

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter
Residencia de Oncología Clínica

**SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON TUMOR DEL ESTROMA
GASTROINTESTINAL EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DOCTOR
HERIBERTO PIETER. 2000- 2013.**

Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

ONCOLOGÍA CLÍNICA



UNPHU
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Sustentante:

Dra. Vilma L. Núñez Monción

Asesores:

Dr. Rogelio Prestol Puesán (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva ~~responsabilidad~~ de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2015

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	11
II. Planteamiento del Problema	13
III. Objetivos	14
III.1. General	14
III.2. Específicos	14
IV. Marco Teórico	15
IV.1. Tumor del estroma gastrointestinal	15
IV.1.1. Historia	15
IV.1.2. Definición	16
IV.1.3. Anatomía del tracto digestivo	17
IV.1.4. tumor del estroma gastrointestinal	23
IV.1.4.1. Incidencia Clasificación	23
IV.1.4.2. Epidemiología	23
IV.1.4.3. Etiología	23
IV.1.4.4. Clasificación	25
IV.1.4.5. Manifestaciones clínicas	27
IV.1.4.6. Diagnóstico	27
IV.1.4.6.1. Espectro macroscópico	27
IV.1.4.6.2. Métodos diagnósticos por imágenes	28
IV.1.4.6.3. Espectro histológico	29
IV.1.4.6.4. Espectro inmunohistoquímico	30
IV.1.4.7. Diagnóstico diferencial	31
IV.1.4.8. Evaluación del potencial maligno	32

IV.1.4.9. Factores pronósticos, clínicos y patológicos	33
IV.1.4.10. Tratamiento	36
IV.1.4.10.1. Cirugía	36
IV.1.4.10.2. tratamiento sistémico de primera línea	40
IV.1.4.10.2.1. Mesilato de imatinib	40
IV.1.4.10.3. Tratamiento de segunda línea	42
IV.1.4.10.3.1. Sunitinib	42
IV.1.4.10.4. Tratamiento de tercera línea	43
IV.1.4.10.4.1. Regorafenib	43
IV.1.4.10.5. Otras modalidades de tratamiento	44
IV.1.4.10.6. Tratamiento adyuvante	45
IV.1.4.10.7. Tratamiento neoadyuvante	46
IV.1.4.11. Supervivencia	46
IV.1.4.12. Seguimiento	47
V. Hipótesis	48
VI. Operacionalización de las variables	49
VII. Material y método	51
VII.1. Tipo de estudio	51
VII.2. Demarcación geográfica	51
VII.3. Universo	52
VII.4. Muestra	52
VII.5. Criterios	52
VII.5.1. Criterios de inclusión	52
VII.5.2. Criterios de exclusión	52
VII.6. Instrumento de recolección datos	52
VII.7. Procedimiento	53
VII.8. Plan de análisis	53
VII.9. Análisis	53
VI.10. Consideraciones éticas	54
VIII. Resultados	55

IX. Discusión	75
X. Conclusión	77
XI. Recomendaciones	78
XII. Referencias	79
XIII. Anexos	83
XIII.1. Cronograma	83
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	84
XIII.3. Costos y recursos	85
XIII.4. Evaluación	86

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por permitirme ser parte de este universo, por guiar mis pasos para llegar a alcanzar mis metas.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.

Por albergarme durante estos años y proveerme de una educación de calidad.

Al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter

Por haber sido mi casa de formación y enseñanza, en el cual aprendí y viví experiencias que me ayudaron al propio crecimiento y desenvolvimiento académico y personal, tanto para el hoy como para el futuro.

Al jefe de enseñanza

Dr. Rogelio Prestol, por su calidad humana y transparente conducción; estar siempre a disposición de sus pupilos, guiándonos por el camino del conocimiento y darnos la oportunidad apreciada de integrarlos a condiciones concretas.

A los coordinadores

Dr. Luis Homero Matos y Dr. Alexis Yadir Ramírez, por sus consejos en el momento apropiado y el tiempo dedicado incondicionalmente.

A los profesores

A todos gracias por sus enseñanzas y sabidurías transmitidas, sus sabios y acertados consejos.

A mis compañeros de residencia

Gracias por su comprensión, amor y amistad sincera que tuvieron para conmigo. En especial a la Dra. Angela Granodeoro y el Dr. Miguel Monanci, más que amigos, hermanos.

DEDICATORIA

A mi padre

Hipólito Núñez, por ser un padre abnegado, por creer ciegamente en mis facultades en todo momento, por darme el mejor ejemplo de responsabilidad, honestidad y humildad; por brindarme todo tu amor y amistad cuanto más te necesito, por tener siempre una risa en tus labios, por tus sabios consejos que me animan en los momentos más tristes, por apostar a mí; a ti te dedico este proyecto.

A mi madre

Elsa Monción, por apoyarme en todas mis decisiones, por ser madre ejemplar, modelo de trabajo, respeto, honestidad y solidaridad, por esforzarte todos estos años para darme lo mejor; a ti también te dedico este trabajo.

A mi abuela

Ana del Carmen Monción, una mujer ejemplar, luchadora, honesta, responsable, fuente de inspiración y ejemplo a seguir, gracias por tus consejos y oraciones que elevas diariamente en mi nombre, por el gran amor y admiración que siento por ti. También dedico este trabajo.

A mis hermanos y mi hijo

Cristian y Ricky Núñez Monción y Diego Rodríguez Núñez, por ser combustible que enciende mi deseo de superación cada día; cuando se quiere se puede a pesar de las adversidades.

Antonio Rodríguez

Por tu comprensión, apoyo y excelente disposición de ánimos al acompañarme en este proyecto.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo sobre la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Del total de pacientes vistos en dicha institución, los tumores del estroma gastrointestinal representan el 0.05 por ciento de todos los cánceres, donde la fecha de diagnóstico más frecuente fue en 2012 con 5 casos para un 23.8 por ciento, en \geq 60 años en el 61.9 por ciento de los casos, siendo el sexo femenino más afectado en el 52.4 por ciento, los cuales eran de procedencia urbana en el 66.7 por ciento de los casos. La mayoría de los pacientes tenían un karnofsky de 100 por ciento, para un 47.6 por ciento, donde el estómago fue la localización más frecuente para un 76.2 por ciento; con Los marcadores inmunohistoquímicos V8, CD34 Y CD117 y V8, S100, CD34, CD117 expresados en el 28.6 por ciento de los casos respectivamente. El 38.1 por ciento de los pacientes tenían un estadio II; el 28.6 por ciento de los casos presentaron metástasis, de las el 100.0 por ciento fueron a hígado; siendo la cirugía más adyuvancia la modalidad terapéutica más utilizada en un 52.4 por ciento, cuyo estado de los márgenes de resección fue R0 en un 52.4 por ciento, el tratamiento adyuvante fue a base de Imatinib en el 52.4 por ciento de los casos y de igual manera se utilizó como terapia paliativa en conjunto con la cirugía en un 75.5 por ciento. La supervivencia global fue de un 100.0 por ciento; el tiempo más largo de supervivencia es de 11 años con 2 pacientes para un 23.8 por ciento. El 66.7 por ciento de los casos se encuentran vivos sin enfermedad. El 54.5 por ciento de los pacientes con una supervivencia mayor o igual a 5 años, están vivos, libres de enfermedad.

Palabra clave: Supervivencia global, Tumor del estroma gastrointestinal, Oncología.

ABSTRACT

A descriptive and retrospective study on the overall survival of patients was conducted with gastrointestinal stromal tumor oncology at the Institute Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Of all patients seen at the institution, gastrointestinal stromal tumors accounted for 0.05 percent of all cancer, where the most frequent diagnosis date was in 2012 with 5 cases for 23.8 percent, ≥ 60 years in the 61.9 percent of cases, being the most affected 52.4 percent female, being these urban origin was 66.7 percent of cases. Most patients had a 100 percent Karnofsky to 47.6 percent, where the stomach was the most common location for a 76.2 percent, with immunohistochemical markers V8, CD117, CD4 y V8, S100, CD34, CD117 expressed in 28.6 percent of cases respectively. 38.1 percent of patients had stage II, the 28.6 percent of the cases present metastases, of which 100.0 percent went to liver; still surgery more adyuvant treatment modality more used in a 52.4 percent whose state margins resection was R0 in 52.4 percent, adyuvance treatment was based Imatinib 100.0 percent of cases and equal so it was used as palliative therapy in conjunction whith surgery in 75.5 percent. Overall was 100.0 percent; the longest survival time is 11 years with 2 patients to 23.8 percent. 66.7 percent of the cases are alive. 54.5 percent of flame patients greater than or equal to 5 years survival are alive free of disease.

Keyword: Overall survival, gastrointestinal stromal tumor, oncology.

I. INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal, no obstante constituir menos del 1 por ciento de todas las neoplasias del aparato digestivo; representan el 80 por ciento de los sarcomas gastrointestinales. Son CD117 positivos, fusiformes o epitelioides, primarios del tracto digestivo, mesenterio, y retroperitoneo. ¹

El término GIST se utilizó por vez primera en 1983 por *Mazur y Clark*, quienes lo emplearon para designar unos tumores no epiteliales del tubo digestivo, que carecían de rasgos ultraestructurales de músculo liso y características inmunohistoquímicas de célula de Schwann.

Los marcadores inmunohistopatológicos son esenciales en el diagnóstico, ya que cerca del 95% de los GIST tienen superexpresión de la proteína KIT (CD117), y cerca del 60 al 70% también presentan superexpresión del CD34 y DOG1. La mayoría de los GIST presenta mutaciones en el KIT (cerca del 75-85%) o PDGFR-alfa (cerca del 5-10%). Las mutaciones del KIT comúnmente involucran el exón 11 (57-70%) o el exón 9 (5-18%), mientras las mutaciones del PDGFR-alfa ocurren principalmente en el exón 18 (> 90%). Cuya determinación es imprescindible ya que nos predice la respuesta de los GIST a un inhibidor de tirosin cinasa. ⁴⁴

Se presentan con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima década de la vida, siendo mayor su incidencia en la sexta década, sin ninguna predilección en cuanto al género, su prevalencia en los Estados Unidos es de 15 a 20 casos por millón de habitantes por año. ²

Entre 30 y 50 por ciento de los portadores de un GIST son asintomáticos al momento del diagnóstico, principalmente cuando la neoplasia es de pequeño tamaño. Clínicamente pueden producir dolor abdominal mal definido, saciedad precoz, ictericia, disfagia, fiebre y otros; además, suelen ser causa de sangrado digestivo importante.

El diagnóstico generalmente se puede sospechar cuando existe historia de sangrado gastrointestinal asociado a una lesión tumoral en la pared gastrointestinal, evidenciada por estudios de imágenes. ³

Independientemente de su tamaño, todo GIST tiene potencial maligno. Su pronóstico es en función del tamaño, actividad mitótica y sitio primario. ⁴⁵

El tratamiento de los GIST es quirúrgico y el tipo de operación depende del tamaño y ubicación del tumor, la gastrectomía total para los tumores del tercio superior del estómago y subtotal para los del cuerpo y antro. ⁴

La supervivencia de esta enfermedad tras el tratamiento a los 5 años se sitúa en un 50-60 por ciento, en casos de recurrencia posquirúrgica local o de metástasis al inicio de la enfermedad, la supervivencia es de 12 y 20 meses, respectivamente. A diferencia de los leiomiomas, los GIST son tumores radioquimiorresistentes. ⁴

I.1. Antecedentes

Débora Acin-Gándara, *et al*, realizaron un estudio en el servicio de cirugía general y del aparato digestivo del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España, en el año 2012, donde se diagnosticaron 19 pacientes (14 varones y 5 mujeres) con edad media de 63 años (rango: 30-84). El diagnóstico fue incidental en 8 pacientes (42%). La localización tumoral de los 11 restantes (58%) fue: 6 intestino delgado (55%), 4 gástricos (36%) y 1 rectal (9%). Predominó la anemia y fueron diagnosticados mayoritariamente por tomografía computada (TC) abdominal. Al diagnóstico nueve pacientes se consideraron resecables (82%) y otros 2 (18%) recibieron tratamiento neoadyuvante. Se trataron 3 pacientes con Imatinib posoperatorio (33%), la mediana de supervivencia fue 34 meses (rango: 5-58).⁵

Carlos Alberto Vargas, *et al*, realizaron un estudio en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia, en el año 2008, donde los pacientes tuvieron una edad promedio de 58,4 años, 52 por ciento eran mujeres y 94 por ciento tenían un estado funcional según el índice de Karnofsky ≥ 70 por ciento, al momento del diagnóstico, 54 por ciento de los pacientes presentaban enfermedad limitada potencialmente resecable, y el resto tenía compromiso metastásico, la localización principal del primario fue el estómago (45%), seguido por el intestino delgado (32,3%); el tamaño promedio fue 6,6 cm, y 52 por ciento tenía lesiones con patrón de células fusiformes; la cirugía fue el tratamiento inicial en 25 pacientes (81%), 19 fueron tratados con Imatinib 400 mg al día y la supervivencia global para la toda la población fue de 46 meses (rango 42 a 54,2 meses), la tasa de respuesta global en los pacientes que recibieron el Imatinib fue 50 por ciento, el beneficio clínico 88 por ciento y la mediana de supervivencia libre de progresión para los respondedores fue 10

de 22 meses; la mediana de supervivencia global (SG) para los pacientes que debutaron con enfermedad limitada y metastásica fue de 49 y 31 meses, respectivamente.⁶

Alberto S. *et al*, realizaron un estudio en el Hospital Fernando Fonseca. Lisboa, Portugal, España, en el año 2008, donde se estudiaron 43 pacientes (24 hombres y 19 mujeres), con una edad media de 62,7 años, la mayoría de los GIST encontrados se localizaban en el estómago n = 20 (46,5%), intestino delgado n = 18 (41,9%) y en 5 casos se detectaron como metástasis de un tumor oculto; dieciocho casos fueron asintomáticos; por los criterios de *Fletcher* 19 eran casos de alto riesgo, 7 de riesgo intermedio, 12 de bajo riesgo y 5 de riesgo indeterminado; diez pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y 13 pacientes presentaron metástasis a distancia; la supervivencia fue del 42 por ciento a los 5 años. La aplicación de los criterios de *Fletcher* fue consistente con la evolución.⁷

1.2. Justificación.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), aunque poco frecuentes (variando de 0,1 por ciento de los tumores malignos del colon hasta 13,9 por ciento de los del estómago), son los tumores mesenquimatosos más comunes del tubo digestivo (TD).

Los GIST han pasado en menos de 10 años de ser tumores mal definidos y resistentes a quimioterapia convencional, a convertirse en una entidad biológica e histopatológicamente bien entendida y distinguible de otros sarcomas. Tras la aparición en el tratamiento de los GIST de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares, como el imatinib y el sunitinib en enfermedad avanzada, el imatinib durante 3 años en la enfermedad localizada de alto riesgo ha demostrado el aumento de la supervivencia en estos pacientes. Regorafenib ha conseguido en 2015 la aprobación como tratamiento en la enfermedad avanzada tras demostrar su eficacia en pacientes que han progresado tras imatinib y sunitinib. Estos tratamientos han mejorado sustancialmente la evolución de los pacientes con GIST y, actualmente, es un área de extensa investigación clínica.

En nuestra institución siendo la que más experiencias tiene a nivel nacional, en el manejo y seguimiento del cáncer en sentido general, y debido al gran avance antes

expuesto en el manejo de los GIST, no estamos exentos al beneficio en cuanto a supervivencia y pronóstico que ha aportado el conocimiento y manejo de esta patología a nivel mundial.

Es por lo anterior que el principal propósito de esta investigación es determinar la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, aunque suponen menos de 1% de todos los tumores digestivos. Su incidencia es de 10-20 por millón de habitantes, sin diferencias en género o raza, se localizan principalmente en estómago (60-70%), intestino delgado (20-30%), colon y recto (10%) y esófago (5%); rara vez surgen en el peritoneo, mesenterio y epiplón. Los lugares más característicos de metástasis son el hígado y la cavidad peritoneal.^{1, 2, 3, 4}

Se considera que todo GIST tiene potencial maligno, deben extirparse todas las lesiones de este tipo, aunque se trate de tumores pequeños intramurales del tubo digestivo.⁵

El tratamiento de elección es la cirugía y ello dependerá de la evolución clínica del tumor. La quimioterapia y la radioterapia convencional son muy poco eficaces; la supervivencia tras tratamiento de GIST es del 50-65 por ciento a los 5 años; pero, hay que tener en cuenta, que el tamaño tumoral predice la supervivencia, de tal manera que tumores mayores de 10 cm tienen una supervivencia menor al 20 por ciento a los 5 años.⁸

Asimismo, la supervivencia libre de recidiva se correlaciona con el tamaño tumoral y el índice mitótico. Así, los tumores mayores de 10 cm tienen una tasa de supervivencia del 27 por ciento, mientras que los menores de 5 cm, del 82 por ciento.⁹

En nuestro centro al igual que el resto del mundo el tratamiento de los GIST, (con la nueva era de la terapia blanco molecular) ha tenido un avance exponencial, que definitivamente ha repercutido en el pronóstico y supervivencia de los pacientes con dicho diagnóstico; es por esto que nos hacemos el siguiente planteamiento:

¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000- 2013?

III.OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

III.2. Específicos

Determinar la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. karnofsky.
5. Localización.
6. Marcadores inmunohistoquímico.
7. Estadío.
8. Metástasis.
9. Tratamiento.
10. Supervivencia global.
11. Condición actual.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Tumor del estroma gastrointestinal.

IV.1.1. Historia.

La terminología utilizada para clasificar los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal (TGI) ha sufrido diversas modificaciones durante los últimos 70 años. En 1940, para Scout et al, la mayoría de tumores mesenquimales del TGI se consideraban tumores de músculo liso (leiomiomas y leiomiosarcomas), en función del grado de celularidad y actividad mitótica; y los tumores mesenquimales de aspecto epiteliode se consideraban leiomioblastomas o leiomiosarcomas epitelioides.

La introducción de la microscopía electrónica (ME) en el estudio de tumores, entre finales de 1960 y principios de 1970, reveló que la mayoría de ellos no tenían las características típicas de diferenciación de células de músculo liso. Con la introducción de la inmunohistoquímica (IHQ), a principios de 1980, se corroboró la ausencia de características inmunofenotípicas de diferenciación de músculo liso. El término "tumor del estroma gastrointestinal" se introdujo como término histogenético arbitrario para referirse a un grupo de tumores mesenquimales del TGI que no podían considerarse de origen neurogénico (proteína S-100 negativa) ni de músculo liso (ausencia de miofilamentos en la microscopía electrónica); así pues la designación de GIST se ha utilizado como término para englobar los diferentes tumores mesenquimales, en ausencia de un marcador específico para su diagnóstico.

En 1991, *Traweek et al* describen que CD34, además de expresarse en tumores vasculares, también se expresa en sarcomas epitelioides y en una minoría de leiomiosarcomas. En 1994, *van de Rijn et al* y *Monihan et al* describen la expresión de CD34 en una gran proporción de tumores mesenquimales del TGI.¹¹

En 1995, *Miettinen et al* también describen alta expresión de CD34 en tumores mesenquimales gastrointestinales (GI), que no son ni leiomiomas ni schwannomas. Aunque CD34 se consideró un marcador útil para diferenciar GIST del resto de tumores mesenquimales GI, había un número considerable de estos tumores

negativos para CD34, que resultaba difícil de interpretar si pertenecían al mismo grupo de GIST CD34 positivos.

Posteriormente, se descubrió que los denominados Gist, formaban un grupo de tumores mesenquimales del TGI biológicamente distinto. Quizá el criterio diagnóstico más específico y aplicable fue la determinación inmunohistoquímica de la expresión de c-kit (CD117). El otro grupo minoritario de tumores mesenquimales lo forman los verdaderos leiomiomas y schwannomas del TGI, que muestran criterios histológicos e inmunohistoquímicos bien definidos, principalmente localizados en esófago, colon y recto.

Los GIST de diferentes localizaciones pueden presentar ligeras diferencias histológicas y en el perfil IHQ, por ejemplo en la expresión de actina. Sin embargo, hallazgos recientes IHQ, citogenéticos y moleculares sugieren que los GIST, independientemente de su localización, comparten características fundamentales. El término «tumores de nervio autonómico gastrointestinal» (GANT), equivalente al anteriormente empleado «plexosarcoma», se utilizó en los GIST con características ultraestructurales que recordaban a los plexos autonómicos gastrointestinales y mostraban diferenciación neural. Los GANT se consideran actualmente una variante morfológica de los GIST, dado que presentan las mismas características morfológicas, IHQ y estado mutacional.¹¹

IV.1.2. Definición.

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son las neoplasias estromales más frecuentes en esta localización (2% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal) y presentan diferencias clínico-patológicas con respecto a otros tumores mesenquimales como leiomiomas, leiomiosarcomas y schwannomas. Son tumores constituidos por células fusiformes y/o epitelioides, que de forma característica expresan c-kit (CD117, receptor de stem cell factor) y CD34 (marcador de células intersticiales fibroblásticas dendríticas). Presentan variabilidad en la expresión de actina y marcadores neurales, aunque generalmente son negativos para desmina.¹²

Esta definición excluye tumores de músculo liso, schwannomas y neurofibromas. Las características que presentan estos tumores desde el punto de vista inmunohistoquímico y de microscopía electrónica han permitido demostrar que se originan a partir de células intersticiales de Cajal, con positividad para c-kit (CD117), CD34 y vimentina.

Las células intersticiales de Cajal están situadas en el plexo mientérico, se disponen entre las fibras musculares de la pared intestinal, y constituyen la interfase entre la inervación autonómica de la pared intestinal y la musculatura lisa intestinal, cuya función es regular el peristaltismo intestinal. La identificación en la mayoría de los GIST de mutaciones en uno de los dos genes de receptores tirosinquinasa (c-KIT y PDGFRA) es un elemento clave en la patogénesis de los GIST, a la vez que ha permitido definir esta entidad y distinguirla de otras neoplasias.^{12, 13}

IV.1.3. Anatomía del tracto digestivo.

El aparato digestivo es un largo tubo, con importantes glándulas asociadas, siendo su función la transformación de moléculas complejas de los alimentos en sustancias simples.

El tubo digestivo mide unos once metros de longitud, el cual se extiende desde la boca hasta el ano.

El alimento pasa de la boca y la faringe al esófago y al estómago, donde se mezcla con las secreciones gástricas. La digestión tiene lugar sobre todo en el estómago y el duodeno. El peristaltismo que comienza en la parte central del estómago y se mueve lentamente hacia el píloro, permite la mezcla de la masa alimentara masticada con los jugos gástricos, y ayuda a vaciar el contenido del estómago al duodeno, el cual recibe los orificios de desembocadura de los conductos del páncreas y del hígado.

La absorción de los compuestos químicos sucede sobre todo en el intestino delgado. El intestino grueso se compone del ciego, el cual recibe el íleon terminal; el apéndice vermiforme; el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoideo); el recto y el canal anal. El colon ascendente reabsorbe la mayor parte de agua.

La irrigación del aparato digestivo procede de la arteria aorta abdominal, de la cual nacen tres grandes ramas que se encargan de irrigar el intestino: el tronco celiaco y las arterias mesentéricas superior e inferior.

La vena porta está formada por la unión de las venas mesentérica superior y esplénica, que recoge la sangre de la parte abdominal del tracto digestivo.⁴⁰

- Esófago.

El esófago es un conducto músculo membranoso que se extiende desde la faringe hasta el estómago. De los incisivos al cardias porción donde el esófago se continúa con el estómago hay unos 40 cm. El esófago empieza en el cuello, atraviesa todo el tórax y pasa al abdomen a través del hiato esofágico del diafragma. Habitualmente es una cavidad virtual, (es decir que sus paredes se encuentran unidas y solo se abren cuando pasa el bolo alimenticio).

Más concretamente el esófago es el conducto muscular que forma parte del tubo digestivo, situado entre el extremo inferior de la laringofaringe y el superior del estómago. En el ser humano tiene una longitud que oscila entre los 23 y los 25 cm, y su función principal es el transporte del alimento hacia el estómago. Está formado por varias capas que desde el exterior hacia el interior son: adventicia, muscular (con fibras longitudinales y circulares), submucosa (con tejido conectivo, vasos sanguíneos y glándulas mucosas) y mucosa, que también contiene este tipo de glándulas. El alimento progresa por el esófago hacia el estómago mediante movimientos musculares involuntarios denominados movimientos peristálticos; se originan debido a la capa muscular y están controlados por el bulbo raquídeo. El peristaltismo supone una serie de contracciones y relajaciones del esófago que en forma de ondas se desplazan hacia abajo y propulsan el bolo alimenticio hacia el estómago, proceso que se ve facilitado por el moco secretado por las glándulas mucosa.¹⁰

- Estómago.

Es la parte dilatada del tubo digestivo comprendida entre el esófago y el intestino delgado. La forma del estómago se parece a la letra J, sin embargo la forma y la

posición del estómago puede variar en las distintas personas debido a los movimientos diafragmáticos que acompañan a la respiración. El estómago actúa como depósito y mezclador de alimentos, su función principal es la digestión enzimática. El jugo gástrico va transformando poco a poco la masa de alimento en una mezcla líquida (quimo) que pasa con bastante rapidez al duodeno.

El estómago consta de cuatro partes: Cardias, fondo, cuerpo y porción pilórica. El estómago está cubierto por peritoneo, el cual forma la serosa externa de este órgano. Por debajo se encuentra la capa muscular propia o muscular externa, más gruesa, compuesta por tres túnicas de músculo liso. La capa media es circular y es la única completa, esta va adelgazándose paulatinamente hasta llegar al píloro y actúa como un auténtico esfínter anatómico; la capa externa es longitudinal. Dentro de estas túnicas la muscular externa se encuentra un plexo rico en nervios y ganglios nerviosos vegetativos llamado plexo mientérico de Auerbach (es aquí donde se localizan las células de Cajal). La submucosa se sitúa entre la capa muscular externa y la mucosa. Es un estrato de tejido conjuntivo lleno de colágeno, y representa la capa más fuerte de la pared gástrica. Además posee una generosa red anastomótica de vasos sanguíneos y linfáticos y contiene el plexo de nervios vegetativos de Meissner. La mucosa consta de un epitelio de superficie, lamina propia y la capa muscular de la mucosa; esta marca el límite microscópico del carcinoma gástrico invasivo y no invasivo.⁴¹

Las paredes del estómago vacío están en contacto una con otra. Cuando el alimento entra en el órgano, las paredes se expanden y la cavidad aumenta sin que se produzcan cambios en la presión intragástrica. Estos músculos están inervados por el nervio vago que estimula la contracción de la musculatura gástrica y permite la apertura del esfínter situado entre el estómago y el duodeno, el píloro. Debido a que la sección de estos nervios conduce a una parálisis en sólo unos días, el estómago, al igual que el corazón, se debe considerar como un órgano automático. Se desconoce si el automatismo está determinado en la musculatura o en un mecanismo nervioso intrínseco.

Las fibras nerviosas simpáticas en los nervios espláncnicos tienen efectos opuestos a los del nervio vago e impiden el vaciamiento gástrico. ¹⁰

- Intestino delgado.

Todo el intestino delgado que se extiende desde el píloro hasta el ciego mide de 270 a 290 cm. La longitud del duodeno es de aproximadamente 20 cm, la del yeyuno de 100 a 110 cm y la del íleon de 150 a 160 cm. El yeyuno inicia en el ángulo duodenoeyunal sujeto por un pliegue peritoneal conocido como ligamento de *Treitz*. No hay una línea evidente de demarcación entre el yeyuno e íleon. Sin embargo, en general se considera que el yeyuno comprende los dos quintos proximales del intestino delgado y el íleon, los tres quintos restantes. El yeyuno tiene un perímetro algo mayor, es más grueso que el íleon y se puede reconocer en cirugía examinando los vasos mesentéricos. En el yeyuno, solo una o dos arcadas emiten vasos rectos y largos hacia el borde mesentérico, mientras que el íleon dispone de cuatro o cinco arcadas diferentes con vasos rectos más cortos. La mucosa del intestino delgado se caracteriza por válvulas conniventes, sobre todo en la porción distal del duodeno y en el yeyuno. ^{10, 41}

La pared del intestino delgado se compone de cuatro capas: serosa, muscular propia, submucosa y mucosa. La serosa es la capa más externa del intestino delgado y consta de peritoneo visceral, una capa de células mesoepiteliales planas que rodea el yeyuno e íleon y la cara anterior del duodeno. La capa muscular propia está formada por dos capas de músculo liso una longitudinal externa y fina, y otra, interna y más gruesa. Las células ganglionares del plexo mientérico (Auerbach) se interponen entre las capas musculares y envían fibras nerviosas a las dos capas, preservando así la continuidad eléctrica entre las células del músculo liso. La submucosa está integrada por un estrato de tejido conjuntivo fibroelástico que contiene vasos sanguíneos y nervios. Es el componente más fuerte de la pared intestinal y por consiguiente, debe incluirse en las suturas anatómicas, aquí se encuentra el plexo de Meissner. La mucosa se puede dividir en tres capas: capa muscular de la mucosa, lámina propia y capa epitelial.

Inervación e irrigación vascular y linfática.

El intestino delgado dispone de una generosa irrigación vascular y linfática así como inervación que le llega a través del mesenterio. La perfusión sanguínea del intestino delgado con la excepción de la parte proximal del duodeno que depende de las ramas del tronco celíaco, proviene exclusivamente de la arteria mesentérica superior. El intestino delgado dispone de una circulación colateral abundante proporcionada por las arcadas vasculares del mesenterio. El drenaje venoso corre paralelo a la red arterial y la sangre drena en la vena mesentérica superior, que al unirse con la vena esplénica detrás del cuello del páncreas forma la vena porta. La inervación procede de las divisiones parasimpáticas y simpáticas del sistema nervioso vegetativo que, a su vez, proporciona nervios eferentes para el intestino delgado. Las fibras parasimpáticas derivan del vago y atraviesan el ganglio celíaco para modificar la secreción, motilidad y probablemente todas las fases de la actividad intestinal. Las fibras simpáticas llegan desde tres grupos de nervios espláncnicos y sus células ganglionares suelen hallarse en un plexo alrededor de la base de la arteria mesentérica superior. La red linfática del intestino delgado se descubre con los depósitos principales del tejido linfático, sobre todo en las placas de Peyer de la porción distal del intestino delgado. La linfa de la mucosa es drenada a través de la pared del intestino hasta una serie de ganglios adyacentes al intestino situados en el mesenterio.⁴¹

- Colon y recto.

El colon y el recto se componen de un tubo de diámetro variable con una longitud aproximada de 150 cm. El íleon terminal desemboca en el ciego a través de una invaginación engrosada y areolar, la válvula ileocecal.^{10, 41}

El ciego es un segmento sacular y capaz del colon proximal, con un diámetro medio de 7.5 cm y una longitud de 10 cm. pese a su relativa distensibilidad, la dilatación aguda del ciego hasta un diámetro mayor de 12 cm, ocasiona necrosis isquémica y perforación de la pared intestinal. El apéndice se extiende uno tres cm a partir del ciego por debajo de la válvula ileocecal a modo de un tubo elongado de 8 a 10 cm de longitud que termina en un fondo de saco ciego.

El colon ascendente, de aproximadamente 15 cm de longitud sube por el lado derecho hasta el hígado; como el colon descendente su cara posterior se fija al retroperitoneo, mientras que las caras lateral y anterior son estructuras auténticamente intraperitoneales, la línea blanca de *Toldt* representa la fusión entre el mesenterio y el peritoneo posterior.

Colon transverso, este mide unos 45 cm de longitud. Esta estructura, que cuelga entre las flexuras hepáticas y esplénicas fijas, está totalmente investida de peritoneo visceral. El ligamento nefrocólico afianza la flexura hepática y se sitúa directamente sobre el riñón derecho, duodeno e hilio hepático. El epiplón mayor se une a la cara superior del colon transverso.

Colon descendente queda ventral al riñón izquierdo y baja unos 25 cm desde la flexura. Su diámetro es menor que el colon ascendente, a la altura de la cresta pélvica se observa una transición entre el colon descendente de paredes relativamente finas y fijas, y el colon sigmoideo, más grueso y móvil.

Colon sigmoideo tiene una longitud que varía entre 15 y 50 cm (promedio 38 cm), está dotado de gran movilidad. El sigma es un tubo muscular de pequeño diámetro con un mesenterio largo y suelto que suele formar un bucle en omega dentro de la pelvis.

El recto junto como el colon sigmoideo actúa como almacén fecal. Tiene una longitud de 12 a 15 cm y carece de tenias o apéndices epiploicas.

La arteria mesentérica superior irriga todo el intestino delgado y emite de 12 a 20 ramas yeyunales e ileales para el lado izquierdo y hasta tres ramas colocas principales para el lado derecho. La arteria ileocólica es la más constante de ellas y nutre el íleon terminal, el ciego y el apéndice. La arteria cólica derecha falta en un 2 a un 18 por ciento de la muestra de autopsias, nutre el colon ascendente y la flexura hepática y se comunica con la arteria cólica media, esta última se divide en una rama derecha y otra izquierda que perfunden la porción proximal y distal del colon transverso respectivamente. La arteria mesentérica inferior da la arteria cólica izquierda que se dirige a la porción distal del colon transverso, la flexura esplénica y el colon descendente, de dos a seis ramas sigmoideas establecen arcadas colaterales con la arteria cólica izquierda. La arteria mesentérica superior termina en la arteria rectal superior que se encarga de irrigar el tercio superior del recto; la arteria

rectal media es una rama de la arteria iliaca interna y la arteria rectal inferior es una rama de la arteria pudenda que a su vez representa una división más distal de la arteria iliaca interna.

El drenaje venoso del colon y del recto forma una imagen especular con la perfusión arterial. El drenaje linfático también sigue a la anatomía arterial.⁴¹

IV.1.4. Tumor del estroma gastrointestinal

IV.1.4.1. Incidencia

Los GIST constituyen la neoplasia mesenquimatosa más frecuente del tracto gastrointestinal, aun cuando representan menos del 1 por ciento de los tumores gastrointestinales. La incidencia de los GIST no está del todo bien definida. Se estima que, en los EEUU, se diagnostican anualmente entre 5.000-6.000 casos, lo que supone 10-20 casos nuevos por millones de habitantes, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico y los patólogos tienen presente estos tumores, en reino unido la incidencia es de 10 casos por cada millón de habitantes anualmente.^{19,30}

IV.1.4.2. Epidemiología.

Es el sarcoma más frecuente del tracto gastrointestinal. Supone el 2 por ciento de tumores a este nivel, pero el 80 por ciento de los sarcomas gastrointestinales. La incidencia máxima ocurre típicamente en personas de más de 50 años, con una media de 55-65 años. Son raros en menores de 40 años y excepcionales en niños. Predominan ligeramente en varones; Se localizan con mayor frecuencia en estómago (50-60%), seguidos de intestino delgado (20%), colon y recto (10%), y esófago (<5%). Ocasionalmente se localizan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (5%).¹⁹

IV.1.4.3. Etiología.

En 1998 se propuso que los GIST podrían originarse de las células intersticiales de Cajal (CIC), y diversos autores apoyaron esta teoría.

Las CIC fueron descritas por primera vez en 1893 por Santiago Ramón y Cajal, como un tipo de célula especial que formaba parte de la red de capas del plexo mientérico del TGI. Especuló que estas células podían tener un papel importante en los movimientos del TGI.

Muchos investigadores aplicaron la microscopía electrónica para caracterizar las CIC como células mesenquimales, células de músculo liso o híbridos celulares con ambas características. Algunos autores sugirieron que había diversos tipos de CIC en función de los diferentes niveles y capas del TGI. La microscopía electrónica no aclaraba si las CIC representaban un único tipo de célula con variaciones morfológicas que reflejaban su estado de desarrollo y funcionalidad, o una mezcla de varios tipos celulares entre los que se incluían células que no eran en realidad CIC.

Las CIC son las únicas células fusiformes mesenquimales del TGI que expresan doble positividad para CD34 y c-kit, junto con los mastocitos, de los que se diferencian fácilmente con tinciones de histoquímica (giemsa, azul de toluidina o triptasa). Con la tinción inmunohistoquímica c-kit, se demuestra como las CIC forman una red de células en el plexo mientérico intestinal, y en el borde submucoso de la capa muscular circular y entre las capas musculares circulares y longitudinales. Las CIC se pueden observar en el intestino adulto en relación al plexo mientérico y en el intestino fetal en forma de un extenso cinturón en la capa muscular externa.¹⁸

La alteración en el desarrollo de las CIC se ha relacionado con la enfermedad de Hirschprung y la estenosis pilórica infantil. Estas particularidades hacen que se considere que los GIST se originen a partir de ellas. Además, la variación regional en la distribución de las CIC a lo largo del TGI (más común en estómago e intestino delgado y menos frecuente en esófago y recto) concuerda con la prevalencia anatómica de los GIST. Sin embargo, las localizaciones no gastrointestinales de una pequeña proporción de los GIST (omento, peritoneo y retroperitoneo) ponen de manifiesto que la histogénesis de estos tumores es todavía incierta.

Las CIC integran una parte de la fisiología de las funciones motoras digestivas como células marcapasos, controlando el peristaltismo, la contracción muscular y probablemente como mediadores de neurotransmisión.¹⁸

IV.1.4.4. Clasificación.

Los GIST pueden pertenecer a uno o más de los siguientes subgrupos:

- GIST con mutaciones en el *Kit*. Aproximadamente 80 por ciento de todos los GIST contienen una mutación en el receptor *Kit* de tirosina cinasa que resulta en una activación constitutiva de la proteína. El gen *Kit* mapea a 4q12-13, en la vecindad de genes que codifican el receptor PDGFRA de la tirosina cinasa y el receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (R2FCEV). En el caso de los TEGI, se observaron mutaciones en cinco exones diferentes de *Kit*: exón 11 (67%), exón 9 (10%) y exones 8, 13 y 17 (3%). Normalmente, los GIST son heterocigóticos para una mutación particular, pero la pérdida del alelo restante del *Kit* de tipo silvestre se presenta en aproximadamente 8 a 15 por ciento de tumores y se puede relacionar con un avance maligno. Las variantes de mutación de *Kit* presentan distribuciones anatómicas diferenciadas: exón 8 (intestino delgado), exón 9 (intestino delgado, colon) y exones 11, 13 y 17 (todos los sitios). Los tumores de *Kit* mutante expresan la proteína cinasa C 0 y DOG1, una característica distintiva de tumores mesenquimatosos.¹⁴
- GIST con mutaciones en el *PDGFR-alfa*. Aproximadamente 5 a 8 por ciento hospedan una mutación en el PDGFRA, un elemento homólogo cercano a *Kit* con similares dominios extracelulares y citoplasmáticos. Un GIST con mutaciones en *PDGFRA* puede diferir de un GIST con mutaciones en *Kit* de algunas maneras, incluso una predilección marcada por el estómago, morfología epitelioides, estroma mixoide, pleomorfismo nuclear y expresión variable del CD117. Del mismo modo que un GIST con mutaciones en el *Kit*, los tumores con mutaciones en el *PDGFRA* expresan la proteína cinasa C 0 y DOG1.¹⁵
- GIST de tipo salvaje. Comprenden aproximadamente 12 a 15 por ciento de todos los GIST. En estos tumores se identificaron mutaciones no detectables ya sea en el *Kit* o el PDGFRA, aunque el *Kit* todavía se fosforila. En el caso de estos tumores, no hay una relación particular con una localización anatómica o un desenlace clínico.

- GIST negativo para Kit. En aproximadamente 5 por ciento de los Gist, el resultado del estudio inmunohistoquímico (IHQ) para el CD117 es completamente negativo o dudoso; en estos casos, un estudio IHQ puede carecer de suficiente sensibilidad como para detectar pequeñas cantidades de una cinasa mutante. Aproximadamente 30 por ciento de estos tumores hospedan mutaciones genéticas del *PDGFRA*, mientras que más de la mitad tienen mutaciones en el *Kit*.¹⁶
- Síndromes de GIST. En los adultos, los GIST sindrómicos se relacionaron con la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la tríada de Carney (Gist epitelióide gástrico, paraganglioma extrasuprarrenal y condroma pulmonar).¹⁷
 - Los Gist relacionados con la NF1 tienen propensión a ser multicéntricos dentro del aparato digestivo y exhiben morfología de células fusiformes; no hospedan mutaciones de los genes *Kit* o *PDGFRA*. Los Gist relacionados con la NF1 son normalmente positivos para el antígeno CD117.
 - Los Gist relacionados con la tríada de Carney tienen predominio de morfología epitelióide, tienden a presentarse en el antro, carecen de las mutaciones genéticas convencionales de *Kit* y *PDGFRA*, y tienden a seguir una evolución lenta.
- GIST familiar. Hasta el 2008, se identificaron aproximadamente dos docenas de parientes con mutaciones hereditarias en *Kit* o *PDGFRA*. La penetrancia en estos parientes es alta y los miembros más afectados padecen de uno o más GIST en la edad madura; sin embargo, los tumores siguen un curso benigno en muchos pacientes.
- GIST múltiples. Aunque con poca frecuencia, se han observado Gist múltiples en pacientes de NF1 y mutaciones genéticas en la línea germinal del *Kit*. Asimismo, se observaron tumores esporádicos, sincrónicos y metacrónicos en pacientes sin factores de riesgo identificables en la línea germinal, lo que indica que todavía no se descubrieron otros genes que predisponen a padecer de GIST.
- Mutaciones secundarias adquiridas durante la terapia con imatinib para GIST. Durante el tratamiento con imatinib se puede presentar una enfermedad metastásica con resistencia farmacológica adquirida, habitualmente como

resultado de mutaciones secundarias resistentes al imatinib en los dominios I y II de la tirosina cinasa Kit o PDGFRA.¹⁷

IV.1.4.5. Manifestaciones clínicas.

Uno de los problemas de esta enfermedad es que el diagnóstico suele hacerse en una fase avanzada, ya que al ser un tumor de consistencia blanda, no interrumpe el tránsito intestinal, por lo que no produce síntomas durante la primera fase de la enfermedad. Es frecuente que un GIST se detecte durante una exploración o procedimiento destinado a otro problema de salud o enfermedad. En la mayor parte de los casos la enfermedad se manifiesta cuando las células tumorales ya se han diseminado lo suficiente como para que no sea posible la cirugía con intención curativa.

El síntoma más frecuente es el dolor o las molestias abdominales, leves al inicio, pero que van empeorando a lo largo de meses o años. Es bastante común la aparición de anemia debido a pequeñas pérdidas de sangre continuadas en el tiempo. También lo son la sensación de protuberancias abdominales, el sangrado masivo del tracto digestivo o la oclusión interna de este, en el caso de tumores más voluminosos. En otras ocasiones el paciente puede experimentar vómitos o diarrea, o bien pérdida de peso.²⁰

IV.1.4.6. Diagnóstico.

IV.1.4.6.1. Espectro macroscópico.

Los GIST pueden medir entre 0,3 y 38 cm. de diámetro máximo. La mayoría de lesiones pueden presentar un crecimiento endofítico o exofítico, expansivo (21%), pseudoexpansivo con formación de nódulos satélite (45%) o infiltrativo (34%), entre el tejido adiposo de los mesos o disociando las fibras musculares lisas. Este tipo de crecimiento, en ocasiones sin límites netos, puede ser la causa de una resección incompleta del tumor cuando se practica una enucleación, aunque en general son tumores bien delimitados, no encapsulados, a veces pseudoencapsulados. Por su relación con la pared del tubo digestivo, pueden tener localización submucosa (con o sin ulceración de la mucosa suprayacente), intramural o subserosa.

A la sección, la superficie de corte puede ser de color variable (grisáceo, blanquecino, rojizo o parduzco), dependiendo del grado de hemorragia; y suelen ser sólidos de aspecto carnosos, con áreas de degeneración quística o necrosis, más frecuentes en lesiones de gran tamaño. Suelen ser únicos; si hay más de un Gist, se debe descartar que se trate de un Gist familiar o asociado a otras afecciones concomitantes (neurofibromatosis, tríada de Carney). El aspecto macroscópico más característico es en forma de masa tumoral dependiente de la pared gástrica o intestinal proyectada hacia la cavidad abdominal, aunque otras veces se presenta como masa polipoide intraluminal. Algunos tumores pueden crecer en ambos sentidos en forma de reloj de arena. De forma ocasional, pueden crecer en el omento gastrocólico o gastrohepático, separados de la pared gástrica o intestinal. A veces, son multicéntricos y se presentan en forma de múltiples nódulos intramurales y en el omento.²¹

IV.1.4.6.2. Métodos diagnóstico por imágenes

Radiografía simple de abdomen. Se utiliza en situaciones clínicas de obstrucción intestinal o perforación.

Estudios baritados (transito gastroduodenal, enterocolitis, enema opaco). Estas lesiones aparecen como defectos de repleción de características submucosas. Pueden asociar imágenes de ulceración mucosa.

Ecografía abdominal. La apariencia ecográfica de los GIST varía en función de la presencia o no de necrosis, observándose con mayor frecuencia masas solidas hipoecoicas o heterogéneas.

Tomografía computarizada (TC). Es la mejor prueba de imagen para el diagnóstico, estadificación y valoración de la respuesta tumoral. Permite conocer la localización del tumor, su tamaño, la relación con las estructuras adyacentes, la presencia de tumores múltiples y de metástasis. En la TC, los GIST pequeños aparecen como masas de contornos bien definidos, homogéneos y con crecimiento endoluminal. Los tumores grandes muestran una forma irregular, una densidad heterogénea y un crecimiento endoluminal y extraluminal, y pueden infiltrar órganos vecinos, mostrar metástasis peritoneales y a distancia. Con el crecimiento tumoral

pueden asociarse la hemorragia intratumoral, la necrosis y, con menor frecuencia, la calcificación. Los factores pronósticos más importantes en las TC son el tamaño tumoral superior a 11 cm, la invasión de estructuras próximas y las metástasis hepáticas.

Para el seguimiento posoperatorio de estos pacientes se aconseja realizar un estudio mediante TC abdominopélvica, ya que pueden identificarse metástasis hepáticas, diseminación peritoneal y recidiva local.

Resonancia magnética (RM). Las lesiones son predominantemente hipointensas en T2, según el grado de necrosis que asocien. La sensibilidad para su detección es similar a la de la TC, aunque se prefiere esta última por su rapidez para visualizar en una única exploración el abdomen y la pelvis. Asimismo, el movimiento peristáltico normal por RM, hecho que no afecta a la TC.

Tomografía por emisión de positrones (PET). Se usa para la detección de enfermedad metastásica y para evaluar la respuesta al tratamiento. Esta puede identificarse de forma precoz, a los 8 días de iniciado el tratamiento, y se considera una prueba sensible para la detección de la respuesta clínica temprana al tratamiento con imatinib.³²

IV.1.4.6.3. Espectro histológico.

Los GIST presentan un amplio espectro histológico debido a las distintas morfologías celulares que pueden presentar: células fusiformes (77%), células epitelioides (8%) y mixtos (15%).²²

Los tumores predominantemente fusocelulares están constituidos por células con núcleo fusiforme y escaso, citoplasma pálido y eosinófilo, de aspecto fibrilar. En el 5 por ciento de los casos pueden observarse vacuolas citoplasmáticas yuxtánucleares, sobre todo en los tumores gástricos. Son generalmente hipercelulares y pueden presentar un crecimiento sin patrón definido, fascicular, verticilado, estoriforme o formando empalizadas nucleares (recordando tumores de nervio periférico) con mínimo estroma intercelular.

El grupo de tumores epitelioides está constituido por células con citoplasma amplio, generalmente eosinófilo, incluso de aspecto oncocítico, o claro, con bordes bien definidos. Pueden presentar glucógeno intracitoplasmático de distribución perinuclear.

El espectro histológico incluye variantes con nidos sólidos, patrón cordonal, trabecular, organoide o alveolar, formando grupos celulares de tipo insular (simulando tumores neuroendocrinos), o con vacuolización citoplasmática. Los tumores de tipo mixto muestran transición abrupta entre el componente fusocelular y el epitelioides.

El estroma puede ser mixoide o hialinizado, con hialinización perivascular. La densidad celular y el estroma varían según cada caso. Las características nucleares de los Gist son muy variables, desde una población celular monótona ovalada, fusiforme hasta un pleomorfismo nuclear marcado, aunque no es un hallazgo común.³³

El índice mitótico es muy variable, y oscila entre la ausencia de mitosis y la presencia de más de 150 mitosis en 50 campos microscópicos de gran aumento (CGA). Los GIST localizados en intestino delgado son generalmente fusocelulares, y en esta localización presentan fibras colágenas extracelulares en madeja, llamadas «fibras esquenoides», intensamente eosinófilas, PAS positivas, que aunque fueron interpretadas como un signo de diferenciación neural, parece que carecen de significado histogenético y se asocian a buen pronóstico.²²

IV.1.4.6.4. Espectro inmunohistoquímico.

Uno de los elementos clave de la guía consenso de la National Institutes of Health (NIH) publicada en 2002 fue definir el papel determinante de la inmuno reactividad para c-kit (CD117) en el diagnóstico de los GIST. Así pues, la expresión de c-kit es una de las características que mejor define a este grupo de tumores, aunque no es un marcador celular o tumoral específico.³³

Se observa positividad para c-kit en el 80-100 por ciento de GIST, independientemente de la citomorfología. La ausencia de expresión de c-kit en tumores de músculo liso y neural hace que sea de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST y otros tumores mesenquimales del TGI. El estudio clínico patológico realizado por Miettinen et al sobre GIST primarios de omento, peritoneo y retroperitoneo refuerza la importancia de c-kit para diferenciarlos de localizaciones

poco frecuentes de otros tumores mesenquimales en estas localizaciones, facilitando un correcto diagnóstico y un adecuado seguimiento clínico.

La positividad para c-kit en general es intensa y difusa, de tipo citoplasmático, de membrana o con acentuación paranuclear en la zona de Golgi. Esta variedad de patrones de tinción podría correlacionarse con diferentes tipos de mutación de c-KIT. En la mayoría de casos la tinción alcanza el 90-100% de las células tumorales, y sólo en pocos casos la tinción es focal (en el 5-20% de las células tumorales). Sin embargo, existen casos en los que la tinción es más débil o sólo membranosa, además de tener una distribución más irregular de las células positivas (20-30%). Estos casos pueden ser motivo de confusión y deben ser evaluados de modo riguroso.³³

El patrón de tinción paranuclear (Golgi-like) se ha relacionado con la acumulación de proteína c-kit alterada, en GIST con mutaciones que provocan su activación y fosforilación, que permanece secuestrada en el retículo endoplásmico o compartimento de Golgi, sin completar su maduración y poder dirigirse a la membrana celular. A partir de este hecho, se propuso como posible marcador de mutaciones en c-KIT. En diferentes estudios se ha observado este patrón de tinción tanto en GIST con mutaciones en c-KIT como PDGFRA y salvajes, indicando que este tipo de expresión no es mutuamente excluyente, desde el punto de vista mutacional. Algunos estudios describen asociación estadísticamente significativa con mutaciones en c-KIT, principalmente en el exón 11, pero también en el exón 9.

Es importante que la técnica esté estandarizada, utilizando un anticuerpo y dilución constante, y empleando controles positivos y negativos, tanto externos como internos (fibroblastos y estroma peritumoral). Los mastocitos intratumorales son un buen control interno positivo.²³

IV.1.4.7. Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial de los GIST depende de la morfología que presenten. Los GIST con morfología fusocelular se deben diferenciar principalmente de tumores de músculo liso, fibromatosis o tumor desmoide, schwannoma, tumor miofibroblástico inflamatorio, pólipo fibroide inflamatorio y tumor fibroso solitario. GIST con morfología

epitelioides se deben diferenciar de carcinomas, tumores neuroendocrinos y sarcomas de células claras.²⁴

IV.1.4.8. Evaluación del potencial maligno.

De forma paralela a su histogénesis, la evaluación del potencial maligno de los GIST se ha mantenido como tema de controversia durante décadas hasta la actualidad.

Las primeras sugerencias para clasificarlos se remontan a la era pre-ckit. Varios autores publicaron estudios sobre factores pronóstico y consideraron varios parámetros como la morfología, histología, celularidad, atipia, necrosis, tamaño, número de mitosis e índice proliferativo, para dividir los GIST en grupos de bajo y alto riesgo.

Entre el 10-30 por ciento de estos tumores tienen un comportamiento maligno con capacidad de recidivar y hacer metástasis, principalmente a nivel peritoneal y hepático. Aunque se han descrito criterios histopatológicos para identificar los tumores de mal pronóstico (tamaño tumoral, localización, necrosis e índice mitótico) el único criterio absoluto de malignidad es el crecimiento a distancia. Sin embargo, dos son los parámetros estructurales que se consideran predictivos del comportamiento de estos tumores: el tamaño tumoral y el número de mitosis contadas en secciones histológicas (10 mm²), en 50 campos microscópicos de gran aumento, x400 (mitosis/50 CGA). El recuento de mitosis se debe realizar en las áreas con mayor índice mitótico. La mayoría son regulares y son excepcionales las mitosis atípicas. Se han establecido distintos grupos de riesgo en base a los dos criterios previamente citados, y se han relacionado con diferentes curvas de supervivencia.

La introducción de dianas terapéuticas, como el mesilato de imatinib, ha supuesto un mayor interés por conocer más sobre la biología y comportamiento de los Gist. La estratificación del riesgo de recurrencia es importante para planificar la estrategia terapéutica pos cirugía. El primer esquema aceptado para predecir el riesgo de comportamiento clínico agresivo, basado en estudios previos, fue publicado en 2002 por Fletcher y colaboradores, después de un taller de consenso celebrado en el NIH.

El esquema de evolución de riesgo propuesto, se basa en dos parámetros estructurales bien reconocidos, el tamaño tumoral y el número de mitosis en 50 CGA; de esta forma se establecen los diferentes grupos de riesgo: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

La aplicación de este esquema de riesgo a un grupo de 288 pacientes que nunca recibieron mesitalo de imatinib mostró que el 50 por ciento de los que tenían un riesgo alto fallecía a los 2,5 años después del diagnóstico, el 68% de ellos a causa del tumor; el 50% de los casos con un tumor diseminado moría en 1,5 años (el 69% a causa del tumor). El resto de los grupos de riesgo tuvo una supervivencia semejante a la esperada en la población sana.^{22, 24}

IV.1.4.9. Factores pronósticos, clínicos y patológicos

Se pueden definir claramente cuatro tipos de factores pronósticos importantes, como son:

A. Presencia de metástasis. La presencia de metástasis peritoneales y hepática al momento del diagnóstico es un factor pronóstico adverso asociado con una breve sobrevida.

B. Tamaño tumoral, ubicación del tumor primario y actividad mitótica. Según el tamaño tumoral y el conteo mitótico pueden definirse grupos de distintos riesgos. Características de riesgo de malignidad según tamaño tumoral y conteo mitótico (por histología).

Categoría de riesgo	Tamaño tumoral (cm)	Conteo mitótico (mitosis por campo)
Muy bajo riesgo	<2	<5
Bajo riesgo	2-5	<5
Riesgo intermedio	<5	6-10
Alto riesgo	5-10	<5
	>5	<5
	>10	Cualquier conteo

La ubicación del tumor primario parece ser un factor de riesgo independiente del tamaño tumoral y del conteo mitótico, por ejemplo, el tumor del intestino delgado tiene peor pronóstico, así puede evaluarse cada tumor de manera específica en cada sitio. Según esto se han identificado 3 categorías: tumor benigno, maligno y de comportamiento incierto o bajo potencial maligno.

Criterios histológicos de malignidad en GIST

Categoría	Criterio
GIST benigno	Tumor intestinal \leq 2 cm y no más de 5 mitosis
	Tumor gástrico de \leq 5 cm y no más de 5 mitosis
Malignidad intermedia	Tumor intestinal $>$ 2 cm pero \leq 5 cm y no más de 5 mitosis
	Tumor gástrico $>$ 5 cm pero \leq 10 cm y no más de 5 mitosis
GIST maligno	Tumor intestinal $>$ 5 cm o más de 5 mitosis
	Tumor gástrico $>$ 10 cm o más de 5 mitosis.

C. Tipo epiteloides, el patrón celular es positivo en 1/3 de los tumores gástricos pero tiene mayor potencial maligno si se ubica en intestino. La baja celularidad se considera un factor pronóstico favorable.

D. Invasión de la mucosa. Es raro de ver en GIST; pero, se le considera un factor pronóstico adverso. Debe diferenciarse de la ulceración por compromiso isquémico que puede verse en los fenotipos benignos y malignos y no constituye un factor pronóstico.¹³

Sistema de estadiage GIST TNM. (7ma ed. 2010).

Tumor primario (T)

Tx Tumor primario no puede ser evaluado.

- T0 No evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor de 2cm o menos.
- T2 Tumor de más de 2 cm no más de 5 cm.
- T3 Tumor de más de 5 cm pero no más de 10cm.
- T4 Tumor de más de 10 cm en su máxima dimensión.

Ganglios linfáticos

regionales (N)

- N0 Nometástasis a ganglio linfáticos regionales.
- N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M)

- M0 No metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.

Grado histológico (G)

- GX Grado no puede ser valorado.
- G1 Bajo grado, índice mitótico \leq 5/50 HPF.
- G2 Alto grado, índice mitótico \geq 5/50 HPF.

Estadio anatómico y grupo pronostico GIST gástrico.

Grupo	T	N	M	mitosis
IA	T1o	N0	M0	Baja
	T2			
IB	T3	N0	M0	Baja
II	T1	N0	M0	Alto
	T2	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Bajo

IIIA	T3	N0	M0	Alto
IIIB	T4	N0	M0	Alto
IV	Cualq	N1	M0	Cualquiera
	T	Cualq.	M1	Cualquiera
	Cualq.	N		
	T			

Estadio anatómico y grupo pronóstico GIST intestino delgado.

Grupo	T	N	M	Índice mitótico
IA	T1 o T2	N0	M0	Bajo
II	T3	N0	M0	Bajo
IIIA	T1	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Bajo
IIIB	T2	N0	M0	Alto
	T3	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Alto
IV	Cualq.T	N1	M0	Cualq.
	Cualq.T	Cualq.N	M1	Cualq.

IV.1.4.10. Tratamiento.

La conducta óptima a seguir ha sido un campo de intensa actividad durante los últimos años. La mayoría de los expertos veían la necesidad de intercambiar experiencias y conocimientos actuales y de revisar la situación actual en el campo de los GIST, con el objetivo de definir unas directrices para la práctica clínica. En este sentido, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) estableció en el 2003 una expansión y actualización de su guía para el tratamiento óptimo de los pacientes con GIST.³³

IV.1.4.10.1. Cirugía

Los tumores GIST poseen una serie de características que facilitan su tratamiento

quirúrgico. Son tumores que desarrollan metástasis a nivel hepático y peritoneal, pero raramente a nivel linfático, lo que hace innecesaria la linfadenectomía; poseen un crecimiento exofítico extraluminal, lo que los hace fácilmente localizables; poseen un crecimiento expansivo, no infiltrativo, que limita la resección a efectuar. Sin embargo, son tumores frágiles y muy vascularizados, por lo que su manejo debe evitar la ruptura transoperatoria del tumor, lo cual se asocia con un mal pronóstico. Con frecuencia, se requiere de la resección segmentaria en cuña del órgano subyacente, debido a que los GIST protruyen, desde el tejido de origen desplazando las estructuras vecinas.^{34, 35}

El objetivo principal de la cirugía del GIST primario localizado es el de su resección, pues esta, cuando es completa, es el factor pronóstico más importante, con tasas de supervivencia de 40-55 por ciento a 5 años.

En la mayoría de las ocasiones estas resecciones pueden efectuarse mediante resecciones muy limitadas de carácter segmentario o en cuña del foco tumoral (>65 %), mientras que en otras ocasiones el cirujano se ve obligado a efectuar resecciones anatómicas más extensas, e incluso, resección de órganos adyacentes en bloque. Se ha demostrado que la extensión o agresividad quirúrgica no se relaciona con la supervivencia de los enfermos.

La resección de los GIST debe ser no destructiva, esto es, por preservar la pseudocapsula y no romper el tumor. La preservación de la pseudocapsula es clave para evitar dejar focos tumorales. De hecho, su rotura equivaldrá a una resección R2, de ahí que no se recomiende la enucleación simple.³⁵

Localización anatómica tumoral y técnica quirúrgica

- Esófago

Es una localización muy infrecuente, habiéndose descrito sólo 50 casos desde 1999 en la US National Cancer Data base. Más aun, los GIST esofágicos suponen sólo el 1 por ciento de los 1.458 Gist de la base de datos del Surveillance Epidemiology and end results.

Los GIST esofágicos se confunden fácilmente con los leiomiomas; no existe una capa serosa que los cubra, de modo que el riesgo de rotura es extremadamente alto; y la resección esofágica es una técnica que comporta alta morbilidad. Estos hechos,

unidos a la rareza de este tumor, complican enormemente su tratamiento quirúrgico.

En un estudio sobre 7 pacientes argumenta a favor de la enucleación videotoracoscópica en tumores bien delimitados, de carácter benigno y <5 cm, mientras que en tumores > 5 cm se recomienda la esofagectomía como técnica de elección.³⁵

- Estómago

Es la localización más frecuente con la que más experiencia se posee, disponiéndose de abundantes datos clínicos, patológicos y pronósticos. En general la técnica quirúrgica empleada mayoritariamente es la resección en cuña. Así, en una serie de 140 pacientes, el 68 por ciento fue tratado mediante resección en cuña, el 28 por ciento mediante gastrectomía parciales y sólo un 4 por ciento precisó de una gastrectomía total. La mayoría de las series quirúrgicas no encuentran diferencias en términos de supervivencia a largo plazo entre las gastrectomías y las resecciones en cuña. Con frecuencia se encuentran tumores gástricos de gran tamaño íntimamente adheridos a estructuras vecinas, obligando a efectuar resecciones en bloque, se ha planteado la posibilidad de un tratamiento neoadyuvante que reduzca el tamaño tumoral y con ello la extensión de la cirugía.³⁵

- Duodeno

Supone el 4,5 por ciento de todos los GIST y suelen localizarse en la segunda porción duodenal. Se describen tres técnicas quirúrgicas básicas: la excisión local en cuña con cierre duodenal primario; la resección duodenal segmentaria más duodenoyeyunostomía; y la duodenopancreatectomía cefálica (DPC). La elección de técnicas dependerá de su valor oncológico, el tamaño tumoral y la distancia a la que se encuentre el tumor de la ampolla de váter, así como de su relación con la cara pancreática duodenal. Por lo general y en tumores de muy pequeño tamaño (<1cm) y a más de 2 cm de la ampolla, es posible emplear una excisión en cuña, mientras que los tumores grandes (>3cm) localizados en la 3^a-4^a porción duodenal se trataran mediante resección segmentaria. La DPC quedaría reservada para tumores periampulares o de tamaño > 3cm localizados en la 1^a-2^a porción duodenal en donde sea imposible la técnica segmentaria.³⁵

- Intestino delgado

Es la segunda localización por orden de frecuencia. La técnica de elección es la resección segmentaria más anastomosis terminal sin linfadenectomía.

En localizaciones especiales como en el ángulo de Treitz, es preferible la resección seguida de duodenoyeyunostomía. En una alta proporción estos tumores suelen invadir órganos vecinos adyacentes, lo que obliga a resecciones extensas. Más aun y dado su crecimiento exofítico con afectación de la serosa, existe un alto potencial de diseminación tumoral peritoneal. Esto explica las altas tasas de metástasis peritoneales que estos enfermos desarrollan a medio plazo de hecho, se considera a estos tumores como de mal pronósticos con una tasa de mortalidad relacionada con el tumor del 39 por ciento.³⁵

- Colon

Muy infrecuentes (< 5% del total), la técnica de elección es la colectomía segmentaria sin linfadenectomía. Estos tumores poseen una extraordinaria malignidad, calculándose que hasta el 70 por ciento de estos GIST son malignos, una reciente publicación del Memorial Sloan Kettering Cancer Center calcula para estos tumores una tasa de supervivencia libre de enfermedad de solo el 20 por ciento a 6 años.³⁵

- Recto

Es la tercera localización en orden de frecuencia. Debido a su localización, se asocian a una elevada tasa de resecciones incompletas (R1), que alcanzan en algunas series, como la del MSKCC, hasta el 38 por ciento de los casos. La técnica de elección dependerá del tamaño tumoral y su localización. La técnica más habitual es la resección anterior sin excisión del mesorecto al no existir afectación ganglionar, lo que solo facilita la técnica si no que evita un potencial daño al sistema nervioso autónomo de la región. En tumores pequeños de < 3 cm con escaso crecimiento extrarectal se puede optar por la excisión transanal, mientras que si el tumor es grande (>5 cm) y posee un importante componente extraluminal anterior o posterior se recomienda abordaje trans-sacro de Kraske o el transvaginal. En tumores de

mayor tamaño y localización distal, la amputación abdominoperineal de Miles es la técnica de elección.

En un intento de hacer técnicamente resecable un tumor, efectuar una cirugía menos agresiva con menor morbimortalidad, especialmente con el ánimo de preservar esfínteres, se ha explorado el potencial papel de la neoadyuvancia con imatinib previa a cirugía. La serie de Haller que comunica la experiencia con 10 Gist rectales, de los que 6 eran localmente avanzados y 4 rectales bajos. En todos los casos se consiguió una resección R0, no siendo preciso el empleo de colostomía en ningún caso. La mayoría de los autores reseñan que la neoadyuvancia incrementa la resecabilidad tumoral y la posibilidad de preservación de órganos, gracias a una disminución del tamaño tumoral.³⁵

IV.1.4.10.2. Tratamiento sistémico de primera línea

IV.1.4.10.2.1. Mesilato de imatinib.

El único tratamiento curativo del GIST localizado y resecable es quirúrgico. Sin embargo, frecuentemente la cirugía no asegura la curación. Los pacientes con resección quirúrgica completa, pero alto riesgo de recurrencia, son candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante.

El tratamiento del GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico. Las opciones de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes cambiaron de un modo definitivo desde que se introdujo el uso de inhibidores de tirosincinasas, como el mesilato de imatinib. Bajo dicho tratamiento, la mediana de supervivencia es de 58 meses y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos que no recibieron el imatinib.³⁶

Los GIST son tumores potencialmente agresivos que no responden a las terapias convencionales como radioterapia o quimioterapia, se necesita inmunoterapia basada en un anticuerpo específico capaz de neutralizar la activación constitutiva de la mutación c-KIT, y una terapia genética para prevenir la transcripción del gen c-KIT de forma selectiva en las células tumorales.

Las mutaciones activadoras en el gen c-KIT son potencialmente dianas terapéuticas para los GIST. La posibilidad de un tratamiento diana específico basado en la patogenia molecular de los GIST es de gran importancia para diferenciarlos de

otros tumores mesenquimales con vías moleculares diferentes y para poder evaluar la respuesta de estos tumores a las terapias convencionales.²⁵

El mesilato de imatinib es un derivado 2-fenilaminopirimida administrado por vía oral, que actúa como inhibidor competitivo del dominio que liga ATP de kit, PDGFRA y otras tirosina quinasa de la tirosina quinasa evitando su fosforilación y la activación de la cascada de señales intracelulares.¹³

En 1996, Druker describió la inhibición selectiva de la actividad tirosinquinasa ABL y su eficacia en pacientes con leucemia mieloide crónica por STI-571 (mesilato de imatinib, Glivec®), un derivado de la 2-fenilpirimidina. En 1998 se comprobó que los TEGI presentaban mutaciones en el protooncogén c-KIT de tipo activador, con ganancia de función de la actividad tirosinquinasa de c-kit, que sugería que esa activación desempeñaba un papel crítico en la patogenia de los TEGI. Al observarse que el STI-571 inhibía también las tirosinquinasa c-kit y PDGFRA, se realizaron experimentos in vitro que demostraron la inhibición de c-kit, con interrupción del crecimiento y la entrada en apoptosis de células de los Gist con mutaciones en c-KIT. La aplicación clínica de este concepto de terapia dirigida contra una alteración genética concreta confirmó la validez del planteamiento y abrió nuevas perspectivas para los pacientes con GIST avanzado.

Mesilato de imatinib ha mostrado ser un agente eficaz en el tratamiento de tumores irresecables o metastáticos, con un índice de respuesta sobre el 50 por ciento y de control de la enfermedad entre el 75-84 por ciento. Se asocia a supervivencia libre de progresión a los 2 años de entre el 44-52 por ciento y supervivencia global a los 2 años de entre 69-76 por ciento. Estos valores muestran un aumento claramente significativo de la supervivencia con respecto a los tratamientos previos con quimioterapia convencional.²⁵

En el año 2003 se observó que la respuesta al fármaco podía estar determinada por el tipo de mutación del tumor. Mutaciones en el exón 11 (yuxtamembrana) se asocian a un buen índice de respuesta a mesilato de imatinib, del 80 por ciento, con un aumento del tiempo libre de progresión y de la supervivencia global. Mutaciones en el exón 9 (extracelular) se asocian a un menor índice de respuesta a mesilato de imatinib, en torno al 40 por ciento.²⁵

Mecanismo de acción de mesilato de imatinib: en condiciones normales la

molécula de ATP se une a los sitios activos de c-kit o PDGFRA, donde cede un fosfato, y se produce la autoactivación, fosforilación de substratos e inicio de la vía de señalización intracelular. Mesilato de imatinib es un inhibidor competitivo, que se une a los mismos sitios que ATP, evitando la fosforilación y la activación de la vía de señalización celular, y por tanto inhibiendo la señalización de ckit y PDGFRA.

La ausencia de mutación de c-KIT, casos salvajes, y la presencia de mutación p.D842V en el exón 18 de PDGFR se asocian a una peor evolución, con índice de respuesta a mesilato de imatinib inferior al 10 por ciento.

La duración media de respuesta a mesilato de imatinib es de 27 meses, con una supervivencia global de 58 meses.

En resumen, el 20 por ciento de los pacientes presentan resistencia primaria a mesilato de imatinib. La resistencia primaria es más común en Gist con mutación en exón 9 de c-KIT, exón 18 de PDGFRA o salvaje.

En el resto de pacientes, pueden aparecer resistencias secundarias, especialmente a partir del segundo año. La resistencia secundaria se asocia con frecuencia al desarrollo de mutaciones adquiridas, que con frecuencia aparecen en Gist con mutación pre-imatinib en el exón 11. En general, surge una nueva mutación en c-KIT o PDGFRA, que se añade a la previa, y suele afectar el sitio de unión de adenosintrifosfato (ATP) o a otros puntos del dominio tirosinquinasa. En otras ocasiones hay amplificación genómica de c-KIT y una expresión aumentada de la proteína, sin que aparezcan nuevas mutaciones. Puede haber una modulación de la diana, con la activación de un receptor tirosinquinasa alternativo, que suele acompañarse de la pérdida de expresión de la oncoproteína c-kit. Finalmente, se ha descrito una resistencia funcional, con activación de c-kit o PDGFRA, en ausencia de nuevas mutaciones. Este es uno de los motivos que justificaron la necesidad de incorporar otros fármacos alternativos para el tratamiento de los GIST.²⁵

IV.1.4.10.3. Tratamiento de segunda línea

IV.1.4.10.3.1. Sunitinib

El Sunitinib es un inhibidor multiselectivo de los receptores tirosinquinasa: c-kit, PDGFRA, VEGFR. Es el tratamiento de segunda línea de los GIST. En un ensayo fase III demostró un beneficio con respecto a placebo, en la supervivencia

libre de progresión (6.3 meses vs. 1.5 meses). Lo más destacable es el beneficio en la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con sunitinib que presentaban mutación en el exón 9 (19,4 meses) ó los pacientes salvajes (20,9 meses), con respecto a los pacientes con mutación en el exón 11 (5.1 meses).²⁶

El estudio molecular nos ayudará a clasificar los GIST según la mutación que presente en los diferentes exones conocidos. Esta clasificación nos tendría que ayudar a administrar el tratamiento correcto a los pacientes, dirigiendo la primera línea de tratamiento a aquel fármaco que tenga mayores garantías de ser efectivo.

Este punto aportará 2 beneficios importantes:

1. No tener que esperar a la progresión de la enfermedad tras mesilato de imatinib en pacientes con mutaciones resistentes al fármaco.
2. Proporcionar un ahorro económico al reducir el gasto asistencial de una progresión precoz de la enfermedad.²⁶

Aunque el ensayo clínico evaluó un régimen de sunitinib dado 50 mg al día durante 4 semanas, con un 2 semanas de descanso, un régimen continuo con una dosis diaria de 37,5 mg/ día.

IV.1.4.10.4. Tratamiento de tercera línea

IV.1.4.10.4.1. Regorafenib

El regorafenib, otro ITC con actividad en KIT y PDGFRA, así como VEGFR1, 2 y 3, y por lo tanto con propiedades antiangiogénicas, es la terapia de tercera línea estándar para pacientes con GIST avanzado. De hecho, se ha demostrado ser eficaz como tratamiento de tercera línea en pacientes que fallan tanto al imatinib como al sunitinib, proporcionando una ventaja mediana de 4 meses de supervivencia libre de progresión sobre el placebo en un ensayo clínico aleatorizado. Su perfil de tolerabilidad está cerca de sunitinib, con el síndrome mano-pie, hipertensión, fatiga y diarrea como efectos secundarios principales.

Una observación hecha en este ensayo fue la persistencia de alguna actividad cuando la terapia se realizó en más allá de progresión. En otras palabras, un subconjunto de pacientes, aunque selecciona arbitrariamente por los investigadores por motivos clínicos, continuó con la terapia más allá de su primera progresión, la consecución de un segundo intervalo libre de progresión que se aproximaba a la

anterior. Esto sugeriría que un subconjunto de pacientes que evolucionan tiene una enfermedad que podrían ser ralentizado por la continuación de la ITC a pesar de la progresión. Esta observación probablemente se aplica a todos ITC, al menos en pacientes seleccionados, y vale la pena probar de forma prospectiva mediante el desarrollo de criterios para señalar a aquellos pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse. En general, esta es paralela a la sensación clínico que detener cualquier tipo de ITC puede acelerar la progresión del tumor, incluso cuando se ha establecido la resistencia a que ITC. De hecho, una crítica que se hizo a los ensayos controlados con placebo sobre nuevas ITC en GIST es la falta de inhibición de la tirosina quinasa en el grupo control, posiblemente empeorando sus resultados en comparación con lo que podría pasar por la continuación de la ITC ya en uso o con un ITC utilizado anteriormente.

De hecho, en los casos anecdóticos y también en un pequeño ensayo clínico aleatorizado, se demostró que rechallenging un paciente GIST progresando con ITC utilizados en una etapa anterior puede ser beneficioso, al menos temporalmente.³⁷

IV.1.4.10.5. Otras modalidades de tratamiento

- Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor de tirosina cinasa (ITC) que actúa sobre la vía raf-cinasa y muestra actividad adicional en los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial. En un estudio en fase II efectuado en 23 pacientes resistente a imatinib y sunitinib, tres individuos mostraron respuesta parcial y 15 lograron enfermedad estable.

- Vatalanib

Es otro ITK con actividad contra VEGFR, PDGFR-B, Fit-4 y c-fms. En un estudio en fase II con pacientes resistentes al imatinib, se administró a dosis de 1 250 mg/día vía oral y mostro respuesta parcial en 13 por ciento y enfermedad estable en 53 por ciento.

- Nilotinib

El nilotinib es un análogo del imatinib, 10 veces más potente contra BCR-ABL no

mutado. En un estudio en fase I, a dosis de 400 mg dos veces al día, solo o en combinación con imatinib (400 mg), se observó una respuesta parcial tanto solo como en combinación.

- Masitinib

El masitinib es un ITC con actividad contra c-kit, PDGFR y FGFR-3. En un estudio en fase II, a dosis de 7.5 mg/kg diario, en el que se incluyó a 21 pacientes con GIST, se registró 48 por ciento de respuesta parcial y 33 por ciento de enfermedad estable.

Otros agentes terapéuticos son el everolimus y el IPI-504. El primero es un inhibidor del mTOR que se ha empleado en estudios en fases I y II en individuos refractarios al imatinib y otros con progresión a imatinib y sunitinib. El everolimus se ha utilizado a dosis de 2.5 mg/ día, se ha comparado con imatinib (600 mg/día) y ha logrado una supervivencia libre de progresión del 17 por ciento y 37 por ciento respectivamente. El IPI-504 es un inhibidor HSP-90, que en un estudio de fase I, a dosis de 90 a 50 mg/m² dos veces por semana, en 36 pacientes con GIST avanzado, mostró respuesta parcial en 12 y enfermedad estable en 24.³⁸

IV.14.10.6. Tratamiento adyuvante.

Tanto las conclusiones del panel de expertos reunidos en Lugano (Suiza) en 2004 como las guías elaboradas por la NCCN consideran que la administración de mesilato de imatinib con intención adyuvante de la cirugía no es un tratamiento con eficacia demostrada. El objetivo primario de estos estudios debe ser demostrar una mejora en la supervivencia global, no en la supervivencia libre de progresión (SLP). Datos obtenidos a partir de diferentes ensayos clínicos establecen como consenso administrar mesilato de imatinib adyuvante durante 3 años a pacientes con GIST de alto riesgo.

No se recomienda en pacientes con GIST de bajo riesgo. No hay datos suficientes que justifiquen el tratamiento adyuvante en pacientes de riesgo intermedio. Hay controversia en el caso de pacientes con GIST de localización no gástrica que presentan entre 5-10 mitosis.²⁸

IV.1.4.10.7. Tratamiento neoadyuvante.

Un tratamiento administrado antes de la resección del tumor primario pretende proporcionar un beneficio a los pacientes con un tumor no extirpable inicialmente, debido a su gran tamaño, localización específica que ocasione importante pérdida funcional o un alto riesgo de recidiva.

La dosis convencional de 400 mg/día se estableció en base a dos ensayos clínicos randomizados Fase III en pacientes con GIST metastáticos c-Kit positivos (EORTC-ISG-AGITG y NASG-S0033), que comparaba 400 vs. 800 mg/día, sin encontrar diferencias en la supervivencia global (SG), y con perfiles de toxicidad aceptables para dosis de 400 mg/día. En meta-análisis que incluyen datos de ambos estudios de Fase III muestran que los genotipos en GIST representan un factor pronóstico independiente del SLR y SG. De hecho, pacientes con mutación en el exón 11 de c-KIT tienen mejor SLR y SG que los GIST con mutación en el exón 9 o salvajes. Este meta-análisis también confirmó que GIST con mutación en el exón 9 era un factor predictivo dosis-dependiente, que consigue mayor SLR si se trata con dosis de Imatinib de 400 mg/ 2 veces día.

La toxicidad de Imatinib a dosis de 400 mg/día es baja o moderada. Los efectos adversos más frecuentes son edema (70%), especialmente periorbitario, náuseas (50%), diarrea (45%), mialgia (40%), fatiga (35%), dermatitis o eritema (30%), dolor de cabeza (25%) y dolor abdominal (25%). Sólo el 20 por ciento presenta efectos adversos graves. Pacientes con GIST avanzado que progresan a pesar del tratamiento con Imatinib a 800 mg/día, pueden tratarse con Sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas, cada 6 semanas o 37,5 mg/día sin interrupción. Pacientes con mutación del exón 9 y salvajes también podrían beneficiarse del tratamiento con Sunitinib.³⁶

IV.2.10. Supervivencia.

En comparación con otros sarcomas intrabdominales, la supervivencia de los pacientes de GIST después de la cirugía sola es favorable. En un estudio retrospectivo que incluyó a 200 pacientes tratados antes del uso de ITC, la tasa de supervivencia específica para la enfermedad de los pacientes con GIST primario

sometidos a una resección completa de la enfermedad macroscópica (N = 80) fue de 54 por ciento, con la supervivencia pronosticada por el tamaño del tumor; la supervivencia general específica para la enfermedad a los 5 años fue de 35 por ciento. Otros estudios, también anteriores al uso de ITC notificaron tasas de supervivencia a 5 años de 40 a 63 por ciento para pacientes sometidos a una resección completa del GIST.^{28, 30}

En un estudio retrospectivo de 200 pacientes, donde 7 por ciento de ellos sufrieron una recaída local aislada y 47 por ciento tenían metástasis. Habitualmente, el sitio de recaída de un Gist es intrabdominal, compromete el peritoneo o el hígado; las recidivas locales auténticas son poco comunes y, normalmente, hay una recidiva intraperitoneal generalizada que no se puede detectar mediante técnicas de imagenología. La mediana de supervivencia específica para la enfermedad de pacientes con GIST metastásico (N = 94) fue de 19 meses. En un estudio retrospectivo que incluyó a 119 pacientes con GIST metastásico, se encontró que una vez que el GIST hace metástasis, el genotipo de la cinasa no fue un factor para la supervivencia general. La mediana del tiempo hasta la recidiva para pacientes que reciben imatinib es de 2 años.^{31, 32}

IV.1.4.12. Seguimiento

El óptimo seguimiento de políticas y programas de los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad localizada no se han definido.

Evaluación de riesgos basados en el recuento mitótico, el tamaño del tumor, y el sitio, puede ayudarle a elegir el seguimiento de la política de rutina.

Pacientes de alto riesgo deben ser sometidos a una rutina de seguimiento con tomografía computarizada o una resonancia magnética cada 3-6 meses durante 3 años durante la terapia adyuvante, luego cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses hasta 5 años a partir de suspender la terapia adyuvante.

Para tumores de bajo riesgo, el seguimiento de rutina debe comprender una tomografía computarizada o una resonancia magnética cada 6-12 meses durante 5 años.

Pacientes con un riesgo muy bajo no hacen generalmente requieren el seguimiento de rutina.³⁹

V. HIPOTESIS

1. La supervivencia global de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013, es alta.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición operacional	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Años cumplidos	Ordinal
Sexo	Género al que pertenece el paciente	Femenino Masculino	Nominal
Procedencia	Lugar de origen del individuo.	Rural Urbana	Nominal
Karnofsky	Es la escala de puntuación que se les da a los pacientes para medir el nivel de actividad y las necesidades de atención médica va del 0 al 100.	100 90 80 70 60	Ordinal
Localización	Lugar donde se encuentra el tumor dentro de los órganos del tubo digestivo.	Estómago Duodeno Intestino delgado Colon ascendente Colon transverso Colon descendente Colon sigmoideo Recto	Nominal
Marcadores inmunohistoquímicos	Se refiere al perfil molecular determinado por inmunohistoquímica y que confirma el diagnóstico del GIST.	CD117 Desmina, V8, CD34, S100, DOG-1, otros, no realizado	Nominal
Estadio	Es la determinación del tamaño, presencia de	I, II, III, IV.	Nominal

	adenopatías y enfermedad a distancia, según el comité conjunto americano del cáncer (AJCC) 2010. El cual va a depender del órgano afectado y va de I-IV		
Metástasis	Es el proceso de progresión de un foco de progresión cancerosa a un órgano distante de aquel en que inicio.	Sí, No	Nominal
Tratamiento	Son las diferentes modalidades de manejo multidisciplinario con el objetivo de erradicar y controlar la enfermedad.	Cirugía, Cirugía mas adyuvancia, Neoadyuvancia, Paliativo.	Nominal
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial hasta el momento del estudio independientemente de la recurrencia o la persistencia.	Años	Ordinal
Condición actual	Se refiere al estado del paciente con relación a su enfermedad.	Vivo con enfermedad, Vivo sin enfermedad, Fallecido.	Nominal

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

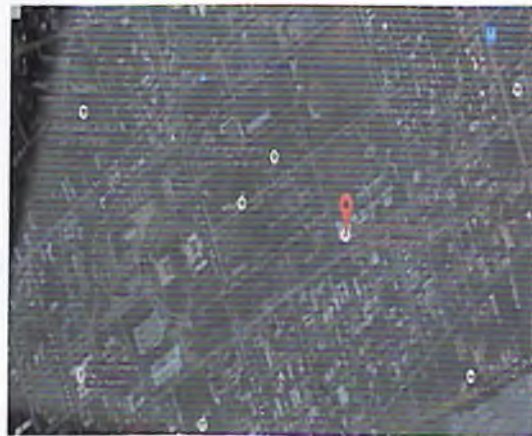
Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo para determinar la supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013. (Ver anexo XIII.1. Cronograma).

VII.2. Demarcación Geográfica

El estudio fue realizado en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la zona universitaria, avenida Correa y Cidrón número 1, dentro de los límites de la Universidad Autónoma de Santo Domingo, delimitado al Norte con la Avenida José Contreras; al Sur, por la Avenida Dr. Bernardo Correa y Cidrón; Al Oeste, con la Calle Rafael Ravelo y al Este, por la Avenida Santo Tomás de Aquino. (Ver anexo mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

Es un centro de referencia nacional en Santo Domingo; ofrece los siguientes servicios:

Cirugía Oncológica, Oncología Médica, Ginecología Oncológica, Radio oncología, Urología Oncológica, Neurocirugía, Cardiología, Anestesiología, Neumología, Neurología, Gastroenterología, Nefrología, Infectología, Hemato-Oncología, Psiquiatría, fisiatría, Psicología, Endocrinología, Imágenes, Medicina Nuclear, Laboratorio Clínico, Banco de sangre, Clínica del dolor, Unidad de cuidados intensivos, cirugía Torácica, Cirugía Plástica y reconstructiva, Cirugía Maxilo facial, Ortopedia oncológica, Unidad de Inmunosuprimidos, Pediatría oncológica y cirugía

pediátrica.

Fundado el 8 de Mayo de 1949, llevó como nombre, Instituto de oncología Milagro de la Caridad. Luego de la muerte del Dr. Heriberto Pieter, en 1972 y como reconocimiento a su dedicación y entrega, a la lucha contra el cáncer, se le cambió el nombre a instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, nombre con que es conocido en la actualidad.

VII.3. Universo

Se asistieron un total de 36, 337 pacientes con cáncer en el instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter, durante el período de realización del estudio.

VII.4. Muestra

La muestra estuvo constituida por 21 pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, en el período del estudio.

VII.5. Criterios

VII.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con tumor del estroma gastrointestinal.
- Pacientes con expediente completo y disponible.
- Pacientes atendidos dentro del período de estudio.

VII.5.2. Criterios de exclusión

- Se excluyeron del estudio 7 pacientes ya que los expedientes estaban incompletos.

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Para la recolección de datos se elaboró un cuestionario con preguntas cerradas y abiertas. Dichas preguntas fueron elaboradas conforme a los objetivos, tanto los generales como los específicos.

El formulario fue redactado en formato 8 1/2 por 11 pulgadas y comprendió con los rubros referentes a los datos generales del paciente, así como informaciones relacionadas con los tumores del estroma gastrointestinal. (Ver anexo, XIII.2. Instrumento de recolección de información).

VII.7. Procedimiento

Se realizó el estudio en dicho centro docente, elaborándose una carta de permiso la cual fue expedida por la sustentante, luego llevada al departamento de enseñanza del Instituto de Oncología, donde fue aprobado dicho permiso, y firmado por el jefe de enseñanza. Luego los datos se obtuvieron mediante la revisión de los expedientes seleccionados y confirmados en archivo y el llenado de los cuestionarios de recolección de datos.

La sustentante de la tesis se encargó de recopilar los datos, basados en el protocolo estandarizado descrito. Los pacientes fueron elegidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

VII. 8. Plan de Análisis

Se realizó con el método electrónico computarizado auxiliándonos en nuestro caso de *Microsoft Word*, *Excel* y *Epi-info 7*.

VII.6. Análisis

Las informaciones obtenidas fueron estudiadas como hechos epidemiológicos, y calculándose las proporciones simples y se compararon resultados entre las variables, se llevó a una base de datos en *Epi-Info 7*, para su análisis y los resultados se presentaron en forma de por ciento simple y por ciento acumulado, Para el análisis estadístico, se utilizó el por ciento para la distribución de frecuencia de las variables operacionalizadas.

VII.10. Consideraciones éticas

El interés de esta investigación fue de carácter completamente científico y no hubo, por parte del investigador, ningún interés económico o político que motivara la misma.

En todo momento la sustentante de esta investigación se comprometió a mantener bajo la más estricta confidencialidad profesional toda información. Los datos solo fueron para fin de esta investigación y no serán divulgados, de modo que facilite la identificación de las personas.

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de *Helsinki*⁴² y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).⁴³ El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as pacientes contenida en los expedientes clínicos fueron protegidos en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

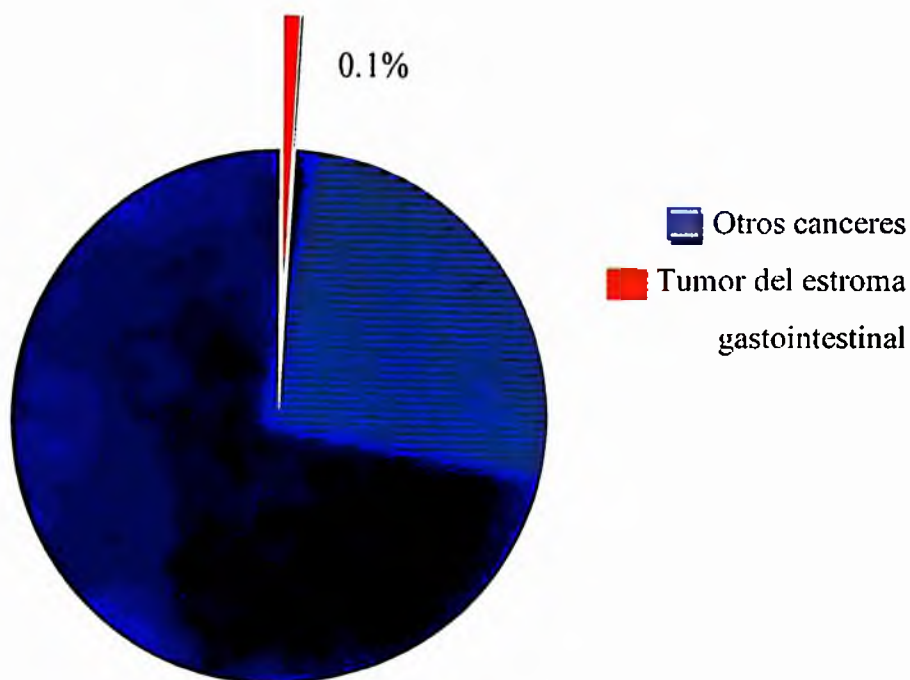
VIII. RESULTADOS.

Cuadro 1. Casos revisados con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Casos revisados	Número de casos	%
Pacientes con cáncer	36,337	99.9
Tumores del estoma gastrointestinal	21	0.1
Total	36,337	100.0

Fuente: Expedientes Clínicos.

Gráfico 1. Casos revisados con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



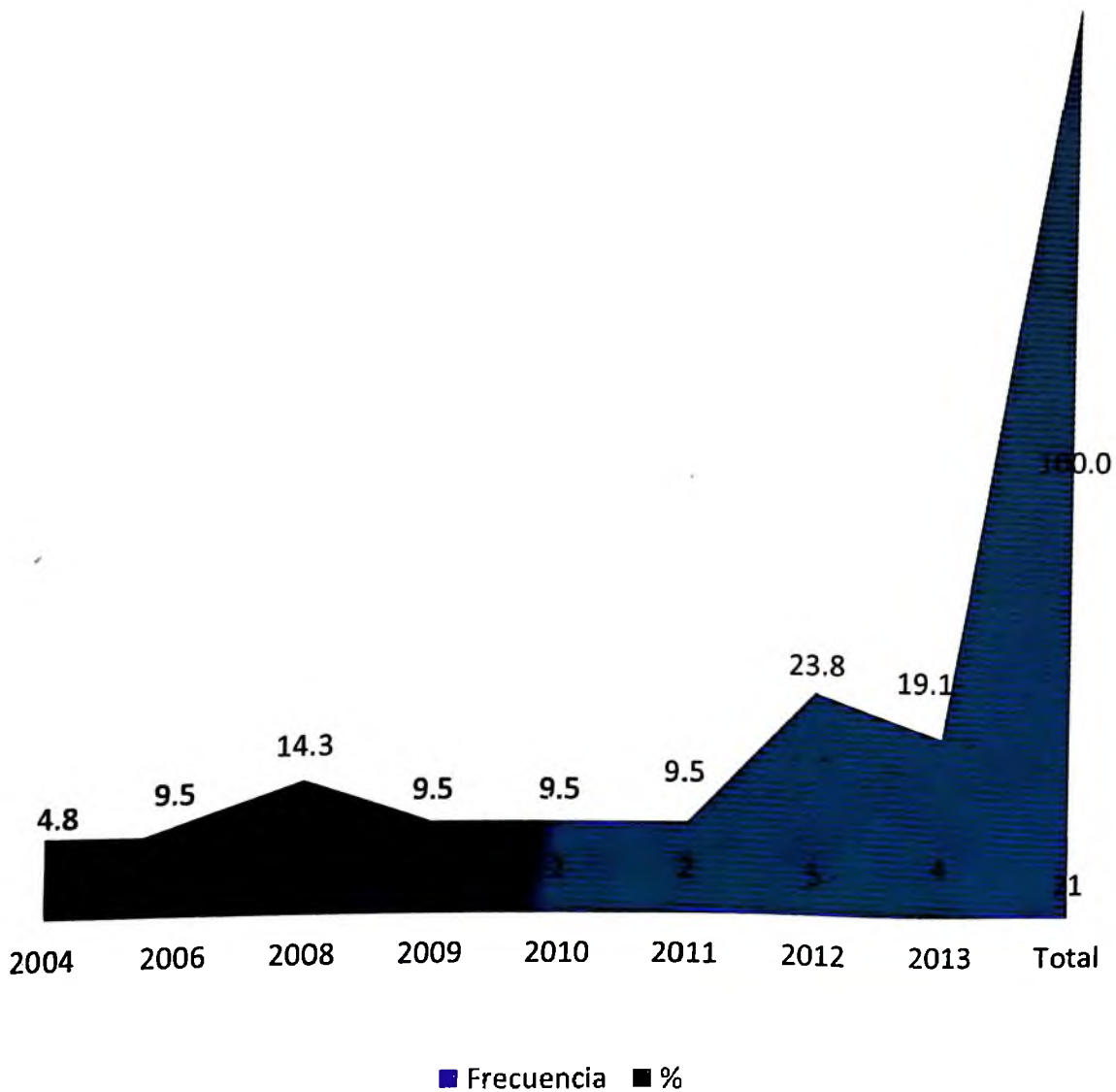
Fuente: cuadro 1.

Cuadro 2. Casos de tumor del estroma gastrointestinal por año en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Años	Frecuencia	%
2004	1	4.8
2006	2	9.5
2008	3	14.3
2009	2	9.5
2010	2	9.5
2011	2	9.5
2012	5	23.8
2013	4	19.1
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Gráfico 2. Casos de tumor del estroma gastrointestinal por año en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



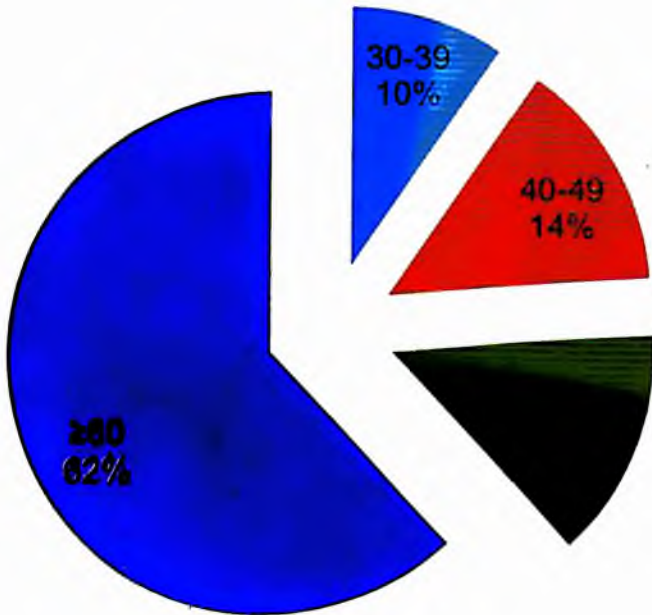
Fuente: Cuadro 1.

Cuadro 3. Edad de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Edad (años)	Frecuencia	%
30-39	2	9.5
40-49	3	14.3
50-59	3	14.3
≥60	13	61.9
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 3. Edad de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



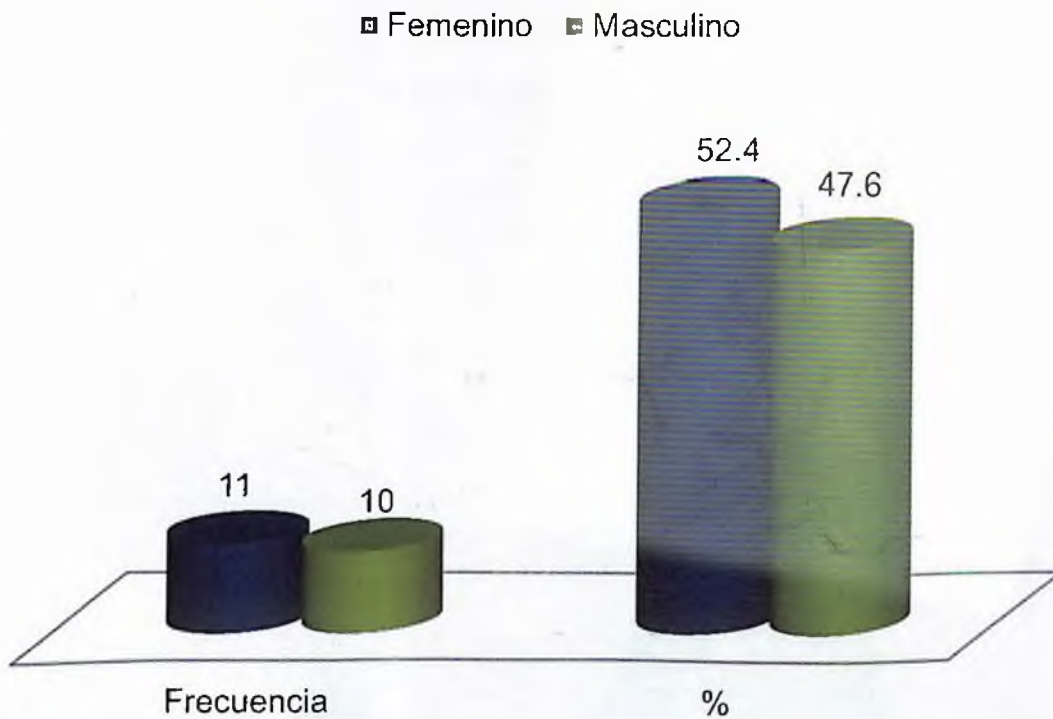
Fuente: Cuadro 3.

Cuadro 4. Sexo de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	11	52.4
Masculino	10	47.6
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 4. Sexo de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



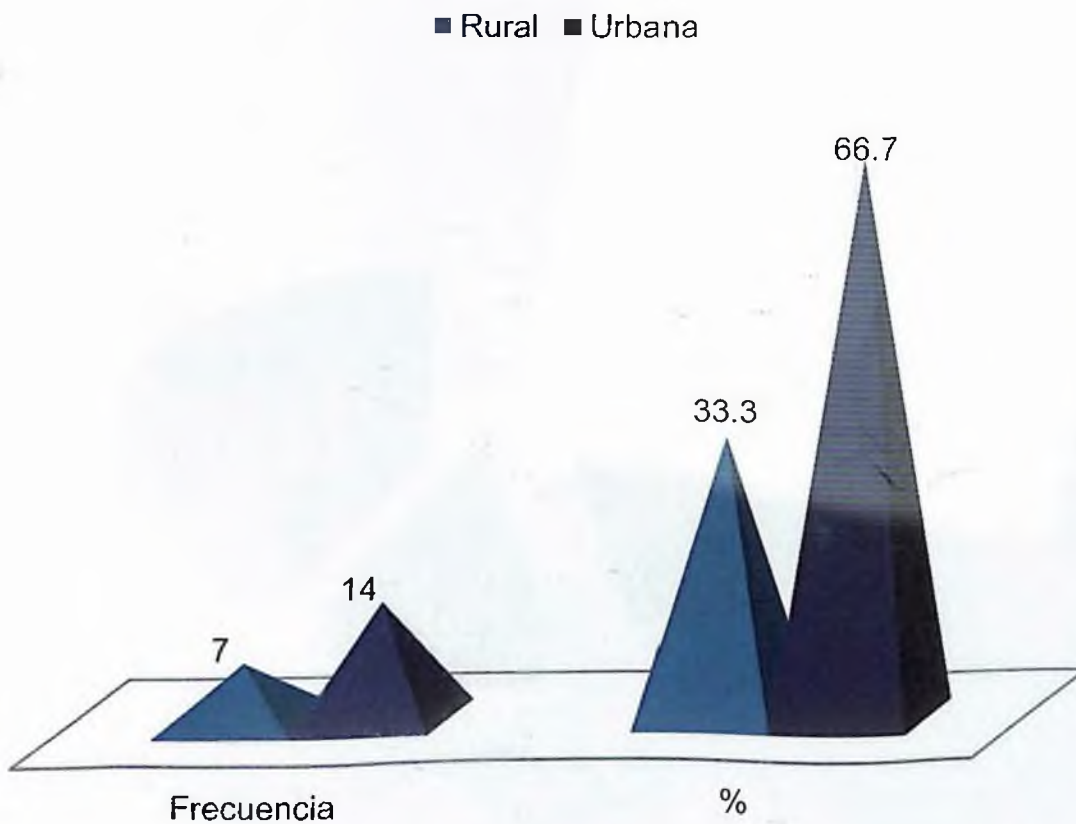
Fuente: Cuadro 4.

Cuadro 5. Procedencia de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Procedencia	Frecuencia	%
Rural	7	33.3
Urbana	14	66.7
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 5. Procedencia de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



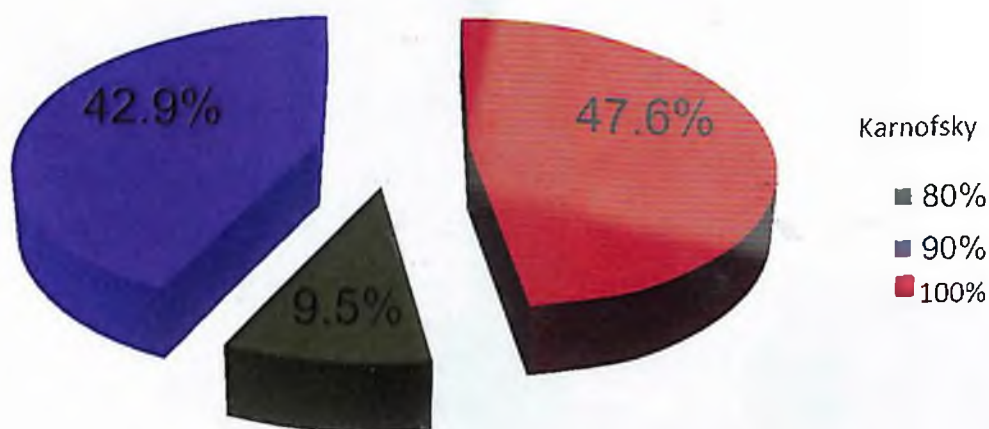
Fuente. Cuadro 5.

Cuadro 6. Karnofsky de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Karnofsky	Frecuencia	%
80%	2	9.5
90%	9	42.9
100%	10	47.6
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 6. Karnofsky de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



Fuente: cuadro 6.

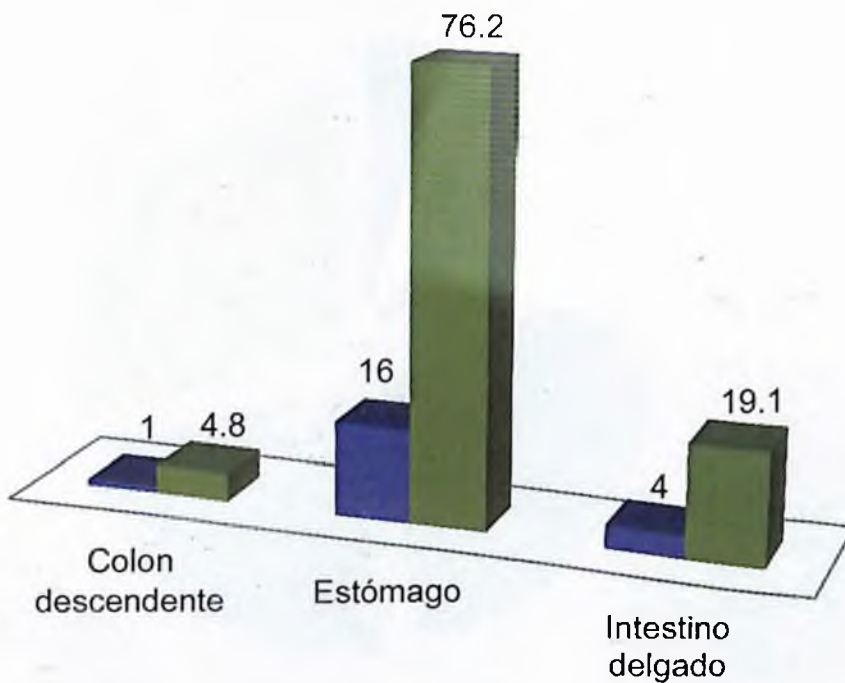
Cuadro 7. Localización de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Localización	Frecuencia	%
Colon descendente	1	4.8
Estómago	16	76.2
Intestino delgado	4	19.1
Total	21	100.0

Fuente: Expediente clínicos.

Gráfico 7. Localización de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

■ Frecuencia ■ %



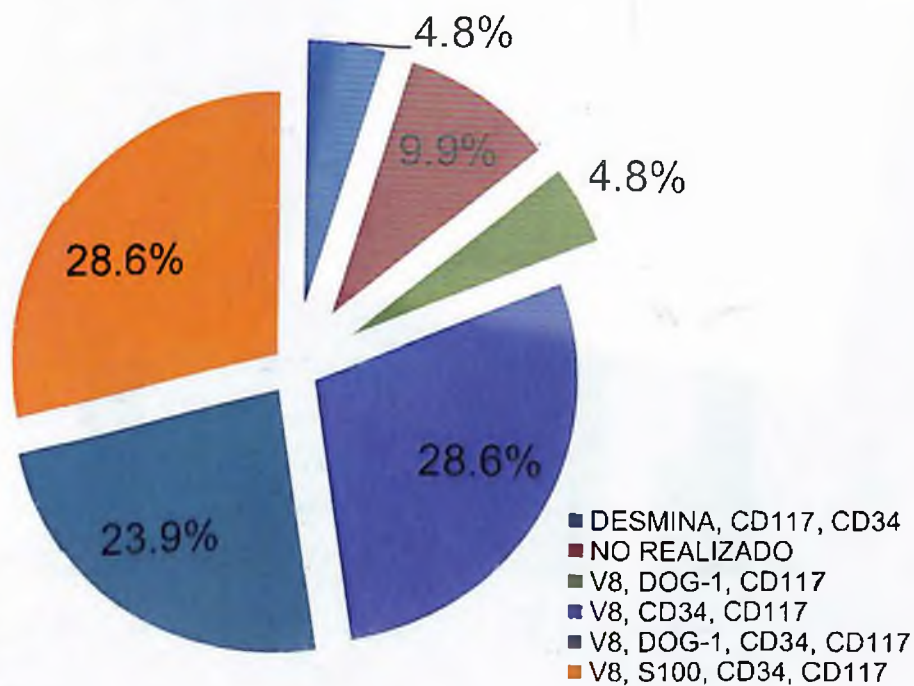
Frecuencia: Cuadro 7.

Cuadro 8. Marcadores inmunohistoquímicos positivos en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Marcadores inmunohistoquímicos	Frecuencia	%
DESMINA, CD117, CD34	1	4.8
NO REALIZADO	2	9.6
V8, DOG-1, CD117	1	4.8
V8, CD34, CD117	6	28.6
V8, DOG-1, CD34, CD117	5	23.9
V8, S100, CD34, CD117	6	28.6
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 8. Marcadores inmunohistoquímicos positivos en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



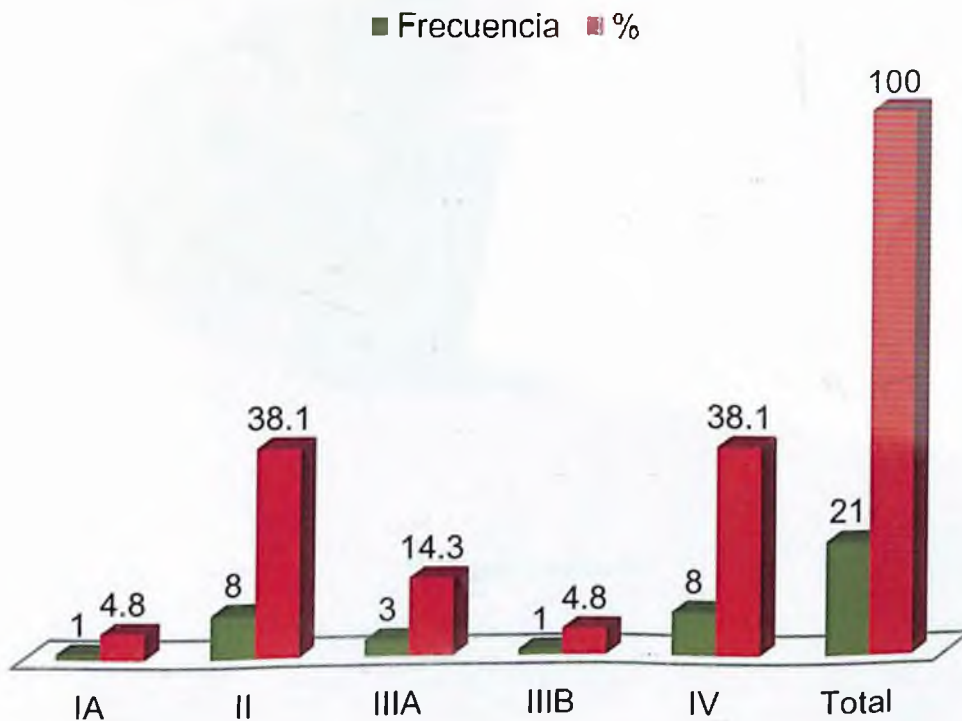
Fuente: Cuadro 8.

Cuadro 9. Estadio de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Estadio	Frecuencia	%
IA	1	4.8
II	8	38.1
IIIA	3	14.3
IIIB	1	4.8
IV	8	38.1
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 9. Estadio de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



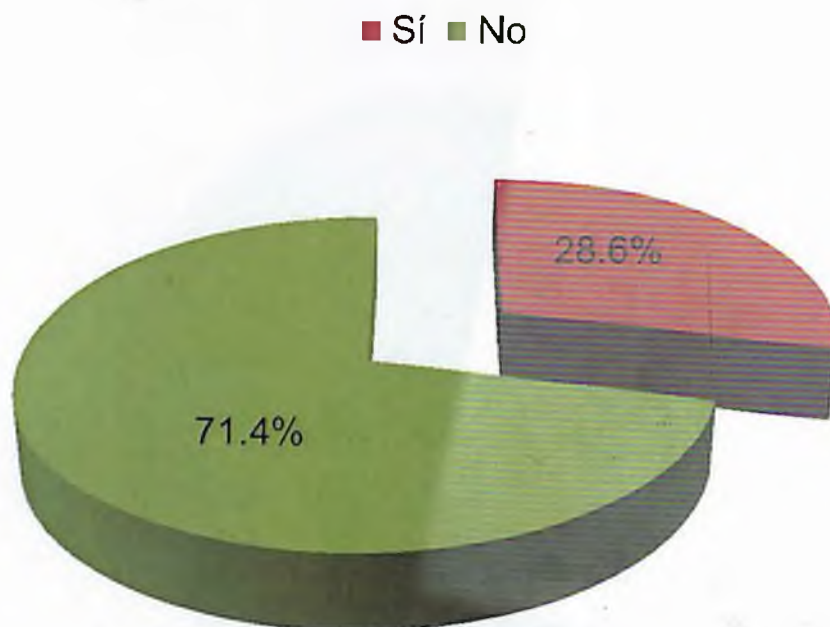
Fuente: Cuadro 9.

Cuadro 10. Presencia de metástasis en los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.

Metástasis	Frecuencia	%
Sí	6	28.6
No	15	71.4
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 10. Presencia de metástasis en los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.



Fuente: Cuadro 10

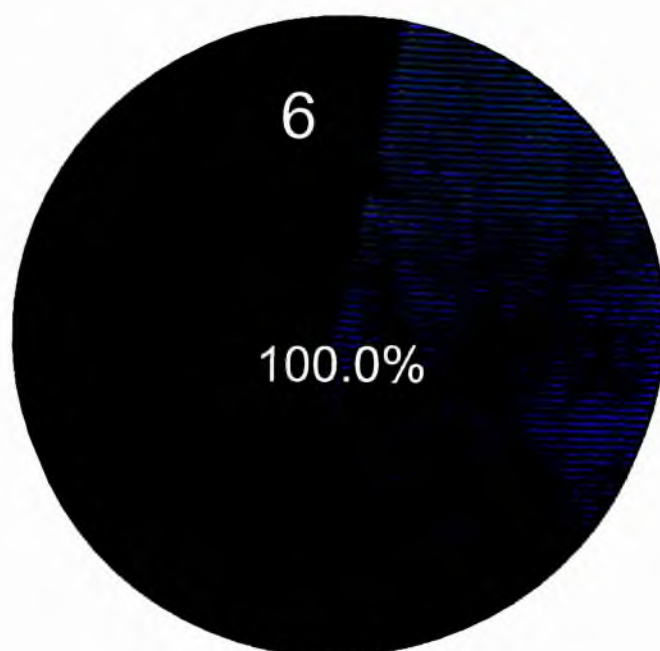
Cuadro 11. Sitio de la metástasis en los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.

Sitio de metástasis	Frecuencia	%
Hígado	6	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

Gráfico 11. Sitio de la metástasis en los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.

Hígado



Fuente: cuadro 11.

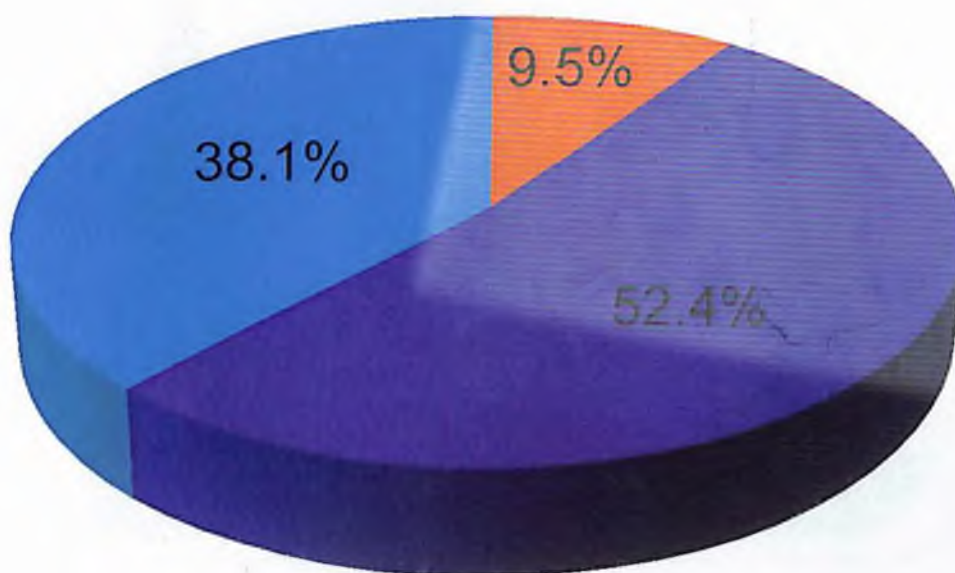
Cuadro 12. Tratamiento de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Tratamiento	Frecuencia	%
Cirugía	2	9.5
Cirugía + adyuvancia	11	52.4
Paliativo	8	38.1
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos

Gráfico 12. Tratamiento de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

■ Cirugía ■ Cirugía + adyuvancia ■ paliativo



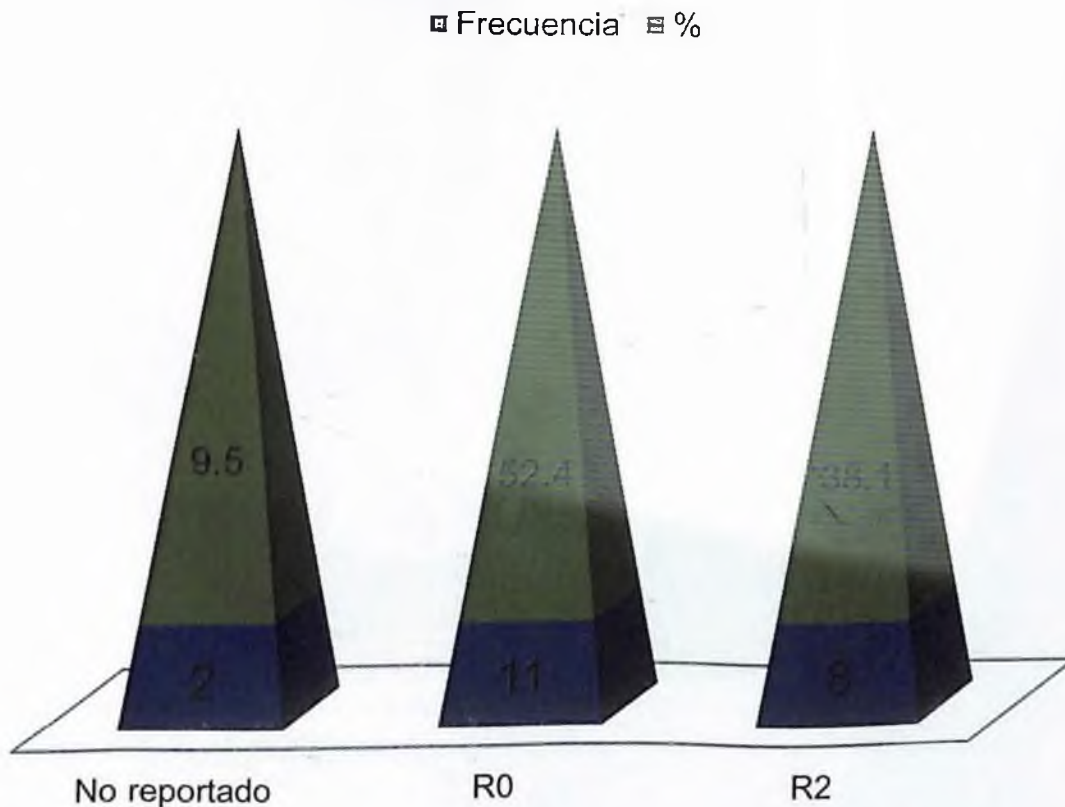
Fuente: cuadro 12.

Cuadro 13. Estado de los márgenes de resección de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Estado de los márgenes resección	Frecuencia	%
No reportado	2	9.5
R0	11	52.4
R2	8	38.1
Total	21	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

Gráfico 13. Estado de los márgenes de resección de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



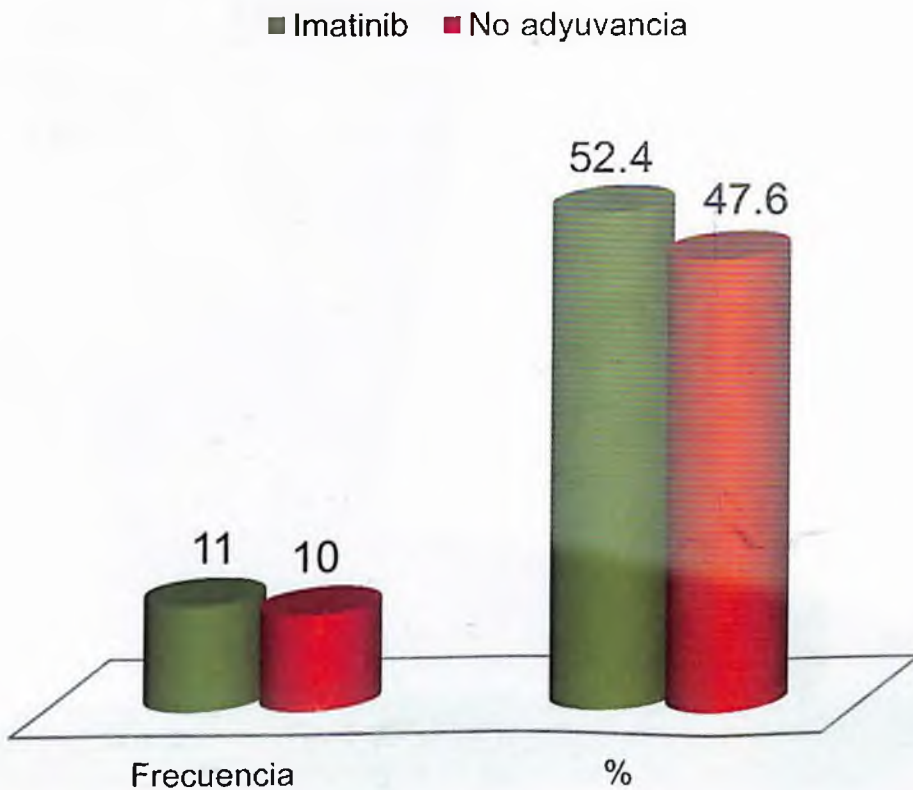
Fuente: cuadro 13.

Cuadro 14. Tratamiento adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Tratamiento Adyuvante	Frecuencia	%
Imatinib	11	52.4
No adyuvancia	10	47.6
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 14. Tratamiento adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



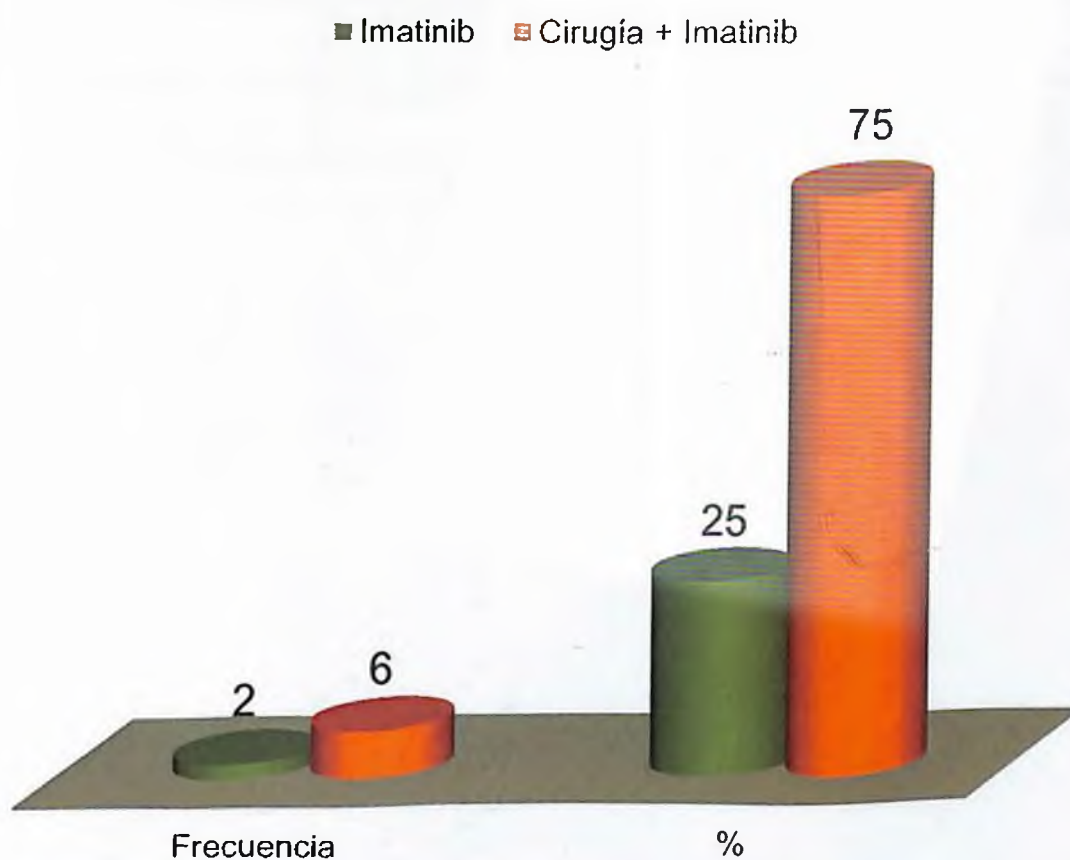
Fuente: cuadro 14.

Cuadro 15. Tratamiento paliativo de los pacientes con tumor del estromagastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Paliativo	Frecuencia	%
Imatinib	2	25.0
Cirugía + Imatinib	6	75.0
Total	8	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 15. Tratamiento paliativo de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



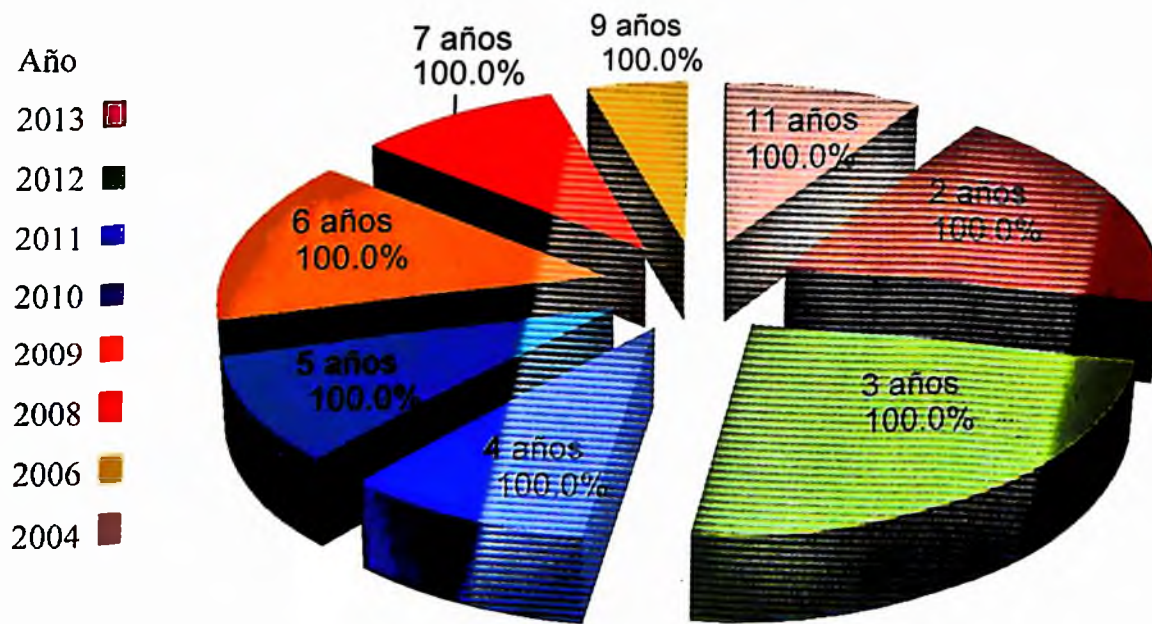
Fuente: Cuadro 15.

Cuadro 16. Supervivencia global con respecto al año del diagnóstico, de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Año de diagnóstico	Supervivencia global	Frecuencia	%
2013	2 años	4	100.0
2012	3 años	5	100.0
2011	4 años	2	100.0
2010	5 años	2	100.0
2009	6 años	3	100.0
2008	7 años	2	100.0
2006	9 años	1	100.0
2004	11 años	2	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 16. Supervivencia global de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



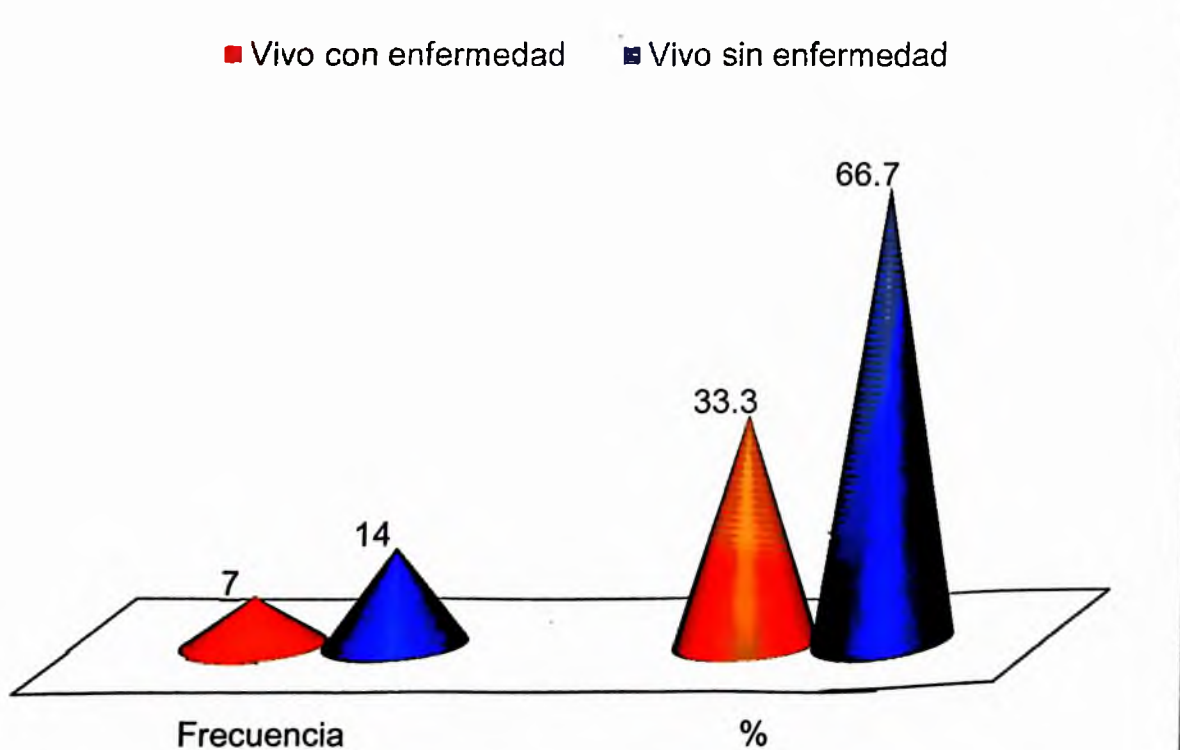
Fuente: Cuadro 16.

Cuadro 17. Condición actual de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.

Condición actual del paciente	Frecuencia	%
Vivo con enfermedad	7	33.3
Vivo sin enfermedad	14	66.7
Total	21	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 17. Condición actual de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, 2000-2013.



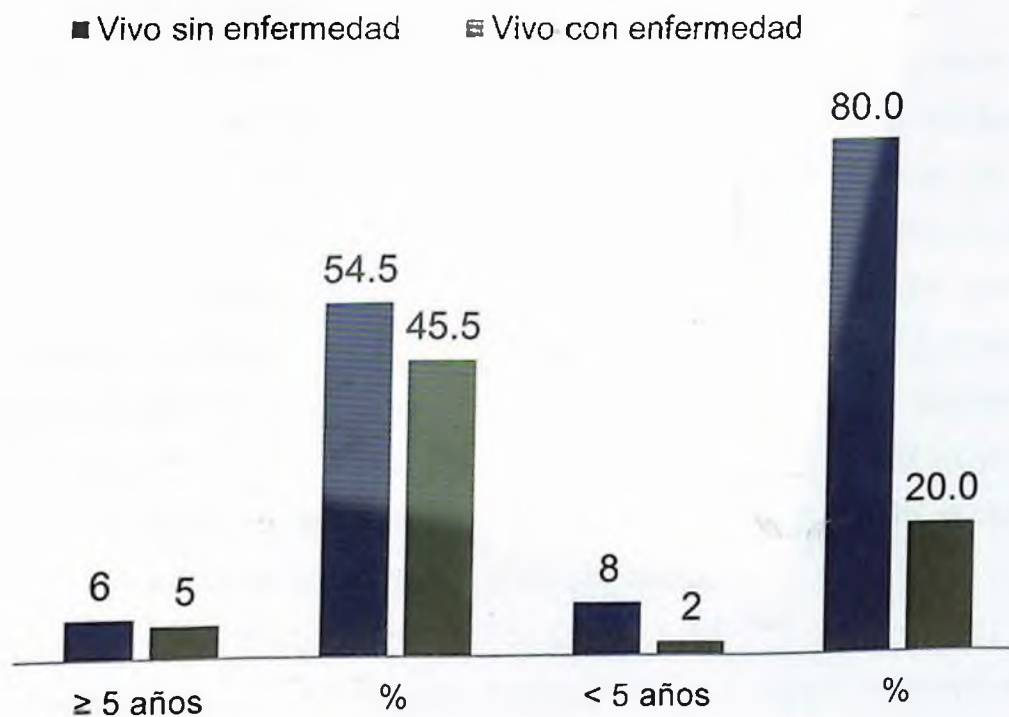
Fuente: cuadro 17.

Cuadro 18. Supervivencia global con relación al estado del paciente con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.

Estado	≥ 5 años	%	< 5 años	%
Vivo sin enfermedad	6	54.5	8	80.0
Vivo con enfermedad	5	45.5	2	20.0
Total	11	100.0	10	100.0

Fuente: Expedientes clínicos.

Gráfico 18. Supervivencia global con relación al estado del paciente con tumor del estroma gastrointestinal en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter 2000-2013.



Fuente: cuadro 18.

IX. DISCUSIÓN.

Al analizar y comparar los resultados podemos afirmar lo siguiente:

Los tumores del estroma gastrointestinal representan el 0.1 por ciento de todos los cánceres. No contamos con literatura a nivel nacional de la incidencia de los GIST. Sin embargo, En los EE UU prevalencia: 15-20 casos por millón de habitantes por año.

La edad más frecuente fue ≥ 60 años con 13 casos para un 61.9 por ciento, lo cual se relaciona con el estudio de Bodega I. *et al*, sobre tumores gastrointestinales: hospital central de la defensa Gómez Ulla; en el 2013, donde la edad media fue de 65 años.

El sexo femenino se afectó con más frecuencia con 11 casos para un 52.4 por ciento, lo cual coincide con lo reportado por Vargas C. *et al*, en dos instituciones hospitalarias de Bogotá, Colombia, en el año 2008, donde el 52 por ciento de los casos fueron de sexo femenino.

El Karnofsky más frecuente fue de 100 por ciento en el 47.6 por ciento de los casos, lo que se relaciona con el estudio publicado por Vargas A, *et al*, Colombia, Bogotá, en el año 2008, donde el 94 por ciento de los casos tenían un estado funcional según el índice de Karnofsky ≥ 70 por ciento, al momento del diagnóstico.

El estómago fue la localización más frecuente, presentándose en 16 casos para un 76.2 por ciento, lo cual se relaciona con lo expresado por Fernando Barreda; *et al*. Rev. Gastroenterología Perú. 2010, donde la localización del GIST por órganos fue la siguiente: estómago (50.65%), intestino delgado con 21 pacientes (25.82%), y Zarza E y Burgos B, en su trabajo tumores del estroma gastrointestinal; donde el estómago fue la localización más frecuente de un 50 al 60 por ciento.

Los marcadores inmunohistoquímicos V8, CD34 Y CD117 y V8, S100, CD34, CD117 estuvieron expresados en 6 casos para un 28.6 por ciento respectivamente. No se corresponde en cierta medida con el estudio de Fernando Barreda; *et al*. Donde los exámenes de inmunohistoquímica practicados en 75 pacientes, mostraron que para todas las localizaciones, la expresión del KIT (CD117) fue de 94.8 por ciento, seguida del CD34 con 70.35 por ciento, la actina (61.68%) y el S-100 (57.56%), tuvieron un rango menor de expresión.

Con relación a las metástasis, el 28.6 por ciento de los casos, presentaron la misma al momento del diagnóstico, siendo el hígado el único sitio afectado en el al sobre pruebas de imágenes en el diagnóstico del tumor estromal gastrointestinal, en el 2010; donde el 20 a 30 por ciento de los casos son metastásico de las cuales el 65 por ciento es al hígado.

La modalidad terapéutica más utilizada fue la cirugía más adyuvancia en 11 casos para un 52.4 por ciento, lo que coincide con las diversas literaturas, donde la cirugía constituye la principal herramienta terapéutica en combinación con la adyuvancia.

El estado de los márgenes de resección R0, fue el más frecuente con 11 casos para un 52.4 por ciento, el cual debe ser el principal objetivo de toda cirugía.

El Imatinib fue el tratamiento adyuvante utilizado en el 52.4 por ciento de los casos, lo que se relaciona con las literaturas revisadas, donde el Mesilato de Imatinib ha mostrado ser un agente eficaz en el tratamiento de tumores GIST con un índice de respuesta sobre el 50 por ciento y de control de la enfermedad entre el 75 a 84 por ciento.

La supervivencia global fue de un 100.0 por ciento; el tiempo más largo de supervivencia es de 11 años con 2 pacientes para un 23.8 por ciento, similar a un estudio realizado por Wang et al.2014, Donde la experiencia de sobrevida global a los 5 años fue 80.2- 90.6 por ciento. Por otro lado supera lo reportado por Ma GL; et al. 2015 donde las tasas de supervivencia fue de 65 por ciento y 79 por ciento.

Con relación a la condición actual, el 66.7 por ciento se encuentran vivos sin enfermedad y el resto de los casos (33.3 %) se encuentran vivos con enfermedad.

En lo que se refiere a la supervivencia global con relación al estado actual del paciente, de los 11 casos con 5 años o más el 54.5 por ciento están vivos, libres de enfermedad y el 45.5 por ciento vivos con enfermedad; en sentido general e independientemente de la presencia o no de enfermedad el 100.0 por ciento de los casos revisados están vivos, lo cual confirma la hipótesis propuesta y está por encima de las principales literaturas revisadas, como lo reportado por Zarza B et al, en el hospital de cruces, España en el 2006, donde la supervivencia global tras tratamiento fue de 50 a 65 por ciento a los 5 años.

X. CONCLUSIÓN.

Tras el análisis de los datos obtenidos podemos concluir lo siguiente:

1. Los tumores del estroma gastrointestinal representan el 0.1 por ciento de todos los cánceres.
2. Fecha de diagnóstico más frecuente 2012 con 5 casos para un 23.8 por ciento.
3. La edad más frecuente fue en ≥ 60 años con 13 casos para un 61.9 por ciento.
4. El sexo femenino se afectó en el 52.4 por ciento.
5. La mayoría de los pacientes eran de procedencia urbana en el 66.7 por ciento.
6. La mayoría de los pacientes tenían un Karnofsky de 100 por ciento, para un 47.6 por ciento.
7. El estómago fue la localización más frecuente para un 76.2 por ciento.
8. Los marcadores inmunohistoquímicos V8, CD34, CD117 y V8, S100, CD34 y CD117 se encontraban positivos en el 28.6 por ciento de los casos.
9. El 38.1 por ciento de los pacientes tenían un estadio II y IV.
10. La cirugía más adyuvancia fue la modalidad terapéutica más utilizada en un 52.4 por ciento.
11. El estado de los márgenes de resección R0 fue el más frecuente para un 52.4 por ciento.
12. Las metástasis se presentaron en un 28.6 por ciento de los casos; de las cuales el 100.0 por ciento de estas, fueron a hígado.
13. El tratamiento adyuvante fue a base de Imatinib en el 52.4 por ciento de los casos.
14. La cirugía más Imatinib se utilizó en el 75.0 por ciento de los casos como terapia paliativa.
15. La supervivencia global fue de un 100.0 por ciento; el tiempo más largo de supervivencia es de 11 años con 2 pacientes.
16. El 66.7 por ciento de los casos se encuentran vivos sin enfermedad.
17. El 54.5 por ciento de los pacientes con una supervivencia mayor o igual a 5 años, están vivos, libres de enfermedad.

XI. RECOMENDACIONES.

1. Hacer constancia en los expedientes clínicos, de la valoración de riesgo de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal.
2. Determinar el principal evento oncogénico del GIST, que es la mutación del gen cKit y del PDGFRA, es fundamental desde el punto de vista predictivo.
3. Motivar a la investigación en cuanto a la relación entre el uso del Imatinib y la supervivencia de los pacientes con tumor del estroma gastrointestinal, así como la efectividad de este en lesiones metastásicas.
4. Completar correctamente, con toda la información de lugar, los expedientes clínicos, con el fin de llevar a cabo estudios posteriores en beneficio de los pacientes.
5. Fomentar el uso del Imatinib en neoadyuvancia en los casos de lesiones no resecables de inicio, muy grandes o con invasión a otros órganos, con el objetivo de limitar la resección quirúrgica (resecciones multisistémicas), y obtener márgenes claros (R0).
6. Realizar estudios prospectivos en pacientes con GIST en tratamiento con inhibidores de tirosin cinasa.

XII. REFERENCIAS

1. Saund MS, Demetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 89-94.
2. Bucher P, Villiger P, Egger J-F, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 145-53.
3. Nilsson B, Bümming P, Meiss-Kinblom J M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinibmesylate era. A population-based study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821-9.
4. Ortega Medina L. Tumores del estroma gastrointestinal (comunicación personal). *Curso de Patología Oncológica*. Sevilla noviembre 2004.
5. Acín-Gándara D, Pereira-Pérez F, Ángel Castaño-Pascual Á, Durán-Poveda M, Antequera-Pérez A, Miliani-Molina C. Tumores estromales gastrointestinales: diagnóstico y tratamiento. *CirCir* 2012; 80 (1)
6. Vargas CA, Cardona AF, Carránza H, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia. 2008.
7. Alberto, S. et al. Tumores del estroma gastrointestinal: Estudio retrospectivo de 43 casos. *Rev. esp. enferm. dig.* 2008, vol.100, n.11, pp. 696-700.
8. Ramos Socarras, Aníbal Ernesto et al. Tumor del estroma gastrointestinal. *Rev. gastroenterol. Perú.* 2014, vol.34, n.3, pp. 237-241.
9. Van der Zwan S, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104: 1781-8.
10. Netter FH. Atlas de anatomía humana. Editorial Elseiver 2011; 5.
11. Lasota J, Miettinen. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *History*, 2008; 53(3):245-66.
12. Fernández Salazar LI, Álvarez Gago T, Sanz Rubiales A, Velayos Jiménez B, Aller de la Fuente R, González Hernández JM. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): aspectos clínicos. *RevEspEnfermDig.* 2007; 99(1):19- 24.

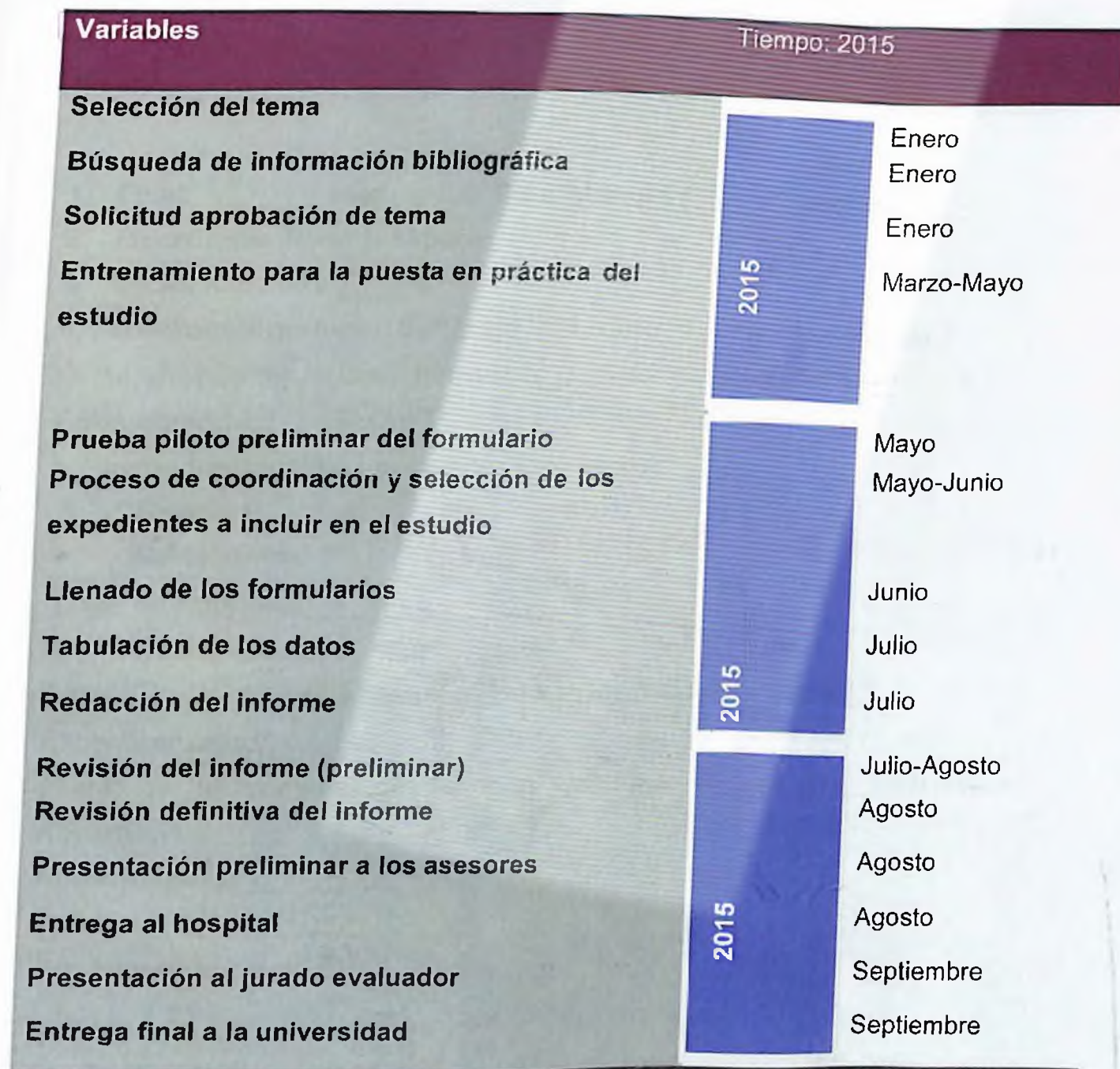
13. Bórquez P, Neveu R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. *RevMed Chile*. 2008; 136(7):921-9.
14. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al.: Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J ClinOncol* 2007; 25(9): 1107-13.
15. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al.: KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42 (8): 1093-103.
16. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368 (9544): 1329-38.
17. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al.: SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101 (9): 3597-605.
18. Mendivil R, Cabanillas JL, Lozano N, De la Cruz M, Mendivil R. Tumor estromal gastrointestinal. *AnFacMed*. 2010; 71(2):127-31.
19. Damato R, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent J. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12: 44-56.
20. Onco Vida. Tumores del estroma gastrointestinal. 2014.
21. Komuro T, Comparative morphology of intersitial cells of cajal: ultrastructurIcharecteruzation. *Micros Res Tech*. 2009; 15_47 (4):267-85.
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromaltumors. Definition, clinical, histopatological, inmunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2010; 438 (1):1-12.
23. Jaramillo S, Rios Moreno MJ, Hernandez A, et al., Gastrointestinal stromaltumors: role of CD 117. *Rev. Esp. EnfermDig*. 2012; 104 (3):128-33.
24. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J ClinPathol*. 2008; 103 (1): 41-7.
25. Loughrey MB, Trivett M, Beshay V, et al. Tumor del estroma gastrointestinal. Evaluación por tratamiento con imatinib. *Histopathology*. 2006; 49 (1); 52-65.

26. Poveda A, Rivera F, Martín J. SEOM guidelines for gastrointestinal stromal sarcomas. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14(7):536-40.
27. Foo WC, Liegl-Atzwanger B, Lazar AJ. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Med Insights*. 2012; 5: 23-33.
28. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol*. 2005; 16(4):566-78.
29. Antonescu CR: Targeted therapy of cancer: new roles for pathologists in identifying GISTs and other sarcomas. *Mod Pathol* 21 (Suppl 2): S31-6, 2008.
30. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231 (1): 51-8, 2000.
31. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al.: NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 5 (Suppl 2): S1- 29; quiz S30, 2007.
32. Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, et al.: Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 14 (1): 134-42, 2007.
33. Eizaguirre Zarza B, Burgos Bretones J. Tumores GIST. Revisión de literatura. *Revista española de patología*; 2006; Vol 39 (4): 209-218.
34. Candelaria et al. Tumores gastrointestinales estromales: aspectos biológicos y terapéuticos actuales. *Revista cancerología 1*. México; 2006: 99-112.
35. Fernandez J, Encarnacion M y Parrilla P. Controversia en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Revista de cirugía española [en línea]*. Murcia, España. 2010; 88 (2): 69-80. Disponible en: URL <http://www.elsevier.es/cirugia.com>
36. Escudero de los Ríos P et al. Alineamientos actualizados en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. *Gaceta mexicana de oncología [en línea]*. México; 2011, 10 (1): 1-18. Disponible en: URL <http://www.elsevier.es.com.mx>

37. De vita Singer, W. Tap, W. Crago, A. y U'Sullivan, B. Tumores del estroma gastrointestinal. En: Devita; V. Lawrence, T. Rosenberg, S. Cancer principles & practice of oncology.10th .ed. Philadelphia (USA): lippincott Williams &Wilkins; 2015.1150-1220.
38. Arnaud-Carreño C. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Revista de gastroenterología de México [en línea]. México, 2011; 76 (1): 94-96. Disponible en: URL <http://www.elsevier.es.mx>
39. Casillas Meléndez C, De las Peña Bataller R y Bouché Babiloni A. La práctica clínica en el tumor del estroma gastrointestinal. Radiología abdominal. Revista oficial de la sedia [en línea]. Barcelona España. 2010: 1-12. Disponible en: URL <http://www.sedia.es>
40. Moore K, Dalley A. Anatomía con orientación clínica. Abdomen. 4ta ed., Madrid (España): Editorial medica panamericana S.A. 2005: 222.
41. Townsend C, Beauchamp D, Evers M y Mattox K. Patologías del tubo digestivo. Sabiston tratado de cirugía, 17ª ed., Madrid (España): Elsevier España S. A., 2007: 1265- 1401.
42. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioethica 2000; VI (2): 321.
43. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.
44. Hoeben A, Schöffski P, Debiec-Rychter M. Las implicaciones clínicas de análisis mutacional en tumores del estroma gastrointestinal. Br J Cancer .2008; 98 (4): 684 -8.
45. Pandurengan RK, DumontAG , Araujo DM, Ludwig JA, et al. La supervivencia de los pacientes con tumores malignos primarios múltiples: un estudio de 783 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal. AnnOncol. 2010;2107 -11.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma



XIII.2. Instrumento de recolección de la información.

SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LOS PACIENTES CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EN EL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA DR. HERIBERTO PIETER, 2000- 2013.

Form No _____

Fecha de diagnóstico _____

1. Edad: _____ años 2. Sexo: Masculino ____ Femenino ____

3. Procedencia: Rural Urbana

4. Escala Karnofsky: _____ %

5. Localización del tumor: Estómago Duodeno Intestino delgado

Colon ascendente Colon transverso Colon descendente

Colon sigmoide Recto

6. Inmunohistoquímica (marcadores expresados): _____

7. Estadio: I II III IV

8. Metastasis: Sí No

Lugar de metástasis _____ .

9. Tratamiento:

Cirugía Cirugía más adyuvancia Neoadyuvancia Paliativo

Especificar cada uno:

Estado de los márgenes de resección quirúrgica: R0 __ R1 __ R2 __ No reportado __

Adyuvancia _____

Neoadyuvancia _____

Paliativo _____

10. Supervivencia global: _____ años

11. Condición: Vivo con enfermedad __ Vivo sin enfermedad __ Fallecido __

En caso de fallecido decir la causa _____

XIII.3. Costos y recursos.

XIII.3.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 2 asesores (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 				
XIII.3.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		2 resmas	200.00	400.00
Papel Mistique		1 resmas	180.00	180.00
Lápices		2 unidades	5.00	10.00
Borras		2 unidades	5.00	10.00
Bolígrafos		5 unidades	15.00	75.00
Sacapuntas		2 unidades	3.00	6.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.; CD-ROM 52x Impresora HP 932c Scanner: Microteck 3700 Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0 Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras		2 unidades	75.00	150.00
XIII.3.3. Información				
Adquisición de libros Revistas Otros documentos Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)		1 unidad	14,000.00	14,000.00
XIII.3.4. Económicos*				
Papelería (copias b/n)		700 copias	1.00	700.00
Papelería (copias color)		100 copias	10.00	1000.00
Encuadernación		5 informes	60.0	300.00
Empastado		8 informes	625.0	5,000.00
Alimentación			2,000.00	2,000.00
Transporte			4,000.00	4,000.00
Inscripción al curso			3,000.00	3,000.00
Presentación de la tesis			10,000.00	10,000.00
Imprevistos			3,000.00	3,000.00
Total				\$41,956.00

* Los costos totales de la investigación serán cubierto por el sustentante

XIII.4. Evaluación

Sustentante:

Vilma J. Núñez M.

Dra. Vilma L. Núñez Monción

Rubén Darío Pimentel
Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dr. Julio Ferreras
Dr. Julio Ferreras
EXEQUATUR 3394
Santo Domingo, República Dominicana

Dr. Luis Homero Matos Dalmasí
Dr. Luis Homero Matos Dalmasí
Coordinadora Residencia Oncología Clínica

Dr. Rogelio Prestol Puestas
Dr. Rogelio Prestol Puestas
Jefe de Enseñanza e investigación

Asesores:

Dr. Rogelio Prestol
Dr. Rogelio Prestol Puestas
(Clínico)

Jurados:

Claridania Rodríguez

Claridania Rodríguez

Autoridades:

Dr. Julio Ferreras
Dr. Julio Ferreras
Jefe Departamento Oncología Clínica

Dr. José Javier Záiter
Dr. José Javier Záiter
Decano Facultad de Ciencias de la Salud
(UNPH)

Fecha de presentación: 27/08/15

Calificación: 99 Puntos.