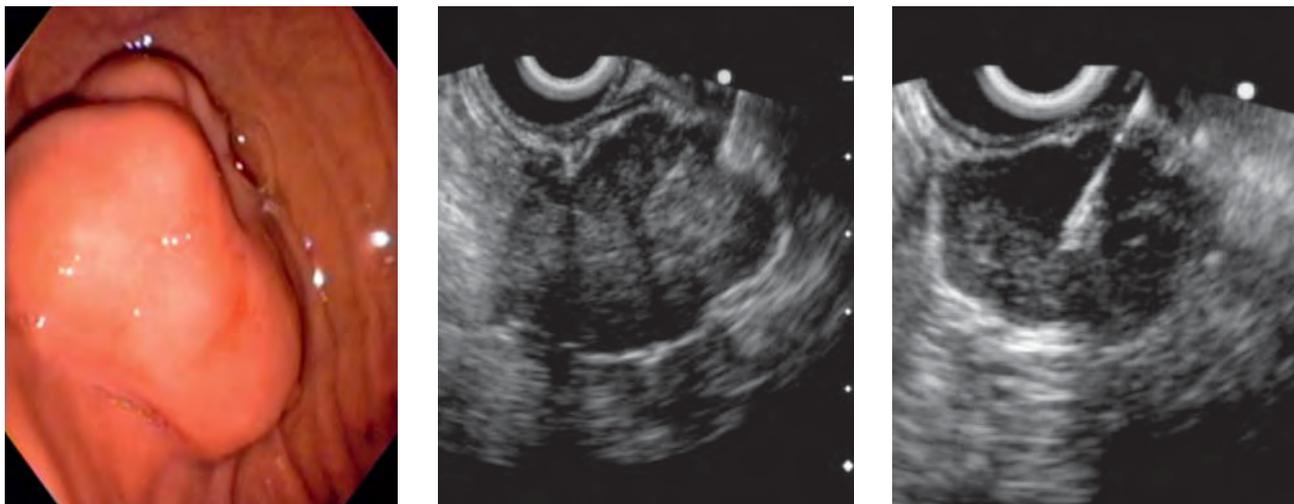


Foto 29. Tumoración sólida de colon transverso en ángulo esplénico, de 3.5 x 05 centímetros de diámetro.



Fotos 30-32. Imagen endoscópica que muestra una lesión submucosa en el cuerpo gástrico (30). Imagen eco-endoscópica que muestra claramente como la lesión nace de la muscular de la pared gástrica (31). Se muestra el momento de la Punción Aspiración Guiada por Eco endoscopia (32).

Gráfico 4. Función de supervivencia acumulada global

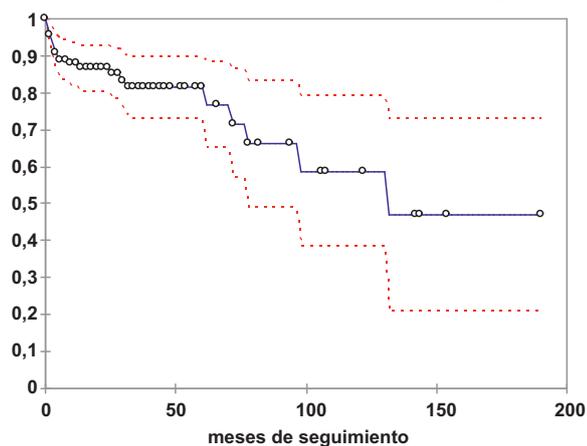


Gráfico 5. Función de supervivencia acumulada por edad

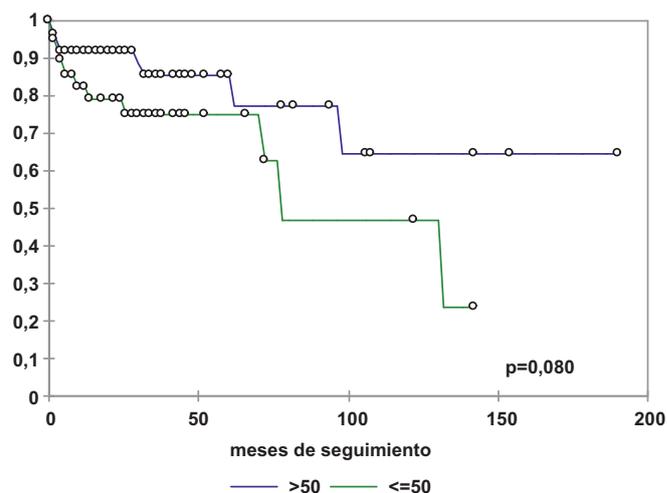


Gráfico 6. Función de supervivencia acumulada por tamaño

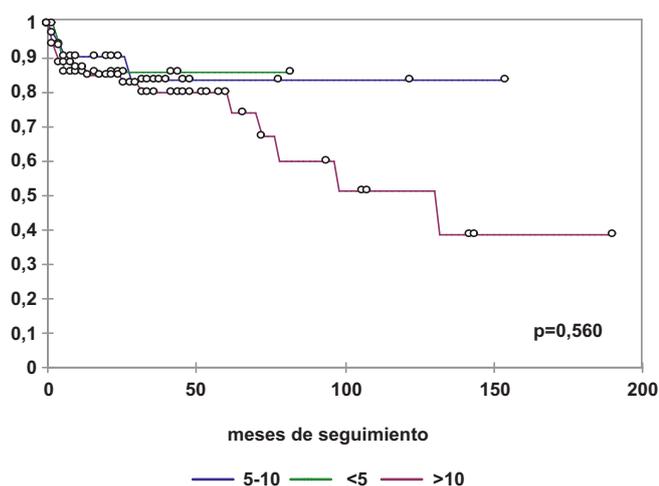


Gráfico 7. Función de supervivencia global al ingreso independiente del tratamiento (c/s metástasis)

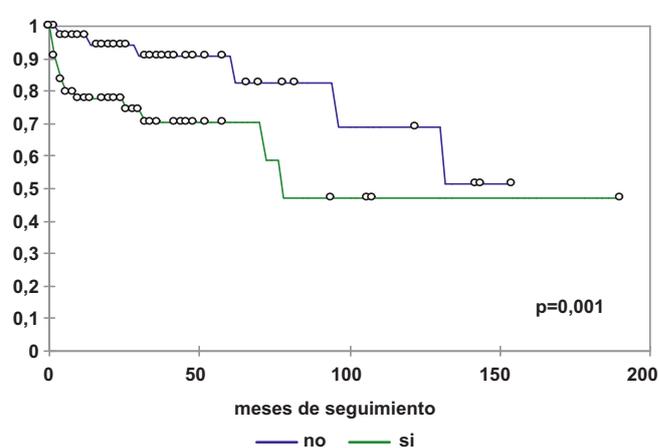


Gráfico 8. Función de supervivencia acumulada

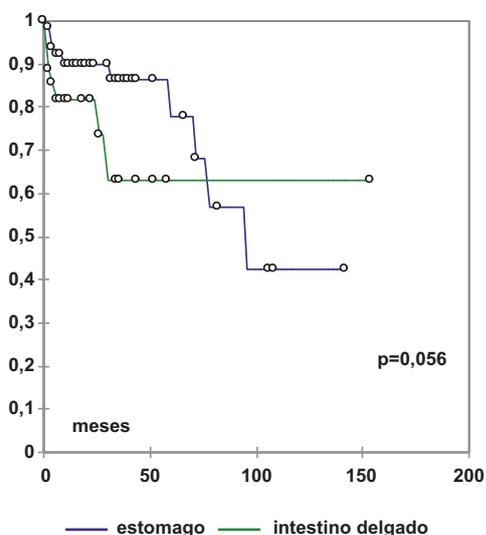


Gráfico 9. Función de supervivencia acumulada de pacientes operados

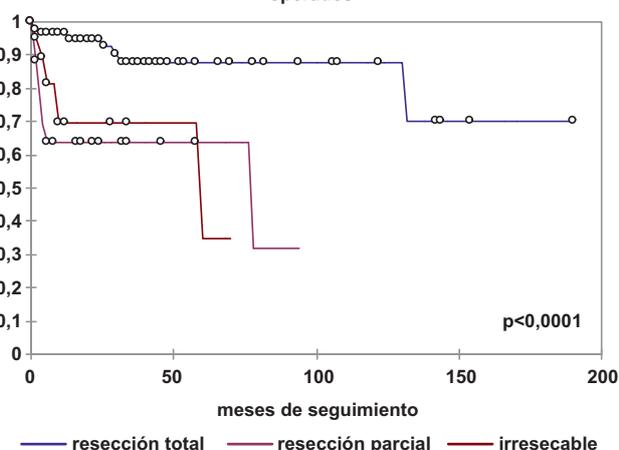


Tabla 12. Análisis multivariado de asociación de factores con supervivencia

Variable	Valor	Desviación típica	Chi-cuadrado de Wald	Pr > Chi ²	Razón de riesgo	Razón de riesgo Límite inf. (95%)	Razón de riesgo Límite sup. (95%)
GIST no estómago	0.500	0.452	1.223	0.269	1.648	0.680	3.995
>50 años	-0.491	0.452	1.181	0.277	0.612	0.252	1.484
Femenino	0.000	0.450	0.000	1.000	1.000	0.414	2.418
>10 cm	0.049	0.518	0.009	0.925	1.050	0.381	2.897
Metástasis primaria	1.319	0.487	7.340	0.007	3.739	1.440	9.708
Resección completa	-1.982	0.490	16.379	< 0.0001	0.138	0.053	0.360

DISCUSIÓN

En el proceso de investigación particularmente en medicina, los estudios de entidades poco frecuentes tienen la limitación no sólo de los casos esporádicos sino también de la necesaria evolución y seguimiento de los pacientes, sobretodo cuando se trata de problemas de naturaleza oncológica. Siendo así la cuestión, no es de extrañar que en la literatura médica sobre los tumores estromales gastrointestinales, sean relativamente pocas las publicaciones con números importantes de casos o suficientes como para un adecuado análisis. Cuando uno va evaluando los primeros casos o grupos relativamente pequeños de pacientes, en general de cualquier entidad, entonces las impresiones primigenias de dichos hallazgos establecen tendencias o esbozos iniciales, pero al tener un número creciente de pacientes, se incrementa a su vez y de manera paralela la información que uno pueda recabar, esto hace que se sedimenten mejor los hallazgos, lo que a su vez permite mejorar las conclusiones preliminares. Los estudios retrospectivos tienen como sabemos ventajas y virtudes, pero también desventajas. Un componente poderoso de dichos diseños es que muestran la realidad tal cual, sin intervención ajena, pero a pesar de todos sus sesgos y limitaciones, contribuyen poderosamente en la búsqueda de la información que sea pertinente y que pueda ser extrapolada para casos semejantes, esto significa, que tengan validez externa.

El presente trabajo es un estudio retrospectivo en el INEN sobre 152 pacientes con tumores estromales gastrointestinales en 10 años (1999-2009), de los cuales 77 son expresión de GIST gástricos, al respecto, en el INEN en 50 años (1950-1999) se pudo evaluar 50 pacientes con tumores GIST gástricos⁽⁶⁾. Este incremento en el número de pacientes evaluados al respecto significa obviamente un mejor diagnóstico con equipos más sofisticados, pero sigue siendo un problema de presentación poco frecuente dentro de la patología de las neoplasias gástricas en nuestros pacientes (0.6%). Esto se puede extrapolar en general para la patología de tumores GIST del tracto digestivo, donde este grupo representa alrededor del 0.1% al 3% de todos los tumores gastrointestinales⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Pero visto en perspectiva, se sabe actualmente que los tumores GIST representan al sarcoma de presentación más frecuente del tracto digestivo^(21,22).

Las manifestaciones clínicas de esta entidad globalmente considerada son disímiles precisamente por la cantidad de lugares del tracto digestivo que puede comprometerse, pero hay en la literatura ciertos patrones que se repiten, a saber, la edad de presentación de mayor incidencia abarca entre los 50 y 60 años con cierta predominancia de afección al sexo masculino^(16, 20, 23-25), en nuestro caso, encontramos una edad promedio de 54 años, sin mayor predominancia de sexo, siendo la presentación en niños mas bien rara o poco

frecuente. La forma de presentación con enfermedad localizada que encontramos fue del 51.97% y la presentación con metástasis primaria fue del 48.03%, estas cifras coinciden en cierta medida con otras series que alcanzan valores de 46% para formas localizadas y 47% para formas de presentación con metástasis⁽¹⁶⁾. El tiempo de enfermedad para las presentaciones sintomáticas suele sobrepasar el año, en nuestro caso, el tiempo promedio de enfermedad fue de 14 meses.

La prevalencia de los tumores GIST mencionada en la literatura es como sigue: estómago (60%), yeyuno e ileon (30%), duodeno (5%), colon y recto (1-2%) y esófago con menos del 1%^(7, 19, 23, 24, 26, 58), en nuestros pacientes, el 51% correspondió a estómago seguido de yeyuno e ileon con el 19%, duodeno con el 7%, colon y recto con el 9% y esófago con menos del 1%, sin embargo, nuestra casuística comprende también tumores GIST de localización en retroperitoneo (11%) y páncreas (2%), al respecto, si bien la presentación en dichos lugares es infrecuente y hasta discutible, puesto que se menciona que la presencia en dichas localizaciones podrían ser una manifestación de metástasis de la enfermedad (de allí la importancia de la histología asociada a la inmunohistoquímica), existe evidencia de que también los tumores GIST pueden presentarse fuera del tracto digestivo⁽²⁷⁾, particularmente en el mesenterio, omentum, páncreas y otras estructuras del retroperitoneo⁽²⁸⁻³⁰⁾, nuestros pacientes de localización en retroperitoneo tuvieron una expresión de CD117 de 92.86% y los pacientes con localización pancreática tuvieron una expresión del CD117 del 100%. Una serie reciente publicada en nuestro medio⁽³¹⁾, analiza 34 pacientes con tumores estromales gastrointestinales, de los cuales 02 correspondieron a epíplon y 01 a retroperitoneo y reporta una sintomatología frecuente de presentación con relación al dolor abdominal y a la melena. En esa línea, las manifestaciones clínicas de los tumores GIST suelen tener un patrón que consiste en una triada sintomática: sangrado digestivo, masa tumoral y dolor abdominal^(8, 19, 32, 33), la cual nosotros también verificamos, pero es cierto que cada órgano a su vez tiene sus particularidades, y ello explica la presentación de los síntomas con relación por ejemplo al volumen tumoral, esto significa que las lesiones de nuestra casuística que han sobrepasado en más del 50 % los 10 centímetros de tamaño tumoral, son las localizadas en colon, estómago, yeyuno y retroperitoneo, de las cuales, las endoluminales tienen el riesgo de sufrir necrosis tumoral y el consiguiente sangrado digestivo. De la misma manera se explica en recto las heces acintadas y la rectorragia, así como la disfagia en esófago y la ictericia en páncreas. Pero el dolor abdominal asociado a la masa tumoral abdominal son formas de presentación frecuentes en esta entidad, como ya se mencionó.

Vale la pena enfatizar que la presente serie hospitalaria reúne a pacientes en su mayoría sintomáticos, sin embargo, debemos recordar que alrededor del 70% de los pacientes que sufren de tumores GIST, presentan síntomas vagos e inespecíficos, en cuyo caso el diagnóstico se hace solamente después de la laparotomía. Precisamente por lo infrecuente de este tumor, la enfermedad raramente es sospechada antes del tiempo quirúrgico, el diagnóstico preoperatorio del GIST requiere un alto grado de sospecha y ciertos hallazgos radiológicos que podrían orientar el trabajo diagnóstico⁽³⁴⁾.

No se acepta en la actualidad un sistema de estadiaje para los tumores GIST⁽¹⁶⁾. El método diagnóstico más eficaz por órgano en los tumores GIST gastrointestinales en nuestra casuística, ha sido la TAC de abdomen, puesto que comúnmente los GIST comprometen la muscular propia de la pared del tracto intestinal formando una masa intramural, desde que la muscular propia es la capa muscular externa de la pared, los GIST tienen la propensión a crecer exofíticamente, siendo por ello una imagen común de presentación aquella que naciendo de la pared intestinal, se proyecta hacia la cavidad abdominal, teniendo la característica adicional que en todas las morfologías los GIST típicamente tienen contornos lisos y regulares. La TAC de abdomen es muy útil porque puede evaluar el tumor primario, así como el hígado y el peritoneo, que son los sitios más comunes de enfermedad metastásica, siendo la metástasis ganglionar, muy rara en esta patología⁽³⁵⁾. Precisamente, los lugares más frecuentes de metástasis gástrica por tumores GIST son el omentum, las superficies peritoneales, alrededor del colon y bazo, con compromiso secundario exterior a dicho órganos. La metástasis ganglionar en GIST gástrico es sumamente infrecuente a diferencia de la metástasis ganglionar en el adenocarcinoma^(6, 55-57). El tumor GIST de intestino delgado y colon frecuentemente dan metástasis al mesenterio, las superficies peritoneales y a la región pélvica donde puede simular un cáncer ginecológico. Las metástasis hepáticas son las más frecuentes en esta entidad, sin embargo tanto las metástasis pulmonares como ganglionares son mas bien infrecuentes^(7, 20, 54). En la presente serie cuando apreciamos la prevalencia de metástasis a diferentes órganos, encontramos que el sitio más frecuente de metástasis es el hígado, luego las regiones de peritoneo, mesenterio y superficie de órganos vecinos, la metástasis ganglionar alcanzó únicamente al 9% del total de pacientes y la metástasis pulmonar al 4% de los mismos, siendo muy ilustrativo al respecto el hallazgo de un paciente con una gran tumoración de color rojo-vinoso de consistencia fibrosa que medía 26 x 22 x 17 centímetros, primaria gástrica, que traía adherida a su superficie inclusive parte de colon transversal y bazo, que tuvieron que ser resecados, con 22 ganglios evaluados, todos los cuales fueron negativos para metástasis. Actualmente el PET es muy útil para poder determinar la respuesta clínica al tratamiento molecular del GIST⁽³⁴⁾. Nosotros hemos tenido una experiencia inicial alentadora para el diagnóstico por ecoendoscopia de tumores submucosos en esófago y en estómago, lo cual está perfectamente refrendado también para tumores pancreáticos. La ecoendoscopia juega un rol importante en la caracterización del GIST, informándonos de que capa de la pared del tracto digestivo se origina, la ecogenicidad, tamaño e invasión local. El GIST en la ecoendoscopia aparece como una masa sólida hipocogénica, que nace de la muscular propia que es la capa muscular externa de la pared del tracto digestivo. Mediante la ecoendoscopia se puede realizar una punción y aspiración del centro del GIST y obtener una muestra, para así tener un diagnóstico citológico definitivo (con una eficacia de aproximadamente el 70%) e inclusive poder determinar su potencial maligno mediante el grado de mitosis observado y con esta información poder definir la mejor estrategia de tratamiento⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Hemos comentado previamente que la detección inmunohistoquímica positiva para el KIT (CD117) ocurre en

casi la totalidad de todos los tumores GIST, sin embargo, en algunos casos, especialmente en algunos tumores GIST mutantes PDGFRA, la positividad puede ser débil o estar ausente^(10,11) en tales casos, la alternativa de marcadores tales como la proteína kinasa C theta y CD34 pueden ser de utilidad^(12,13), con relación a ello, el KIT (CD117) puede expresarse en más del 85% de los pacientes con tumores GIST, el CD34 al 60-70% y el SMA al 30-40% entre otros⁽³⁹⁾, en la presente serie, del análisis realizado a 75 pacientes, de lejos el KIT (CD117) expresó hasta el 94.8%, considerando en conjunto a todas las localizaciones y se ha podido también apreciar una expresión de hasta el 70.35% para el CD34, esto significa que no se debe dejar de enfatizar la importancia del estudio de inmunohistoquímica ante la presunción de un tumor GIST digestivo, sin embargo, esto no sólo suele ser oneroso en nuestro medio, sino que no se realiza en todos los centros médicos, entonces, la tabla de conversión del GIST⁽⁷⁾, respecto a los diagnósticos históricos previos y la actualización de los mismos, es una alternativa válida en tanto se pueda contar en el futuro con todo el apoyo logístico para un diagnóstico definitivo histológico con base complementaria de la inmunohistoquímica.

A diferencia de otras neoplasias del tracto digestivo, el comportamiento de los tumores GIST es difícil de predecir basados solamente en la histología, siendo el mejor indicador de malignidad la confirmación de enfermedad metastásica⁽⁴⁰⁾. Se debe remarcar que las tres características más importantes que han mostrado alguna habilidad para predecir el comportamiento del GIST son: el tamaño, el índice mitótico y la localización⁽⁴¹⁾. En general, los tumores mayores de 10 centímetros y con índice mitótico alto tendrán un comportamiento más agresivo y la localización gástrica tendrá un mejor pronóstico, sin embargo, es bueno tener en cuenta que ni el tamaño pequeño ni el índice mitótico bajo excluyen el potencial comportamiento maligno del GIST^(42,43). Es interesante notar que de los 52 pacientes evaluados de nuestra serie con respecto al índice mitótico, encontramos que en 27 pacientes con índice mitótico bajo, 10 de ellos tenían presencia de metástasis primaria (37%), lo que se condice con el hecho de que dicha característica no previene el comportamiento agresivo tumoral. De la misma manera, nuestros resultados han mostrado con toda claridad que un factor significativo en el análisis multivariado para progresión de la enfermedad fue la metástasis primaria con una $p=0.007$, esto corrobora lo asentado en experiencias previas al respecto sobre esta forma de sarcoma digestivo. El comportamiento maligno puede variar por la localización, específicamente el tumor GIST intestinal expresa un comportamiento agresivo dos veces mayor que el GIST gástrico, en ese sentido, los GIST intestinales se comportan más agresivamente que los GIST gástricos, con el mismo tamaño e índice mitótico⁽⁷⁾, al respecto, nosotros hemos observado también dicha tendencia en el comportamiento tumoral respecto a la localización de estómago con relación a intestino, con una expresión de $p=0.056$, e incluso, apreciamos que de 7 pacientes con compromiso de tumor GIST en ileon, sólo 2 pudieron ser completamente resecados.

Además de las variables como el índice mitótico, la localización y el tamaño tumoral, se han investigado otras variables que tienen la habilidad de predecir la recurrencia

tumoral, a saber: resección completa de la enfermedad, ruptura tumoral, índice de proliferación celular (Ki67), invasión mucosa difusa, aneuploidismo, expresión de la telomerasa y la extensión de la enfermedad^(44, 45). Se describe además la relación entre la edad y el potencial maligno del GIST, esto es, a menor edad de los pacientes, mayor potencial maligno del GIST⁽⁸⁾. A pesar de la existencia de estos factores pronóstico establecidos, se debe comentar que aún es un reto el pretender predecir el comportamiento clínico de un tumor GIST, ya que se acepta que todos los tumores GIST pueden exhibir un determinado potencial maligno⁽⁴⁰⁾. Por ello es que hay guías establecidas de clasificación del GIST en grados histológicos de comportamiento desde los leves hasta los de más alto riesgo⁽⁴⁶⁾. Deberá quedar claro que, como ya se dijo, aún los GIST con índice mitótico bajo pueden poseer potencial maligno y entre el 10 hasta el 25% de los mismos, pueden tener presente enfermedad metastásica^(47, 48). Entonces es evidente que si bien las variables consignadas son de utilidad, las mismas tienen eventualmente serias limitaciones predictivas. Para nosotros y luego del análisis multivariado, la variable más importante para predecir la sobrevida es la resección completa de la enfermedad, que tiene una expresión de $p<0.0001$. Pero así como las otras variables tienen limitaciones, la recurrencia tumoral en pacientes completamente resecados puede llegar hasta el 50% con un tiempo promedio de recurrencia de 24 meses^(16, 40). En nuestro caso hemos apreciado que la recurrencia tumoral alcanza al 34% de los pacientes completamente resecados en un tiempo promedio de 22 meses. Tenemos la impresión que la variable de resección completa de la enfermedad con los resultados mostrados en nuestra casuística, puede tener una explicación en la radicalidad o extensión de la cirugía empleados más que en la resección en cuña o resección segmentaria de los tumores GIST digestivos.

En el año 2001, se publica la experiencia del tratamiento con imatinib en un paciente con enfermedad tumoral GIST digestiva con metástasis⁽¹⁵⁾, la respuesta de este caso particular fue tan buena que llevó a manejar con imatinib a pacientes con enfermedad metastásica con resultados de respuesta parcial o estabilización de la enfermedad ciertamente mucho mejores cuando se compararon con los controles históricos, entonces, se ha establecido como un tratamiento estándar el uso del imatinib para aquellos pacientes con enfermedad recurrente metastásica, con pocas excepciones. El imatinib produce una respuesta tumoral parcial en el 45% de los pacientes y estabiliza la enfermedad en el 30% aproximadamente, es por ello que se reporta una sobrevida a 2 años de estos pacientes, que puede llegar al 70%^(49,50, 59). En vista de que el imatinib muy raramente induce respuesta completa, se propone integrar la terapia con resección complementaria luego del máximo efecto producido por el imatinib, que suele estar entre los 2 a 6 meses de terapia⁽⁵¹⁾. Si se interrumpe el imatinib, entonces la enfermedad progresa⁽⁵²⁾, de otro lado, el éxito del imatinib se define por la falta de progresión de la enfermedad⁽⁵³⁾, ahora bien, los pacientes tratados con imatinib en la serie presente, en general, al no haber tenido un tratamiento completo (suspensión por costos, pérdida de vista, falta de respuesta), confirman en su evolución la progresión irremediable de la enfermedad, de la misma manera, los pocos pacientes que recibieron quimioterapia, no mostraron respuesta favorable.

Finalmente, debemos puntualizar que el tratamiento de los tumores GIST con el imatinib ha devenido en un paradigma del manejo oncológico para los tumores sólidos. Como consecuencia, dicho tratamiento ha tenido un rápido desarrollo, con cambios dramáticos en la práctica clínica. Sin embargo, el tiempo ha mostrado la limitación del manejo de los tumores GIST con base a un solo agente, puesto que la resistencia creciente a los inhibidores de la tirosina kinasa es actualmente un dilema clínico emergente, por lo que, la resección quirúrgica aún permanece como la única chance para la curación⁽⁴⁰⁾.

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes: el factor pronóstico de sobrevida más importante para los tumores estromales gastrointestinales es la resección completa de la enfermedad. El factor que se asocia a la progresión de la enfermedad es la presencia de metástasis. En nuestra serie de 152 pacientes, la localización tumoral tiende a relacionar una mejor sobrevida de los pacientes con GIST gástrico con relación a GIST intestinal. De la misma manera, encontramos cierta tendencia a expresar una menor sobrevida en los pacientes menores de 50 años. El tamaño tumoral diferenciado en tres categorías por tamaño no expresa mayor relación con la sobrevida. El índice mitótico bajo asociado a metástasis, no traduce un buen pronóstico de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. MAEDA H, YAMAGATA A, NISHIKAWA S et al; Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992; 116(2): 369-75
2. KINDBLON LG, REMOTTI HE, ALDEMBORG F, MEIS-KINDBLOM JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *A. J Phathol* 2004; 202(1): 80-5
3. NILSSON B, BUMMING P, MEIS – KIMBLUM JM et al; Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era-a population- based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103 (4): 821-9
4. TRYGGVASON G, GISLASON HG, MAGNUSSON MK, JONASSON JG. Stromal tumors in Icelandic GIST study, a population –based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117 (2): 289-93
5. STEIGEN SE, EIDE TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasms of the digestive tract within a defined population on northern Norway. *APMIS* 2006; 114 (3): 192-200
6. RUIZ E, BARREDA F, CELIS J. y col. Cáncer gástrico: historia natural, diagnóstico y resultados de tratamiento. INEN 1950-1999. Informe final del proyecto de investigación financiado por Concytec, Lima-Perú
7. MIETTINEN M, LASOTA J. Pathology, prognosis and genetics of gastrointestinal stromal tumors (GISTs). In: Janus J, Sampliner R, Kerr D, Fong Y, editors. *Gastrointestinal oncology: a critical multidisciplinary team approach*. Blackwell Publishing 2008; (9)228-229.
8. RABIN I, CHIKMAN B, LAVY R et al; Gastrointestinal stromal tumors: a 19 year experience. *IMAJ* 2009; 12: 98-103
9. HERRERA GA, CEREZO L, JONES JE et al; Gastrointestinal autonomic nerve tumors. Plexosarcomas. *Arch Pathol Lab Med* 1998, 113(8): 846-53
10. CORLESS CL, FLETCHER JA, HEINRICH MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22(18): 3813-25.
11. CORLESS CL, SCHROEDER A, GRIFFITH D et al; PDGFRA mutation in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5357-64
12. BLAY P, ASTUDILLO A, BUESA JM et al; Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 pt 1): 4089-95
13. DUENSING A, JOSEPH NE, MEDEIROS F et al; Protein kinase C theta (PKC theta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64(15): 5127-31
14. HIROTA S, ISOZAKI K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2006; 56(1): 1-9
15. JOENSUU H, ROBERTS PJ, SARLOMO-RIKAL M et al; Effects of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 1344(14):1052-6
16. De MATTEO R, LEWIS J, LEUNG D et al; Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000, 231(1): 51-58
17. MIETTINEN M, FETSCH JF, SOBIN LH, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1. A clinicopathologic of 45 patients with long-term follow up. *Am J Sur Pathol* 2006; 30(1):90-6
18. DODD LG, NELSON RC, MOONEY EE, et al. Fine-needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:439-43.
19. PIDHORECKY I, CHENEY RT, KRAYBILL WG, et al. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behaviour and management. *Ann Surg Oncol*, 2000; 7:705-12.
20. BURKILL GJ, BADRAN M, AL-MUDERIS O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors:

- distribution, Imaging features and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226; 226:527-32.
21. MAZUR MT, CLARK HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7 (6):507-19.
 22. HOWE JR, KARNELL LH, SCOTT-CONNER C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National CancerDataBase. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(6):496-508.
 23. MIETTINEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
 24. CLARY BM, DE MATTEO RP, LEWIS JJ, et al. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:290-9.
 25. LASOTA J, WOZNIAK A, SARLOMO-RIKALA M, et al. Mutations in axons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol* 2000; 157:1091-5.
 26. FLETCHER CD, BERMAN JJ, CORLESS C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
 27. GRAADT VAN ROGGEN JF, VAN VELTHUYSEN ML, HOGENDOORN PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Pathol* 2001; 54 (2): 96-102.
 28. YAN B, PAI R, VAN DAM J. Diagnosis of pancreatic gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA. *J Pancreas* 2008; 9 (2):192-196.
 29. TRABELSI A, YACOUB-ABID L, MTIMET A, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: a case report. *North American Journal of medical sciences* 2009; 1 (6):324-326.
 30. FRANZINI C, ALESSANDRI L, DEL NONNO F, et al. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the greater omentum: report of a case. *World journal of Surgical Oncology*. 2008; 6 (25):1-5.
 31. ICHIYANAGUI C, FRISANCHO O, YABAR A. perfil clínico, endoscópico e histológico de los tumores estromales gastrointestinales en el Hospital Rebagliati. *Rev gastroenterol Perú*; 2010; 30-3: 209-218.
 32. MIETTINEN M, MAJIDI M, LASOTA J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl5):S39-51.
 33. NISHIDA T, HIROTA S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15:1293-301.
 34. GOLD JS, DeMATTEO RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244(2):176-84.
 35. LEVY A. Imaging and staging of gastrointestinal stromal tumors. In: Janus J, Sampliner R, Kerr D, Fong Y, editors. *Gastrointestinal oncology: a critical multidisciplinary team approach*. Blackwell Publishing 2008; (9) 240-244.
 36. POLKOWSKI M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 005; 37:635-45.
 37. CHRISTINA Y. HA, MD, RAJESH SHAH, MD. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. Volume 69, No. 6: 2009 GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY
 38. RADER AE, AVERY A, WAIT CL. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunohistochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer* 2001; 93:269-75.
 39. VAN DER ZWAN SM, DeMATTEO RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104(9):1781-8.
 40. CHAUDRY U, DeMATTEO R. Management of resectable gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23):79-96.
 41. DeMATTEO RP, GOLD JS, SARAN L. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112(3):608-15.
 42. FRANQUEMONT DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103(1):41-7.
 43. RANCHOD M, KEMPSON RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum: a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977; 39(1):255-62.
 44. SHIU MH, FARR GH, PAPACHRISTOU, et al. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982; 49:177-187.
 45. MIETTINEN M, EL-RIFAI W, SOBIN L, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human Pathol* 2002; 33(5):478-83.
 46. GUNTER T, SCHNEIDER-STOCK R, HACKEL C, et al. Telomerase activity and expression of hTERT and hTR in gastrointestinal stromal tumors in comparison with extra gastrointestinal sarcomas. *Clin Cancer res* 2000; 6(5):1811-8.
 47. PRENEN H, DEROOSE C, VERMAELEN P, et al. Establishment of a Mouse gastrointestinal stromal tumour model and evaluation of response to Imatinib by small animal positron emission tomography. *Anticancer Res* 2006; 26(2A):1247-52.
 48. TRAN T, DAVILA JA, EL-SERAG HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1):162-8.

-
49. VERWEIJ J, CASALI PG, ZALCBERG J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440):1127-34.
 50. VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J, et al. Safety and efficacy of Imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358(9291):1421-3.
 51. RAUT CP, POSNER M, DESAI J. et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using Kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24(15):2325-31.
 52. LACENSE A, PEROLD, RAY-COQUARD I. Interruption of Imatinib in GIST patients with advanced disease. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):9031.
 53. VAN GLABBEKE M, VERWEIJ J, CASALI PG et al. Initial and late resistances to Imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumours are predicted by different prognostic factors. *J clin Oncol* 2005; 23(24):5795-804.
 54. FONG Y, COIT DG, WOODRUFF JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 217:72-77.
 55. JOENSUU H, DeMATTEO R. Treatment: surgery. In: Janus J, Sampliner R, Kerr D, Fong Y, editors. *Gastrointestinal oncology: a critical multidisciplinary team approach*. Blackwell Publishing 2008; (9) 244-258.
 56. LINDSAY PC, ORDOÑEZ N, RAAF JH. Gastric leiomyosarcoma: clinical and pathological review of fifty patients. *J. Surg Oncol* 1981; 18:399-421.
 57. LEE YT. Leiomyosarcoma of the gastro-intestinal tract: general pattern of metastasis and recurrence. *Cancer Treat Rev*, 1983; 10:91-101.
 58. EMORY TS, SOBIN LH, LUKES L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(1): 82-7.
 59. DEMETRI GD, VON MEHREN M, BLANKE CD et al. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347(7):472-80.