

ARTÍCULO ORIGINAL

Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos

Heriberto Medina-Franco,* Juan Ramón Aguilar-Jiménez y Jorge Zerón Medina-Cuairán

Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 13 de noviembre de 2008

Aceptado: 14 de noviembre de 2008

RESUMEN

Antecedentes: Los factores pronósticos para tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son controvertidos. El objetivo fue analizar las características clinicopatológicas, así como los factores pronósticos en una población mexicana.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de GIST en un centro de referencia de México, de 1997 a 2007. Se analizaron factores demográficos, clínicos e histopatológicos. Se construyeron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararon por el método de log rank. El análisis multivariado se realizó con la prueba de regresión de Cox.

Resultados. Se incluyeron 62 pacientes. La localización más frecuente fue el intestino. El tamaño tumoral medio fue 7.5 cm. La tinción para c-kit y p53 fue positiva en 92 y 32.3% de los tumores, respectivamente. La mediana de seguimiento fue 37 meses, la supervivencia global y la libre de enfermedad a cinco años fueron de 76 y 59%, respectivamente. En el análisis univariado, los factores pronósticos favorables fueron sexo femenino, baja cuenta mitótica, tamaño tumoral <10 cm, ausencia de necrosis y negatividad para p53; sin embargo, solo esta última conservó su significancia en el análisis multivariado.

Conclusiones: p53 es el factor pronóstico más importante independientemente del tamaño tumoral e índice mitótico.

Palabras clave:

Tumores del estroma gastrointestinal, factores pronósticos, supervivencia, p53

SUMMARY

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are uncommon and their prognostic factors remain controversial. The objective of this study was to analyze the clinical and pathological characteristics as well as the prognostic factors of GIST in a sample of Mexican patients.

Methods: We retrospectively analyzed patients admitted with a diagnosis of GIST to a reference center in Mexico between 1997-2007. We analyzed demographic, clinical and histopathological factors of GIST and constructed Kaplan-Meier survival curves which were compared using the log-rank test. Multivariate analysis was performed using the Cox regression test.

Results: Sixty-two patients were included. The most common tumor site was the small bowel (46.8%). Median tumor size was 7.5 cm. The c-kit and p53 immunoanalysis were positive in 92% and 32.3% of cases, respectively. With a median follow-up of 37 months, the 5 year overall survival and disease free survival were 76.05% and 59%, respectively. By univariate analysis, favourable prognostic factors included being female, a low mitotic rate, tumour size <10 cm, absence of tumour necrosis and negative immunoreactivity for p53; however, only the latter remained significant in the multivariate analysis.

Conclusions: P53 is the strongest prognostic factor independently from mitotic rate or tumour size.

Key words:

Gastrointestinal stromal tumors, prognostic factors, survival, p53

Introducción

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son tumores raros. Se estiman 10 a 20 casos nuevos por cada millón de habitantes cada año.¹ No obstante, son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal. Hasta 1990, estas neoplasias gastrointestinales eran consideradas leiomiomas debido a sus

características histopatológicas. Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico demostró la ausencia de marcadores musculares típicos de los leiomiomas, por lo que un gran número de expertos consideró la necesidad de no utilizar el concepto sarcoma al referirse a ellos. En 1983, Mazur y Clark acuñaron el término GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) para referirse a las neoplasias gastrointestinales no epiteliales sin características ultraestructurales de

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Heriberto Medina-Franco. Dirección de Cirugía, Sección de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel. y fax: (55) 5573 9321. Correo electrónico: herimd@hotmail.com

músculo liso o positividad inmunohistoquímica para células de Schwann (antígeno S100).²

La etiología molecular o el origen celular de estos tumores no se conocía hasta 1998, cuando Hirota y colaboradores secuenciaron el protooncogen c-kit en 46 de 49 GIST, revelando mutaciones en los dominios transmembrana y de tirosincinasas.³ En la actualidad se conoce que el origen celular de estas neoplasias son las células intersticiales de Cajal-marcapaso del tracto gastrointestinal-CIC,⁴ ya que el desarrollo de éstas depende de la interacción entre SCF-KIT, y al igual que los GIST expresan c-kit y CD34, además de ser negativas para desmina y S100. Se han propuesto diversos factores pronósticos de estos tumores, siendo los más consistentes el tamaño de la neoplasia y la cuenta de mitosis.⁵ La utilización de marcadores moleculares como factor pronóstico es controversial.⁶ Por otra parte, no se han analizado factores pronósticos en población mexicana.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las características clinicopatológicas de los GIST en una institución de tercer nivel de la ciudad de México, así como analizar los factores pronósticos, incluyendo marcadores moleculares, que impactan en la sobrevida de los pacientes con esta neoplasia.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y longitudinal de los pacientes admitidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo de enero de 1997 a diciembre de 2007, con el diagnóstico de GIST. Se registraron las características demográficas, clínicas y patológicas (Cuadro I), así como los métodos de diagnóstico y tratamiento. La fecha de último seguimiento fue diciembre de 2007.

Se definió como paciente joven aquel con edad igual o menor de 40 años y anciano a una edad mayor de 70 años al momento del diagnóstico. Se consideró anemia a cifras de hemoglobina <12 g/dl e hipoalbuminemia a cifras de albúmina sérica <3.5 g/dl. Se consideró peso normal a cifras de índice de masa corporal entre 18 y 26. Para las comorbilidades se utilizó la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), dado que en su mayor parte los pacientes

fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. Se definió como tumor incidental al encontrado en la pieza quirúrgica de una resección por otro motivo o al identificado durante la laparotomía por otro diagnóstico diferente a la neoplasia.

Las características histopatológicas de los tumores fueron registradas de los informes de patología en el expediente y no se realizó una revisión retrospectiva de los mismos en forma individual. Se informó la inmunohistoquímica para c-kit, CD34 y p53 en 96.7, 56.5 y 93.5% de los pacientes, respectivamente. Mediante esta técnica se definió como positivos los tumores con inmunorreactividad en $\geq 20\%$ de los núcleos por cada 1000 núcleos revisados.⁷ Se utilizaron anticuerpos de la marca Cell Marque® y Dako®, con una dilución 1:100, siguiendo las especificaciones del proveedor.

Se consideraron las variables finales de interés, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad, medidas a partir del diagnóstico. Las curvas de sobrevida se construyeron con el método de Kaplan-Meier. Se realizó análisis univariado mediante la prueba de log rank y multivariado mediante regresión de Cox. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 62 pacientes durante el periodo de estudio, con una mediana de edad de 55.5 años (rango 23-81); 38 pacientes (61.3%) fueron del sexo masculino. La mayoría de los pacientes presentaba comorbilidades y 34 (54.8%) se clasificaron como ASA-II, 13 (21%) como ASA-III y dos (3.2%) como ASA-V. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en 18 pacientes (29.03%). Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal (35 pacientes; 56.5%) y la hemorragia de tracto digestivo (24 pacientes; 38.7%). Otros síntomas se presentan en el cuadro II. El promedio de duración de los síntomas fue de 7 ± 11 meses. En ocho pacientes (12.9%) el tumor fue encontrado incidentalmente; cuatro pacientes presentaban una neoplasia sincrónica, motivo de la intervención quirúrgica. Los tumores en dos pacientes correspondieron a adenocarcinoma gástrico, encontrándose GIST de 1.8 y 1 cm en yeyuno y estómago, respectivamente; los otros dos pacientes presentaban adenocarcinoma de esófago y ámpula de Vater, documentándose GIST gástrico de 2.3 y 0.5 cm, respectivamente.

La localización más frecuente de los GIST fue el intestino delgado en 29 pacientes (46.8%), seguido del estómago en 26

Cuadro I. Características clinicopatológicas evaluadas

Clínicas	Patológicas
Edad	Localización
Sexo	Tamaño tumoral
Hemoglobina	Número de mitosis
Albúmina	Presencia de necrosis
Masa corporal	Inmunorreactividad c-kit
Estado funcional	Inmunorreactividad p53
Comorbilidades	Inmunorreactividad CD34
Sintomatología	
Método diagnóstico	

Cuadro II. Síntomas de presentación de los tumores estromales

Síntoma	n=62	%
Dolor abdominal	35	56.5
Hemorragia del tubo digestivo	24	38.7
Síndrome anémico	23	37.1
Vómito	10	16.1
Distensión abdominal	8	12.9
Pérdida de peso	8	12.9
Plenitud posprandial	4	6.5

Cuadro III. Localización de los tumores estromales

Localización	n=62	%
Intestino delgado	29	46.8
Duodeno	7	11.3
Yeyuno	16	25.8
Íleon	6	9.7
Estómago	26	41.9
Colon	3	4.8
Recto	1	1.6
Retroperitoneo	1	1.6
Hígado	1	1.6
Esófago	1	1.6

(41.9%); otras localizaciones se muestran en el cuadro III. Los estudios diagnósticos más utilizados fueron la tomografía computarizada (80.6%) y la endoscopia (74.2%). En seis pacientes (9.7%) existió el diagnóstico histológico previo a la intervención quirúrgica. La mayoría de los pacientes presentaba enfermedad localizada al momento del diagnóstico y en cinco (8.1%) existía evidencia de enfermedad metastásica: en dos a hígado, en dos a hígado y peritoneo y en uno a peritoneo. Excepto cuatro pacientes, todos fueron sometidos a cirugía y en 53 casos (85.5% del total) se logró resección completa del tumor (R0). Catorce pacientes (22.6%) reciben o recibieron terapia con mesilato de imatinib (Glivec®); cuatro, quimioterapia basada en doxorrubicina y tres, sunitinib (Sutent®) posterior a progresión de la enfermedad bajo imatinib.

Desde el punto de vista histopatológico, la mediana del tamaño tumoral fue de 7.5 cm (rango 0.4-22.5); en 38 casos (61.3%) el tumor midió más de 5 cm y en 28 pacientes (45.2%) más de 10 cm. La tinción para c-kit (CD117) fue positiva en 92% de los tumores y a CD34 en 62.9%. La tinción para p53 fue positiva en 32.3%. El estudio patológico informó necrosis tumoral significativa (más de 10% del tumor) en 21 casos (33.9%). En relación con el número de mitosis, en 24 casos (38.7%) se documentaron más de cinco

por 50 campos de alto poder (HPF) y en 19 tumores (30.6%), más de 10 mitosis por 50 HPF.

Con una mediana de seguimiento de 37 meses (rango 1-130), 13 pacientes (24.5% de los pacientes sometidos a resección completa) presentaron recurrencia: uno local, seis a hígado, tres a hígado y peritoneo y tres a peritoneo. La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 24 meses (rango 3-53). A la fecha del último seguimiento, 40 pacientes se encontraban vivos y libres de enfermedad (64.5%), 10 vivos con enfermedad (16.1%), nueve habían fallecido a consecuencia de progresión del tumor estromal (14.5%) y tres por otras causas (4.8%). La sobrevida media global fue de 101 meses (IC 95%=86-115) y la sobrevida actuarial a uno, tres y cinco años fue de 94.7, 86.1 y 76.05%, respectivamente (Figura 1). Por otra parte, la sobrevida libre de enfermedad a uno, tres y cinco años fue de 79.7, 64.9 y 59%, respectivamente, con una media de 84 meses (IC 95%=69-100) (Figura 2).

Se analizaron factores demográficos, clínicos y patológicos asociados con la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. En el análisis univariado, se asociaron significativamente a una evolución favorable: sexo femenino, ausencia de metástasis al diagnóstico, p53 negativo, baja cuenta mitótica, tamaño tumoral <10 cm y ausencia de recurrencia. En el análisis multivariado, solo la negatividad para p53 conservó su significancia ($p=0.002$) (Cuadro IV). En relación con la sobrevida libre de enfermedad, en el análisis univariado, se asociaron con un mejor pronóstico sexo femenino, ausencia de necrosis tumoral significativa, negatividad para p53, baja cuenta mitótica y tamaño tumoral <5 cm (Cuadro V). En el análisis multivariado, nuevamente la negatividad para p53 fue la única variable que retuvo significancia estadística ($p=0.001$) (Figura 3).

Discusión

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son tumores poco frecuentes, sin embargo, son el sarcoma más común del tracto gastrointestinal, contrario a lo que se

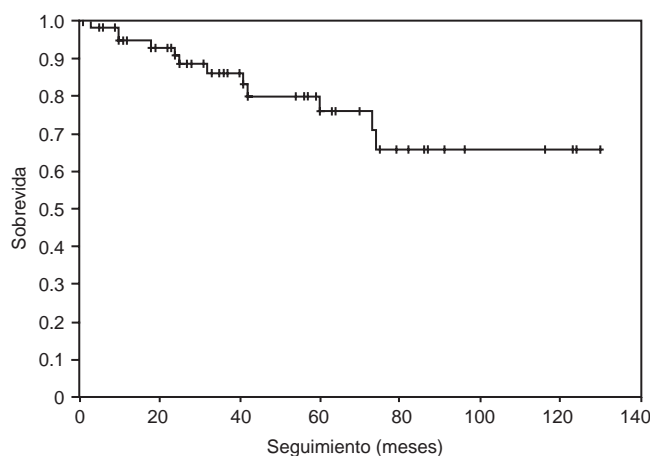


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida global en pacientes con GIST.

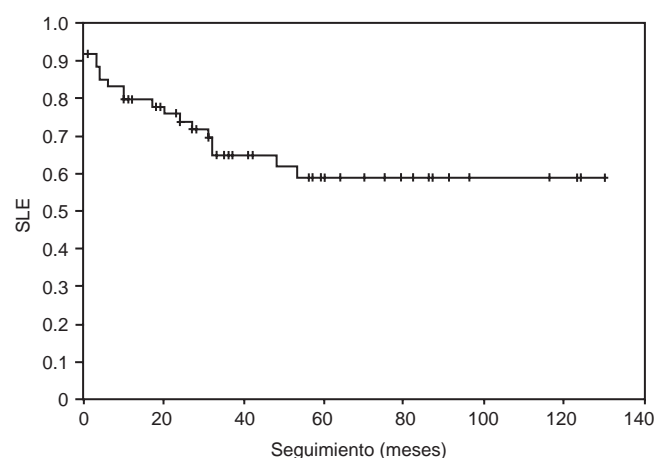


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier que muestra la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con GIST.

Cuadro IV. Análisis de factores clinicopatológicos asociados a sobrevida global en pacientes con tumores estromales

Factor	Media sobrevida (meses)	IC 95%	Univariado <i>p</i>	Multivariado <i>p</i>
Sexo				
Femenino	119	106-136	0.005	0.95
Masculino				
Karnofski				
≥80	100	85-115	0.81	
<80	62	34-90		
Joven				
Sí	84	49-119	0.31	
No	104	89-119		
Anciano				
Sí	94	67-121	0.70	
No	101	86-116		
Peso bajo				
Sí	71	48-93	0.46	
No	103	88-118		
Obesidad				
Sí	119	104-134	0.05	
No	68	57-80		
ASA III-IV				
Sí	115	99-130	0.15	
No	94	77-111		
Anemia				
Sí	111	94-128	0.15	
No	86	66-105		
Hipoalbuminemia				
Sí	94	75-114	0.70	
No	102	84-121		
GIST gástrico				
Sí	105	82-127	0.97	
No	96	80-112		
GIST intestino delgado				
Sí	99	82-116	0.70	
No	100	78-121		
Metástasis al diagnóstico				
Sí	24	4-27	0.002	0.21
No	105	91-119		
Resección completa				
Sí	102	87-117	0.65	
No	64	47-82		
c-kit				
Positivo	106	91-120	0.07	
Negativo	50	1-98		
p53				
Positivo	50	38-62	0.00001	0.002
Negativo	127	120-133		
Necrosis				
Sí	79	53-105	0.05	
No	107	93-121		
> 5 mitosis/50HPF				
Sí	68	45-91	0.004	0.15
No	113	102-125		
> 10 mitosis/50 HPF				
Sí	54	40-67	0.0002	0.06
No	120	109-131		
Tumor >5 cm				
Sí	87	67-107	0.06	
No	113	99-126		
Tumor >10 cm				
Sí	78	54-102	0.01	0.07
No	111	98-124		
Recurrencia				
Sí	60	48-71	0.0004	0.54
No	116	104-128		

Cuadro V. Análisis de factores clinicopatológicos asociados a sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tumores estromales

Factor	Media sobrevida (meses)	IC 95%	Univariado <i>p</i>	Multivariado <i>p</i>
Sexo				
Femenino	113	95-131	0.01	0.28
Masculino	53	40-67		
Karnofski				
≥80	82	66-98	0.42	
<80	69	47-92		
Joven				
Sí	61	24-98	0.19	
No	89	72-105		
Anciano				
Sí	75	39-112	0.94	
No	85	68-101		
Peso bajo				
Sí	47	15-80	0.28	
No	87	71-103		
Obesidad				
Sí	102	81-124	0.07	
No	54	41-67		
ASA III-IV				
Sí	105	82-128	0.08	
No	76	59-94		
Anemia				
Sí	95	75-116	0.20	
No	70	49-90		
Hipoalbuminemia				
Sí	69	47-92	0.16	
No	94	74-113		
GIST gástrico				
Sí	104	83-124	0.10	
No	71	52-90		
GIST intestino delgado				
Sí	75	54-96	0.46	
No	94	74-114		
c-kit				
Positivo	88	72-103	0.16	
Negativo	27	0-78		
p53				
Positivo	16	38-62	0.00001	0.001
Negativo	127	120-133		
Necrosis				
Sí	46	22-70	0.0001	0.56
No	102	87-117		
>5 mitosis/50HPF				
Sí	35	17-54	0.00001	0.20
No	114	103-125		
>10 mitosis/50 HPF				
Sí	20	11-28	0.00001	0.31
No	118	106-129		
Tumor >5 cm				
Sí	67	47-87	0.008	0.70
No	107	91-124		
Tumor >10 cm				
Sí	61	36-85	0.007	0.59
No	97	81-114		

pensaba previamente que correspondía a leiomiomasarcoma. Dichos tumores han recibido mucha atención dado que representan la primera neoplasia sólida para la cual la oncogénesis a nivel molecular ha permitido el desarrollo de la primera terapia blanco molecular exitosa. Posterior a la

demostración de la actividad de ésta en un paciente con enfermedad metastásica,⁸ su eficacia ha sido demostrada en dos estudios multicéntricos: uno europeo (EORTC62005)⁹ y uno norteamericano (S0033).¹⁰ Recientemente se ha demostrado también la eficacia del mesilato de imatinib como tratamiento adyuvante en tumores de alto riesgo en estudios retrospectivos¹¹ y fase III (estudio ACOSOG Z9001).¹²

En el contexto de la existencia de un tratamiento eficaz para tumores de alto riesgo es imperativa la identificación de factores de riesgo. De hecho, en el estudio fase III que demuestra la eficacia de la terapia sistémica como adyuvante, el único criterio de alto riesgo fue un tamaño tumoral mayor de 3 cm.¹³ El presente estudio es el primero, en nuestro conocimiento, en analizar factores pronósticos asociados a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en población mexicana. Existe un estudio de revisión de 275 casos de GIST en tres grandes centros oncológicos del Instituto Mexicano de Seguro Social en México, sin embargo, describe características clinicopatológicas de los tumores pero no analiza factores pronósticos.¹³ En nuestra serie, la mediana de edad de los pacientes fue de 55 años, similar a otras series informadas en la literatura.¹³⁻¹⁶

En la mayor parte de las series, la principal localización del tumor es el estómago, incluyendo el análisis citado en población mexicana, donde se documenta que los GIST gástricos representaron 40% de los casos.¹³ En nuestra serie el sitio más frecuente fue el intestino delgado (46.8%), lo cual duplica la proporción de esta localización en otras series y si bien los GIST gástricos representaron una proporción similar a otras series (42%), su situación en segundo lugar es debida a una sobrerrepresentación de los tumores de intestino delgado y una pequeña proporción en nuestra serie de tumores colorectales; en la citada serie nacional representaron 12%, mientras que en la nuestra 6%.

En cuatro pacientes se diagnosticó un tumor sincrónico con un tumor epitelial del tracto gastrointestinal, asociación ya documentada con una frecuencia incrementada en otras poblaciones,¹⁷ sin embargo, la relación causal no ha sido establecida.

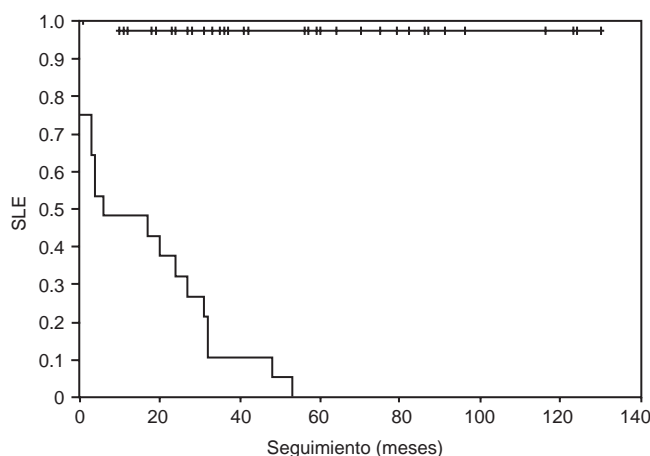


Figura 3. Curva de Kaplan y Meier que demuestra en efecto de p53 en la sobrevida libre de enfermedad.

En relación con los factores pronósticos, es difícil determinar el comportamiento biológico de los GIST; de hecho, todos los tumores, independientemente de sus características, tienen potencial maligno. Se han establecido como factores pronósticos la actividad mitótica, el tamaño tumoral, la localización del tumor y la necrosis dentro de éste, el patrón de crecimiento histológico (fusiforme o epitelioide), patrón de inmunohistoquímica, tinciones para antígenos marcadores de la proliferación celular y ploidía, entre otros.^{5,6,14,15,18} En nuestra serie, en el análisis univariado se identificó el sexo femenino, el bajo índice mitótico y tamaño tumoral menor de 10 cm como marcadores clinicopatológicos de buen pronóstico en relación con la sobrevida global, así como de sobrevida libre de enfermedad, agregándose como factor pronóstico favorable para estas últimas, la ausencia de necrosis significativa en el tumor. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio en el cual el sexo es factor pronóstico, situación cuya causa se desconoce pero que ha sido informada en otras neoplasias, como el cáncer gástrico.¹⁹ De los factores pronósticos, el índice mitótico y el tamaño del tumor han sido los más consistentes y utilizados en los consensos para evaluar el grado de riesgo de dichos tumores.⁵

Recientemente se ha propuesto que la localización del tumor dentro del tracto gastrointestinal predice en forma independiente el pronóstico, siendo los tumores gástricos los de comportamiento biológico más favorable, mientras que los restantes, en particular los del intestino delgado, tienden a ser más agresivos.^{20,21} En nuestra serie no se corroboró este hallazgo, siendo el comportamiento biológico de los GIST independiente de su localización anatómica.

Los marcadores moleculares han sido en general inconsistentes para predecir el comportamiento biológico de los GIST, probablemente, entre otras razones, por la diversidad de técnicas de inmunohistoquímica en los diferentes laboratorios. Por ejemplo, la expresión de Bcl-2 se había documentado como un marcador adverso tanto en GIST como en otras neoplasias, sin embargo, se ha establecido como marcador de buen pronóstico en pacientes con GIST tratados con imatinib,²² quedando por aclarar el mecanismo biológico de este hecho. Otros estudios han documentado la correlación de mutaciones en p53, así como la expresión de marcadores de proliferación celular como PCNA o Ki-67 con el tamaño tumoral y la cuenta mitótica, pero no han establecido a dichos marcadores como predictores independientes de sobrevida,²³⁻²⁶ ya que las series han sido pequeñas e incapaces de demostrar un valor independiente de estos marcadores. Otras investigaciones han señalado que p53 es útil para predecir el comportamiento biológico de los GIST, sin embargo, el estándar de oro para esta predicción continúa siendo el tamaño tumoral y el índice mitótico.²⁷

Se ha propuesto a la expresión de p53 como marcador pronóstico en biopsias por aspiración de tumores GIST, situación interesante ya que el índice mitótico es desconocido en estos casos.²⁸ Con anterioridad se había informado un estudio donde se combinaban dos poblaciones, una mexicana y otra norteamericana, y se sugería que p53 era predictor de sobrevida en GIST;⁶ en dicho análisis, sin embargo, también se determinó el pronóstico en forma

independiente el tamaño tumoral y el índice mitótico, así como el marcador de proliferación celular Ki-67. Hasta nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que demuestra que un marcador biológico (la expresión por inmunohistoquímica de p53) predice en forma independiente el pronóstico de los pacientes con GIST, a un lado del índice mitótico y el tamaño tumoral, los cuales fueron significativos en el análisis univariado pero perdieron su significancia en el análisis multivariado. De hecho, solo un paciente con negatividad para p53 presentó recurrencia del tumor y ninguno, muerte asociada al mismo.

Que un marcador molecular sea mejor predictor que el tamaño tumoral, puede explicarse porque el tamaño tumoral es la expresión potencial de dos escenarios diferentes. Por una parte, un tumor grande puede ser la manifestación de un tumor biológicamente agresivo, con una rápida tasa de proliferación celular, sin embargo, puede tratarse también de un tumor indolente, con mucho tiempo de crecimiento y asintomático, o bien de resistencia del paciente para acudir a un servicio médico, situación frecuente en nuestro medio pero no aplicable a poblaciones de países desarrollados.

En esta era de biología molecular, es de esperar que puedan definirse mejor los factores pronósticos para las diversas neoplasias, tal como empieza a ocurrir en cáncer de mama, donde una "huella" molecular predice el comportamiento biológico del mismo²⁹ y ayuda a tomar decisiones de tratamiento adyuvante.³⁰ Indicadores clínicos, como la localización del tumor, macroscópicos, como el tamaño tumoral, e incluso microscópicos, como el índice mitótico, pueden parecer burdos para explicar el pronóstico de tumores con una intrincada y compleja biología, requiriéndose marcadores más precisos que ayuden al médico y al paciente a tomar mejores decisiones terapéuticas. Los tumores del estroma gastrointestinal pueden ser un buen modelo de investigación en esta línea.

En conclusión, de acuerdo con el presente estudio, la inmunorreactividad para p53 es un factor pronóstico importante en GIST y predice de manera independiente al tamaño tumoral e índice mitótico, la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos con el fin de determinar de manera más exacta el papel de p53 en el pronóstico de estas neoplasias.

Referencias

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- Hirota S, Isosaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
- 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.
- Medina-Franco H, Ramos-de la Medina A, Cortés-González R, Baquera J, Ángeles-Ángeles A, Urist MM, et al. Expression of p53 and proliferation index

- as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10:190-195.
- Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Ki67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 1998;83:490-497.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052-1056.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-1134.
- Rankin C, VonMehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22: Abstract 9005.
- Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Blümming P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high risk gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer* 2007;96:1656-1658.
- DeMatteo RP, Owzer K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, et al. Gleevec decreases cancer recurrence for patients with primary gastrointestinal stromal tumor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25: Abstract 10079.
- Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala-Pompa A. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centres in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:39-45.
- 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;231:51-58.
- Medina-Franco H, Eltoum I, Urist MM, Heslin MJ. Primary gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg* 2000;66:1171-1175.
- Orosz Z, Tornoczky T, Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res* 2005;11:11-21.
- Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:120-129.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002;33:478-483.
- Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortés-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000;7:515-519.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112:605-615.
- Steinert DM, Oyarzo M, Wang X, Choi H, Thall PF, Medeiros LJ, et al. Expression of Bcl-2 in gastrointestinal stromal tumors: correlation with progression-free survival in 81 patients treated with imatinib mesylate. *Cancer* 2006;106:1617-1623.
- Gumurdulu D, Erdogan S, Kayaselcuk F, Seydaoglu G, Parsak CK, Demircan O, et al. Expression of COX-2, PCNA, Ki-67 and p53 in gastrointestinal stromal tumors and its relationship with histopathological parameters. *World J Gastroenterol* 2007;13:426-431.
- Martínez-Consuegra N, Baquera-Heredia J, de León-Bojorge B, Padilla-Rodríguez A, Hidalgo CO. Expression of p53 and Bcl-2 as prognostic markers and for anatomical location in gastrointestinal stromal tumors (GIST). Clinicopathological and immunohistochemical study of 19 cases. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:269-278.
- Hata Y, Ishigami S, Natsugoe S, Nakajo A, Okumura H, Miyazono F, et al. p53 and MIB-1 expression in gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Hepatogastroenterology* 2006;53:613-615.
- Al-Bozom IA. P53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2001;51:519-523.
- Wang Q, Kou YW. Study of the expression of p53 and bcl-2 genes, and the telomerase activity and apoptosis in GIST patients. *World J Gastroenterol* 2007;13:2626-2628.
- Meara RS, Cangarella J, Simsir A, Horton D, Eltoum I, Chhieng DC. Prediction of aggressiveness of gastrointestinal stromal tumors based on immunostaining with bcl-2, Ki-67 and p53. *Cytopathology* 2007;18:283-289.
- Van der Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734.