

# Reporte de 44 casos CD117 positivos de tumores del estroma gastrointestinal. Un Programa Mexicano de Detección de Nuevos Casos

*Report of CD117-positive cases (44) of gastrointestinal stromal tumors. A Mexican Program for the detection of new cases*

*Dr. Fernando Azcoitia Moraila, Asociación Mexicana de Cirugía General. Grupo Nacional de Investigación Proyecto GIST<sup>®</sup> compuesta por 41 investigadores*

## Resumen

**Objetivo:** Conocer las características epidemiológicas en México de tumores GIST y promover actualización sobre el tema.

**Diseño:** Epidemiológico, observacional, prospectivo y descriptivo.

**Análisis estadístico:** Análisis estadístico descriptivo e inferencial, empleando pruebas paramétricas para las variables de intervalo y proporcionales, y pruebas no paramétricas para las variables ordinales y nominales.

**Sede:** Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG).

**Material y métodos:** Se integró un grupo nombrado Proyecto GIST, que desarrolló estrategias para la detección de casos. Los interesados registraron sus casos desde 12 ciudades o municipios, entre julio de 2005 y julio de 2007, que fueron confirmados mediante inmunohistoquímica.

**Resultados:** Se estudiaron 44 casos; 24 mujeres. La edad promedio fue 57.6 años. Dos pacientes son hermanos. Se encontraron dos pacientes con doble tumor primario. Se estudiaron dos niños, de 8 y 9 años. El 75% de los tumores estaban confinados al órgano de origen. La localización más frecuente fue gástrica. La mayoría se manifestaron como sensación de masa ocupativa o como hallazgo incidental. Los grandes tumores fueron objeto de perforación. Se encontró una media de 2.0 figuras de mitosis para los tumores de 3 a 5 cm y de 6.6 figuras de mitosis para los tumores mayores a 5 cm. En 79.5% de los casos, el diagnóstico se efectuó de primera instancia mediante el estudio histo-

## Abstract

**Objective:** To know the epidemiological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Mexico and foster continuous education on the subject.

**Design:** Epidemiological, observational, prospective, and descriptive study.

**Statistical analysis:** Descriptive and inferential analysis, using parametric tests for interval and proportional variables, and non-parametric tests for ordinal and nominal variables.

**Setting:** Research Committee of the Mexican Association of General Surgery (AMCG, for its initials in Spanish).

**Material and methods:** A group was integrated under the name of GIST Project, which developed strategies for the detection of cases. Those interested, registered their GIST cases from 12 cities or counties, between July 2005 and July 2007, all cases were confirmed through immunohistochemistry.

**Results:** Forty-four cases were studied, 24 corresponded to women. Average age was of 57.6 years. Two patients were siblings. Two patients were found with double primary tumor. Two children, 8 and 9 years old, were studied. Seventy-five percent of the tumors were confined to the organ of origin; the most frequent location was gastric. Most manifested as a sensation of occupying mass or as an incidental finding. Large tumors were perforated, An average of two mitotic figures were found for the 3 to 5 cm tumors, and six mitotic figures for the larger than 5 cm tumors. In 79.5% of the cases, the diagnosis was established first by means of histo-

Asociación Mexicana de Cirugía General. Grupo Nacional de Investigación Proyecto GIST

Recibido para publicación: 10 de agosto de 2008

Aceptado para publicación: 15 de septiembre de 2008

Correspondencia: Dr. Fernando Azcoitia Moraila. Investigador Responsable.

Coordinador del Comité de Investigación de AMCG. 2005-2007.

Coordinador de Ciclos Clínicos. Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac. Avenida Lomas Anáhuac s/n. Colonia Lomas Anáhuac. Huixquilucan, Estado de México. Teléfono 56-27-02-10 extensión 7213. E-mail: fazcoiti@anahuac.mx

patológico, previo al marcador inmunohistoquímico. Todos los tumores fueron confirmados positivos al CD117.

**Conclusiones:** La serie analizada determina con claridad el comportamiento biológico y clínico de los tumores GIST en la población mexicana.

**Palabras clave:** GIST, células de Cajal, estroma gastrointestinal, mesilato de imatinib.  
**Cir Gen 2008;30:127-135**

pathological study, previous to the immunohistochemical marker. All tumors were confirmed positive to CD117.

**Conclusion:** The analyzed series determines clearly the biological and clinical behavior of GIST tumors in the Mexican population.

**Key words:** GIST, Cajal's cells, gastrointestinal stroma, imatinib mesylate.  
**Cir Gen 2008;30:127-135**

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal o el acrónimo GIST por sus iniciales en inglés (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) son una entidad patológica relativamente nueva. Antiguamente catalogados de manera equivocada entre otros tumores como neurofibromas, leiomiomas o leiomiomas, los GIST son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos originados en las células intersticiales de Cajal de la pared del intestino. Estos tumores se caracterizan porque expresan el receptor de la tirosin-quinasa CD117.<sup>1</sup>

Los sarcomas de tejidos blandos, en general, son neoplasias que provienen principalmente del mesodermo, con alguna participación neuroectodérmica. La Organización Mundial de la Salud ha tipificado cerca de 50 variedades de sarcomas de tejidos blandos, de acuerdo a su origen y patrón de diferenciación.<sup>2</sup>

Los tumores GIST son el tipo más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, pero representan únicamente entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales.

El término GIST se debe a Mazur y Clark, que en 1983 lo usaron para referirse a un grupo distinto de sarcomas gastrointestinales, que eran difíciles de diferenciar.<sup>3,4</sup> Un año más tarde, Schaldenbrand y Appelman<sup>5</sup> utilizaron el término de "tumor estromal" para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal con diferenciación neural o muscular.

Con el advenimiento de los métodos inmunohistoquímicos se ha logrado caracterizar a los tumores GIST por su expresión al receptor de la quinasa de tirosina KIT (CD117). El c-kit es un proto-oncogene que codifica al KIT, una glicoproteína que funciona como receptor de tipo III, transmembrana, de la quinasa de tirosina, que una vez activado produce una cascada de señales intracelulares que regulan la proliferación y diferenciación celular.<sup>6</sup>

Las tirosin kinasas (TK) son receptores catalíticos que se activan por su unión a una molécula señal y aceleran la fosforilación del aminoácido tirosina. Esta fosforilación tiene lugar sobre la molécula proteica del receptor en el dominio citoplasmático, por lo que se dice que se trata de una autofosforilación. Se han detectado 90 proteínas TK en el genoma humano en 43 genes que regulan el crecimiento, la proliferación, so-

brevida, diferenciación y función celular, así como la motilidad. Las células no proliferativas poseen niveles muy bajos de proteínas tirosyl fosforiladas.

Existen dos diferentes clases de tirosin kinasas: las que requieren receptor y las que no lo requieren.

En las primeras, el sistema de las TK precisa de receptores extracelulares y receptores transmembrana. El sistema que no requiere de receptor (c-ABL), cuando está activado lo hace a través de una fosfolipasa- $\gamma$  que hidroliza y destruye el PIP.<sup>2,7,8</sup>

Las células del sistema inmune son capaces de expresar algunas moléculas de membrana y de responder ante la presencia de antígenos. Anticuerpos monoclonales (MAbs) pueden revelar la presencia de estas moléculas de membrana y nos permiten distinguir las diferentes subpoblaciones celulares. En el año de 1982 se llevó a cabo la Reunión Internacional sobre Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos (First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens) con la meta de crear una nomenclatura para reconocer estas moléculas de la membrana leucocitaria. Como resultado de estos trabajos se llegó a la conclusión de asignar el prefijo CD o cúmulo de diferenciación (cluster of differentiation) a todos los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra un mismo tipo de molécula de superficie de membrana. Estos anticuerpos CD funcionan realmente como marcadores inmunológicos de las moléculas de la membrana de los leucocitos.<sup>9</sup>

Han tenido lugar, hasta la fecha, siete diferentes reuniones internacionales de consenso para nombrar a estos anticuerpos monoclonales. La última, realizada en Harrogate, Reino Unido, en junio de 2000 ha compilado un total de 247 antígenos CD, entre los que nos interesan sobremedida dos de ellos, el CD 34 y el CD 117.

En el presente, los tumores GIST han llamado la atención de inmunólogos, genetistas, cirujanos generales, oncólogos, gastroenterólogos y patólogos debido a que su origen, línea de diferenciación y comportamiento molecular nos ha permitido entender la génesis de ésta y otras neoplasias, así como establecer una modalidad terapéutica racional e innovadora, altamente específica que se ha nombrado terapia blanco molecular.<sup>8,10,11</sup>

En los Estados Unidos de Norteamérica se estima una prevalencia aproximada de 15-20 casos por mi-

llón, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico y los patólogos tienen presente estos tumores.

Debido a su prevalencia, al menos con las cifras con las que hoy contamos, el GIST debe ser considerado todavía un tumor raro: los estándares aceptados consideran que una enfermedad es rara cuando la prevalencia es menor de un caso entre cada 2,000 personas. Para el caso de los tumores, los indicadores señalan como rara a una neoplasia que se presenta en menos de 3 de cada 100,000 individuos.<sup>12</sup>

Ha sido complejo determinar la incidencia de tumores GIST porque aún se desconoce; sin embargo, todos los reportes coinciden en que los actuales datos están por debajo de las cifras reales. En la década de los ochenta se estimaba que en los Estados Unidos podría haber 150 nuevos casos al año, pero en la presente década se ha considerado que podrían ser hasta 10,000 nuevos casos los reportados anualmente.

### Material y métodos

Se trata de un estudio nacional generado por el Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG) y Colegio de Postgraduados en Cirugía General (CPCG), de tipo epidemiológico, observacional, prospectivo y descriptivo.

El estudio tuvo lugar en la República Mexicana. Los objetivos fueron conformar un grupo mexicano, multidisciplinario de estudio y detección de nuevos casos de tumores del estroma gastrointestinal (GIST); conocer sus características epidemiológicas en nuestro medio y conformar actividades de educación médica continua sobre el tema.

El Comité de Investigación de la AMCG procedió a integrar un grupo de trabajo llamado Proyecto GIST, y desarrolló estrategias diversas para la detección de nuevos casos.

Se extendió una invitación nacional y permanente para participar en el Proyecto GIST a través de la revista Cirujano General, Órgano Oficial Científico de la AMCG y del Boletín de la AMCG y CPCG, ambos de

publicación trimestral. Esta convocatoria se dio a conocer también a través del portal de la AMCG (<http://www.amcg.org.mx>) y de manera personal durante los Congresos Nacionales de 2005 y 2006.

Para alertar sobre la presencia de esta patología y como un servicio de educación médica continua se integró en el portal Web durante un año el suplemento sobre el Primer encuentro multidisciplinario sobre Tumores del Estroma Gastrointestinal de la Gaceta Mexicana de Oncología, con la autorización de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.<sup>13</sup>

El Comité de Investigación de la AMCG elaboró el protocolo de investigación y una cédula electrónica de recolección de datos. Los interesados dieron aviso sobre sus casos, los registraron en el Proyecto GIST y se les envió la información correspondiente. Una vez entregado el reporte, se integraron en una base de datos.

El trabajo fue coordinado y conducido por un investigador responsable, el Coordinador del Comité de Investigación de la AMCG. Participaron igualmente cinco investigadores adjuntos y 35 investigadores asociados, que reportaron sus casos desde 12 diferentes ciudades o municipios de 9 entidades federativas de la República Mexicana (**Cuadro I**).

Todos los investigadores participantes deben ser considerados como autores de la presente publicación.

El 45.45% de los casos reportados fueron manejados en hospitales privados (**Cuadro II**).

Se estudiaron todos los pacientes de cualquier edad, género o raza que fueron detectados como portadores de un tumor GIST entre julio de 2005 y julio de 2007, que fueron confirmados mediante inmunohistoquímica positiva al CD117 y que el cirujano responsable del caso deseara integrarlo al Proyecto GIST.

Fueron excluidos aquellos casos sin confirmación inmunohistoquímica o negativos al CD117. Fueron eliminados nueve casos que, siendo reportados inicialmente, no se completaron los documentos y cédula electrónica solicitados.

El investigador asociado fue el responsable de designar al paciente como sujeto de estudio siempre y cuando reuniera los criterios de inclusión. Igualmente envió su documentación debidamente identificada al Comité de Investigación de la AMCG que concentró la información y analizó los datos.

**Cuadro I.**  
**Sitios desde donde fueron reportados los casos**

Ciudad o municipio	n	Entidad federativa	n
1. México	23	1. Distrito Federal	23
2. Chihuahua	8	2. Chihuahua	8
3. Monterrey	3	3. Nuevo León	3
4. Veracruz	2	4. Jalisco	3
5. Guadalajara	1	5. Veracruz	2
6. Tepatlán	1	6. Estado de México	2
7. Zapopan	1	7. Oaxaca	1
8. Durango	1	8. Durango	1
9. Huixquilucan	1	9. Tamaulipas	1
10. Naucalpan	1		
11. Oaxaca	1		
12. Reynosa	1		

**Cuadro II.**  
**Instituciones desde donde fueron reportados los casos**

Institución	Casos	%
Privado	20	45.45
IMSS	14	31.81
SSA	5	11.36
PEMEX	3	6.81
ISSSTE	2	4.54
Total	44	100%

Se consideró tumor GIST a aquella neoplasia clasificada de esta manera mediante análisis anatómico e histopatológico, que además fue confirmada con análisis inmunohistoquímico positivo a c-kit.

Se consideró como c-kit positivo a aquel tumor que expresara positividad mediante el marcador inmunohistoquímico al proto-oncogene c-kit.

Se consideró tumor localizado a la neoplasia invasiva, confinada al órgano de origen, sin rebasar la totalidad de su pared ni involucrar algún otro órgano.

Se consideró tumor múltiple a la neoplasia invasiva, extendida más allá de la pared del órgano de origen, involucrando ganglios linfáticos o partes remotas del cuerpo.

Se definió como resección local a la extirpación completa del tumor con resección parcial del órgano de origen. Se consideró resección local ampliada a la extirpación completa del tumor con resección extendida o completa del órgano de origen. Se consideró resección multiorgánica a la extirpación completa del tumor, con resección extendida o completa del órgano de origen más la extirpación parcial o total de otros órganos involucrados por la neoplasia.

**Estadística.** Se utilizó el programa EPIInfo para el análisis estadístico descriptivo e inferencial, empleando pruebas paramétricas para las variables de intervalo y proporcionales, y pruebas no paramétricas para las variables ordinales y nominales.

**Ética.** No se realizó ninguna manipulación de tipo experimental, el estudio sólo fue de tipo observacional. Cualquier cirujano que expresó su negativa o la del paciente a ser considerado parte del proyecto fue respetado en su decisión, sin insistencia o presión alguna del investigador responsable.

En la publicación de los resultados no se hace referencia directa de ninguna manera a pacientes por su nombre. Los resultados obtenidos no pueden ser utilizados por la AMCG con otros fines que no sean aca-

démicos. El investigador responsable declara estar libre de cualquier tipo de conflicto de intereses que pudiera influir o afectar los resultados obtenidos.

## Resultados

Fueron reportados 44 casos; 24 (54.5%) de sexo femenino y 20 (45.5%) de sexo masculino. La edad de los pacientes fue desde 8 a 87 años, siendo la media de 57.6 años (**Figura 1**).

Seis pacientes (13.6%) tenían antecedentes familiares de cáncer (**Cuadro III**).

Dos de los casos reportados (4.54%) son hermanos, ambos masculinos, de 44 y 42 años, con tumor de localización gástrica. Igualmente se encontraron dos casos (4.54%) de doble tumor primario; una mujer de 58 años, portadora de cáncer de ovario diagnosticado previamente, y un varón de 52 años con cáncer testicular. En ambos casos, el tumor GIST se encontró en el estómago. Se estudiaron dos menores de edad portadores de GIST; una niña de 9 años con un tumor de 20 centímetros en el colon y un niño de 8 años, con un tumor duodenal de 6 centímetros.

Diecinueve pacientes (43.18%) presentaron una o varias enfermedades asociadas; las más frecuentes entre la población analizada fueron hipertensión arterial sistémica en siete casos y diabetes mellitus en cinco.

En 29 casos (65.90%) se pudo establecer el tiempo de evolución, que fue en promedio de 424.6 días. Seis de éstos (20.68%) se prolongaron por más de 700 días. En 15 pacientes (34.09%) no se pudo determinar el tiempo de evolución.

La enfermedad se encontró confinada al órgano primario en el 75% de los casos analizados ( $n=33$ ). La localización más frecuente del tumor primario fue en el estómago, el 43.18% de los casos ( $n=19$ ). Dos de los tres tumores del colon se localizaron extendidos más allá del órgano (**Cuadro IV**).

El tamaño de los tumores reportados fue desde 3.0 hasta 40.0 cm, con una media de 11.6 cm. El 22.72% de los tumores analizados medían más de 20 cm ( $n=10$ ) (**Cuadro V**).

Los tumores de yeyuno fueron los de mayor tamaño, con una media de 14.3 centímetros ( $p = 0.40$ ). El único tumor de recto reportado fue el mayor de toda la serie, con 40.0 centímetros en total, con extensión múltiple al hueco pélvico (**Cuadro VI**).

En cuanto a su presentación clínica, la mayoría se manifestaron como sensación de masa ocupativa (38.6%) o como hallazgo incidental (**Figura 2**).

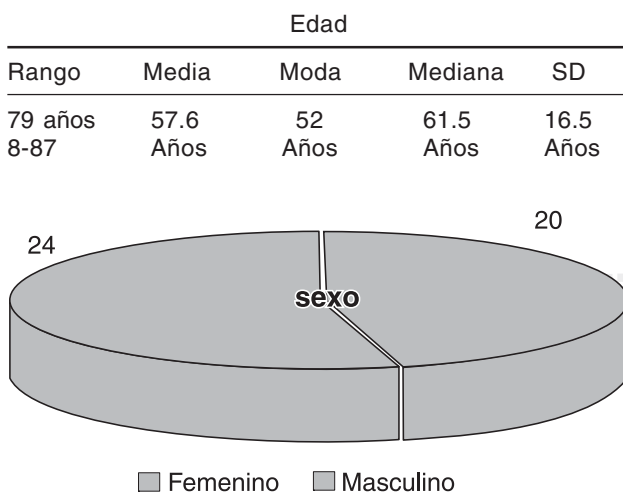


Fig. 1. Edad y sexo de la serie analizada

Cuadro III.  
Antecedentes familiares de cáncer

Antecedentes	Casos	Porcentaje
Positivos	6	13.6
Negativos	23	52.2
Se desconoce	15	34.09
Total	44	100



**Cuadro IV.**  
**Localización del tumor primario y su extensión fuera del órgano de origen.**

Tumor primario	Casos	Porcentaje	Confinados	Múltiple
Estómago	19	43.18	18	1
No especificado (múltiple)	7	15.90	0	7
Yeyuno	6	13.63	6	0
Duodeno	4	9.09	4	0
Colon	3	6.81	1	2
Esófago distal	2	4.54	2	0
Ileon	2	4.54	2	0
Recto	1	2.27	0	1
Total	44	100	33 (75%)	11 (25%)

**Cuadro V.**  
**Tamaño de los tumores reportados**

Tamaño centímetros	Casos	%	% acumulado
0-5	9	20.45	20.45
6-10	13	29.54	49.99
11-15	8	18.18	68.17
16-20	4	9.09	77.26
Más de 20	10	22.72	100
Total	44	100	100

Tamaño del tumor (centímetros)				
Rango	Media	Moda	Mediana	SD
37 (3-40)	11.6	8.0	8.0	8.5

SD. Desviación estándar

Se estudió la correlación entre la presentación clínica y la localización de los tumores, encontrando que los tumores gástricos se manifiestan como masa ocupativa o sangrado, mientras que los de localización múltiple suelen revelarse como un hallazgo incidental. (*Chi-cuadrada*,  $p = 0.04$ ) (**Cuadro VII**).

Al analizar la correlación entre la modalidad de presentación clínica con el tamaño del tumor, se observó que, en promedio, los tumores más pequeños (4.7 cm) fueron diagnosticados como resultado de hallazgo incidental, mientras que los tumores más grandes (21.0 cm) fueron objeto de perforación ( $p = 0.04$ ) (**Cuadro VIII**).

En 35 casos (79.5%), el diagnóstico se efectuó de primera instancia mediante el estudio histopatológico, previo al marcador inmunohistoquímico (**Cuadro IX**).

Los 44 casos (100%) fueron sometidos a inmunohistoquímica y confirmados positivos al CD117. El marcador CD34 se realizó en 39 de los especímenes extraídos, reportándose positividad en 32 de ellos (82.05%) (**Cuadro X**).

**Cuadro VI.**  
**Correlación entre el tamaño de los tumores reportados y su localización**

Localización	Tamaño (media) centímetros	SD	Varianza	Casos
Recto	40	0	0	1
Yeyuno	14.3	12.2	149.4	6
Estómago	10.7	6.3	40.8	19
Ileon	10.5	3.5	12.5	2
Colon	10	8.6	75.0	3
Duodeno	9	4.08	16.6	4
Esófago	5.5	2.12	4.5	2
Múltiple	No determinado	Nd	Nd	7
Total				44

SD. Desviación estándar, Nd. No determinado,  $p = 0.040$ .

Hubo 25 casos en los que se realizó el marcador CD34 y se reportaron las figuras de mitosis. De éstos, 19 casos fueron positivos al marcador y tuvieron una media de 7.5 figuras de mitosis por sólo 1.3 figuras de mitosis en los casos negativos al CD34. Este análisis tuvo significado estadístico. (*ANOVA*,  $p = 0.009$ ).

Analizada la correlación entre el tamaño del tumor y las figuras de mitosis halladas, se encontró una media de 2.0 figuras de mitosis para los tumores de 3.0 a 5.0 cm y de 6.6 figuras de mitosis para los tumores mayores a 5.0 cm. Esto representó tener significado estadístico (*ANOVA*,  $p = 0.017$ ) (**Cuadro XI**).

Los tumores que se encontraron rebasando el órgano de origen tuvieron una media de 13.5 figuras de mitosis encontradas, mayor que el resto de los especímenes analizados. Los tumores de yeyuno y duodeno le siguieron, con una media de 8.3 y 7.0 figuras de mitosis, respectivamente (**Cuadro XII**).

En 6 de los 44 casos se ignora el manejo realizado. De los 38 pacientes restantes, en los que sí se informó el tratamiento realizado, en el 94.73% ( $n=36$ ) se pudo efectuar extirpación completa del tumor mediante resección local (p. ej. gastrectomía parcial, resección intestinal, etc); resección local ampliada (p. ej. gastrectomía total, esofagogastrectomía, etc.) o resección multiorgánica (**Cuadro XIII**).

### Discusión

Los tumores GIST constituyen un tema de interés creciente.

En primer término debido a que en el pasado muchos tumores aparentemente benignos como los leiomiomas fueron erróneamente clasificados, siendo que se trataba en realidad de GIST. Es prudente juzgar que la frecuencia actualmente está aún subestimada en tanto no se les tome en cuenta para confirmación inmunohistoquímica, recurso que solamente se encuentra a nuestro alcance en los grandes centros hospitalarios. Es importante iniciar acciones de educación médica continua para alertar a todos los cirujanos de

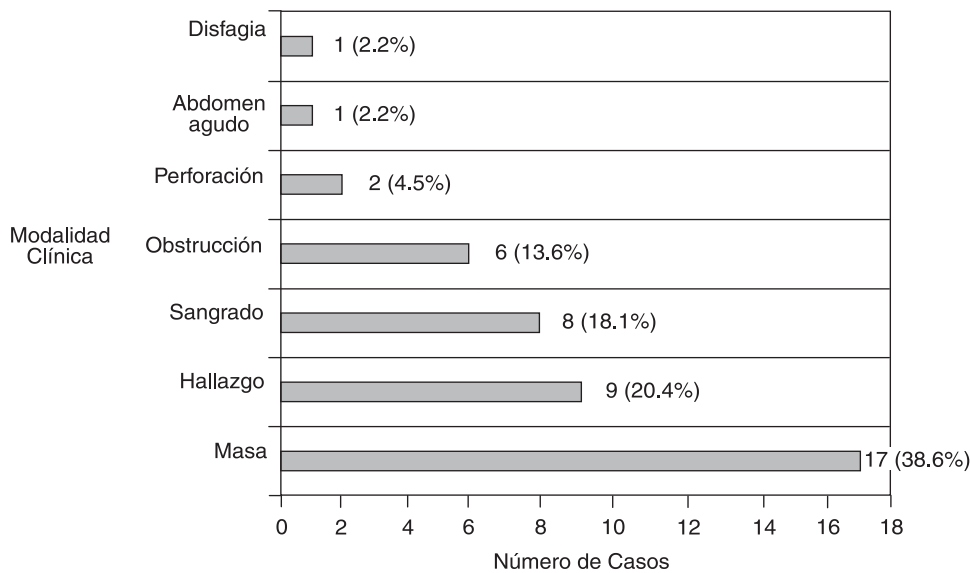


Fig. 2. Modalidad de presentación clínica.

**Cuadro VII.**  
Correlación entre el sitio del tumor y su modalidad de presentación clínica

Modalidad clínica	Colon	Duodeno	Esófago	Estómago	Ileon	Múltiple	Recto	Yeyuno
Abdomen agudo	0	0	0	1	0	0	0	0
Disfagia	0	0	1	0	0	0	0	0
Hallazgo	1	0	0	2	0	5	0	1
Masa	1	1	0	11	0	2	1	1
Obstrucción	1	1	0	1	1	0	0	2
Perforación	0	1	0	0	0	0	0	1
Sangrado	0	1	1	4	1	0	0	1
Total	3	4	2	19	2	7	1	6

Chi-cuadrada  $p = 0.046$

nuestro país en el diagnóstico de precisión de los tumores empujantes del tubo digestivo.

La otra importante razón para ocuparnos de esta patología es que su comprensión nos ha abierto la posibilidad de manipular el comportamiento molecular de estas neoplasias mediante una alternativa terapéutica que se ha nombrado terapia *Target* o *Blanco molecular*.

En México, durante el año de 2005, la Sociedad Mexicana de Oncología realizó el Primer encuentro multidisciplinario en el que se concentraron los conceptos relevantes sobre el tema.<sup>13</sup> Alvarado Cabrero<sup>14</sup> publica en el año de 2007 un reporte clinicopatológico de 275 casos captados en tres grandes centros hospitalarios de México. También en 2007 y durante el Congreso Internacional de Cirugía General en la ciudad de León, Guanajuato, se realiza un simposium que da cuenta de los esfuerzos realizados para conocer el comportamiento de estos tumores en nuestra población.<sup>15</sup>

En la serie analizada, la edad promedio fue de 57.6 años. Esta cifra es similar a otras series reportadas;

sin embargo, es un hecho destacado que dos de los 44 casos son niños en edad escolar. Se trató de un varón de 8 años con tumor duodenal y una niña de 9 años con un tumor en el colon. Tran y cols.<sup>16</sup> analizaron, en los Estados Unidos de Norteamérica, 1,458 casos entre los años de 1992 al 2000 y no reportan ningún menor a 20 años. La edad promedio de esta serie fue de 62.9 años.

Miettinen y cols.<sup>17</sup> hicieron el análisis de 44 casos de tumores GIST en una muestra con edad promedio de 21 años; los casos de menor edad fueron un niño de 5 años y una niña de 8 años, pero se trató únicamente de tumores gástricos.

El 13.6% de nuestros pacientes manifestaron antecedentes familiares de cáncer; incluso dos de los pacientes considerados son hermanos y fueron reportados por Pérez Morales en la ciudad de Veracruz.<sup>18</sup>

Deben diferenciarse los casos de GIST esporádico y aquéllos de presentación familiar en los que se ha identificado una relación genética que se expresa con patrón autosómico dominante. Entre éstos, hay tumores GIST genéticos que se presentan de manera aislada.

**Cuadro VIII.**  
**Correlación entre la modalidad de presentación clínica y el tamaño del tumor**

Modalidad clínica	Tamaño media (cm)	SD	Varianza
Perforación	21.0	12.7	162
Masa	15.5	9.9	99.5
Abdomen agudo	12.0	0	0
Sangrado	8.7	4.5	20.7
Obstrucción	7.1	3.0	9.3
Disfagia	7.0	0	0
Hallazgo	4.7	1.7	2.9

SD. Desviación estándar      Mann-Whitney (Kruskal-Wallis)  $p=0.04$

**Cuadro IX.**  
**Diagnóstico histopatológico**

Diagnóstico	Casos	Porcentaje
GIST	35	79.5
Neoplasia fusocelular	3	6.81
Leiomioma	2	4.5
Carcinoide persistente	1	2.27
Papiloma verrugoso	1	2.27
Sarcoma de bajo grado	1	2.27
Sarcoma mixoide de alto grado	1	2.27
Total	44	100

da, como los que reportamos, o bien los que se manifiestan asociados a otras neoplasias simultáneas.<sup>19</sup>

La presentación familiar de GIST, asociada a otras neoplasias, ha dado lugar a dos entidades patológicas relativamente nuevas. La primera de ellas es el Síndrome de Carney-Stratakis, que consiste en la asociación con paragangliomas.<sup>20</sup> La descripción original fue reportada en 2002 e incluyó 12 casos con una edad promedio de 23 años. Los casos pertenecían a cinco diferentes familias, sin relación mutua, en las cuales se encontró la inusual mutación de los genes encargados de codificar las subunidades B, C y D de la succinato deshidrogenasa (SDHB, SDHC, SDHD).

Este síndrome debe diferenciarse de la tríada de Carney,<sup>21</sup> una descripción de 1977 de un síndrome de neoplasia múltiple constituida por leiomiomas gástrico, paraganglioma extra adrenal funcionante y condroma pulmonar. En 1999, estos tumores gástricos, considerados inicialmente como leiomiomas, fueron reivindicados como tumores del estroma gastrointestinal.

Los datos clínicos obtenidos revelan que se trata de una patología difícil de identificar debido a la vaguedad de la sintomatología y al complicado acceso endoscópico al yeyuno e íleon. En nuestra serie, la mayoría de los tumores fueron diagnosticados por sensación de masa ocupativa (38.6%) y su tamaño promedio fue de 15.5 centímetros. Mientras que los tumores de intestino delgado no se expresan clínicamente de una mane-

**Cuadro X.**  
**Inmunohistoquímica**

Marcador	Casos positivos		Casos negativos		No se realizó	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
CD117	44/44	100	0/44	0.0	0	0
CD34	32/39	82.05	7/39	17.9	5/44	11.3
Actina	8/22	36.3	14/22	63.6	22/44	50
Desmina	2/12	16.6	10/12	83.3	32/44	72.7

**Cuadro XI.**  
**Correlación entre el tamaño del tumor y las figuras de mitosis**

Tamaño del tumor	Casos	Figuras de mitosis		
		Media	SD	Varianza
< 2 cm	0	0	0	0
3-5 cm	8	2.0	3.3	11.4
> 5 cm	18	6.6	4.6	21.1
Se ignora	18			
Total	44			

SD. Desviación estándar      ANOVA  $p=0.017$

ra determinada, la mayoría de los tumores gástricos se manifestaron como masa (11/19); estos dos hechos tuvieron significado estadístico.

Una de las modalidades de presentación clínica más temidas es la perforación, debido a las consecuencias sépticas por contaminación bacteriológica y a la diseminación oncológica al peritoneo. Dos de los tumores analizados sufrieron perforación, uno de ellos de duodeno y el otro de yeyuno, pero llama la atención que su tamaño en promedio fue de 21 cm. Este hecho revela que, debido a su sitio de origen, algunas ocasiones tumores tan grandes se perforan antes que obstruir el sitio de origen.

Fletcher y cols.<sup>22</sup> han propuesto la manera de evaluar la conducta biológica de los tumores GIST estableciendo el tamaño y las figuras de mitosis como los factores a considerar. Las neoplasias de bajo riesgo son menores de 2.0 centímetros y con menos de 5 figuras de mitosis en 50 campos a seco fuerte analizados. En contrapartida, los tumores mayores a 5 cm y con más de 5 mitosis por 50 campos se consideran de alto riesgo para recidiva y metástasis. En nuestra serie no tuvimos tumores menores de 3.0 cm. Las neoplasias entre 3 y 5 centímetros tuvieron en promedio 2.0 figuras de mitosis por 50 campos analizados a seco fuerte, mientras que los tumores mayores a 5.0 cm tuvieron una media de 6.6 mitosis. Este hecho demostró tener significado estadístico y respalda la tesis de Fletcher.

Recientemente, Miettinen y cols.<sup>23</sup> han considerado también la localización de la neoplasia como factor agregado al análisis del comportamiento biológico. De esta manera, establece que tumores de menos de 2.0 cm, localizados en estómago y sin figuras de mitosis,

**Cuadro XII.**  
**Comportamiento biológico. Correlación entre el sitio del tumor y las figuras de mitosis**

Localización	Casos analizados	Figuras de mitosis		
		Media	SD	Varianza
Esófago	1	0	0	0
Estómago	14	6.14	4.8	23.6
Duodeno	3	7.0	5.1	27
Yeyuno	3	8.3	2.8	8.3
Ileon	1	0	0	0
Colon	3	0.3	0.5	0.3
Recto	3	3.0	0	0
Múltiple	2	13.5	9.1	84.5
Total	30			

ANOVA  $p = 0.122$

tienen un riesgo de progresión del 0%. Por contraposición, tumores de intestino delgado, con más de 5 figuras de mitosis y que exceden los 5.0 cm, tienen un elevado riesgo de progresión.

En nuestra serie, los tumores más grandes fueron los del yeyuno, con una media de 14.3 cm y 8.3 figuras de mitosis en promedio, el valor más alto, excluyendo a los tumores extendidos fuera del órgano de origen, datos que son acordes a los postulados de Miettinen.

La sobrevida a 5 años es cercana al 50% y se encuentra determinada por los factores de riesgo mencionados. Los tumores GIST que tienen un comportamiento maligno muestran pleomorfismo nuclear prominente, necrosis celular y mutación del c-KIT en el exón 11.

En la mayoría de las series estudiadas, cerca de la mitad de los tumores al momento de ser diagnosticados suelen estar confinados al órgano de origen; la mayoría de las neoplasias miden entre 5 y 10 cm.<sup>24</sup> En el presente análisis destaca que, a pesar de tratarse de tumores grandes, el 75% de éstos se encontraron todavía confinados al órgano de origen y únicamente en dos pacientes la resección quirúrgica no fue posible.

Los tumores GIST no son los únicos que pueden expresar el c-kit. En una serie de 3,000 piezas de 120 diferentes variedades de neoplasias, Went y colaboradores encontraron expresión al CD117 en el 84% de los seminomas analizados, en el 65% de adenocarcinomas quísticos, en el 35% de los melanomas y en el 17% de carcinomas pulmonares.<sup>25</sup> Nuestros casos que expresaron positivo tanto el CD117 como el CD34 presentaron una elevada tasa de figuras de mitosis.

La resección quirúrgica es la principal opción terapéutica; a pesar de una adecuada resección, suelen presentarse 40% de recurrencias al cabo de dos años, generalmente en el hígado.

El mesilato de imatinib (STI571) es un fármaco inhibidor selectivo de ciertas protein-kinasas, tales como la ABL intracelular, el complejo BCR-ABL, el receptor transmembrana KIT y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Inicialmente

**Cuadro XIII.**  
**Manejo quirúrgico de los casos reportados**

Tipo de procedimiento	Casos	Porcentaje
Sólo biopsia	2	4.54
Resección endoscópica	1	2.27
Resección local	27	61.3
Resección local ampliada	6	13.6
Resección multiorgánica	2	4.54
Se ignora	6	13.6
Total	44	100

ha sido empleado en pacientes con leucemia mielocítica crónica y otras leucemias positivas al cromosoma Filadelfia y desde el año 2000 su empleo se extendió a sujetos con tumores GIST avanzados.<sup>26</sup> Hasta el momento se ha encontrado una regresión en el 50% del volumen tumoral en el 53% de los casos.

El diseño del presente trabajo no nos ha permitido valorar el tratamiento y su respuesta a largo plazo. Sin embargo, estamos convencidos que los datos de este grupo de pacientes aportados por los investigadores participantes en el Proyecto GIST nos han dado información particularmente útil acerca del comportamiento clínico y biológico de estos tumores en México y representan un esfuerzo importante de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG) por efectuar trabajos originales a nivel nacional, trascendentes, multidisciplinarios, diversos y representativos.

Decimos que son originales porque han sido generados y conducidos por la AMCG siguiendo sus propias líneas de interés; han enlazado el esfuerzo de profesionales distribuidos a lo largo y ancho de la República Mexicana. Son trascendentes porque además de reportar información valiosa de la neoplasia en nuestro medio, han servido para generar acciones de educación médica continua sobre el tema, que es uno de los principales objetivos de cualquier agrupación médica. Es un esfuerzo multidisciplinario porque ha incluido las experiencias no sólo de cirujanos generales, sino también de oncólogos y patólogos. Finalmente, es diverso y representativo debido a que los reportes provienen lo mismo de instituciones de salud públicas y privadas.

Por su diseño y metodología, representa una labor de recolección de datos de dos años y el trabajo permanente de cuatro presidentes desde la planeación hasta la publicación; hecho que pone de manifiesto la importancia de dar continuidad al trabajo. No dudamos que esta experiencia abrirá una ventana de oportunidades para realizar otros proyectos de investigación similares.

#### Agradecimientos

A la Sociedad Mexicana de Oncología, por su generosa colaboración.

A la Dra. Isabel Alvarado Cabrero, por su experta aportación.

Al Dr. Amado de Jesús Athié y Athié, por su oportuna gestión.

A la Dra. Abilene Escamilla, por su atinada participación.



## Referencias

1. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-711.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
4. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 818-824.
5. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinhausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984; 15: 229-232.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
7. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
8. Sherbenou DW, Druker BJ. Applying the discovery of the Philadelphia chromosome. *J Clin Invest* 2007; 117: 2067-2074.
9. Kipps TJ. The Cluster of differentiation antigens. in Williams Hematology. 7th edition New York. *McGraw-Hill* 2005: 141.
10. Azcoitia MF. Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro. *Cir Gen* 2007; 29(1): 7-9.
11. Dalton WS, Friend SH. Cancer biomarkers-an invitation to the table. *Science* 2006; 312: 1165-1168.
12. Dornelles RD. Book and Media Reviews. Textbook of uncommon cancer. *JAMA* 2007; 297: 1261-1262.
13. Sociedad Mexicana de Oncología. Tumores del estroma gastrointestinal. 1er. Encuentro multidisciplinario. *Gaceta Mex de Oncología* 2005: 4.
14. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala-Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 39-45.
15. Azcoitia MF. Tumores del Estroma Gastrointestinal. ¿Qué hay en México? y Proyecto Social. XXXI Congreso Internacional de Cirugía General. 2007.
16. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
17. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1373-1381.
18. Pérez MAG, Ruiz JI, Roesch DF, Martínez FS, Martínez JA. Tumores del estroma gastrointestinal. Presentación de una serie de tres casos de localización gástrica. *Cir Gen* 2007; 29: 50-53.
19. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med* 2007; 357: 1054-1056.
20. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002; 108: 132-9.
21. Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR, Pasini B, Cameron S, Gunawan B, et al. Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2938-2943.
22. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.
24. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
25. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4514-4522.
26. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.

La lista de autores aparece en orden alfabético y otorga la misma jerarquía de autor a todos y cada uno de los participantes. Asociación Mexicana de Cirugía General. Grupo Nacional de Investigación Proyecto GIST<sup>®</sup> compuesta por 41 investigadores:

Dr. Azcoitia Moraila Fernando, Investigador responsable; Dr. Athié y Athié Amado de Jesús; Dr. Carrasco Rojas José Antonio; Dr. Castellanos Alejandro Raúl Antonio; Dra. Cruz Mendoza Irma; Dr. Delgado Cortés Carlos Alejandro; Dr. Etchegaray Dondé Agustín; Dr. Evaristo Méndez Gerardo; Dra. Galicia Gómez Teresa de Jesús; Dr. García Morales Juan Francisco; Dr. Gil Galindo Gerardo; Dr. González Lazzeri Sergio; Dr. González Rodríguez Domingo; Dr. Heredia Alcocer Víctor Manuel; Dr. Iglesias Miramontes Gaspar; Dr. Íñiguez Íñiguez José de Jesús; Dra. Legorreta Chew Cynthia Idhaly; Dr. Magaña Sánchez Ignacio; Dr. Martín Del Campo Plascencia Felipe de Jesús; Dr. Medrano Guzmán Rafael; Dr. Melero Vela Armando; Dr. Méndez Martínez Omar; Dr. Muñoz Juárez Manuel; Dr. Nuñez Castro Juan Carlos; Dr. Ortiz Hidalgo Carlos; Dra. Osorio Molina Lilia Margarita; Dr. Pérez García Roberto; Dr. Pérez Morales Alfonso Gerardo; Dr. Reyes Soto Gervith; Dr. Rodríguez Flores Erick Moisés; Dr. Roveló Lima José Eduardo; Dr. Sánchez Medina Roberto; Est. Med. Serrano Salas Ana Laura; Dr. Silva González Sergio; Dr. Torres Silva Carlos; Dr. Torres Trejo Antonio; Dr. Torres Vargas Sergio; Dr. Valdez Ulises; Dra. Vázquez Guerrero Ana Lorena; Dr. Vázquez Reta Jorge Arturo; Dr. Vega Malagón Jesús.