

# Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Siete casos tratados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

José Manuel González Avilés,\* Beatriz Arcelia Ortega Meza,\*\* Leticia Rosas Zúñiga,\*\* Generoso D'Obaldía Castillo,\*\* Mireya De La Fuente González,\*\*\* Ana Silvia Reyes Pérez,\*\*\* Sarina Navarro Santiesteban\*\*\*\*

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por su definición en inglés: *Gastrointestinal Stromal Tumors*) localizado continúa siendo quirúrgico. Tradicionalmente la cirugía desempeñó un papel paliativo en pacientes con GIST metastásico o localmente avanzado. La integración de la cirugía con agentes moleculares dirigidos para GIST, nos lleva a reevaluar el papel de la cirugía en esta enfermedad. **Material y métodos:** Presentamos siete pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal. Se operaron cinco pacientes y dos se nos enviaron postoperatorios para valorar el tratamiento adyuvante, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Fueron seis hombres y una mujer, con edad promedio de 57.1 años. La localización de los tumores correspondía a sitios primarios en retroperitoneo (2), estómago (2), ileón (2) y recto (1). Seis tumores de alto grado y uno de grado intermedio. Cuatro pacientes recibieron los beneficios del inhibidor de la tirosincinasa, dos de ellos con enfermedad estable y el resto como adyuvante por un año. **Discusión:** La resección quirúrgica posterior a la terapia con imatinib o sunitinib puede ser curativa en algunos pacientes con enfermedad avanzada; los que cursen con enfermedad estable o progresión limitada, al tratarlos con inhibidores de cinasa tienen una supervivencia global prolongada después de ser sometidos a procedimientos citorreductores. Por medio de la resección de clones de la enfermedad que hayan desarrollado resistencia a los medicamentos, la citorreducción quirúrgica es capaz de prolongar la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, siempre y cuando la enfermedad restante responda a los medicamentos. Las investigaciones activas y futuras delinearan las maneras más efectivas de integrar la cirugía y el tratamiento dirigido para reducir la recurrencia luego de la resección de la enfermedad primaria y prolongar la supervivencia en la enfermedad metastásica.

**Palabras clave:** Tumores del estroma gastrointestinal, mesilato de imatinib, cirugía.

*Gastrointestinal stromal tumors (GIST).  
Seven cases treated at the Centro Médico Nacional  
20 de Noviembre, ISSSTE*

## ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) localized remains surgery. Traditionally played a palliative surgery in patients with locally advanced or metastatic GIST. The integration of targeted molecular agents surgery for GIST, leads us to reassess the role of surgery in this disease. **Material and methods:** We present 7 patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Five patients underwent surgery and two postoperative were sent to us to assess adjuvant treatment, at the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. They were six men and one woman, average age of 57.1 years. While primary sites located in the retroperitoneum (2), stomach (2), ileum (2) and rectum (1). Six high-grade tumors and one intermediate grade. Four patients received the benefits of the tyrosine kinase inhibitor, of these, two with stable disease and two as adjuvant therapy for one year. **Discussion:** Surgical resection after therapy with imatinib or sunitinib may be curative in some patients with advanced disease, those who study with stable disease or limited progression, by treating with kinase inhibitors have a prolonged overall survival after undergoing cytoreductive procedures. Through the removal of clones of the disease who have developed resistance to drugs, surgical cytoreduction can prolong survival in patients with metastatic disease as long as remaining responsive to medication. Active and future research delineated the most effective ways to integrate surgery and targeted therapy to reduce recurrence after resection of the primary disease and prolong survival in metastatic disease.

**Key words:** *Gastrointestinal stromal tumors, imatinib mesylate, surgery.*

\* Departamento de Cirugía Oncológica CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Departamento de Cirugía General, Hospital General La Raza, IMSS. Departamento de Cirugía Hospital Ángeles Lomas, Centro de cáncer, Hospital ABC.

\*\* Departamento de Cirugía Oncológica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

\*\*\* Departamento de Cirugía General, Hospital General La Raza, IMSS.

\*\*\*\* Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital 1º de Octubre, ISSSTE.

Recibido para publicación: 18/02/10. Aceptado: 10/03/11.

Correspondencia: Dr. José Manuel González Avilés

Servicio de Cirugía Oncológica. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. Coyoacán Núm. 540, Esq. Félix Cuevas. Col. del Valle. Delegación Benito Juárez. 3100, México, D.F. Teléfono: 52005003 Ext. 14444. E-mail: drjmga@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes tratados antes del 2001 obtuvieron pocos beneficios de la quimioterapia, dado que la cirugía es el único tratamiento efectivo en la enfermedad resecable. La integración de la cirugía con agentes moleculares dirigidos para GIST, permitió que imatinib fuera aprobado para el tratamiento metastásico o irresecable en febrero del 2002,<sup>1</sup> y sunitinib en enero del 2006.<sup>2</sup> El tratamiento del GIST primario localizado sigue siendo quirúrgico.<sup>3-5</sup> Tradicionalmente la cirugía desempeñó un papel paliativo en pacientes con GIST metastásico o localmente avanzado;<sup>6-11</sup> por ese motivo, hoy en día es importante reevaluar el papel de la cirugía.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes de la sección de tumores mixtos del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, de enero 1998 a julio 2011, se incluyeron siete pacientes. Los datos clínicos incluyeron edad, sexo, síntomas, diagnóstico incidental, metástasis al momento del diagnóstico, localización del tumor, cirugía, reporte de patología, inmunohistoquímica, tamaño y grado tumoral, si recibió o no imatinib, recurrencia o metástasis, sobrevida, progresión y/o enfermedad estable.

## RESULTADOS

Paciente 1. En 1987 se trató con resección de íleon distal, se le diagnosticó leiomiosarcoma en junio de 1998, por tumoración en el mismo sitio con extensión a útero, se sometió a histerectomía con salpingo-ovorectomía bilateral y el mismo diagnóstico histopatológico, recibió radioterapia adyuvante. Tras dos años de periodo libre de enfermedad, en julio del año 2000 presentó recurrencia a pelvis, fue tratada mediante tumorectomía con reporte de GIST, presentó progresión de la enfermedad y falleció en septiembre del 2004.

Paciente 2. En agosto del año 2002, por GIST en recto a 2 cm del margen anal y cáncer de próstata, se trató con resección abdominoperineal y prostatectomía, recibió radioterapia postoperatoria. Cuatro

años libre de enfermedad; sin embargo, en julio 2006 se documentó actividad tumoral en hígado de modo que inició tratamiento con imatinib 400 mg diarios; el 23 de febrero del 2007 se observó progresión de la enfermedad y se incrementó imatinib a 300 x 2, en julio del mismo año nuevamente se incrementó imatinib a 800 mg día, observando en tomografía (TAC) de control del mismo mes que disminuyó el tumor y la hepatomegalia 5-8-8. Desde julio del año 2007, la enfermedad permaneció estable hasta mayo del 2010 que progresó en hígado, falleció en diciembre del mismo año, con 4 años y cinco meses de sobrevida cumplidos y con 3 años, 8 meses de enfermedad estable.

Paciente 3. En agosto del 2004, durante una cirugía de funduplicatura por laparoscopia incidentalmente se visualizó tumoración adyacente al hiato, de la cual se tomó biopsia con reporte de patología de gastritis aguda. Endoscópicamente se tomó una biopsia con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, recibió tratamiento sin respuesta. Fue enviado a nuestra Institución, en donde la revisión de laminillas inmunohistoquímica diagnosticó GIST; el 15 diciembre del 2004 se sometió a gastrectomía total con esofagoyeyuno anastomosis en «Y» de Roux y yeyunostomía. Con reporte de patología de GIST y *Helicobacter pylori* (+). Desde febrero del 2005 a julio del 2011, con reporte de esofagoyeyuno y yeyuno microscópicamente normal, TAC sólo con cambios postquirúrgicos. No recibió adyuvancia, lleva 6 años, 5 meses libre de enfermedad a julio del 2011.

Paciente 4. En diciembre del 2004, durante una plastia inguinal se le diagnosticó tumor retroperitoneal y se le realizó resección del mismo. Se reportó patología de leiomiosarcoma, recibió radioterapia, y 11 meses después, noviembre del 2005, se le realizó nueva resección y brindó radioterapia con incremento para un total de 6,700 cGy. En diciembre del mismo año se obtuvo diagnóstico de GIST y en enero del 2006 se le dio inicio al tratamiento con imatinib, pero dos meses más tarde se suspendió por observar en TAC de control nuevamente tumor, fue sometido a tumorectomía parcial retroperitoneal, por encontrar tumor irresecable que comprometía parénquima renal, cola de páncreas y grandes vasos. En abril del mismo año, inició mesilato de imatinib 400 mg por día en forma continua. En TAC de control se pre-

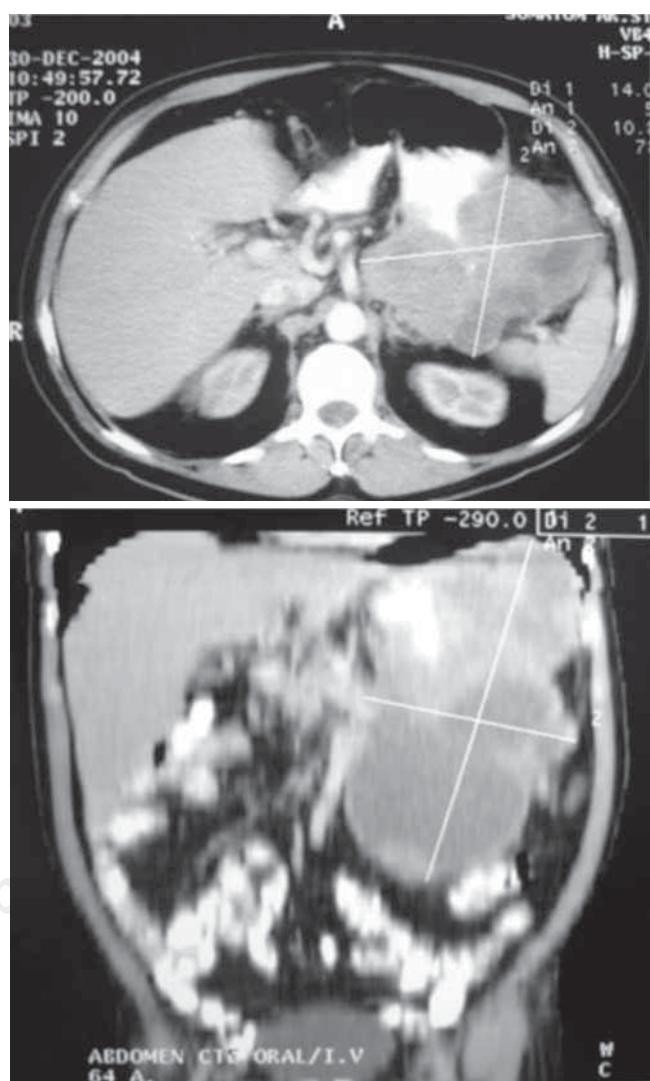
sentó enfermedad estable, y se incrementó imatinib a 600 mg/día. En la TAC de abril del 2007 se observó actividad tumoral a nivel de peritoneo y leve extensión hacia área retroperitoneal en hemiabdomen izquierdo con datos de compromiso de trayecto uretral derecho, con uropatía obstructiva secundaria. En mayo del 2007, a un año en tratamiento, su respuesta fue mayor al 50% del tumor, se valoró y se le indicó imatinib 800 mg/día hasta toxicidad o falla. En diciembre del 2008 se documentaron metástasis hepáticas, finalmente falleció en agosto del 2009, cumpliendo sobrevida de 2 años 7 meses y enfermedad estable de 2 años.

**Paciente 5.** En diciembre del 2004, tras una valoración clínica y estudios de extensión se diagnosticó tumor que ocupaba desde el hemidiafragma izquierdo hasta la fosa iliaca izquierda, con actividad tumoral gástrica que se extendía a retroperitoneo, y no permitió visualizar páncreas ni contenido intestinal a nivel perigástrico (*Figuras 1 y 2*). En enero del 2005 fue sometido a laparotomía exploradora, ahí se halló una tumoración multilobulada dependiente de la pared posterior del cuerpo gástrico que infiltró, a su vez, la cola del páncreas y el bazo. Se efectuó gastrectomía subtotal con esplenectomía y pancreatectomía distal, además de la tumorectomía; en el estudio transoperatorio se nos informó como probable GIST (*Figuras 3 y 4*) y en el reporte definitivo fue descrito como: tumor del estroma gastrointestinal maligno del cuerpo gástrico, con extensión a tejidos blandos peripancreáticos y periesplénicos, bazo con congestión aguda, cola de páncreas sin alteraciones histológicas y ganglios linfáticos con hiperplasia difusa. Recibió tratamiento adyuvante a base de imatinib 400 mg/día durante un año (febrero, 2005 a febrero, 2006), desde la cirugía lleva 6 años y 6 meses de periodo libre de enfermedad hasta julio del 2011.

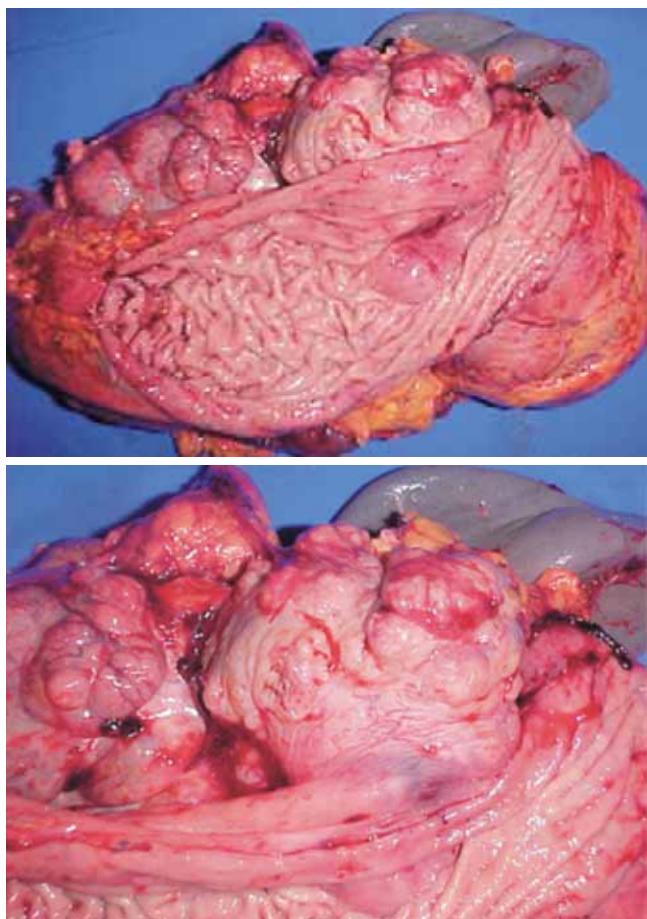
**Paciente 6.** En septiembre del 2005 fue sometido a laparotomía exploradora, en tal cirugía se encontró un tumor retroperitoneal infiltrando yeyuno y epiplón. De modo que se le realizó tumorectomía, omentectomía y resección intestinal con yeyuno yeyunoanastomosis, microscópicamente con resección completa. Con reporte de patología de leiomiosarcoma se nos envió a valorar radioterapia adyuvante; durante el tiempo de espera para realizar la valoración, en su hospital regional se diagnosticó tumor

del estroma gastrointestinal retroperitoneal mediante una revisión de laminillas. En diciembre del 2005, comenzó tratamiento a base de mesilato de imatinib 400 mg al día por un año, hasta noviembre del 2006, con TAC de control hasta el momento sin presentar actividad tumoral. Lleva 5 años 10 meses de periodo libre de enfermedad desde la cirugía hasta julio del 2011.

**Paciente 7.** Masculino de 72 años de edad, se le diagnosticó cuadro de oclusión intestinal y en TAC se reportó oclusión intestinal a nivel pélvico proba-



**Figuras 1 y 2.** Cortes tomográficos en los cuales se puede observar la extensión y compromiso del tumor del estroma gastrointestinal de origen gástrico.



**Figuras 3 y 4.** Imagen macroscópica donde se observa el tumor multilobulado del estroma gastrointestinal de origen gástrico y el bazo.

blemente secundaria a tumoración. El mismo día (1º de junio del 2009) se le realizó laparotomía exploradora y se encontró un tumor a 120 cm de la válvula ileocecal, con medidas de 5 x 4 cm. Después de haber resecado el tumor y realizado entero-enteroanastomosis, con evolución satisfactoria, se reportó tumor del estroma gastrointestinal de alto grado con bordes libres. No ameritó adyuvancia, hasta la fecha continúa en vigilancia y en el último PET-TC realizado en junio del 2011 no presenta actividad tumoral. Lleva 2 años, un mes de periodo libre de enfermedad.

Se evaluaron a seis hombres y una mujer, sus edades fluctuaban entre 42 y 72 años (mediana, 57.1 años). Los pacientes manifestaron sobre todo dolor abdominal (seis pacientes), sangrado tubo digestivo

(tres pacientes), síntomas de reflujo gastroesofágico (dos pacientes), plenitud gástrica (tres pacientes), cambios en el hábito intestinal (dos pacientes), anemia acompañada de fatiga (tres pacientes), obstrucción intestinal (dos pacientes), edema de miembro pélvico izquierdo (un paciente), tumor palpable (un paciente).

Se diagnosticaron tres tumores incidentalmente por sospecha de otros diagnósticos: en un cáncer de próstata en estudios de extensión, en una funduplicatura por laparoscopia y en una plastia inguinal izquierda. En los tres restantes por su sintomatología abdominal se indicó radiografías de abdomen y TAC abdominopélvica con diagnóstico de tumoración. Ningún caso con metástasis al momento del diagnóstico. Los sitios primarios se localizaron en retroperitoneo (2), estómago (2), íleon (2) y recto (1). Del primer paciente no contamos con el tamaño tumoral. El tamaño y grado del resto de los tumores los describimos en el *cuadro I*.

De los siete pacientes, cuatro tenían otro diagnóstico diferente a GIST, tres diagnóstico de leiomiosarcoma (Paciente: 1-Ileon, 4-retroperitoneo y 6-retroperitoneo) y uno, diagnóstico de linfoma no Hodgkin (caso 3-Gástrico). En la revisión de laminillas e inmunohistoquímica en nuestro CMN se concluyó que los tumores primarios fueron los GIST. En nuestra institución se les realizó la última tumorectomía a los pacientes 1 y 4, y el paciente 3 (GIST gástrico) fue tratado quirúrgicamente.

Los principales anticuerpos, fuentes y diluciones fueron: PS100, CD34, vicentina, CD 10, CD 45, KIT CD 117, actina, actina de músculo liso, desmina, BCEC-2 y Ki67. De los 6 casos, sólo uno no presentó CD 117 positivo, se reportó tumor del estroma gastrointestinal de alto grado por conteo de más de 10 mitosis en 50 campos de gran aumento, con probable diferenciación neuronal (S-100 focalmente positiva) a corroborar por microscopía electrónica. En suma, seis tumores fueron de alto grado y uno de grado intermedio.

## DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son relativamente raros, representan la malignidad más común del mesénquima gastrointestinal. Se piensa que los

**Cuadro I.** Distribución de cada uno de los GIST.

Caso	Sexo	Edad (años)	Localización	Diámetro mayor tumoral (cm)	Grado tumoral
1	Femenino	62	Ílion	FU*	Intermedio
2	Masculino	51	Recto	20	Alto
3	Masculino	58	Estómago	7.5	Alto
4	Masculino	51	Retroperitoneo	5	Alto
5	Masculino	64	Estómago	35	Alto
6	Masculino	42	Retroperitoneo	5	Alto
7	Masculino	72	Íleon	5	Alto

\* Reporte proveniente de fuera de la Unidad.

GIST se originan en las células intersticiales de Cajal (CIC). Éstas se localizan en el plexo mientérico y alrededor de él, se cree que funcionan como células marcapasos intestinales que regulan la motilidad intestinal.<sup>12,13</sup>

Antes del año 2000, su incidencia era desconocida, por lo que la sobrevida, la epidemiología y los resultados finales eran un problema diagnóstico no claro. Se estima que ocurre en aproximadamente 0.1 a 3% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal, 5 a 6% de todos los sarcomas de partes blandas y 80% de todos los tumores del mesénquima.<sup>6,13-16</sup> Datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del *National Cancer Institute* (NCI) publicados en 1995 indican que cada año se diagnostican entre 500 y 600 nuevos casos en EUA.<sup>17</sup> Más tarde este instituto observó en un estudio de EUA realizado entre 1992 y 2000 que la tasa de incidencia anual ajustada para la edad del GIST era de 6.8 por millón.<sup>18</sup>

Se ha observado que el pico de incidencia de estos sarcomas ocurre entre los 40 y 60 años de edad, con una mediana de la edad cercana a los 60 años,<sup>4,6-22</sup> en nuestro estudio la edad promedio fue de 57.1. Hombres y mujeres son igualmente afectados; sin embargo, se menciona también una incidencia mayor en hombres.<sup>4,6,19-23</sup> Casi todos los GIST son esporádicos. Se han encontrado una docena de familias con mutaciones en las líneas germinales, la mayor parte presenta la mutación KIT,<sup>24</sup> aunque una portaba una mutación del factor-alfa derivado de plaquetas (PDGFR alfa).<sup>25</sup> Los GIST también llegan a presentarse en relación con los síndromes hereditarios de la enfermedad de Von Recklinghausen y la tríada de

Carney (GIST gástrico, paraganglioma y condroma pulmonar). En esta serie, ningún miembro de la familia de los pacientes había padecido GIST.

Los GIST presentan un amplio espectro de comportamiento clínico, con algunas lesiones de bajo riesgo que permanecen estables por años, mientras que otras lesiones progresan rápidamente a enfermedad metastásica extensa.<sup>6,13</sup> La presentación clínica varía de acuerdo al tamaño tumoral, localización anatómica y agresividad, incluso muchos pacientes antes de la detección del GIST no presentan síntomas específicos (90%). En un estudio basado en la población, alrededor del 70% de los pacientes con GIST eran asintomáticos, 20% tenían síntomas y 10% se detectó en la autopsia. Cuando el tumor media alrededor de 6 cm de diámetro se presentaron síntomas, en comparación con los tumores de 2 cm que eran asintomáticos.<sup>26</sup> Los síntomas que se pueden presentar incluyen dolor abdominal (20-50%), anemia, fatiga, masa abdominal, saciedad temprana, náusea, vómito, anorexia, pérdida de peso, hemorragia, 50% (síntoma de presentación de mayor frecuencia),<sup>27</sup> ciertas series tienen reportado que menos del 40% de los pacientes presentan hemorragia aguda dentro del tracto intestinal o cavidad peritoneal por ruptura del tumor.<sup>13,27-31</sup>

Los GIST pueden producir disfagia cuando se localizan en el esófago, obstrucción biliar cuando se encuentran alrededor del ámpula de Vater, así como obstrucción del intestino delgado.<sup>28,32</sup> En nuestra serie, los pacientes manifestaron sobre todo: dolor abdominal (seis pacientes), sangrado del tubo digestivo (dos pacientes: uno con hematoquezia y otro con melena), síntomas de reflujo gastroesofágico (dos pacientes), plenitud gástrica (dos pacientes), cambios

en el hábito intestinal (dos pacientes), anemia acompañada de fatiga (dos pacientes), obstrucción intestinal (un paciente), edema de miembro pélvico izquierdo (un paciente) y tumor palpable (un paciente).

Numerosos GIST son asintomáticos, y son descubiertos en forma incidental durante estudios de imagen, endoscopias o laparotomía indicados por causas no relacionadas.<sup>32-34</sup> En nuestra serie, se diagnosticaron tres tumores incidentalmente por sospecha de otros diagnósticos: en un cáncer de próstata en estudios de extensión se diagnosticó GIST de recto, en una funduplicatura por laparoscopia y en una plastia inguinal izquierda.

La mayoría de los GIST se presentan con metástasis intraabdominal en el hígado, en el omento, o bien, en la cavidad peritoneal. La diseminación metastásica a nodos linfáticos y a otras regiones vía linfática es muy rara. Entre el 15 y 50% de los GIST son metastásicos al momento del diagnóstico. El tamaño del tumor no predice la conducta biológica, tumores de < 5 cm de diámetro pueden producir metástasis. Tumores > 5 cm y con más de cinco mitosis por 50 campos a seco fuerte cuentan con alto riesgo de recidiva y metástasis.<sup>18,29-35</sup> En nuestro estudio ninguno se presentó con metástasis al momento del diagnóstico.

Los GIST se manifiestan en cualquier parte del tracto gastrointestinal, 65% son reportados como primarios de estómago, 25% en intestino delgado, 5 a 10% en colon y recto, y menos del 5% en esófago. Los GIST pueden aparecer en sitios abdominopélvicos extraintestinales, tales como el omento, mesenterio, o retroperitoneo.<sup>6,23,26,33,36,37</sup> En el presente trabajo, el sitio primario fue en estómago (2), retroperitoneo (2), íleon (2) y recto (1) (*Cuadro I*). Los tumores estromales gastrointestinales varían mucho en tamaño, miden aproximadamente desde 0.5 a 35 cm, con una mediana entre 4.6 y 7 cm, por lo general los tumores están bien circunscritos y sin encapsular.<sup>23,38</sup> Las lesiones pueden ser submucosas, intramurales o subserosas. En nuestro grupo de pacientes, el tumor gástrico fue el de mayor tamaño (35 x 27 x 18 cm) mientras que el más chico fue de 5 cm, los tumores eran poco circunscritos, presentaron hemorragias y áreas de necrosis.

Antes de 1999 los criterios para los GIST eran controversiales y confusos. El término GIST fue inicialmente desarrollado en 1983 por Mazur y Clark,

aplicado para tumores en el tracto gastrointestinal y mesenterio con una histología específica y un patrón inmunohistoquímico.<sup>4,39</sup> Históricamente la clasificación era confundida; un estudio retrospectivo determinó que 72% de los tumores no identificados como GIST tenían originalmente otra clasificación: GIST, 28%; leiomioma, 34%; leiomiosarcoma, 18%; leiomieloblastoma, 13%; otros, 7%.<sup>23,40</sup> En los siete casos que analizamos, cuatro tenían otro diagnóstico diferente a GIST (tres casos con diagnóstico de leiomiosarcoma y uno con diagnóstico de linfoma no Hodgkin). Todos los GIST fueron tumores primarios sin metástasis en el diagnóstico.

Tiempo después se determinó que los GIST tienen características ultraestructurales y marcadores inmunofenotípicos distintivos comparados con el músculo liso y sus tumores. La evaluación histológica con análisis inmunohistoquímico estándar son: CD 117 (positivo en 95% de los casos), CD34 (positivo en 70% de los casos), actina de músculo liso (positivo en 40% de los casos), PS100 (positivo en 5% de los casos) y desmina (positivo en 2% de los casos). Aproximadamente el 5% de las sospechas histológicas de GIST con CD 117 negativo, se puede considerar análisis para KIT o mutación PDGFR $\alpha$  mutación.<sup>4,7,13,27,30,31,41-46</sup> De los GIST negativos a CD 117, 2% carecen de mutaciones del gen KIT. Recientemente se descubrió un marcador en estos tumores DOG-1 (para *Described on GIST*) y anhidrasa carbónica II, que puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre GIST negativo a CD 117 y otros tipos de sarcoma.<sup>30,31</sup> Hirota et al identificaron mutaciones de ganancia de función del protooncogén KIT en la mayoría de los GIST. Mutaciones activadoras similares han sido identificadas en un receptor de tirosincinasa relacionado, el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). KIT se expresa nada más en las células intersticiales de Cajal diferenciadas, células cebadas y melanocitos, corroborando así un linaje compartido entre los GIST y las células intersticiales de Cajal.<sup>39,40,46</sup>

Los factores predictivos de los GIST se basan en hallazgos histopatológicos, por eso es difícil pronosticar su comportamiento biológico. Varios estudios definen el riesgo basado en variables patológicas que incluyen actividad mitótica, tamaño de tumor, necrosis tumoral, patrón de crecimiento histológico, perfil

inmunohistoquímico, tinción a antígenos de proliferación celular y condición de la ploide.<sup>4</sup> En épocas recientes Miettinen et al encontraron en grandes series de GIST que el tamaño del tumor y la actividad mitótica se encuentran entre los factores pronósticos más importantes (*Cuadro II*).<sup>47</sup> Otros aspectos como invasión a la serosa y sitio primario deben considerarse como factores pronósticos, como por ejemplo los GIST del intestino delgado tienen peor pronóstico comparados con los gástricos.<sup>4,37</sup> La mutación de cinasa también tiene importancia en el pronóstico, aunque los datos actuales son conflictivos en cuanto a si las mutaciones en KIT y en particular mutaciones del exón 11 de KIT, se correlacionan con un mejor o peor pronóstico.<sup>13,20,48-50</sup>

En nuestra serie, se estudió PS 100, CD 34, CD 10, CD 45, KIT CD 117, actina, actina de músculo liso, desmina, BCEC-2 y Ki67; de los siete casos, uno no presentó CD 117 positivo, se reportó tumor del estroma gastrointestinal de alto grado por conteo de más de 10 mitosis en 50 campos de gran aumento, con probable diferenciación neuronal (S-100 focalmente positiva) a corroborar por microscopía electrónica. Seis tumores de alto grado, todos con índice mitótico  $\geq 10/50$  campos, y uno de tamaño no clasificable grado intermedio.

La endoscopia puede ser útil para ayudar a detectar y diagnosticar un GIST esofágico, gástrico o colorrectal. En el GIST se pueden presentar diversas apariencias y enmascarar otros tipos de tumores, la identificación visual puede ser cambiada por el USG endoscópico para valorar la penetración de la pared gastrointestinal.<sup>4,51</sup> El diagnóstico del segundo paciente fue resultado de rectosigmoidoscopia

con biopsia, mientras que para el tercer paciente fue mediante panendoscopia con biopsia, aunque en un inicio se le había diagnosticado linfoma no Hodgkin por medio de una revisión de laminillas GIST.

La TAC puede utilizarse en el diagnóstico primario de GIST,<sup>4</sup> los cuales son grandes al momento de su presentación; la mayoría son exofíticos, hiperdensos e hipervasculares, y pueden ser sólidos, necróticos o hemorrágicos, adicionalmente los vasos tumorales pueden ser vistos dentro de la masa. Se puede utilizar para valorar la extensión del GIST avanzado; los GIST metastásicos son más fáciles de encontrar en el hígado y cavidad peritoneal y raramente en el hueso, pleura, tejidos blandos y pulmón. El GIST raramente infiltra dentro de órganos adyacentes o estructuras y al menos nunca metástasis a ganglios regionales. Otra opción de estudio es la resonancia magnética, que provee mayor información.<sup>4,51-53</sup> Todos nuestros casos contaron con TAC abdominopélvica y los tumores gástricos con TAC de tórax.

En los GIST, la tomografía por emisión de positrones (PET) provee alta sensibilidad en la evaluación de localización tumoral y actividad metabólica. Puede utilizarse en pacientes que presentan recurrencia o metástasis, ya que no es un estudio mandatario en todos los GIST después de la resección completa. La captación hipermetabólica del 18-fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones es muy sensible pero poco específica para el diagnóstico del GIST. El PET con 18-FDG brinda información funcional acerca de la respuesta de un tumor en el tratamiento.<sup>4,51-53</sup> Desde el 2010, a los pacientes tercero, quinto, sexto y séptimo se les ha realizado PET TC, los cuales resultaron negativos gracias a la subrogación.

No hay un consenso acerca de la necesidad de biopsia para el diagnóstico preoperatorio con aguja, por USG endoscópico y percutánea. En teoría, estos tumores son muy frágiles, y pueden sangrar fácilmente, por eso es preferible tratarlos en equipos multidisciplinarios con experiencia. La biopsia percutánea es más apropiada en aquellos casos donde vaya a modificarse el tratamiento clínico; por ejemplo, es posible que la biopsia sea de utilidad cuando se considere otro diagnóstico, como el linfoma, en el cual la resección quirúrgica no sería de beneficio.<sup>3,4,51</sup> A

**Cuadro II.** Para determinar conducta biológica del GIST.

Riesgo	Tamaño	Índice mitótico
Alto	Cualquier tamaño	$> 10/50$ campos
	$> 10$ cm	Cualquier índice
	$> 5$ cm	$> 5/50$ campos
Intermedio	5-10 cm	$< 5/50$ campos
	$< 5$ cm	6-10/50 campos
Bajo	2-5 cm	$< 5/50$ campos
	$< 2$ cm	$< 5/50$ campos

ninguno de nuestros pacientes se le realizó biopsia, el diagnóstico de todos fue por producto de resección quirúrgica.

La cirugía es la principal opción de tratamiento para el GIST primario localizado extirpable en ausencia de metástasis o de un riesgo alto de disfunción orgánica al extirpar la lesión, ya que permite una mejor resección de enfermedad visible y microscópica, disminuye la posibilidad de ruptura del tumor y obtención de márgenes negativos.<sup>3,4,29,54,55</sup> El 15 diciembre del 2004 se somete al tercer paciente a gastrectomía total esofagoyeyuno anastomosis en «Y» de Roux y yeyunostomía. No recibió adyuvancia y lleva 6 años, 5 meses libre de enfermedad hasta julio del 2011, aunque continúa en vigilancia.

Además, la cirugía desempeñó un papel paliativo en pacientes con GIST metastásico o localmente avanzado, para controlar lesiones extensas productoras de dolor o sintomatología significativa, la hemorragia relacionada con el tumor, perforación intestinal o formación de fistulas.<sup>56-58</sup>

Los GIST son blandos y friables, por ello es necesario tener mucho cuidado para evitar la ruptura transoperatoria, lo que aumenta el riesgo de recurrencia. Además, es preciso tener precaución para evitar la rotura, la cual se asocia a un mal pronóstico. Generalmente, los GIST protruyen en el tejido de origen y suelen desplazar a los tejidos adyacentes sin infiltrarlos,<sup>4</sup> de ahí que por lo general puedan separarse de las estructuras circundantes. Cuando los GIST están densamente adheridos a los órganos adyacentes, se hará una resección en bloque,<sup>51</sup> pero sin llegar a sacrificar estructuras vitales. Puesto que no hay datos que indiquen que las intervenciones que van más allá de la extirpación de la neoplasia (incluyendo la disección de los ganglios linfáticos no invadidos macroscópicamente) prolongue la supervivencia ni retarde la recurrencia.<sup>29,59</sup> En vista de que las metástasis de GITS a ganglios linfáticos regionales son raras, no está indicada la linfadenectomía de rutina. El estado anatomo-patológico del margen de resección se asocia a recurrencia o a supervivencia, y el éxito de la resección depende probablemente más de que se produzca o no un desprendimiento de células superficiales hacia la cavidad peritoneal que de los márgenes de resección quirúrgica.<sup>4,6,51,59</sup>

La resección laparoscópica es aceptada en casos de tumores intramurales pequeños (< 2 cm), los márgenes muestran ser negativos dentro del órgano del cual se originó, aunque el tumor puede comprometer la superficie serosa. Cuando sea técnicamente posible se hace resección laparoscópica de un GIST pequeño, pero deberá efectuarse, siempre y cuando no aumente la posibilidad de que se rompa el tumor.<sup>4,51</sup>

Quirúrgicamente es posible una resección completa en alrededor de 85% de los pacientes con tumores primarios localizados, se logran bordes microscópicos negativos en 70 a 95% de los casos resecados en forma completa, al menos 50% de los pacientes tienen recurrencia del tumor luego de la resección completa de un GIST localizado, y la supervivencia a 5 años suele ser de 50%.<sup>6,15,19,20,22</sup>

Por desgracia, alrededor de dos terceras partes de los pacientes con GIST tendrán recurrencia o metástasis durante el curso de su padecimiento; entre 40 y 90% del total de pacientes con GIST quirúrgicos presentan una recurrencia o metástasis postoperatoria luego de la resección completa de un GIST localizado. La mediana del tiempo hasta la recurrencia luego de cirugía es de 19 a 25 meses. El sitio inicial de recurrencia es el hígado en 65%, las superficies peritoneales en 50%, y ambas en un 20%; las metástasis a pulmones y a hueso aparecen más tarde.<sup>6,15,51</sup>

La cirugía sola no suele ser el tratamiento efectivo del GIST recurrente, la resección completa se logra solamente en la mitad de las ocasiones en los pacientes con recurrencia peritoneal. La recurrencia después de la resección de la enfermedad peritoneal es la regla más que la excepción.<sup>51</sup>

El pronóstico de los pacientes con un GIST localmente avanzado o metastásico ha mejorado significativamente con la introducción de imatinib tanto en EUA como en Europa. Estudios fase I/II y III han revelado que sunitinib demuestra eficacia antitumoral en pacientes resistentes a imatinib. La tasa de supervivencia a 5 años para un paciente con GIST oscilaba entre 28 y 80%. En aproximadamente 50% de los pacientes, no era posible la resección completa y la mediana de supervivencia fluctuaba entre 10 y 23 meses.<sup>4,6-9,11,35</sup> Desafortunadamente nuestra paciente del caso uno, no se logró ver beneficiada de la utilidad del imatinib. Pero como vemos desde su cirugía en junio 1998, por tumoración uterina, se somete a

histerectomía con salpingooforectomía bilateral, con el mismo diagnosticó histopatológico, recibiendo radioterapia adyuvante, 2 años más tarde en julio del año 2000 se le diagnosticó GIST en revisión de laminillas. Falleció hasta el 2004, con progresión de la enfermedad. Actualmente, se está generando un gran interés por el uso de imatinib también en el contexto adyuvante y neoadyuvante.

En la actualidad, la resistencia primaria se define como la ausencia de respuesta clínica cuando se utiliza tratamiento de primera línea, después de 3 meses según los criterios de Choi (*Cuadro III*). Esta resistencia es frecuente en presencia de mutaciones de los exones 17 y 18 del gen c-kit. En aquellos casos de resistencia primaria a imatinib, particularmente son mutación localizada en el exón 17 y 18, los pacientes no responderán a imatinib. Debe considerarse el tratamiento alternativo con sunitinib. La resistencia secundaria se define como progresión posterior a una respuesta clínica durante el tratamiento de primera línea. En estos casos está indicado el tratamiento de segunda línea, como sunitinib. En los pacientes con enfermedad estable o progresión no se debe de suspender el tratamiento, ya que se ha demostrado que dicha suspensión se asocia a progresión en 100% de los casos. Cuando se genera resistencia secundaria a mesilato de imatinib, como primera opción se debe considerar el incremento de la dosis, antes cambiar de tratamiento de segunda línea.<sup>30,31,60</sup>

No hay datos que soporten el uso neoadyuvante de imatinib, cuando hay disminución el tamaño del tumor no afecta la cirugía; por lo tanto, esta estrategia no se recomienda fuera de estudios clínicos.

Imatinib puede ser usado, sin embargo, en equipos multidisciplinarios experimentados en el manejo del GIST. En algunos pacientes que presentan un GIST irresecable o para quienes la cirugía del GITS representa una pérdida marcada de la función del órgano (por ejemplo, un GIST rectal, cuando el esfínter anal puede no ser preservado) puede ser tratado con imatinib en un intento de conseguir citorreducción y preservación del órgano. O cuando la cirugía representa un reto como es el duodeno y esófago. Esta técnica está siendo analizada en el estudio S0132 Fase II del *Radiation Therapy Oncology Group*, que está evaluando el papel del imatinib neoadyuvante de forma prospectiva y no aleatorizada.<sup>4,11</sup> A ninguno de nuestros pacientes se le ha administrado inhibidor de la tirosincinasa neoadyuvante.

En la actualidad se están llevando a cabo tres ensayos aleatorizados, para valorar la eficacia de imatinib como tratamiento adyuvante después de la resección completa del GIST. En el *American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG), las estrategias incluyen pacientes tratados con imatinib (estudio Z900), así como pacientes tratados con imatinib y placebo (estudio Z9001) durante 1 año.<sup>4,5,51</sup>

En cuanto al paciente 5 se le realizó en enero 2005 laparotomía exploradora con gastrectomía subtotal, esplenectomía y pancreatectomía distal además de la tumorectomía (*Figuras 1-4*), y al paciente 6 en septiembre del 2005 se le realizó laparotomía exploradora, tumorectomía, omentectomía y resección intestinal con yeyuno yeyunoanastomosis, recibieron tratamiento adyuvante a base de imatinib 400 mg día por un año, llevando desde la cirugía 6 años, 6 meses

**Cuadro III.** Criterios de Choi.

Respuesta	Definición
Completa	Remisión de todas las lesiones. No aparición de lesiones nuevas.
Parcial	Disminución en el tamaño del tumor de 10% o mayor, o disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables.
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral.
Progresión de la enfermedad	Incremento de tamaño tumoral de 10% o mayor, no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en TC. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de tamaño de los existentes.

y 5 años, 10 meses de periodo libre de enfermedad, respectivamente.

El estudio 62024 de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) está aleatorizando pacientes con GIST de riesgo alto o intermedio a ningún tratamiento o a imatinib abierto, 400 mg/día por 2 años.<sup>4,5,51,61</sup>

Además del estudio randomizado fase II conducido por la *Scandinavian Sarcoma Group XVIII*, quienes están probando la duración del tratamiento adyuvante con imatinib. En este estudio, los pacientes con resección macroscópica completa de un GIST primario de alto riesgo con o sin metástasis, son aleatorizados para recibir imatinib 400 mg /día, por 1 ó 3 años.<sup>4,5,51,61</sup>

La terapia con imatinib como tratamiento sistémico de primera línea produce regresión o estabilización de la enfermedad en aproximadamente 80% de los pacientes con GIST avanzados. Sunitinib puede lograr respuesta antitumoral en GIST refractarios a imatinib.<sup>56,57</sup>

Aquellos pacientes que presentaron recurrencia, como el segundo, quien en agosto del 2002 se trató con resección abdominoperineal y prostatectomía, y el cuarto, que fue sometido a resección de tumor retroperitoneal, sí se vieron beneficiados hasta el momento del cierre del estudio de imatinib; ya que, tras progresión hepática y local retroperitoneal, recibieron imatinib y, posteriormente, presentaron estabilidad y progresión desde el momento del cierre con dosis de 800 mg al día, hasta toxicidad. Llevan 4 años, cinco meses de sobrevida y 3 años, 8 meses de enfermedad estable.

El estudio conducido por EORTC y *Sofá and Tissue and Bone Sarcoma Group* es un estudio intergrupal con el grupo de sarcoma francés, grupo de sarcoma italiano, grupo español para investigación dentro de sarcomas y *Australian Gastrointestinal Study Group*, en el cual 400 pacientes con GIST con riesgo intermedio y alto de enfermedad recurrente son asignados aleatoriamente a recibir durante dos años mesilato de imatinib o no terapia adicional después de cirugía completa.<sup>4</sup>

En los pacientes resistentes a imatinib, un segundo fármaco puede aportar efectos beneficiosos terapéuticos adicionales, como el Everolimus (RAD001),<sup>62</sup> y otros agentes novedosos como SU11248 (malea-

to de sunitinib), un inhibidor de cinasas múltiples AMG706, al inhibidor mTOR, RAD001, combinado con imatinib y al inhibidor de la cinasa de proteína C, PKC412 combinado con imatinib.<sup>51,62-64</sup>

La respuesta a la terapia dirigida a cinasa no se mantiene indefinidamente, y la mayoría de los pacientes que reciben esta terapia desarrollan progresión de la enfermedad a causa de la evolución molecular de clones resistentes. Los datos vertidos por Chandrajit P, Raut et al sugieren que la cirugía es capaz de prolongar la efectividad de la terapia sistémica de primera línea con imatinib en pacientes con GIST avanzado. Los pacientes que presentaron GIST avanzado se estabilizaron bajo terapia dirigida al KIT y experimentaron sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global más prolongada después de la cirugía. Aquéllos con enfermedad de progresión limitada, por lo general progresaron en los 12 meses siguientes a la cirugía, y al parecer tuvieron una mejor sobrevida global. Todos los pacientes con progresión generalizada de GIST metastásicos, a pesar de la terapia sistémica, murieron dentro de los 12 meses siguientes a la cirugía, por lo que la cirugía en este estado debe reservarse para casos en los que la probabilidad de paliar sintomatología sea significativamente alta. El beneficio agregado de la cirugía, más allá de la terapia dirigida a KIT sólo para prolongar la supervivencia, puede ser establecido en estudios prospectivos.<sup>5</sup>

La radioterapia tiene también una utilidad limitada en el tratamiento de los GIST, a causa de la relativa radiorresistencia de los tumores y de los posibles efectos tóxicos limitantes de la dosis que ejerce la radioterapia sobre órganos vitales circundantes.<sup>37</sup> El uso de la radioterapia como neoadyuvante o adyuvante en el tratamiento del GIST no está documentado en la literatura.<sup>4,6</sup>

## CONCLUSIÓN

La cirugía continúa siendo la principal forma de tratamiento ya sea curativo, de rescate, o bien, paliativo. Los pacientes tratados antes del 2001 obtuvieron pocos beneficios de la quimioterapia, dado que la cirugía era el único tratamiento efectivo. La resección quirúrgica posterior a terapia con imatinib o sunitinib puede ser curativa en algunos pacientes con enferme-

dad avanzada; los que cursen con enfermedad estable o progresión limitada, al tratarlos con inhibidores de cinasa tienen una supervivencia global prolongada después de ser sometidos a procedimientos citorreductores. Por medio de la resección de clones de la enfermedad que hayan desarrollado resistencia a los medicamentos, la citorreducción quirúrgica es capaz de prolongar la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica, siempre y cuando la enfermedad restante responda a los medicamentos. Si bien, los inhibidores dirigidos de la actividad de tirosincinasa demostraron una eficacia dramática en la mayoría de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzados, la curación todavía no es alcanzable y la resistencia a la terapia sistémica es un desafío. Las investigaciones activas y futuras delinearan las maneras más efectivas de integrar la cirugía y el tratamiento dirigido para reducir la recurrencia luego de la resección de la enfermedad primaria y de ese modo prolongar la supervivencia en la enfermedad metastásica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Dagher R, Cohen M, Williams G et al. Approval summary: Imitanib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-3038.
2. FDA Approves New Treatment for Gastrointestinal and Kidney Cancer, P06-11, Rockville, MD, U.S. Food and Drug Administration, 2006, [www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01302.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/NEW01302.html)
3. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J NCC N* 2004; 2 (1): 1-26.
4. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
5. Raut ChP, Posner M, Desai J, Morgan JA et al. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Targeted Systemic Therapy Using Kinase Inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2325-2331.
6. DeMatteo RP, Lewis JL, Leung D et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231 (1): 51-58.
7. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al: Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
8. Casper ES: Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1: 267-273.
9. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF: Primary gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 26-31.
10. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and *in vitro* sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23 (23): 5337-5364.
11. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540-548.
12. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152 (5): 1259-1269.
13. Fletcher /Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gornstein F, Lasota J, Longley J et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 459-465.
14. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996; 33: 817-872.
15. Crosby JA, Catton CN, Davis A et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 50-59.
16. Nishida T, Hiroita SI. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal Tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
17. Thomas RM, Sabin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75 (1): 154-170.
18. Tran T, Davila JA et al. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 162-168.
19. Pierie J-PEN, Choudry U, Muzikansky A et al. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-389.
20. Singer S, Rubin BP, Lux ML et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-3905.
21. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003; 6: 39-48.
22. Langer C, Gunawan B, Schuler P et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 332-339.
23. Nilsson B, Bunning P, Meis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103(4): 821-829.
24. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M et al. Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998; 19: 323-324.
25. Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004; 126: 318-321.
26. Kindblom LG. Gastrointestinal Stromal Tumors; Diagnosis, Epidemiology, Prognosis. ASCO Annual Meeting, Chicago 2003.
27. Miettinen M, Sobón LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (1): 52-68.
28. D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12 (1): 44-56.
29. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90 (10): 1178-1186.
30. Alvarado-Cabrero I, Barret ZR, Benítez AH, Flores GJP, Medrano GR, Torres VS, Medina FH. Lineamientos actualizados

- en abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. Gamo 2008; 7 (1): 1-18.
31. Escudero de los Ríos PM, Luévano FE, Quiroz CO, Torres VS, Ocho CFJ, Oñate OLF et al. Lineamientos actualizados en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. Gamo 2011; 9 (6): 3-16.
  32. Dematteo RPRP, Maki RGRG, Antonescu CC et al. Targeted molecular therapy for cancer: the application of ST1571 to gastrointestinal stromal tumor. *Curr Probl Surg* 2003; 40: 144-193.
  33. Bauer S, Corless CL, Heinrich MC et al. Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 261-265.
  34. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38: S37-S38.
  35. Pidhorecky J, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
  36. Levy A, Remotti H, Thompson WM, Sabin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 283-304.
  37. Emory TS, Sabin LH, Lukes L et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-87.
  38. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117 (2): 289-293.
  39. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
  40. Kindblom LG, Meis Kindblom J, Bumming P et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population-based study of 600 cases. *Ann Oncol* 2003; 13: 157.
  41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Soft Tissue Sarcoma, Version 2. 2011. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) GIST 1-7, GIST A-E. Disponible en: [http://www.nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://www.nccn.org/clinical_trials/physician.html)
  42. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
  43. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710.
  44. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
  45. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22 (18): 3813-3825.
  46. West RB, Corless CL, Chen X. The novel marker DOG-1 is expressed ubiquitously in GIST irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165: 107-113.
  47. Miettinen M, El-Rifai WE, Leslie HS et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-483.
  48. Subramanian S, West RB, Corless CL et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with KIT and PDGFRA mutations have distinct gene expression profiles. *Oncogene* 2004; 23: 7780-7790.
  49. Kim TW, Lee H, Kang Y-K et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3076-3081.
  50. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-1220.
  51. Gold JS, De Matteo RP. Tratamiento quirúrgico y molecular combinado. *Ann Surg* 2006; 244: 176-184.
  52. Ghanem N, Altehoefer C, Furtwangler A et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003; 13 (7): 1669-1678.
  53. Lau S, Tam KF, Kam CK et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59 (6): 487-498.
  54. Heinrich MC, Corless CL, Gastric GI. Stromal tumors (GISTs): The role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol* 2005; 90 (3): 195-207.
  55. De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after ST1-571. *Hum Pathol* 2002; 33 (5): 466-477.
  56. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
  57. Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M et al. Phase III, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *J Clin Oncol* 2005; 23: 308.
  58. DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. *J Clin Oncol* 2005; 23: 818. Abstract.
  59. Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow up. *Am Surg* 2004; 70 (3): 187-192.
  60. Choi H, Charnsangavej C, Faria S et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenology* 2004; 183: 1619-1628.
  61. Eisenberg B, Judson I. Surgery and Imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (5): 465-475.
  62. Zalcburg J, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41 (12): 1751-1757.
  63. Demetri GD, Desai J, Fletcher JA et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22 (14): 3001.
  64. Desai J, Maki R, Heinrich MC et al. Activity and tolerability of the multi-target tyrosine kinase inhibitor SU011248 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) refractory to imatinib mesylate. 2004 Gastrointestinal Cancer Symposium, San Francisco, 2004.