



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "GENERAL DE DIVISIÓN
MANUEL ÁVILA CAMACHO"**

**TESIS
PARA OBTENER EL TITULO COMO ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**"EXPRESIÓN DE LOS MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS Ki-67 Y
PDGFR EN TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL"**

**PRESENTA:
HECTOR ENRIQUE CABRALES SANTIAGO**

**DIRECTORES:
GABRIELA MARTÍNEZ REYES
CLAUDIA TERESITA GUTIÉRREZ QUIROZ
CARLOS ALBERTO LÓPEZ BERNAL
ÁLVARO JOSÉ MONTIEL JARQUÍN**



**H. PUEBLA DE ZARAGOZA 2021
REGISTRO R-2020-2101-016**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 066
Registro COMBIÉTICA COMBIÉTICA 21 CEI 882 2016073

FECHA Miércoles, 23 de septiembre de 2020

M.C. Alvaro José Montiel Jarquín

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Expresión de los marcadores inmunohistoquímicos Ki-67 y PDGF α en Tumores del Ectodermo gastrointestinal que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.****

Número de Registro Institucional

R-2020-2101-016

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Insistió

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES GENERALES.....	8
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
MATERIAL Y METODOS	17
Tipo de estudio.....	17
Pacientes.....	17
Instrumentos.....	17
Procedimientos.....	18
Análisis estadístico.....	18
ASPECTOS ÉTICOS	20
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	37

RESUMEN

Título: Expresión de los marcadores Inmunohistoquímicos Ki-67 y PDGFR en Tumores del Estroma Gastrointestinal.

Autores: Hector Enrique Cabrales-Santiago, Gabriela Martínez-Reyes, Claudia Teresita Gutiérrez-Quiroz, Carlos Alberto López-Bernal, Álvaro José Montiel-Jarquín.

Afiliación: Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, General de División "Manuel Ávila Camacho".

Introducción: Los tumores del estroma del tracto gastrointestinal (GIST) abarcan una serie de neoplasias no epiteliales del sistema gastrointestinal con potencial maligno. Existen varios tipos histológicos los cuales pueden estar compuestos predominantemente de células fusiformes o epiteloides, aunque algunos muestran una mezcla de ambos tipos de células. El perfil inmunohistoquímico muestra reactividad para c-KIT fuerte y difusa, pero puede ser focal en algunos casos inusuales. DOG-1 es un marcador inmunohistoquímico recientemente descrito para los GIST con una alta sensibilidad y especificidad, siendo recomendado en tumores c-Kit negativos, y la expresión de ambos marcadores confirma el diagnóstico de GIST. La incidencia de estos tumores en México es de hasta 9.7 casos por millón de habitantes, con una media de edad de la quinta década de la vida, sin predilección por el género, lo cual nos indica la variabilidad en la distribución de la población mexicana. A pesar de que se han establecido algunos factores pronósticos como el sitio del tumor primario, el tamaño, tipo histológico, patrón de expresión de inmunohistoquímica, han sido muy pocos los trabajos en donde se ha reportado la supervivencia a los 5 años a través de los datos histológicos, por lo que la expresión de marcadores moleculares como CD117 y DOG-1 en los GIST, son de gran valor pronóstico para la enfermedad.

Material y métodos: se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, homodémico, retrospectivo, unicéntrico, a pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", llevándose a cabo la revisión de las laminillas correspondientes a los quirúrgicos del periodo

comprendido del año 2014 al 2019, con reportes histopatológicos de GIST, así como del panel de inmunohistoquímica completo (CD117, DOG1 y CD34).

No se realizó revisión de los marcadores Ki-67 y PDGFR debido a que no fue posible adquirir el financiamiento para los mismos.

Resultados: se encontró un total de 68 GIST's. La media de edad de los pacientes fue de 54.8 años, con ligero predominio en pacientes del sexo masculino (51.5%). El principal sitio de localización de estos tumores fue en estómago (54.4%), seguido de intestino delgado (25.1%), colon (8.8%), recto (5.9%), y sitios extraintestinales como cavidad abdominal (2.9%) y hueco pélvico (2.9%). El tamaño de los tumores varió de 1 cm a 15 cm de diámetro con una media de 8.5 cm. El principal patrón morfológico fue el fusiforme (79.4%) seguido del epitelioides (16.2%). En la estratificación del riesgo según el tamaño predominaron los tumores de bajo riesgo (32.4%). La evaluación del riesgo según el número de mitosis predominó el bajo riesgo (69.1%). La necrosis estuvo presente en el 79.4%. Respecto a los hallazgos inmunohistoquímicos, todos los tumores mostraron positividad a los marcadores CD117, DOG-1 y CD34. No se encontró significancia estadística respecto al patrón morfológico de estos tumores y el riesgo del tamaño ($p > 0.05$), sin embargo se buscó la misma asociación con el número de mitosis en donde si fue significativo ($p < 0.05$).

Conclusión: el comportamiento biológico de estos tumores en nuestra población evaluada, es similar a los resultados obtenidos realizados en la población mexicana y en otros países, tanto a nivel histopatológico como inmunohistoquímico. Es fundamental hacer un correcto diagnóstico de estos tumores por las implicaciones terapéuticas que conllevan.

Palabras clave: tumor del estroma gastrointestinal; perfil de inmunohistoquímica; CD117; DOG-1; CD34; histopatología;

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES GENERALES

DEFINICION DE LA ENFERMEDAD

Los tumores del estroma del tracto gastrointestinal (GIST) constituyen la mayoría de las neoplasias primarias no epiteliales del sistema gastrointestinal; definidos como neoplasias mesenquimales con comportamiento variable, se caracterizan por la diferenciación hacia las células intersticiales de Cajal, siendo clasificados por la OMS como benignos, con potencial maligno incierto y malignos (1). Dentro de sus características importantes destaca que generalmente son positivos para CD117 (c-kit) y son causados principalmente por la activación de mutaciones en los genes KIT o PDGFRA (2).

SITIOS DE PRESENTACIÓN

La mayoría de los GIST se descubren de forma incidental como en esófago (3)(4)(5) y estómago (6); en intestino delgado (7)(8) y región de colon-recto (9) han sido asociados a síntomas obstructivos y en raras ocasiones, se han descrito en sitios extra-viscerales como en omento (10,11)(12), mesenterio (13)(14), pelvis (15) y retroperitoneo (13)(16)(17)(18); aún en casos más raros pueden llegar a metastatizar (10), lo que nos indica que no solo están restringidos a las localizaciones típicas, sino que también habla de su alto potencial maligno. Se ha reportado en la literatura que el sitio de localización más frecuente es en estómago (55.6%), seguido de intestino delgado (31.8%), colorrectal en 6.0% y en esófago solo 0.7% (19). Aunque estos datos pueden mostrar variaciones dependiendo del número de la serie de casos reportados, así como en las diferentes zonas geográficas.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial los GIST son las neoplasias mesenquimales más frecuentes y representan del 0.1 al 3% del total de neoplasias gastrointestinales; tienen una incidencia mundial aproximada de 10-20 casos por cada millón de habitantes (20).

En países de Europa como Noruega y países asiáticos como China (Hong Kong, Shanghái), Corea y Taiwán, se ha registrado la incidencia de hasta 21.1 por millones de habitantes. En otros países de Europa, como Suiza, Islandia, Países bajos, España, Italia, Ucrania y Francia, su incidencia ha llegado hasta 14.7 por cada millón de habitantes. No obstante, en América, países como Estados Unidos y Canadá han reportado en la literatura incidencias más bajas de 6.8 por cada millón de habitantes (19).

En México, la mayor serie de casos ha sido reportada por Alvarado y cols. en 2007 (21), en donde se analizaron las características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas. Medina-Medina y cols. en el centro del país, reportaron una incidencia de 9.7 casos por millones de habitantes; el rango de edad reportado abarcó de 5 a 96 años, con una media de 55-56 años, similares a los datos obtenidos por Alvarado y cols. (21). La distribución del género mostro una relación entre mujeres y hombres de 0.960. En contraste con otras series de casos en donde el rango de edad oscilo entre los 27 y 84 años, predominando en la población masculina (56.25%) (22). No obstante, otro estudio llevado a cabo en un centro de referencia en el norte del país reportó que la relación mujer: hombre fue de 1.8, con 54.2% en mujeres y 45.8% en hombres (23); esto nos indica la variabilidad en la distribución de la población mexicana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los GIST presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas dependiendo del sitio anatómico en donde se encuentre y el tamaño de la lesión (20). Estos se localizan principalmente en estómago, con una frecuencia de 55.6%. Los GIST de muy bajo riesgo han sido muy poco frecuente (15%), en comparación con las categorías de bajo, intermedio y alto riesgo, representando el 30%, 22% y 33% respectivamente (19).

Los GIST de tamaño pequeño no presentan síntomas, en contraste con las lesiones de gran tamaño las cuales pueden llegar a manifestar síntomas como dolor abdominal o de predominio periumbilical, alteraciones digestivas y sensación de plenitud abdominal u obstrucción intestinal. A nivel gástrico, el

síntoma más común descrito en la literatura es la hemorragia gastrointestinal resultado de ulceración de la mucosa, así como hematemesis y melena (24). También se ha reportado que han sido descubiertos de forma incidental en procedimientos quirúrgicos por otras anormalidades intra-abdominales hasta en estudios de autopsia (21).

TECNICAS DE TOMA DE MUESTRA

Una de las principales técnicas de diagnóstico ha sido la biopsia guiada por endoscopia o percutánea guiada por tomografía computada. La aspiración por aguja fina se puede utilizar en la valoración de algunos tumores esófago-gástricos (25); esta técnica no suele proporcionar suficiente material para realizar el diagnóstico histológico correcto, así como el análisis molecular de los GIST's, por lo que se requiere del estudio de la biopsia (26)(27). En algunos casos en donde el estudio de biopsia no llega a brindar la información necesaria, se puede requerir de una incisión laparoscópica o por medio de laparotomía para obtener el diagnóstico definitivo (28).

Actualmente se han propuesto algunos algoritmos para prevenir la resección quirúrgica excesiva de la pared gástrica combinando técnicas de disección submucosa endoscópica luminal, para la resección de tumores submucosos gástricos, mostrando que puede llegar a ser un procedimiento seguro y factible (28).

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO

Características macroscópicas

La mayoría de los GIST tienden a ser lesiones bien circunscritas que surgen de la pared (centrados en la submucosa o la muscular propia), pudiendo también ser extramurales o subserosos (2). Macroscópicamente la superficie de corte es lisa, ligeramente lobulada o de aspecto arremolinado (29). Las lesiones de mayor tamaño (>5 cm) pueden presentar focos de hemorragia, degeneración quística o necrosis (21). Los GIST's gástricos a menudo muestran un componente luminal que puede producir una lesión umbilicada y ulcerada con un peor pronóstico

(2)(21)(24). A nivel de intestino delgado se presentan principalmente en yeyuno e íleon, seguido de duodeno y menos frecuente de localización múltiple (30), sobre todo en casos de neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen), triada de Carney, asociado con paragangliomas (síndrome de Carney-Stratakis) y síndrome familiar asociado con mutación germinal de KIT y con displasia neuronal intestinal (2)(29). También pueden aparecer como múltiples tumores en ausencia de cualquiera de estas condiciones. Los tumores de tamaño microscópicos (llamados micro-GIST's) son muy comunes y predilectos por la parte superior del estómago con diferentes aberraciones moleculares clónales, lo cual nos habla sobre un origen independiente. El reporte de patología debe siempre incluir la medición tridimensional del tumor, la cuantificación de necrosis y la distancia entre la lesión y los márgenes, ya que la resección incompleta se asocia a un mal pronóstico.

Características microscópicas

Los GIST pueden ser predominantemente fusiformes (70%) o epitelioides (20%), aunque algunos muestran una mezcla de ambos tipos de células (10%)(29)(31). Los tumores de células fusiformes abarcan desde los que presentan un riesgo característicamente bajo, mostrando células fusiformes fuertemente cohesivas o formando espirales con núcleos normocromáticos, presencia de vacuolas perinucleares y actividad mitótica baja (menos de 5 figuras mitóticas/5 mm²). Algunas veces puede mostrar núcleos en empalizada parecido a la que se observa en el schwannoma y el estroma colágenizado, ocasionalmente con calcificaciones distróficas. Las lesiones de alto grado compuestas de células fusiformes atípicas, dispuestas en fascículos con fácil identificación de figuras mitóticas e invasión de la mucosa. Los tumores epitelioides abarcan desde lesiones de bajo grado compuestas de células de tipo epitelioides con abundante citoplasma eosinófilo o claro, multinucleación, figuras mitóticas raras, estroma abundante y sin necrosis o invasión de la mucosa, a aquellos que son altamente celulares con núcleos de alto grado, menor cantidad de citoplasma, numerosas figuras mitóticas y evidencia de necrosis y/o invasión de la mucosa (29)(32).

Aproximadamente el 30% de los GIST son malignos y la predilección del potencial maligno se basa en los criterios histopatológicos, los cuales son cruciales para identificar pacientes con alta posibilidad de recurrencia o metástasis a distancia. El primer sistema de estadificación de riesgo fue introducido por Fletcher et al., prediciendo el comportamiento maligno de los GIST's, clasificándolo en muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo, basado en el tamaño del tumor y la tasa de mitosis. Una clasificación modificada del sistema desarrollado por Miettinen y Lasota introdujo el sitio del tumor como un tercer factor independiente. Este sistema de clasificación condujo al Instituto de las Fuerzas Armadas (AFIP) y criterios del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a predecir de manera confiable el riesgo de progresión de los GIST (con la excepción del GIST deficiente en SDH)(31).

PROGRESIÓN GENÓMICA EN GIST

Aunque la mayoría de los GIST surgen de mutaciones en los genes Kit, PDGFRA o NF1 (31), se requieren aberraciones cromosómicas adicionales para fomentar la progresión de los mismos. La progresión citogenética de los GIST ha sido estudiada ampliamente y parece que la mayoría se desarrollan mediante una acumulación gradual de aberraciones cromosómicas. La pérdida de 14q se observa en el 60-70% de los casos como la aberración más temprana y frecuente, seguida de la pérdida de 22q (50%), 1p (50%) y 15q (40%) en tumores de riesgo intermedio a alto (31)(34). Se ha visto que también se produce una mayor desregulación del ciclo celular en los GIST de mayor riesgo, lo que resulta en la transición de un cáncer de alto grado y generalmente resulta de la inactivación de mutaciones en los genes supresores de tumores p16, p53 o RB1. Se ha demostrado que la inactivación de la distrofina, codificada por el gen DMD en Xp21.1, ocurre como un evento tardío en la progresión del GIST y está presente en más del 90% de los GIST metastásicos (31).

GIST DEFICIENTE EN SDH

La mayoría de los GIST que carecen de mutaciones KIT, PDGFRA o NF1 surgen de alteraciones por pérdida de función del complejo succinato deshidrogenasa (SDH), un complejo enzimático involucrado en el ciclo del ácido cítrico y la cadena de transporte de electrones (31)(34). El complejo succinato deshidrogenasa está compuesto de proteínas codificadas por SDHA, SDHB, SDHC y SDHD, y la pérdida de la función de cualquier de estos cuatro componentes se traduce en una pérdida de expresión de SDHB, desestabilizando todo el complejo (34). La inactivación de la subunidad se logra por mutación de genes de la subunidad (80% de los casos) o la metilación del promotor SDHC que da como resultado la inactivación epigenética del gen SDHC (20% de casos).

La deficiencia de SDH se encuentra en los GIST que surgen como parte de la triada de Carney y el síndrome de Carney-Stratakis autosómico dominante, con mutaciones de la subunidad SDH de la línea germinal predisponente (31). Los GIST con deficiencia de SDH se caracterizan por varias características distintas de los GIST con mutación de Kit/ PDGFRA: se presentan casi exclusivamente en el estómago y muestran morfología epitelioide o mixta, con patrón de crecimiento arquitectural multilobular o plexiforme, con nidos de células tumorales separadas por tabiques de musculo liso. El patrón de inmunorreacción con SDHB revela una pérdida de la expresión en células tumorales y puntos de pérdida de SDHA adicional hacia una mutación de SDHA subyacente, mientras que la expresión retenida de SDHA se observa en GIST mutados con SDHB, SDHC y SDHD. A pesar de la propensión a la propagación linfática y la multifocalidad, los GIST deficientes en SDH generalmente siguen un curso clínico indolente, ya que surgen de mecanismos diferentes a los de los GIST con mutación de Kit/ PDGFRA/ NF1, y prácticamente siempre están restringidos al estómago como el sitio primario (31)(34).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La mayoría de los GIST's (95%) muestran positividad fuerte y difusa para el marcador CD117 (c-Kit) (2)(32). El patrón de tinción muestra un componente de membrana además de uno citoplasmático. Otros GIST's que pueden mostrar inmunoreactividad para CD117 tienden a presentar un patrón de tinción citoplasmática en un patrón granular grueso. DOG-1 es un marcador inmunohistoquímico descrito recientemente para los GIST, teniendo una alta sensibilidad y especificidad para estos tumores, el cual corresponde a un transportador de potasio (ANO1), pudiendo ser opcionalmente incluido en el panel de inmunohistoquímica y es altamente recomendado en tumores con resultado c-Kit negativos en donde DOG-1 se expresa en más del 57% de los casos (2)(24)(33). Prácticamente todos los GIST son positivos para uno o ambos marcadores, aunque una minoría de casos (alrededor de 5%) son negativos para CD117 (32), así como una mayor probabilidad de mostrar morfología epitelioides, albergar la mutación PDGFRA, tener un estroma mixoide y numerosos mastocitos (29). Además, 70% expresa CD34, 20%-30% actina de músculo liso, 8%-10% proteína S-100 (usualmente focal), desmina en un 2%-4% (usualmente focal) y 1%-2% son positivos para queratina (débil/focal)(33). En GIST con perfil Kit/PDGFRA de tipo salvaje, la inmunohistoquímica para la proteína SDHB podría ser realizada (2).

El **objetivo general de este trabajo es** caracterizar el perfil inmunohistoquímico de los tumores del estroma gastrointestinal en base a los marcadores CD117, DOG-1 y CD34.

Correlacionar el perfil de expresión de estos tres marcadores de inmunohistoquímica con la localización del tumor, tamaño, patrón morfológico, necrosis tumoral y conteo mitótico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque en nuestro país existen reportes de series de casos de GIST en los principales centros hospitalarios de concentración, solo existe un estudio en 2007 de análisis de factores pronósticos asociados a la sobrevida global y tiempo libre de la enfermedad en la población (35).

Los GIST tienen un potencial maligno y esto se traspolo a la baja sobrevida de los pacientes que desarrollan este raro tipo de tumor. Se han establecido como factores pronósticos el sitio primario del tumor, tamaño, tipo de crecimiento histológico, actividad mitótica y el patrón de expresión de los marcadores de inmunohistoquímica. Este último aunado al tamaño del tumor han sido los más utilizados en consensos para la evaluación del grado de riesgo de estos tumores en relación a su patrón morfológico.

Por lo que se sugiere la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la expresión de los marcadores inmunohistoquímicos CD117, DOG-1 y CD34 en tumores del estroma gastrointestinal?

JUSTIFICACIÓN

En México a pesar de haber varios reportes de series de casos, la serie más grande con 275 casos reclasificó los tumores mesenquimales gastrointestinales y se determinaron los cambios clínicopatológicos de los GISTs. Así también se llegó a la conclusión de que a pesar de los diferentes marcadores inmunohistoquímicos que fueron utilizados, no son concluyentes de algún tipo histológico o topográfico en particular (21).

En la Unidad Médica, Centro Médico Nacional Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de Puebla, Puebla, se revisaron los casos de GIST diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de agosto de 2000, con énfasis en la frecuencia de positividad de marcadores detectados por inmunohistoquímica como Actina de Musculo Liso (AML), Proteína S-100, Enolasa Neurono Específica y Cromogranina, concluyendo que el diagnóstico debe ser apoyado con la inmunohistoquímica debido a las implicaciones terapéuticas que conllevan (36).

Por tal motivo este proyecto tiene diversos motivos que lo justifiquen. Primero, se evaluarán además de los datos demográficos, la frecuencia, localización, tamaño, etapa clínica, pleomorfismo celular, número de mitosis, necrosis, expresión inmunohistoquímica de CD117, DOG-1 y CD34. Por otra parte, la investigación contribuiría a contrastar los datos obtenidos en nuestra institución con otros datos encontrados en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, homodémico, retrospectivo y unicéntrico.

Ubicación temporal

El estudio comprendió los años del 2014 al año 2019.

Pacientes

La población está conformada por los pacientes derechohabientes del IMSS del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", que fueron intervenidos quirúrgicamente durante el periodo comprendido entre el año 2014 al 2019, que cumplieron con los criterios de inclusión, y en el que los estudios quirúrgicos hayan sido analizados del periodo comprendido del año 2014 al 2019, con reportes histopatológicos completos de GIST's y panel de inmunohistoquímica con los marcadores CD117, DOG-1 y CD34.

Instrumentos

La fuente de recolección de datos fue la hoja de recolección con las variables edad, sexo, localización del tumor, patrón morfológico, tamaño del tumor, necrosis tumoral, conteo mitótico, expresión de los marcadores CD117, DOG-1 y CD34.

No se realizó revisión de los marcadores Ki-67 y PDGFR debido a que no fue posible adquirir el financiamiento para los mismos.

Dicha información fue concentrada en las hojas de recolección de datos (Anexo 1). Los recursos humanos empleados fueron el personal técnico y médico que

labora en el laboratorio de Patología del Hospital de Especialidades de Puebla CMN "General de División Manuel Ávila Camacho". Los recursos físicos que se utilizaron fueron los estudios de tejidos, tinciones de inmunohistoquímica correspondientes a los casos seleccionados realizados dentro del hospital, hojas de recolección de datos, computadora e impresora.

Procedimientos

Estudio inmunohistoquímico:

La conservación de las muestras fue en formol amortiguado (10%) por un lapso menor de 24 horas y los cortes de los especímenes fueron de 2.5 micras y las laminillas utilizadas para su fijación fueron electrocargadas. Después de la desparafinización en xileno y rehidratación a través del etanol gradeado, se hizo la recuperación dependiendo del método utilizado (baño maría u olla de presión) el cual varía entre 30-40 min, respectivamente. Posteriormente se dejó reposar hasta que llegó a temperatura ambiente. La actividad de la peroxidasa endógena fue bloqueada por incubación por 5 minutos a temperatura ambiente en peróxido de hidrógeno al 3%. Después de lavar las secciones 3 veces en agua destilada, se dejaron en solución PBS por 5 minutos. Después las muestras fueron incubadas con el anticuerpo CD117 rabbit Monoclonal (clona: EP10), DOG-1 rabbit Monoclonal (clona: EP332) y CD34 rabbit Monoclonal (clona: 581) óptimamente diluidos a temperatura ambiente por 40 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar la muestra con solución PBS, se llevó a cabo la señal de conversión con el sistema Novolink™ Polymer Detection System (Leica) llevando a cabo el protocolo indicado en el mismo manual. Finalmente se tiñeron con hematoxilina. Fueron consideradas positivas cuando se detectaron anticuerpos adheridos y de la coloración del cromógeno (café). Como control interno para la prueba se utilizó un testigo positivo.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para presentar las características demográficas de los pacientes. Se realizaron tablas y gráficos de dichos resultados mediante el programa Excel 2019. Se utilizó el programa estadístico SPSS 20v. Se empleó

estadística descriptiva, medidas de tendencia central y estadística inferencial (correlación de Pearson) de acuerdo a la prueba de Chi-cuadrada, con una confiabilidad del 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio será aprobado por el Comité Local de Salud. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios técnicos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia. Octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: "Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas".

En todo momento se conservará el anonimato de los pacientes participantes y los datos serán utilizados únicamente con fines científicos.

RESULTADOS

Se obtuvieron 68 muestras de pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Estos fueron estudiados de acuerdo a las siguientes características:

- Datos demográficos
- Hallazgos macroscópicos
- Hallazgos microscópicos
- Hallazgos inmunohistoquímicos
- Análisis estadísticos en relación a las variables

Datos demográficos

Edad

Se encontró que la edad de los pacientes tuvo una media de 54.8 años con una desviación estándar de 14.8 (Tabla 1).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la edad de los pacientes

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	68	25	89	54.81	14.871

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, de la ciudad de Puebla, Puebla.

Género

El género predominante fue el masculino con un 51.5% (35) de pacientes, en contraste con el género femenino el cual representó el restante 48.5% (33) de pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Género de los pacientes

	Frecuencia	Porcentajes	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Femenino	33	48.5	48.5	48.5
Masculino	35	51.5	51.5	100.0
Total	68	100.0	100.0	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, de la ciudad de Puebla, Puebla.

Hallazgos macroscópicos

Localización de los GIST's

Respecto a la localización, en este estudio encontramos que el principal sitio de presentación de estos tumores involucró al estómago en un 54.4% (37/68), seguido del intestino delgado, específicamente el segmento de íleon distal con un 10.3% (7/68), mientras que los restantes segmentos de duodeno y yeyuno correspondieron igualmente al 7.4% (5/68). El colon ascendente y recto estuvieron involucrados igualmente en el 5.9% (4/68) de los casos y solo 2.9% (2/68) correspondió al segmento del colon transverso. Los sitios extraintestinales encontrados en este estudio fueron la cavidad abdominal (2/68) y hueco pélvico (2/68) con el 2.9% de casos (Tabla 3).

Tabla 3. Sitios de localización de los GIST's

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Estómago	37	54.4%	54.4%
Duodeno	5	7.4%	61.8%
Yeyuno	5	7.4%	69.8%
Íleon	7	10.3%	79.4%
Colon ascendente	4	5.9%	85.3%
Colon transverso	2	2.9%	88.2%
Recto	4	5.9%	94.1%
Cavidad abdominal	2	2.9%	97.1%
Hueco pélvico	2	2.9%	100.0%
Total	68	100.0%	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Evaluación del riesgo según el tamaño de los GIST's

El tamaño de los GIST's varió de 1 cm a 15 cm (media de 8.5 cm). Se evaluó el riesgo según el tamaño de los GIST's y se encontró que de los 68 tumores el 32.4% correspondió a bajo riesgo (2.1-5 cm), seguido del riesgo intermedio (5.1-10 cm) con un 29.4% y el riesgo más bajo (<2 cm) correspondió a 20.6%. Los

tumores que midieron más de 10 cm (Alto riesgo) fueron el restante 17.6% de los casos (Tabla 4). La principal localización de los tumores de mayor tamaño fue encontrado en el estómago, seguido de los tumores en segmento del íleon. De la misma forma el tumor más pequeño (1 cm) fue un hallazgo incidental en una gastrectomía subtotal.

Tabla 4. Evaluación del riesgo según el tamaño de los GIST's

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Muy bajo riesgo (<2 cm)	14	20.6%	20.6%
Bajo riesgo (2.1-5 cm)	22	32.4%	52.9%
Riesgo intermedio (5.1-10 cm)	20	29.4%	82.4%
Alto riesgo (>10 cm)	12	17.6%	100.0%
Total	68	100.0%	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Hallazgos microscópicos

Patrón morfológico de los GIST's

Histológicamente, el principal patrón morfológico encontrado en este estudio correspondió al patrón arquitectural con células fusiformes (79.4%), seguido del patrón epitelioides (16.2%). El patrón mixto solo correspondió a 3 casos (4.4%) (Tabla 5).

Tabla 5. Patrones morfológicos de los GIST's

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Fusiforme	54	79.4%	79.4%
Epitelioides	11	16.2%	95.6%
Mixto	3	4.4%	100.0%
Total	68	100.0%	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Evaluación del riesgo según el número de mitosis

La actividad mitótica mostro un rango variable; respecto al riesgo según el número de mitosis evaluados en un total de 50 campos de alto poder (CAP), se halló que el 69.1% de los casos correspondió principalmente al bajo riesgo (<5/50 mitosis x CAP), en contraste con el 23.5% de casos de alto riesgo (>10/50 mitosis x CAP). El riesgo intermedio solo correspondió a 5 casos (7.4%) (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación de riesgo según el índice de mitosis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bajo riesgo (<5/50 mitosis x CAP)	47	69.1%	69.1%
Riesgo intermedio (6/10 mitosis x CAP)	5	7.4%	76.5%
Alto riesgo (>10/50 mitosis x CAP)	16	23.5%	100.0%
Total	68	100.0%	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Presencia de necrosis en los GIST's

Otro factor pronostico importante es la presencia/ ausencia de necrosis. El 79.4% de casos (54) estuvo presente respecto al 20.6% de casos en donde fue ausente (14) (Tabla 7).

Tabla 7. Evaluación de la necrosis

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Presente	54	79.4%	79.4%
Ausente	14	20.6%	100.0%
Total	68	100.0%	

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Hallazgos inmunohistoquímicos

El 100% de casos mostró positividad a la inmunomarcación con los receptores CD117, DOG-1 y CD34.

Análisis estadístico en relación de las variables

Asociación del patrón morfológico y evaluación del riesgo según el tamaño de los GIST's

Respecto a los patrones morfológicos de estos tumores y el riesgo según el tamaño de los GIST's (Tabla 8) se aprecia en la Tabla 9 que no hubo significancia estadística ($p > 0.05$).

Tabla 8. Tabla cruzada patrón morfológico * tamaño del tumor

		Tamaño del tumor				Total
		Muy bajo riesgo (<2 cm)	Bajo riesgo (2.1-5 cm)	Riesgo intermedio (5.1-10 cm)	Alto riesgo (>10 cm)	
Patrón morfológico	Fusifforme	14	20	14	6	54
	Epitelioide	0	2	5	4	11
	Mixto	0	0	1	2	3
Total		14	22	20	12	68

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla "Gral. Div. Manuel Ávila Camacho", de la ciudad de Puebla, Puebla.

Tabla 9. Prueba de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significancia asintótica (bilateral)	Significación	Límite inferior	Límite superior	Significación (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14.426 ^a	6	.025	.019 ^b	.016	.021	
Razón de verosimilitud	16.178	6	.013	.014 ^b	.012	.016	
Prueba exacta de Fisher	12.522			.011 ^b	.009	.013	
Asociación lineal por lineal	12.485 ^c	1	.000	.000 ^b	.000	.000	.000 ^b
N de casos validos	68						

- a. 8 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .53.
- b. Se basa en 10000 tablas de muestras con una semilla de inicio 205597102.
- c. El estadístico estandarizado es 3.533.

Asociación entre el número de mitosis y evaluación del riesgo según el tamaño de los GIST's

De la misma forma se buscó la asociación entre el número de mitosis y el riesgo según el tamaño de los GIST's (tabla 10), y como se observa en la tabla 11 se aprecia que esta asociación es significativa ($p < 0.05$).

Tabla 10. Tabla cruzada índice mitótico * tamaño del tumor

		Tamaño del tumor				Total
		Muy bajo riesgo (<2 cm)	Bajo riesgo (2.1-5 cm)	Riesgo intermedio (5.1-10 cm)	Alto riesgo (>10 cm)	
Mitosis	Bajo riesgo (<5/50 mitosis x CAP)	14	17	11	5	47
	Riesgo intermedio (6/10 mitosis x CAP)	0	2	3	0	5
	Alto riesgo (>10/50 mitosis x CAP)	0	3	6	7	16
Total		14	22	20	12	68

Fuente: Estudio realizado en el Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Puebla “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, de la ciudad de Puebla, Puebla.

Tabla11. Prueba de Chi-cuadrado

	Valor	df	Significancia asintótica (bilateral)	Significación	Límite inferior	Límite superior	Significación (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18.364 ^a	6	.005	.005 ^b	.003	.006	
Razón de verosimilitud	21.526	6	.001	.003 ^b	.002	.004	
Prueba exacta de Fisher	16.422			.004 ^b	.003	.005	
Asociación lineal por lineal	14.189 ^c	1	.000	.000 ^b	.000	.000	.000 ^b
N de casos validos	68						

- a. 7 casillas (58.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .88.
- b. Se basa en 10000 tablas de muestras con una semilla de inicio 1615198575.
- c. El estadístico estandarizado es 3.767.

DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST's) corresponde a la principal neoplasia de estirpe mesenquimatosas del tracto gastrointestinal, la cual deriva de las células intersticiales de Cajal (1)(31). Algunos tumores que en el pasado habían sido clasificados como GIST's solo por sus características morfológicas, han sido reevaluados nuevamente ya que estos tumores pueden compartir características miógenas, neurales o ambas (21)(25).

En este estudio se encontró que la edad de diagnóstico de estos tumores oscilo entre los 25 a 89 años, con una media de 54.81 años, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios epidemiológicos realizados en la población mexicana como el de Pérez-Campos y cols. (22), Medina-Medina y cols. (20) y Medina-Franco y cols. (35), con una media de 54 y 55 años respectivamente, concordando también con algunos trabajos internacionales (27)(30). Sin embargo se observó que la mayoría de los tumores fue más frecuente entre los 40 y 50 años.

Respecto al género de los pacientes, el sexo masculino mostró una ligera predominancia correspondiendo al 51.5% de los casos, teniendo el mismo tipo de distribución reportado en estudios realizados en la población mexicana (20)(21)(22)(35)(36) y en otros reportes internacionales (19)(27)(30).

En un estudio previo realizado en esta misma unidad hospitalaria, se encontró que todos los casos fueron de localización gástrica (36). Nuevamente la prevalencia de estos tumores fue en el estómago con el 54.4% de casos, siendo consistente con los resultados obtenidos en la literatura (19)(20)(21)(22)(27)(30)(35). El segundo órgano afectado correspondió al intestino delgado con un 25.1%, específicamente el segmento de íleon distal (10.3%), siendo este segmento el mayormente afectado (2). Cuando se presentan en esta localización, se ha reportado un peor pronóstico para estos pacientes debido a que muestra un alto índice de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, teniendo una supervivencia global similar para los casos localizados y de enfermedad localmente avanzada (30). Así mismo la incidencia de tumores colorectales correspondió al 11.8% de los casos.

El restante 5.8% de los tumores extraintestinales correspondieron a la cavidad abdominal y el hueco pélvico, por lo que tampoco es infrecuente este tipo de localización (2)(10,11)(12)(13)(14)(15)(13)(16)(17)(18).

En la evaluación macroscópica de estos tumores, el tamaño corresponde a uno de los parámetros más importantes para estimar el riesgo, con reportes de medidas que oscilan de 1 cm hasta más de 30 cm (2)(21)(22). En este estudio el tamaño varió de 1 a 15 cm, con una media de 8.5 cm. Al hacer la estimación del riesgo se encontró que el bajo riesgo fue el predominante con el 34.4% de casos, seguido del riesgo intermedio con 29.4% y el riesgo más bajo de 20.6%. El restante 17.6% de los casos correspondió al alto riesgo.

En la evaluación histopatológica, se encontró que el principal patrón morfológico correspondió al de células fusiformes con un 79.4%, conformado por fascículos y haces cortos que se entremezclan entre sí, seguido por formaciones arremolinadas o en patrón de "rehillete" y esto se correlaciona con los resultados obtenidos en otras series (2)(25). El patrón epiteliode correspondió al 16.2%, tal como lo obtenido por Alvarado-Cabrero et al. (21), seguido por el patrón mixto con el 4.4% de casos, lo cual difiere de otros estudios en donde fue más frecuente los tumores con morfología mixta (2)(27). En estos tumores las células tienen mayor cantidad de citoplasma amplio, eosinófilo e inclusive con presencia de vacuolas citoplasmicas. Los datos obtenidos se correlacionan con los resultados de otros estudios en donde el patrón fusiforme es más frecuente en los tumores de localización gástrica, en contraste con los tumores extraintestinales en donde el patrón epiteliode fue el predominante (27).

Otro factor importante es el conteo del número de mitosis ya que tiene valor pronóstico y debe ser obtenido en un área de 5 mm². Respecto al riesgo, se encontró que el 69.1% correspondió al bajo riesgo (<5 mitosis x 5 mm²) con una media de 2 mitosis; en contraste el 23.5% que correspondió al alto riesgo (>10 mitosis x 5 mm²). A pesar de que el conteo de mitosis corresponde a un criterio para la estratificación del riesgo, se ha reportado que en los tumores de localización primaria en intestino delgado o colorectal se tienen un peor pronóstico (27). El restante 7.4% de casos correspondió al riesgo intermedio. La necrosis estuvo presente en el 79.4% de casos. Otros factores que han sido

evaluados como factores predictores de peor pronóstico ha sido la evaluación del índice proliferativo, invasión, presencia de metástasis o invasión a los ganglios linfáticos (22)(24).

Actualmente con el uso de los nuevos marcadores de inmunohistoquímica y pruebas de biología molecular, han proporcionado un método de diagnóstico subrogado de estos tumores por medio de la identificación de la mutación de c-kit (1)(25).

El marcador inmunohistoquímico CD117 (c-kit), ha sido el más utilizado para el diagnóstico de los GIST's (2). Los 68 tumores reportados en este estudio (100%) mostraron inmunomarcación con patrón de tinción citoplasmico fuerte y difuso, por lo que lo vuelve el marcador más importantes al tener una alta tasa de sensibilidad y especificidad por las implicaciones terapéuticas que conlleva (25)(33).

Así también el marcador CD34 ha sido usado comúnmente como parte del panel diagnóstico y este se considera positivo cuando la intensidad de inmunorreacción es de moderada a fuerte en más del 10% de las células neoplásicas (27). En este estudio la positividad al CD34 fue del 100% y al igual que el marcador CD117, se han reportado estudios en México e internacionales con este mismo patrón de inmunomarcación (2)(21)(27). Aunque no ha mostrado una alta sensibilidad o especificidad para el diagnóstico de los GIST's, las tasas de inmunorreacción varían del 60% al 90% de casos en diferentes series, dependiendo de la localización primaria del tumor y su patrón morfológico (2)(21)(22). Sin embargo también puede ser expresado por otros tumores mesenquimatosos primarios del tracto gastrointestinal (1).

La inmunomarcación para el anticuerpo DOG-1 fue del 100% independientemente del patrón morfológico. Se ha reportado que hasta un tercio de los tumores que son negativos al marcador CD117 (c-kit), muestran reactividad al marcador DOG-1 (2)(25), teniendo una mayor sensibilidad que el anticuerpo CD117 inclusive cuando los tumores tienen patrón morfológico epitelioides o la mutación del gen PDGFRA (2)(24)(33). Es así que en nuestra unidad estos marcadores son usados en conjunto dentro del panel inicial para la evaluación diagnóstica de los GIST's.

Se asociaron las variables del patrón morfológico y evaluación del riesgo según el tamaño de los GIST's y no hubo significancia estadística ($p > 0.05$). Sin embargo la única variable que se asocio fue con el número de mitosis ($p < 0.05$), siendo estos los dos factores pronósticos más importantes y utilizados en los consensos y para evaluar el grado de riesgo (35).

CONCLUSIÓN

En conclusión las características clínicas y evolución de pacientes con GIST en este estudio muestra similitud a las publicadas en la literatura mundial, demostramos la trascendencia en el correcto diagnóstico histopatológico de estos tumores, al hacer una evaluación completa tomando en cuenta las variables como localización del tumor, patrón morfológico, tamaño, necrosis, mitosis y resultados de los marcadores de inmunohistoquímica como CD117, DOG-1 y CD34 al tener un impacto en la terapéutica y la estadificación del riesgo para el pronóstico de estos pacientes.

Podemos observar que el comportamiento biológico de estos tumores en nuestra población, es similar a los resultados obtenidos en otros estudios realizados también en la población mexicana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosman, FT; Carneiro, F; Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 5th ed. WHO, editor. Switzerland; 2020. 580 p.
2. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Cubedo R, Martínez V, Romero I, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107–19.
3. Shinagare AB, Zukotynski KA, Krajewski KM, Jagannathan JP, Butrynski J, Hornick JL, et al. Esophageal gastrointestinal stromal tumor: Report of 7 patients. *Cancer Imaging.* 2012;12(1):100–8.
4. Hihara J, Mukaida H, Hirabayashi N. Gastrointestinal stromal tumor of the esophagus: Current issues of diagnosis, surgery and drug therapy. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018(JAN).
5. Lott S, Schmieder M, Mayer B, Henne-Bruns D, Knippschild U, Agaimy A, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus: Evaluation of a pooled case series regarding clinicopathological features and clinical outcome. *Am J Cancer Res.* 2015;5(1):333–43.
6. Acosta Hernández Y, Lantigua Hernández O, Escaig Olivares RL, Vega Somonte MV. Tumor del estroma gastrointestinal de localización gástrica. Presentación de un caso. *Rev Médica Electrónica.* 2017;39:781–90.
7. Tabares AH, Laborie M V, Diller ANA. TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL Y TRASPLANTE RENAL Caso clínico Discusión La aparición de neoplasias malignas luego del trasplan-. 2017;334–6.
8. Cappellani A, Piccolo G, Cardì F, Cavallaro A, Lo Menzo E, Cavallaro V, et al. Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: Surgical management. *World J Surg Oncol.* 2013;11:2–5.
9. Reddy RM, Fleshman JW. Colorectal gastrointestinal stromal tumors: A brief review. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(2):69–77.
10. Gupta N, Mittal S, Lal N, Misra R, Kumar L, Bhalla S. A rare case of primary mesenteric gastrointestinal stromal tumor with metastasis to the cervix uteri. *World J Surg Oncol.* 2007;5:137.
11. Sawaki A. Rare gastrointestinal stromal tumors (GIST): Omentum and retroperitoneum. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(DEC):12–5.

12. Todoroki T, Sano T, Sakurai S, Segawa A, Saitoh T, Fujikawa K, et al. Primary omental Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol*. 2007;5:1–5.
13. Laroia ST, Yadav T, Rastogi A, Sarin S. Malignant Retroperitoneal Extra-Gastrointestinal Stromal Tumor: A Unique Entity. *World J Oncol*. 2016;7(2–3):45–50.
14. Das A., Begum T, Barman B, Anirvan P. Mesenteric GIST: A case report. *J Med Res*. 2018;4(1):4–6.
15. Lee TH. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) presenting as a huge pelvic mass. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(1):70–3.
16. Kirby R, Rajasagaram N, Ghush M. Primary mesenteric gastrointestinal stromal tumour. *J Surg Case Reports*. 2014;2014(5):rju050–rju050.
17. Ramani AS, Huske G, Noronha FP. A Rare Case of Mesenteric Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as Acute Abdomen. *Niger J Surg Off Publ Niger Surg Res Soc [Internet]*. 2017 [cited 2020 Mar 27];23(1):71–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28584517>
18. Watal P, Brahmhatt S, Thoriya P, Bahri N. Retroperitoneal extragastrointestinal stromal tumor: Radiologic pathologic correlation. Vol. 4, *Journal of Clinical Imaging Science*. 2014.
19. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2016;40:39–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.031>
20. Medina-Medina JA, Nava-Gutiérrez W, Barrón-Reyes JE, Miranda-Hernández A, López-Valdés JC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors in the mexican population. Systematic review. *Gac Mex Oncol*. 2018;17(1):40–7.
21. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Pompa AZ. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(1):39–45.
22. Reg E. Características clínico-patológicas de tumores del estroma

- gastrointestinal . Serie de 16 casos. 2014;76(2):8–12.
23. Vázquez-guerrero DAL, Medina-morín JL, Piña-osuna DAK, Arturo J, Vázquez-guerrero A, Méndez-pérez JÁ, et al. Tumores del estroma gastrointestinal. Perfil clínico, epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico en un hospital de tercer nivel. 2010;32:100–5.
 24. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(6):889–900.
 25. Virani N, Pang J, Lew M. Cytologic and immunohistochemical evaluation of low-grade spindle cell lesions of the gastrointestinal tract. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1038–44.
 26. Safaan T, Bashah M, El Ansari W, Karam M. Histopathological Changes in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Specimens: Prevalence, Risk Factors, and Value of Routine Histopathologic Examination. *Obes Surg.* 2017;27(7):1741–9.
 27. Hashmi AA, Faraz M, Nauman Z, Qureshi MU, Hashmi SK, Waseem HF, et al. Clinicopathologic features and prognostic grouping of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in Pakistani patients: An institutional perspective. *BMC Res Notes [Internet].* 2018;11(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3562-8>
 28. Matsuda T, Nunobe S, Kosuga T, Kawahira H, Inaki N, Kitashiro S, et al. Laparoscopic and luminal endoscopic cooperative surgery can be a standard treatment for submucosal tumors of the stomach: a retrospective multicenter study. *Endoscopy.* 2017;49(5):476–83.
 29. John R. Goldblum, Laura W. Lamps, Jesse K. McKenney JLM. ROSAI AND ACKERMAN'S. SURGICAL PATHOLOGY. Eleventh E. Elsevier, editor. 2018.
 30. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(1):50–9.
 31. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor? *Adv Anat Pathol.* 2017;24(5):259–67.
 32. Manolescu BSM, Popp CG, Popescu V, Andraş D, Zurac SA, Berceanu

- C, et al. Novel perspectives on gastrointestinal stromal tumors (Gists). *Rom J Morphol Embryol*. 2017;58(2):339–50.
33. Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: Advances in diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(10):1298–310.
 34. Szucs Z, Thway K, Fisher C, Bulusu R, Constantinidou A, Benson C, et al. Molecular subtypes of gastrointestinal stromal tumors and their prognostic and therapeutic implications. *Futur Oncol*. 2017;13(1):93–107.
 35. Medina-Franco H, Aguilar-Jiménez JR, Medina-Cuairán JZ. Tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de factores pronósticos en un grupo de pacientes mexicanos. *Gac Med Mex*. 2009;145(2):91–6.
 36. María D, Montiel-jarquín ÁJ, Huerta-solís MA. Tumores del estroma del tracto digestivo de localización gástrica . Una experiencia institucional. 2002;70.

ANEXOS

Anexo 1.

Hoja de recolección de datos

Edad	Años				
Sexo	Hombre			Mujer	
Localización del tumor	Pulmón	Estómago	Intestino	Tejidos blandos	Otros
Localización de la metástasis					
Patrón morfológico	Fusifforme		Epitelioide	Mixto	
Tamaño del tumor	Muy bajo riesgo: <2 cm;	Bajo riesgo: 2.1-5 cm;	Riesgo intermedio: 5.1-10 cm;	Alto riesgo: >10 cm	
Porcentaje de necrosis	Presente			Ausente	
Conteo mitótico	bajo riesgo: <5/50 mitosis x CAP		riesgo intermedio: 6-10/50 mitosis x CAP	alto riesgo: >10/50 x CAP	
Inmunomarcación a Ki67	Positivo			Negativo	
Inmunomarcación a PDGFR	Positivo			Negativo	
Otros marcadores					