



Asociación de hallazgos imagenológicos por tomografía computarizada y características histopatológicas en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Un estudio de corte transversal en Méderi-Hospital Universitario Mayor.

Laura Cristina Morales Cifuentes
Juan Carlos Arenas
Fabio Enrique Ospina

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad CES
Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C
2018

[Escriba aquí]



Asociación de hallazgos imagenológicos por tomografía computarizada y características histopatológicas en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Un estudio de corte transversal en Méderi-Hospital Universitario Mayor.

Association of tomography findings and histopathological features in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). A cross-sectional study.

Trabajo de grado para aspirar al título de: Especialización en Epidemiología

Laura Cristina Morales Cifuentes
Juan Carlos Arenas
Fabio Enrique Ospina

Tutor metodológico: Andrés Isaza

Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad CES
Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C

[Escriba aquí]

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

[Escriba aquí]

CONTENIDO

RESUMEN	9
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 <i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	11
1.2 <i>JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA</i>	11
1.3 <i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	12
1.3.1 <i>Principal</i>	12
1.3.2 <i>Secundarias</i>	12
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 GENERALIDADES	14
2.2 <i>CLÍNICA</i>	14
2.3 <i>CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS</i>	15
2.4 <i>EPIDEMIOLOGIA EN COLOMBIA</i>	15
2.5 <i>DIAGNOSTICO</i>	17
2.5.1 <i>Endoscopia</i>	17
2.5.2 <i>Estudios en imágenes diagnosticas</i>	17
2.5.3 <i>Biopsia prequirúrgica</i>	19
2.5.4 <i>Características patológicas</i>	20
2.5.5 <i>Factores pronósticos</i>	22
2.6 <i>TRATAMIENTO</i>	24
2.6.1 <i>Cirugía</i>	24
2.6.2 <i>Neoadyuvancia</i>	24
2.6.3 <i>Adyuvante</i>	24
2.6.4 <i>Nuevos tratamientos.</i>	24
3. OBJETIVOS	25
3.1 <i>OBJETIVO GENERAL</i>	25
3.2 <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	25
4. METODOLOGIA	26
4.1 <i>ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN</i>	26
4.2 <i>TIPO DE ESTUDIO</i>	26
5.3 <i>POBLACIÓN</i>	26

[Escriba aquí]

5.3.1 Población diana	26
5.3.2 Marco muestral	26
5.4 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	27
5.4.1 Inclusión	27
5.4.2 Exclusión	27
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	27
5.5.1 Diagrama de variables	27
5.5.2 Tabla de variables: Ver anexo 1.	28
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	28
5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	29
5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	29
5. CONSIDERACIONES ETICAS	30
6.1 RESPETO POR LAS PERSONAS	30
6.2 JUSTICIA	30
6.3 BENEFICENCIA	30
6.4 NO MALEFICENCIA	30
6. RESULTADOS	31
7. DISCUSION	36
8. CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Epidemiología en Colombia	16
Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de acuerdo con la ubicación anatómica	18
Tabla 3. Mutaciones y hallazgos radiológicos	21
Tabla 4. Escalas de estratificación del riesgo	22
Tabla 5. Métodos diagnósticos, presentación clínica y localización tumoral	31
Tabla 6. Hallazgos imagenológicos por TC de los GISTs	32
Tabla 7. Riesgo de progresión de la enfermedad de GISTs	33
Tabla 8. Expresión de marcadores tumorales por inmunohistoquímica de GISTs	33
Tabla 9. Asociaciones significativas entre hallazgos imagenológicos por TC y características histopatológicas	34
Tabla 10. Resumen análisis bivariado, hallazgos por TC y características histopatológicas	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de variables

27

[Escriba aquí]

LISTA ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

42

[Escriba aquí]

RESUMEN

Antecedentes: Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) son tumores de origen mesenquimal poco frecuentes que se presentan en todo el tracto gastrointestinal. Su diagnóstico inicial se establece por lo general a través de estudios imagenológicos como ultrasonografía endoscópica, tomografía computarizada (TC), y/o resonancia nuclear magnética. El diagnóstico definitivo se hace mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico. El tratamiento depende de los hallazgos imagenológicos y las características histopatológicas como el tamaño, número de mitosis e inmunohistoquímica.

Metodología: Se analizaron 30 pacientes con diagnóstico de GISTs en Méderi – Hospital Universitario Mayor, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 y abril de 2018. Se exploraron las posibles asociaciones entre los hallazgos en TC y la histopatología de estos tumores.

Resultados: Se encontraron diferentes asociaciones entre los hallazgos por TC y las características histopatológicas de los GISTs. Se documentó correlación directa (ρ : 0,856) entre la medición del tamaño tumoral realizada por el médico patólogo y el radiólogo (p : < 0,001). Asociación entre la localización gástrica del tumor y la expresión del marcador CD117 (p : 0,024) y CD 34 (p : 0,023). Asociación entre la localización gástrica tumoral y la ausencia de vasos sanguíneos intratumorales en TC (p : 0,036). Conteo mitótico diferencial de acuerdo con el patrón de crecimiento tumoral, siendo mayor el conteo por campo de alto poder (CAP), en tumores de crecimiento mixto (p : 0,041). Mayor realce tras la administración del medio de contraste en tumores que no expresaron el marcador CD43 (p : 0,032). Incremento del riesgo de progresión de la enfermedad con el aumento del realce medido en UH tras la administración del medio de contraste (p : 0,042).

Conclusiones: Los tumores que evidenciaron mayor realce posterior a la administración del medio de contraste presentan mayor riesgo de progresión de la enfermedad. El patrón de crecimiento tumoral mixto en TC está asociado a mayor conteo mitótico, factor asociado con peor pronóstico. Se encontraron diferentes asociaciones entre marcadores de inmunohistoquímica y la localización gástrica del tumor. Se documentó que la ausencia del marcador CD34 está asociado con más riesgo de progresión, dado por mayor realce con el medio de contraste. La presente publicación deja planteado hallazgos radiológicos que podrían predecir el comportamiento de los GISTs para nuevos estudios a futuro.

Palabras clave: tumores del estroma gastrointestinal; GIST; tomografía computarizada por rayos X; histopatología

[Escriba aquí]

INTRODUCCION

Los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs), son la neoplasia más frecuente de origen mesenquimal del tracto gastrointestinal. Por lo general, los síntomas de los pacientes son inespecíficos y dependen de la localización anatómica de la lesión (1). Ante la sospecha, se pueden recurrir a diferentes herramientas diagnósticas. La tomografía computarizada (TC) es la imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento (2). Ciertas características histopatológicas establecen un riesgo de progresión de la enfermedad (3). Sin embargo, a la fecha no hay datos en Colombia acerca de una posible asociación entre los hallazgos por TC y las características histopatológicas de estos tumores. A través del presente estudio exploratorio, se pretende mejorar la interpretación de las escalas de riesgo, la histopatología y las imágenes diagnósticas. A su vez, se espera mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes, estableciendo e identificando ciertas características que estén asociadas a un peor pronóstico de la enfermedad desde la lectura inicial de la TC.

[Escriba aquí]

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los GISTs, a pesar de ser uno de los tumores más comunes de origen mesenquimal, representan menos del 3% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal (4). En la actualidad, no hay muchas publicaciones que muestren una asociación entre características histopatológicas e imagenológicas de estos tumores.

Desde un inicio los síntomas clínicos son muy inespecíficos, por lo que el abordaje diagnóstico es muy variable (5). La TC es una de las principales herramientas diagnósticas, sin embargo, en algunos casos la endoscopia de vías digestivas altas puede ser la primera ayuda diagnóstica ante la inespecificidad de los síntomas (6). La TC es la imagen de elección para el diagnóstico y estadificación de los GISTs, adicionalmente, es fundamental en el seguimiento del crecimiento tumoral en aquellos pacientes tratados con Imatinib (7).

El diagnóstico definitivo de los GISTs, lo arroja el resultado de patología y los marcadores inmunohistoquímicos que estos tumores expresan. Por medio de inmunohistoquímica, los GISTs se caracterizan por expresar el marcador CD117 (6); y es a través de este marcador y otras características histopatológicas como el número de mitosis y el tamaño que se define el comportamiento y la agresividad tumoral (8).

Si se caracterizan adecuadamente estos tumores en tomografía, en cuanto a tamaño, patrón de crecimiento, invasión local, presencia de necrosis, metástasis, entre otras características, se podría llegar a sugerir un riesgo de malignidad desde el reporte inicial de la TC e inclusive llegar a predecir el comportamiento del tumor, como lo reportan algunos estudios (3). Se espera que, de acuerdo con las características dadas en la tomografía, sea posible identificar asociaciones histopatológicas, que permitan predecir el comportamiento tumoral de forma temprana. Lo que nos dará en un futuro, una mejor aproximación pronóstica antes de la resección quirúrgica o de la biopsia, y un manejo más adecuado para cada paciente.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La incidencia de GISTs en Colombia es desconocida. En el mundo se reportan 30-50 casos nuevos cada año(9). De todos los pacientes diagnosticados, dos tercios pueden ser resecados por medio de cirugía, teniendo una buena evolución de la enfermedad. El tercio

[Escriba aquí]

restante se considera irresecable y presenta resistencia a la radioterapia y quimioterapia por lo que se les da manejo con Imatinib, un inhibidor de la tirosinaquinasa(10). Los pacientes pueden ser intervenidos por cirugía laparoscópica o abierta, siendo las dos técnicas quirúrgicas oncológicamente adecuadas y seguras para los pacientes. Sin embargo, en el caso del abordaje abierto se evidencia un aumento de los costos en un 34%, así como en los días de hospitalización(11).

En los pacientes con enfermedad irresecable, existe un aumento de los costos asociados al manejo de la enfermedad, siendo el costo anual de pacientes que reciben Imatinib de 41.900-58.7000 dólares por año de vida ganado. Los pacientes que presentan recurrencia de la enfermedad, en comparación con los que no presentan, tienen un aumento del costo a 5 años de 101.700 dólares posterior a la resección quirúrgica(12).

A través de los resultados esperados en el presente estudio, se pretende describir las características sociodemográficas, imagenológicas por TC e histopatológicas de los GISTs diagnosticados en Méderi - Hospital Universitario Mayor. Esto, con el propósito de avanzar en el conocimiento de esta patología en nuestro medio, dada la poca prevalencia de esta neoplasia.

En la actualidad solo identificamos dos estudios relacionados con esta patología en Colombia (9, 13). Sin embargo, en ninguno de ellos se realizó análisis de los hallazgos imagenológicos, ni se exploró su posible asociación con los hallazgos histopatológicos. Se espera que en un futuro, a través del presente estudio, se pueda avanzar en el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes, mediante la adecuada asociación e interpretación de las escalas de estadificación, la histopatología y las imágenes diagnósticas. Pudiendo inclusive impactar en los costos que los pacientes con esta patología acarrearán al sistema de salud.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1.3.1 Principal

¿Existe alguna asociación entre los hallazgos imagenológicos por tomografía computarizada y las características histopatológicas de los GISTs, en la serie de pacientes de Méderi - Hospital Universitario Mayor, en un periodo de tiempo comprendido entre enero 2011 y abril 2018?

1.3.2 Secundarias

¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con GISTs en Méderi-HUM?

¿Cómo se realizó el diagnóstico de los pacientes con GISTs en Méderi-HUM?

¿Cuál es la presentación clínica de los pacientes con GISTs en Méderi-HUM?

[Escriba aquí]

¿Cuáles son los hallazgos imagenológicos por tomografía computarizada y las características histopatológicas, de los pacientes con GISTs en Méderi-HUM?

[Escriba aquí]

2. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

Los tumores del estroma gastrointestinal, GISTs por sus siglas en inglés (Gastrointestinal stromal tumors), son los tumores no epiteliales, mesenquimales, más comunes del tracto gastrointestinal (1). Surgen de la muscular propia en la pared del tracto gastrointestinal y se cree están derivados de las células intersticiales de Cajal (1, 6). Representan, una de las neoplasias menos frecuentes del tracto gastrointestinal, siendo del 0,1-3% de todas las neoplasias malignas (4). En Estados Unidos se reportan aproximadamente 4500 a 6000 casos nuevos anuales (6).

2.2 CLÍNICA

La edad media del diagnóstico de GISTs son los 60 años, sin tener preferencias por el sexo, raza, grupo étnico o geográfico(8). La mayoría de los individuos, presentan más de 50 años y son raros los tumores en pacientes menores de 40 años (8). En adultos jóvenes y niños, pueden estar asociados con desordenes familiares (ej. Neurofibromatosis tipo I)(1, 8).

Las manifestaciones clínicas, dependen de la localización anatómica, tamaño y agresividad tumoral y generalmente son poco específicas y muy variadas(6). La forma de presentación clínica más frecuente de tumores localizados en estómago, intestino delgado, colon y recto es el sangrado gastrointestinal secundario a ulceración de la mucosa; los pacientes pueden presentarse con: hematemesis, melenas, hematoquecia, anemia y sangrado oculto (8).Otros signos y síntomas incluyen: náuseas, vómito, saciedad temprana, indigestión, distensión abdominal, dolor abdominal mal definido, masa palpable,pérdida de peso y obstrucción intestinal(1, 6). Otros síntomas inespecíficos como fatiga y disfagia también pueden ser referidos por los pacientes, en especial en aquellos que presentan GISTs de localización en esófago(8, 14). Manifestaciones menos comunes de tumores esofágicos, incluye: tos, sangrado gastrointestinal y el hallazgo incidental de una masa en mediastino posterior o medio en radiografía de tórax (8).

El 33% de los GISTs se descubren como hallazgo incidental durante cirugías o evaluaciones radiológicas por otras condiciones(15). Tumores asintomáticos anorectales pueden detectarse como una masa palpable durante la exploración digital rectal de rutina(8). Dada la sintomatología inespecífica y el típico crecimiento exofítico, los GISTs no se detectan hasta estadios avanzados de la enfermedad (6).

[Escriba aquí]

Las complicaciones más importantes de los GISTs son hemorragias y ruptura espontánea dentro de la cavidad o en cavidades endoluminales causadas por laparotomías emergentes (1).

2.3 CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS

Debido a que los GISTs son de origen mesenquimal, se pueden ubicar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano. Dentro de este, los lugares más frecuentemente afectados son el estómago (70%) y el intestino delgado (20-30%); otros sitios donde pueden hallarse son: recto (3%), colon (1-3%) y esófago (1-3%)(1, 6). El epiplón y el mesenterio, son los lugares anatómicos menos frecuentes para este tipo de neoplasias (16). Tumores de localización retroperitoneal son extremadamente raros (6). Una de las razones porque el estómago y el intestino son los lugares donde existe mayor prevalencia a la formación de GISTs, es la mutación en KIT (CD117) o PDGFRA. Estos son genes responsables de la codificación para el receptor de tirosinkinasa(17). El entender estas vías de señalización ha incentivado al uso de nuevas terapias en este tipo de patologías (18, 19). Así como también se ha encontrado asociación con síndromes familiares, síndrome vonRicklinghausen o síndrome Camey-Stratakis(19).

La mayoría se presentan como un único nódulo bien definido con un tamaño medio de 5 cm. Generalmente se ubican en la pared visceral, pero pueden formar masas tipo pólipo que se originan en la serosa o mucosa. Pueden generar ulceraciones de la mucosa comúnmente asociadas a sangrado gastrointestinal (18).

Dentro de los GISTs gástricos y del intestino delgado un 20-25% y 40-50% son clínicamente agresivos respectivamente. Y aproximadamente un 10-25% presentan metástasis (20). 15-47% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica. Los sitios más frecuentemente afectados son hígado, peritoneo y epiplón. Los ganglios linfáticos son raros y ocurren en su mayoría en las formas pediátricas (19, 21, 22).

2.4 EPIDEMIOLOGIA EN COLOMBIA

En Colombia se han reportado dos estudios que muestran la caracterización de la población de tres instituciones en la ciudad de Bogotá, los cuales evidencian una mayor prevalencia en las mujeres y el órgano de principal compromiso es el estómago (Tabla 1) (9, 13).

[Escriba aquí]

Tabla 1. Epidemiología en Colombia

	Instituto Nacional de Cancerología 2000-2008 (13)	de Fundación Santa Fe de Bogotá Centro Javeriano de Oncología 2004-2007 (9)
Sujetos incluidos	39	31
Edad en años	53	58.4 (16-76)
Mujeres	59%	52%
Metástasis al diagnóstico	18%	45%
Localización	Estomago (41%) Intestino delgado (23%) Colon (10%) Retroperitoneo (15.4%) Epiplón (7.7%) Recto (2.5%)	Estomago (23) Intestino delgado (23) Retroperitoneo (13%) Recto (6.5%) Esófago (3.2%)
Síntomas	Dolor abdominal (61,5%) Sensación masa (52,65%) Sangrado gastrointestinal (23,7%)	Dolor abdominal (38%) Sangrado gastrointestinal (19%) Distensión (16%) Sensación masa (9%) Tenesmo rectal (6%)
Patrón histológico		
-Celular fusiforme	74%	52%
-Epitelioide	8%	48%
-Mixto	18%	---
Tamaño		
-<2cm	2.5%	22.6%
-2-5cm	15.4%	13%
-6-10cm	20.5%	29%
->10cm	61.5%	35.4%
Mitosis por 50 CAP ¹		
-<5	48.7%	55%
-5-10	51.3%	13%
->10	---	32%

¹ campo de alto poder

[Escriba aquí]

2.5 DIAGNÓSTICO

2.5.1 Endoscopia.

La endoscopia de vías digestivas alta y/o baja continúa siendo una herramienta diagnóstica usual para hacer diagnóstico inicial de GISTs de estómago (1 de cada 300 endoscopias), colon y recto. Detecta la mayoría de los tumores intramurales y permite la toma guiada de biopsia por medio de la endosonografía en lesiones que tengan indicaciones específicas, las cuales son tumores que necesiten terapia pre quirúrgica y en los que sea importante hacer diagnóstico diferencial (ej.: linfoma); ya que la biopsia por medio de endoscopia convencional tiene muy mal rendimiento diagnóstica(19, 24, 25). La TC es el examen de elección para realizar seguimiento de sospecha de GIST identificados en endoscopia, que tengan biopsias inconclusas (6).

Los GISTs se detectan incidentalmente durante las endoscopias como masas de consistencia dura que protruyen desde la submucosa, con mucosa subyacente normal (24, 25). Un estudio mostro que algunas de las características que sugieren malignidad de un GIST son los bordes irregulares y ulceración de la lesión durante la endoscopia (19).

La enteroscopia de doble balón es una buena opción para la detección de GIST en el intestino medio al igual que la videocapsula ya que las endoscopias tanto alta como baja no permiten la evaluación de la totalidad del intestino, llegando solo hasta la 3era o 4ta porción duodenal (endoscopia de vías digestivas altas) y hasta el íleon terminal (colonoscopia)(26).

2.5.2 Estudios en imágenes diagnosticas.

La TC se considera la imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de los GISTs. Otras modalidades de imágenes diagnosticas útiles son la tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonografía (6).

En la TC con medio de contraste, los GISTs se presentan de forma típica como masas largas, hipervasculares, que realzan con el medio de contraste, generalmente heterogéneas, con zonas centrales de baja atenuación a causa de la necrosis, hemorragia o degeneración quística; características tumorales que no guardan relación con el potencial maligno del tumor(1, 6, 8). Lesiones tumorales con hemorragia o necrosis extensa puede formar grandes espacios quísticos o cavidades que comuniquen con el lumen gástrico y contengan niveles hidroaéreos o medio de contraste oral (8). Otras características comunes a los GISTs son la ulceración y fistulización al lumen gastrointestinal. Es frecuente observar vasos sanguíneos tumorales dentro de la masa (6). La presencia de calcificaciones es una característica poco común de estos tumores(1).

Las masas usualmente generan desplazamiento de órganos y vasos adyacentes, la invasión directa se puede observar en estadios avanzados de la enfermedad (1, 6). Generalmente, es difícil identificar el origen neoplásico, por el largo tamaño tumoral y la localización predominante extraluminal (1, 6).

[Escriba aquí]

En cuanto a los GISTs de pequeño tamaño, estos pueden ser endoluminales y de apariencia polipoide. Generalmente, son homogéneos y pueden presentarse de forma incidental en TC o endoscopia (6).

El 50% de los pacientes con GISTs, presentan metástasis al inicio de la enfermedad (6). Generalmente, involucra hígado y peritoneo, a través de diseminación hematológica y siembras peritoneales, respectivamente (6). De forma menos común, las metástasis se pueden encontrar en tejidos blandos, pulmones y pleura (1, 6). La TC también puede mostrar presencia de ascitis cuando el tumor ha invadido epiplón o cavidad peritoneal (1). A diferencia de los adenocarcinomas gastrointestinales, el compromiso metastásico de los ganglios linfáticos en GISTs es extremadamente raro (1, 6). Las características en TC de las metástasis, son similares a las del tumor primario: aumento de la atenuación, masas que realzan posterior a la administración del medio de contraste que pueden ser heterogéneas a causa de necrosis, hemorragia o degeneración quística (6).

La RMN está indicada en la planificación quirúrgica de pacientes con GISTs ubicados en recto, evaluación de lesiones hepáticas indeterminadas en TC y aquellos casos en los que la tomografía está contraindicada (6). Los hallazgos en RMN varían, dependiendo del grado de necrosis y hemorragia que afecta el patrón de intensidad de señal(8).

El diagnóstico diferencial de GISTs incluye otras neoplasias mesenquimales y debe realizarse de acuerdo con la localización tumoral, ver Tabla 2 (1, 8).

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de acuerdo con la ubicación anatómica

Ubicación anatómica	Diagnostico diferencial
Estomago	Leiomiomas, leiomiomas, schwannomas, neurofibromas y neoplasias neuroendocrinas.
Intestino delgado	Adenocarcinoma y linfoma
Recto y ano	Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, linfoma, melanoma maligno, tumor carcinoide, leiomioma y leiomiomasarcoma
Colon	Adenocarcinoma, linfoma, melanoma metastásico y leiomiomasarcoma
Esófago	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones confinadas a pared esofágica: leiomiomasarcomas, quistes de duplicación, lipoma, tumor de celular granular y hemangiomas - Lesiones que se extienden al lumen esofágico: papiloma, adenoma, pólipo inflamatorio, pólipo fibrovascular y carcinoma - Lesiones que se extienden al mediastino: carcinoma avanzado, melanoma maligno, linfoma y leiomiomasarcoma
Mesenterio y epiplón	- Leiomiomasarcoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma,

[Escriba aquí]

Ubicación anatómica	Diagnostico diferencial
	liposarcoma - Tumor desmoide y pseudotumor inflamatorio cuando en la TC no se presenten zonas de degeneración quística, hemorragia o necrosis.
GIST metastásico a epiplón o mesenterio	Carcinomatosis peritoneal, linfomatosis y condiciones benignas como leiomiomatosis peritoneal diseminada.

El predecir el riesgo de manera prequirúrgica por medio de imágenes diagnosticas podría llevar a un mejor abordaje del paciente y un tratamiento más acertado.

2.5.3 Biopsia prequirúrgica.

La biopsia prequirúrgica no es necesaria de rutina para neoplasias primarias resecables sospechosas de GISTs y el tratamiento prequirúrgico no es considerado. La biopsia solo está indicada en casos donde el diagnostico cambie la extensión de la resección quirúrgica, en tumores que se consideren irresecables (ej.: metástasis), en los que se plantee un tratamiento neoadyuvante con Imatinib, y en caso de existir dudas diagnosticas con otras lesiones tumorales diferentes a GISTs(13). Obtener muestras adecuadas del tumor es un reto, por tratarse de lesiones submucosas, la biopsia no es fácil técnicamente, teniendo una baja sensibilidad (<50%) (13). Los GISTs son normalmente blandos y friables, una biopsia preoperativa podría romper el tumor, aumentando el riesgo de diseminación.

2.5.4 Características patológicas.

Los GISTs generalmente, invaden hasta la capa muscular más externa, por ende son propensos a presentar crecimiento exofítico, manifestándose con la apariencia de una masa que nace de la pared intestinal y se proyecta a la cavidad abdominal (8). La ulceración de la mucosa, se observa en la porción luminal del tumor hasta en un 50% de los casos (8). El tamaño de los GISTs varía desde pocos milímetros a tumores mayores de 30 cm, con una media de 6,8 cm (1, 8). Se presentan como masas bien circunscritas, que comprimen estructuras adyacentes y carecen de una capsula verdadera(8). Áreas focales de necrosis, hemorragia, degeneración quística y cavidades que comunican con el lumen intestinal, pueden presentarse, en especial en lesiones de gran tamaño(8).

2.5.5 Características histológicas e inmunohistoquímica.

Histológicamente, se clasifican de acuerdo con la morfología celular predominante en fusocelular o epitelioide (8). La mayoría de los tumores gástricos, anorectales, colónicos y esofágicos se clasifican como fusocelulares. GISTs con comportamiento más agresivo, son por lo general más grandes, con mayor celularidad y actividad mitótica (8). La identificación de KIT (CD117) en las células intersticiales de Cajal, es clave para realizar el diagnóstico en el 95% de los pacientes (6). El 85-90% de todos los GISTs, expresan mutaciones activadoras en gen KIT, lo que lleva a una activación dependiente de ligando del receptor tirosinkinasa presente en estas células, que promueve el crecimiento y supervivencia tumoral (6). La inmunoreactividad para KIT, distingue los GISTs de otros tumores: leiomiomas, leiomiomas, schwannomas y neurofibromas(8). En años recientes, la inmunohistoquímica positiva para KIT se ha convertido en parte integral del diagnóstico de GISTs(1). La opinión actual de patólogos expertos, define GIST como aquella neoplasia mesenquimal con inmunoreactividad positiva para KIT (8). Además de la positividad para CD117, el 60-70% de los GIST coexpresan CD 34. Los GISTs muestran una positividad variable para marcadores del músculo liso (actina del músculo liso (25%), caldesmon (80%), entre otros), pero son generalmente negativos para desmina (1-2%). La positividad para la proteína S-100 es rara en estos tumores (5%) (14). El índice de proliferación Ki67 es un marcador que se sobreexpresa en aquellos tumores con mayor riesgo de malignidad(27).

Con el advenimiento de nuevas tecnologías y del uso de Imatinib como tratamiento en pacientes con GISTs, el cual inhibe el receptor KIT, se han caracterizado de mejor manera este tipo de tumores. Se sabe que el 80-85% de los GIST presentan mutaciones en este gen, responsable de un aumento en la actividad tumoral. Un diagnóstico definitivo es particularmente importante porque GISTs avanzados con presencia de metástasis, pueden ser tratados con imatinib, con buenas tasas de respuesta y aumento en la supervivencia (1, 6).

Otro porcentaje importante de pacientes (5-10%) presenta una mutación en el receptor de factor derivado de plaquetas tipo alfa (PDGFRA) (28, 29). Se han identificado diferentes mutaciones, que se relaciona a un cierto patrón radiológico (Tabla 3). Por otra parte, el

[Escriba aquí]

tipo de mutación que presente el tumor se va a relacionar con la respuesta al tratamiento farmacológico (28).

Tabla 3. Mutaciones y hallazgos radiológicos

Mutación o asociación	Hallazgo Radiológico, ubicación anatómica	Referencia
Exon 11, PDGFRA y subunidad del SDH ¹	Gástrico	(17)
Exon 9 KIT y neurofibromatosis	Intestino delgado	(17)
Deficiencia de SDH	Patrón multifocal Metástasis frecuente a ganglios hepáticos o del peritoneo Curso indolente a pesar de metástasis	(30)
Deficiencia de SDH en síndrome de Carney-Stratakis o triada de Carney	Paragangliomasextraadrenales y/o condromas pulmonares	(31)
Deleción del exon 11	Comportamiento agresivo	(32)
Mutación puntual exon 11	Mejor pronóstico	(32)
Mutación del exón 9 en GIST del intestino delgado	Agresivo	(32)
Mutación PDGFRA ²	Poco agresivo	(32)

¹ Deshidrogenasa succinato

² receptor de factor derivado de plaquetas tipo alfa

2.5.6 Factores pronósticos.

La presencia de metástasis hepáticas o peritoneales en el momento de la presentación, se considera signo de mal pronóstico e indica menor supervivencia (3). Dependiendo de la localización de los tumores, estos presentan un comportamiento diferente, GISTs detectados en estómago y recto por lo general tienen mejor pronóstico que aquellos detectados en colon e intestino delgado. GISTs presentes en esófago por lo general se diagnostican en estadios muy avanzados y presentan peor pronóstico. GISTs detectados en epíplones tienden a comportarse de forma más benigna, comparado con aquellos presentes en el mesenterio (3). A través de este comportamiento se ha intentado clasificar a estos tumores como benignos y malignos, sin embargo, muchos autores, indican que esta diferencia es muy difícil, pues aun tumores considerados benignos, de pequeño tamaño pueden llegar a generar metástasis. Por lo cual, se considera más prudente desarrollar esquemas basados en la evaluación del riesgo (33). Los criterios más importantes y aplicables para predecir el comportamiento tumoral son el tamaño tumoral (diámetro máximo medido en cm) y el índice mitótico (3). A través de estos criterios, se establece el riesgo de adquirir un comportamiento clínico agresivo, reconociendo que hasta un 10% de los tumores tendrán un comportamiento imprevisto y que ninguna lesión puede clasificarse como benigna. Existen muchas clasificaciones, las cuales se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Escalas de estratificación del riesgo

Escala	Criterios para evaluar			Ref ¹			
Instituto Nacional de Salud, EE.UU. (2001)	Riesgo	Tamaño	Índice mitótico	(33)			
	Muy bajo	<2 cm	<5/50 CAP				
	Bajo	2-5 cm	<5/50 CAP				
	Intermedio	<5 cm 5-10 cm	6-10/50 CAP <5/50 CAP				
Alto	>5 cm > 10 cm CT ²	>5/50 CAP CM ³ >10/50 CAP					
Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Miettinen y Lasota (2006)	Mitosis	Tamaño	Riesgo de progresión, según ubicación (%)			(34)	
			Est ⁴	Duo ⁵	ID ⁶		Rec ⁷
	<5/CAP	<2cm	0	0	0		0
		2- ≤ 5cm	1,9	8,3	4.3		8.5
		>5-≤10cm	3.6	DI ⁸	24		DI
>10cm	10	34	52	57			
>5/CAP	<2cm	0	DI	Alto	54		

[Escriba aquí]

Escala	Criterios para evaluar						Ref ¹
		2-5cm	16	50	73	52	
		5-10cm	55	DI	85	DI	
		>10cm	86	86	90	71	
Criterios modificados del Instituto Nacional de Salud para terapia adyuvante, Joensuu (2008)	Riesgo	Tamaño (cm)	Mitosis (50/CAP)		Primario		(35)
	Muy bajo	<2	<5		CL ⁹		
	Bajo	2.1-5	<5		CL		
	Intermedio	2.1-5	>5		Estomago		
		<5 5.1-10	6-10 <5		CL Estomago		
Alto	CT ¹⁰	CM		Ruptura			
	>10	CM		CL			
	CT	>10		CL			
	>5	>5		CL			
	2.1-5 5.1-10	>5 <5		No estomago No estomago			
Nomograma del Centro Cancerológico o Memorial SloanKettering(2009) *predice recurrencia y supervivencia a 2-5 años	<p>The nomogram consists of several horizontal axes representing different clinical variables. From top to bottom: <ul style="list-style-type: none"> Points: A scale from 0 to 100. Size (cm): A scale from 0 to 45. Mitotic index: A scale from <5/50 HPF to ≥5/50 HPF. Site: A scale with 'Colon/rectum' and 'Small intestine'. Total points: A scale from 0 to 200. Probability of 2-year RFS: A scale from 90 to 10. Probability of 5-year RFS: A scale from 90 to 10. Lines connect the values on these axes to show their relative contributions to the total score and subsequent survival probabilities. </p>						(36)

¹ Referencia

² Cualquier tamaño

³ Cualquier mitosis

⁴ Estomago

⁵ Duodeno

⁶ Yeyuno/íleon

⁷ Recto

⁸ Datos insuficientes

⁹ Cualquier localización

¹⁰ Cualquier tamaño

[Escriba aquí]

2.6 TRATAMIENTO

2.6.1 Cirugía.

Todos los GISTs que presenten un tamaño mayor a 2 cm y aquellos menores de 2 cm que sean sintomáticos o presenten un crecimiento progresivo en el seguimiento deben ser resecados. En general, la resección en cuña o segmentaria del estoma o intestino es suficiente, puesto que este tipo de tumores raramente invaden estructuras u órganos adyacentes al sitio de origen. La localización tumoral, puede determinar la extensión o tipo de operación. El objetivo final de la cirugía siempre es alcanzar márgenes negativos por microscopia (19).

En el caso de los GISTs menores de 2 cm, se les debe hacer resección a los que tienen características de alto riesgo: bordes irregulares, espacios quísticos, ulceración, fondo ecogénico y heterogeneidad, seguido por TC de control (18).

2.6.2 Neoadyuvancia.

Para este tipo de tumores, el medicamento de elección es el imatinib, el cual inhibe la activación del KIT y PDGFRA, revolucionando el tratamiento en GISTs, ya que este tipo de tumores presenta una frecuencia de mutación del 71% y 14% en el KIT y PDGFRA, respectivamente (37). La neoadyuvancia, debe considerarse en el caso de pacientes con tumores grandes o no resecables o GISTs pequeños que están técnicamente en una ubicación anatómica difícil (19).

2.6.3 Adyuvante.

Así como en la neoadyuvancia, en terapia adyuvante también se emplea imatinib. Tiene indicación, en pacientes con GISTs localizados resecables con alto riesgo de recurrencia: tamaño tumoral mayor a 10cm; o mitosis mayor a 10/50CAP; o diámetro tumoral mayor a 5 cm y mitosis mayor a 5/50 CAP y ruptura tumoral antes o durante la cirugía. Este medicamento puede emplearse hasta por 3 años posterior a la cirugía.

2.6.4 Nuevos tratamientos.

La quimioterapia con imatinib se considera la primera línea de tratamiento de los pacientes con GIST, sin embargo, en el caso de progresión durante el uso del medicamento, se emplean otros medicamentos de segunda y tercera línea inhibidores del KIT como lo son el sunitinib y regorafenib. La falla terapéutica en estos pacientes se debe a mutaciones en la vía del KIT/PDGFRA, por lo que se ha propuesto el uso de múltiples moléculas para atacar diferentes blancos en la vía, así como evitar los mecanismos de resistencia (37).

[Escriba aquí]

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir y analizar las posibles asociaciones entre los hallazgos por TC y las características histopatológicas en pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, diagnosticados en Méderi– Hospital Universitario Mayor.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar sociodemográficamente la población con GIST en Méderi-HUM.

Identificar las características clínicas y la ubicación anatómica más frecuentemente afectada en pacientes con diagnóstico de GIST en Méderi-HUM.

Determinar cuáles fueron los métodos diagnósticos usados en los pacientes con GISTs en Méderi-HUM.

Describir los hallazgos imagenológicos por TC y las características histopatológicas de GIST en Méderi-HUM.

[Escriba aquí]

4. METODOLOGIA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se clasificó de naturaleza descriptiva, con un enfoque cuantitativo. Se describieron las variables planteadas y se exploraron diferentes asociaciones entre ellas.

4.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal y retrospectivo. Transversal, porque se tomó un periodo de tiempo definido (enero de 2011 hasta abril de 2018) y retrospectivo dado que se revisaron historias clínicas, reportes de patología y de imágenes diagnósticas previas.

El estudio comenzó identificando y seleccionando todos los pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de GIST en el periodo de tiempo descrito. A partir de estos pacientes encontrados, se revisaron las historias clínicas electrónicas, los hallazgos imagenológicos de las TC de abdomen realizadas en la misma institución y los reportes de patología. Los datos se recolectaron en una base de datos previamente organizada en Excel®, con cada una de las variables a estudio. Finalmente, se realizó el análisis estadístico de las diferentes variables estudiadas.

4.3 POBLACIÓN

5.3.1 Población diana

Pacientes adultos mayores de 18 años diagnosticados con tumor del estroma del tracto gastrointestinal (GIST).

5.3.2 Marco muestral

Pacientes diagnosticados con GIST en Méderi-Hospital Universitario Mayor, en el periodo de tiempo descrito. Para tal periodo el número de pacientes encontrados fue de 33.

[Escriba aquí]

4.4 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.4.1 Inclusión

Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico histopatológico de GIST en Méderi-Hospital Universitario Mayor en el periodo comprendido entre enero de 2011 y abril de 2018.

4.4.2 Exclusión

Pacientes que a pesar de tener patología confirmada en Méderi - HUM, el diagnóstico clínico se realizó en otra institución.

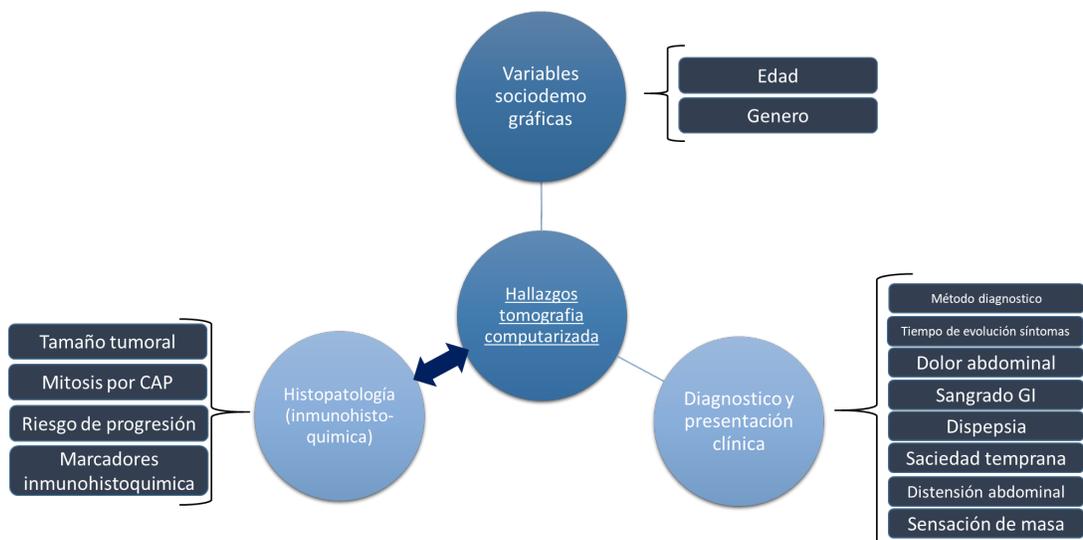
Pacientes que no cuenten con historia clínica en SERVINTE (programa de historias clínicas electrónicas de Méderi-Hospital Universitario Mayor).

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Se organizaron todas las variables del estudio en cuatro categorías (variables sociodemográficas, diagnóstico y presentación clínica, características histopatológicas y hallazgos en imágenes diagnósticas por TC) con el fin de facilitar el análisis y la descripción de los hallazgos encontrados, tal como se presenta en el siguiente gráfico.

5.5.1 Diagrama de variables

Figura 1. Diagrama de variables



[Escriba aquí]

5.5.2 Tabla de variables: Ver anexo 1.

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

El estudio inició al realizar una búsqueda de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de GIST en Méderi-Hospital Universitario Mayor. El diagnóstico, se confirmó a través del programa MED disponible en los computadores del servicio de epidemiología del hospital, que permitió visualizar los reportes de patología de acuerdo con la cedula de ciudadanía ingresada. Los pacientes se buscaron partiendo de una base de datos en Excel proporcionada por el servicio de sistemas del hospital, que incluyó 2355 pacientes con diagnósticos CIE-10 que estaban en relación con el diagnóstico de GIST, en el periodo comprendido entre enero del 2011 y abril del 2018, los cuales fueron:

- D371. Tumor de comportamiento incierto o desconocido del estomago
- D372. Tumor de comportamiento incierto o desconocido del intestino delgado
- D374. Tumor de comportamiento incierto o desconocido del colon
- D375. Tumor de comportamiento incierto o desconocido del recto
- D377. Tumor de comportamiento incierto o desconocido de otros órganos digestivos especificados
- D379. Tumor de comportamiento incierto o desconocido de órganos digestivos, sitio no especificado
- C162. Tumor maligno del cuerpo del estomago
- C165. Tumor maligno de la curvatura menor del estómago, sin otra especificación
- C166. Tumor maligno de la curvatura mayor del estómago, sin otra especificación
- C169. Tumor maligno del estómago, parte no especificada.

De acuerdo con los pacientes encontrados con diagnóstico histopatológico confirmado, se buscaron en los sistemas SERVINTE, AGILITY y DEM los datos de las historias clínicas electrónicas, las imágenes en TC (formato DICOM) y las características histopatológicas, respectivamente. En cuanto a las tomografías, dada la heterogeneidad de los reportes imagenológicos, se realizó una segunda lectura por personal entrenado, teniendo en cuenta las variables a estudio. Los datos obtenidos, se recolectaron y organizaron en una base de datos previamente elaborada en EXCEL.

Esta búsqueda se hizo posterior a obtener la aprobación por parte del comité de investigación de Méderi-Hospital universitario mayor y del comité de ética en investigación de la Universidad del Rosario.

[Escriba aquí]

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

El principal sesgo fue el de información, ya que no todas las historias clínicas tenían las variables que se estaban estudiando, muchas veces la información se encontró pero de manera parcial o incompleta. Se controló este sesgo al elegir el intervalo de tiempo descrito, puesto que todas las historias clínicas estaban digitalizadas y fue más fácil la recolección de la información. Otro sesgo de información se presentó a la hora de recolectar las imágenes por TC, dado que el sistema de almacenamiento actual (AGILITY), no contenía las tomografías antiguas realizadas cuando el sistema de almacenamiento era IMPAX. Se controló este sesgo, solicitando en el servicio de radiología las imágenes diagnósticas en ambos sistemas.

Adicionalmente, por la forma en las que se buscaron los pacientes, es probable que los CIE-10 abarcados no reflejaran todos los diagnósticos bajo los cuales se registraron los GISTs en Méderi.

Puede que también se presentara sesgo de selección, sin embargo, este sesgo se controló tomando toda la población a estudio, en el tiempo descrito.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los datos recolectados se analizaron en el programa estadístico SPSS® V24 con licencia de la Universidad del Rosario, se describieron cada una de las variables estudiadas (sociodemográficas, diagnóstico y presentación clínica, características histopatológicas y hallazgos imagenológicos por TC). Para todas ellas, se realizó un análisis univariado, describiendo las medidas de tendencia central y de dispersión para el caso de las variables cuantitativas, de acuerdo con las pruebas de normalidad; y medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas.

Adicionalmente, para las variables de hallazgos imagenológicos y características histopatológicas se hizo análisis bivariado con el fin de explorar posibles asociaciones. Para el cruce de variables categóricas se aplicó la prueba estadística Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para variables categóricas dicotómicas que se cruzaron con variables cuantitativas, T de Student para muestras independientes o U de Mann-Whitney dependiendo de la normalidad de la variable cuantitativa; y para las categóricas politémicas, Anova de un factor o test no paramétrico H de Kruskal-Wallis. Para explorar correlaciones entre dos variables cuantitativas se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman o Pearson.

[Escriba aquí]

6. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con la resolución número 8430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social, tal como dicta en el Título II, capítulo 1, artículo 11, ésta es una investigación sin riesgo ya que su objetivo es el análisis retrospectivo de historias clínicas, imágenes diagnósticas y reportes de patología en donde no se realizó ningún tipo de intervención.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigaciones de la Universidad del Rosario, el 25 de abril de 2018, bajo el número DVO005-1-361-CEI937

Este estudio se desarrolló basado en los principios fundamentales de la ética:

6.1 RESPETO POR LAS PERSONAS

Al ser estudio descriptivo retrospectivo no se solicitó consentimiento informado a los pacientes. La información que se obtuvo de forma anónima y confidencial. La información de los pacientes se extrajo a partir de las historias clínicas del Hospital Universitario Mayor. A los pacientes seleccionados se les asignó un número de sujeto a estudio, por paciente, para evitar la identificación de estos, con el fin de mantener la confidencialidad.

6.2 JUSTICIA

Los datos se muestran de manera global, no hay datos individuales, ni tampoco datos que identifiquen los sujetos involucrados.

6.3 BENEFICENCIA

Los resultados se harán públicos por algún medio de divulgación que se encuentre disponible para que sean utilizados en beneficio de los pacientes.

6.4 NO MALEFICENCIA

No se presentó riesgo de daño a los pacientes, al ser un estudio descriptivo retrospectivo de revisión de historias clínicas, sin ningún tipo de intervención.

[Escriba aquí]

7. RESULTADOS

De acuerdo con la metodología de búsqueda en el tiempo descrito, se encontraron 33 pacientes con diagnóstico confirmado de GIST en Méderi- Hospital Universitario Mayor en el lapso considerado. Se excluyeron 3 casos, que fueron remitidos de otras instituciones de salud. De los 30 casos, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue 70 años (rango 37-82). 19 pacientes (63,3%) fueron mujeres y 11(36,7%) hombres.

En todos los casos, el diagnóstico de GIST se realizó de forma intrahospitalaria, 18 casos se diagnosticaron a través de TC de abdomen (60%). En cuanto a las manifestaciones clínicas, 19 casos presentaron dolor abdominal (66,7%). El 50% de los pacientes presentó un tiempo de evolución de los síntomas mayor a 7 días (rango, 1 – 60). En 21 (70%) casos, el órgano comprometido, determinado por el reporte de patología, fue el estómago (Tabla 5). Se encontró un caso de GIST en epiplón.

Tabla 5. Métodos diagnósticos, presentación clínica y localización tumoral

Variables– n (%)	n: 30
Métodos diagnósticos	
Tomografía computarizada	18 (60)
Endoscopia de vías digestivas altas	3 (10)
Ultrasonografía endoscópica	3 (10)
Cirugía	2 (6,7)
Resonancia nuclear magnética	2 (6,7)
Sin información	2 (6,7)
Presentación clínica	
Dolor abdominal: Si	20 (66,7)
Sangrado gastrointestinal: No	16 (53,5)
Sensación de masa: No	22 (73,3)
Saciedad temprana: No	24 (80)
Dispepsia: No	23 (76,7)
Distensión abdominal: No	23 (76,7)
Localización tumoral por histología	
Estomago	21 (70)
Duodeno	3 (10)
Yeyuno	4 (13,3)
Íleon	1 (3,3)
Otra	1 (3,3)

De los 18 pacientes diagnosticados por TC, se encontraron 16 tomografías en el sistema, los resultados de las principales estadísticas descriptivas se presentan en la Tabla 6.

[Escriba aquí]

El estómago fue el órgano afectado en 13 (81,3%) pacientes. La mediana de la dimensión máxima medida en cm fue de 4,9 (rango, 1,9 – 15). Al discriminar la dimensión máxima de acuerdo con la localización, la mediana de los tumores gástricos fue 4,6 cm (1,9 – 15) y la de los del duodeno 4,7 cm (3,7 – 5,8). El patrón de crecimiento tumoral fue intraluminal en 9 (56,3%) casos. Se evidenciaron contornos regulares en 15 (93,8%) casos. En todas las tomografías, los tumores realzaron tras la administración del medio de contraste medido en la fase portal, con un promedio de realce de 60,9 +/- 16 UH (Unidades Hounsfield). Se presentó ulceración y degeneración quística en 8 (50%) y 9 (56,3%) casos, respectivamente. Solo una cuarta parte de los tumores presentó desplazamiento de estructuras adyacentes. En solo un paciente se evidenció hemorragia tumoral en forma de hemoperitoneo, y en otra fistulización. Se observó necrosis tumoral en cinco casos, vasos sanguíneos intratumorales en tres y pequeñas calcificaciones intratumorales en dos. En ninguno de los casos se evidenció en la TC invasión de estructuras adyacentes, metástasis, invasión ganglionar linfática, ni estriación de la grasa adyacente.

Tabla 6. Hallazgos imagenológicos por TC de los GISTs

Variables – n (%)	n: 16
Localización tumoral:	
Estomago	13 (81,3)
Duodeno	2 (12,5)
Íleon	1 (6,3)
Invasión de estructuras adyacentes	0
Desplazamiento estructuras adyacentes	4 (25)
Hemorragia tumoral	1 (6,2)
Necrosis tumoral	5 (31,2)
Metástasis:	0
Contornos regulares	15 (93,8)
Vasos sanguíneos intratumorales	3 (18,7)
Fistulización	1 (6,2)
Ulceración	8 (50)
Degeneración quística	9 (56,3)
Patrón de crecimiento:	
Exofítico	2 (12,5)
Intraluminal	9 (56,3)
Mixto	5 (31,3)
Pequeñas calcificaciones intratumorales	2 (12,5)
Invasión ganglios linfáticos	0
Estriación de la grasa adyacente	0

De los 30 casos, 3 correspondieron a biopsias. Se encontró el reporte del tamaño tumoral en los 27 pacientes llevados a cirugía y en 28 pacientes se encontró el número de mitosis

[Escriba aquí]

por campo de alto poder (CAP). La mediana de la dimensión máxima fue de 5 cm (rango, 0,5 - 19). La mediana del conteo mitótico fue de 3/50 CAP (rango, 1- 47). Teniendo en cuenta el número de mitosis, el tamaño en cm y la localización tumoral, se estableció el riesgo de progresión de la enfermedad, de acuerdo con la escala del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Miettinen y Lasota (2006) (Tabla 4). Se presentaron 8 casos (28,6%) en dos categorías, alto y bajo riesgo de progresión de la enfermedad (Tabla 7).

Tabla 7. Riesgo de progresión de la enfermedad de GISTs

Variables – no. (%)	n: 28
Sin riesgo	5 (17,9)
Muy bajo	8 (28,6)
Bajo	5 (17,9)
Moderado	2 (7,1)
Alto	8 (28,6)

Los marcadores de inmunohistoquímica presentaron mucha variabilidad, pues no siempre se solicitaron los mismos marcadores para todos los pacientes (Tabla 8). Los que más se expresaron en los GISTs, fueron: CD 117, DOG,1, CD 34, vimentina y caldesmon. Por el contrario, los marcadores desmina, actina para musculo liso, citoqueratina AE1 AE3, proteína S-100 y CD-57, fueron los que menos se expresaron. En 21 pacientes, la mediana del índice de proliferación Ki67 fue de 4% (rango, 1 - 40).

Tabla 8. Expresión de marcadores tumorales por inmunohistoquímica de GISTs

Variables – no. (%)	
CD117 (n: 29)	28 (96,6)
DOG,1 (n: 26)	26 (100)
CD34 (n: 27):	23 (85,2)
Vimentina (n: 8)	8 (100)
Caldesmon (n: 10)	10 (100)
Desmina (n: 23)	1 (4,3)
Actina (n: 28)	3 (10,7)
Citoqueratina AE1 AE3 (n: 10)	0
S100 (n: 27)	1 (3,7)
CD57 (n: 4)	1 (25)

Se exploraron asociaciones entre los hallazgos en TC y las características histopatológicas, los resultados significativos se presentan en la Tabla 9.

[Escriba aquí]

Tabla 9. Asociaciones significativas entre hallazgos imagenológicos por TC y características histopatológicas

Hallazgos imagenológicos TC	Características histopatológicas	N	p
Dimensión máxima cm	Dimensión máxima cm	15	0,000
Localización TC	CD117	16	0,024
	CD34	16	0,023
Vasos intratumorales	sanguíneos Localización tumoral	16	0,036
Patrón de crecimiento	Mitosis por CAP	15	
Exofítico	3	2	
Intraluminal	7,28	9	0,041
Mixto	12,13	4	
Realce medido con el medio de contraste	CD34	16	
56,71	Si	14	0,002
90,5	No	2	
Realce medido con el medio de contraste	Riesgo de progresión	15	0,042

De acuerdo con el coeficiente de correlación de Spearman, existe una correlación directa (ρ : 0,856) entre la dimensión máxima en cm medida por el medico patólogo y el radiólogo (p : < 0,001). A través del test estadístico X^2 (Chi- cuadrado), se demostró asociación estadísticamente significativa entre la localización gástrica del tumor en TC y la expresión de CD117 (p : 0,024) y CD 34 (p : 0,023). Por otro lado, con el mismo test, se evidencio la asociación entre la ausencia de vasos sanguíneos intratumorales enTC y la localización gástrica del tumor por histopatología (p : 0,036).

Mediante el test estadístico no paramétrico H de Kruskal-Wallis se puede afirmar que el conteo mitótico fue significativamente distinto en las 3 categorías de patrón de crecimiento enTC (intraluminal, exofítico y mixto) (p : 0,041), siendo mayor el conteo para el patrón de crecimiento mixto.

A través del test paramétrico T de Student para comparación de medias, el estudio mostró que el promedio del realce medido tras la administración de medio de contraste en UH, fue mayor en los tumores que no expresaron el marcador de inmunohistoquímica CD34 (p : 0,002). Finalmente, a través del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman, se puede afirmar que, al aumentar el realce medido en UH, se incrementa también el riesgo de progresión de la enfermedad (p :0,042). Siendo esta relación moderada, pues está en torno al 53% de la máxima posible (ρ : 0,530).

Otra asociación que, aunque no alcanzó la significancia estadística, si estuvo muy cercana a ella (p : 0,054) se presentó entre el índice de proliferación Ki67 y el

[Escriba aquí]

desplazamiento de estructuras adyacentes en TC, a través del estadístico no paramétrico, U de Mann-Whitney.

Finalmente, se exploraron otras variables, sin embargo, no se encontraron más relaciones estadísticamente significativas. En la Tabla 10 se resume todo el análisis realizado entre los hallazgos por TC y las características histopatológicas, con su valor de p correspondiente, también se describen aquellas asociaciones que por carecer de relevancia clínica no se estudiaron. En letra roja se muestran las asociaciones que si alcanzaron significancia estadística, descritas previamente.

Tabla 10. Resumen análisis bivariado, hallazgos por TC y características histopatológicas

	LOCALIZACION TUMORAL POR TC	DIMENSION MAXIMA EN CM	DESPLAZAMIENTO ESTRUCTURAS ADYACENTES	HEMORRAGIA	NECROSIS	VASOS SANGUINEOS INTRATUMORALES	ULCERACION	DEGENERACION QUISTICA	DE PATRON CRECIMIENTO TUMORAL	CALCIFICACIONES	REAL_PORTAL_UH
LOCALIZACION TUMORAL POR PATOLOGIA	NRC	0,816	0,599	0,884	0,432	0,036	0,215	0,481	0,060	0,768	0,083
DIMENSION MAX. EN CM	0,991	0,000	NRC	0,295	0,793	0,860	0,295	0,415	0,298	0,494	0,222
MITOSIS	0,298	0,110	0,077	0,906	0,350	0,327	0,156	0,679	0,041	0,259	0,633
RIESGOS DE PROGRESION DE LA ENFERMEDAD	NRC	0,209	0,085	0,337	0,684	0,549	0,254	0,631	0,077	0,159	0,042
CD117	0,024	0,232	0,75	*	*	*	*	0,438	0,660	*	0,183
CD34	0,023	0,525	*	*	*	*	*	0,175	0,192	*	0,002
DESMINA	0,850	0,503	*	*	*	*	0,462	*	0,296	*	0,992
ACTINA	0,224	0,937	0,450	*	*	0,350	*	*	0,756	*	0,784
Ki67	0,280	0,164	0,054	0,845	0,695	0,821	0,117	*	0,269	0,17	0,623

Valor de p en el interior de las casillas

*: Variables en las que no fue posible realizar análisis estadístico

NRC: No relevancia clínica

[Escriba aquí]

8. DISCUSION

El presente estudio permitió identificar algunas asociaciones entre los hallazgos imagenológicos por TC y las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los GISTs, que hasta el momento no se habían explorado.

Se presentó una alta correlación (85%) en la medición del tamaño tumoral realizada por el médico patólogo sobre el espécimen quirúrgico y la medida por el médico radiólogo en la tomografía. Un hallazgo particularmente interesante fue la asociación entre el conteo mitótico y el patrón de crecimiento determinado por la TC, siendo mayor el conteo en los tumores de crecimiento mixto, lo que justificaría incluir en la clasificación macroscópica de estos tumores una categoría de crecimiento tumoral "mixto", el cual se relacionaría con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Así mismo, se encontró asociación entre la ausencia de vasos sanguíneos intratumorales en la TC y la localización gástrica de los tumores y una expresión diferencial de los marcadores de inmunohistoquímica según la localización del tumor, siendo mayor la expresión de CD117 y CD34 en los GISTs gástricos.

A diferencia de lo reportado por estudios previos (5), el nuestro sugiere una asociación entre el mayor realce del GIST, medido en UH tras la administración del medio de contraste, y el riesgo de progresión de la enfermedad, por lo que dicho hallazgo podría tener un interés pronóstico en el estudio de esta patología. También se identificó asociación entre un mayor realce tras la administración del medio de contraste y la ausencia del marcador CD34 en el tumor, al relacionar estos hallazgos cabría la posibilidad de considerar la hipótesis que la ausencia de este marcador de inmunohistoquímica se asocie con mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Otro hallazgo relevante es la posible asociación entre mayor índice de proliferación Ki67 como característica histopatológica en tumores que muestran desplazamiento de estructuras adyacentes en TC, dado el valor de p arrojado por nuestro estudio, muy cercano al nivel de la significancia. Todos estos hallazgos reviste gran interés y plantean la pertinencia de adelantar más estudios, con mayor poder estadístico.

En cuanto a los hallazgos descriptivos de la serie, la mayoría de los tumores presentaron contornos irregulares en la TC y sus dimensiones fueron muy variables, posiblemente en relación con su tiempo de evolución y las características de malignidad mencionadas previamente. El patrón de crecimiento mostró un ligero predominio por el crecimiento intraluminal en nuestra serie, a diferencia de lo descrito en otros trabajos donde se describen como masas con típico crecimiento exofítico (6, 8). Resaltando de nuevo la necesidad de crear una tercera categoría de clasificación, el "patrón de crecimiento mixto" para aquellos tumores que presentan crecimiento tanto intraluminal como exofítico, y a la que ya nos referimos previamente respecto a su posible significado pronóstico.

Típicamente, los GISTs presentan realce posterior a la administración de medio de contraste. También, evidencian zonas centrales de baja atenuación que en nuestro

[Escriba aquí]

trabajo corresponden a degeneración quística en su mayoría y en menor porcentaje a necrosis y hemorragia. Otras características descritas en la literatura como frecuentes (fistulización, ulceración, hemorragia tumoral y desplazamiento de estructuras adyacentes) (3), se encontraron en baja proporción en el estudio. La presencia de vasos sanguíneos y pequeñas calcificaciones intratumorales, son características menos comunes, lo que guarda relación con lo descrito en otros estudios. La ausencia de invasión de estructuras adyacentes, de invasión a ganglios linfáticos y de estriación de la grasa adyacente, son características poco frecuentes en los GISTs, lo que concuerda con lo encontrado en el estudio.

En ningún caso se evidenció la presencia de metástasis en las TC. Llama la atención este hallazgo, puesto que en los dos estudios publicados en Colombia, del 18 al 45% de los pacientes presentaron metástasis al momento del diagnóstico (9, 13), similar al reportado en la literatura internacional (6). Sugerimos dos posibles explicaciones para esta diferencia. Una es que la presencia de metástasis únicamente se determinó a nivel intraabdominal mediante la TC en un único momento del tiempo, y la otra es que la búsqueda de los casos se realizó a partir de los pacientes con diagnóstico histopatológico, por lo que es probable que otros pacientes no quirúrgicos, con enfermedad irresecable no se tuvieron en cuenta.

En relación con las características histopatológicas, los GISTs se caracterizan por presentar un predominio por la localización gástrica, diámetro variable, bajo conteo mitótico (< 5 por 50 CAP) asociado con buen pronóstico y bajo índice de proliferación Ki67 (<10%). En cuanto al tamaño en cm y al conteo mitótico los hallazgos son similares a lo encontrado en los dos estudios colombianos, los cuales reportan una mediana del tamaño de 5 cm y bajo conteo mitótico (9, 13). Para el índice de proliferación Ki67, aún faltan estudios para determinar su valor pronóstico (3). De acuerdo el riesgo de progresión de la enfermedad, establecido a través de la escala del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, Miettinen y Lasota (2006), se evidenció una proporción similar de pacientes con bajo y alto riesgo de progresión.

La expresión de marcadores tumorales en los especímenes de nuestra serie, guarda relación con lo descrito en la literatura (14), salvo por la expresividad variable para actina de músculo liso, marcador que en nuestro estudio estuvo ausente en más del 85% de los casos, porcentaje más alto que el reportado (14).

En cuanto a las características sociodemográficas, se evidencia una ligera tendencia por el sexo femenino, similar a lo arrojado en otras publicaciones en el país. A diferencia de estos estudios, donde la edad de diagnóstico estuvo alrededor de la sexta década de vida, en el nuestro se presentó en la séptima década (9, 13).

En el presente estudio, el principal síntoma de presentación fue el dolor abdominal, seguido por el sangrado gastrointestinal, al igual que en las otras series publicadas en el país (9, 13), pero diferente al contexto internacional donde el principal síntoma de presentación es el sangrado gastrointestinal (8).

Aunque la TC es el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de los GISTs, en nuestra población se realizó tan solo en tres de cada cinco pacientes. En tres pacientes

[Escriba aquí]

se realizó ultrasonografía endoscópica como método diagnóstico, resaltando que este examen presenta una escasa utilidad, puesto que el aspirado por aguja fina no arroja una tasa mitótica suficiente para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad. La malignidad tumoral idealmente debe ser establecida por la patología final, producto de la resección quirúrgica (25). Si bien está descrito que hasta un tercio de los GISTs se diagnostican como un hallazgo incidental quirúrgico (15), en esta serie solo cerca del 7% de los pacientes fueron diagnosticados de esta forma.

A pesar de los resultados mostrados y las interesantes asociaciones encontradas en el presente estudio, es importante reconocer las limitaciones de este estudio: el número de casos encontrados, la posible exclusión de casos que no fueron detectados por no haber sido susceptibles de resección quirúrgica, la recolección retrospectiva de casos en los que no todos contaban con TC de abdomen y la marcada variabilidad en la solicitud de marcadores de inmunohistoquímica. Además, de acuerdo con lo reportado en la literatura se han identificado diferentes mutaciones genéticas (Tabla 3) que guardan relación con algunos patrones radiológicos que en general no se realizan en nuestra práctica clínica y que ameritan también un análisis en nuestro medio.

8. CONCLUSIONES

Se encontraron diferentes asociaciones entre los hallazgos por TC y las características histopatológicas de los GISTs, que hasta la fecha no se habían explorado. Estas asociaciones, como el mayor realce tumoral posterior a la administración del medio de contraste medido en UH y el patrón de crecimiento tumoral mixto sugieren que, un peor comportamiento del tumor se podría predecir a partir de ciertos hallazgos radiológicos. Adicionalmente, se documentó asociación entre el mayor realce tumoral y la ausencia del marcador CD34 que podría indicar también un peor pronóstico. A pesar de las limitaciones, el estudio deja planteadas ciertas características radiológicas que podrían llegar a predecir el comportamiento de los GISTs y que ameritan ser exploradas en nuevos estudios que permitan resultados más contundentes. Consideramos que estos hallazgos representan un aporte al conocimiento acerca de estos tumores de baja prevalencia.

[Escriba aquí]

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Uluhan S, Koç Z. Radiologic findings in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009;15(2):121.
2. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics*. 2006;26(2):481-95.
3. Miettinen M, Leslie H, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Human pathology*. 2002;33(5):478-83.
4. Keung EZ, Fairweather M, Raut CP. The role of surgery in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Current treatment options in oncology*. 2016;17(2):8.
5. Oyanedel R, O'Brien A, Pizarro A, Zamora E, Menias C. Tumor estromal gastrointestinal (GIST): formas de presentación. *Revista chilena de radiología*. 2005;11(1):13-8.
6. Xie Hong M, PhD, Haesun Choi, MD, Evelyne M. Loyer, MD Robert S. Benjamin, MD, Jonathan C. Trent, MD, PhD, Chusilp Charnsangavej, MD. Gastrointestinal Stromal Tumor: Role of CT in Diagnosis and in Response Evaluation and Surveillance after Treatment with Imatinib1. *RadioGraphics* 2006. p. 481–95.
7. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *Journal of clinical Oncology*. 2007;25(13):1753-9.
8. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(2):283-304.
9. Vargas CA, Cardona AF, Carranza H, Otero JM, Reveiz L, Ospina É, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá DC, Colombia (estudio del ONCOLGroup). *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2008;23(3).
10. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health - related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(6):557-65.
11. de'Angelis N, Brunetti F, Felli E, Mehdaoui D, Memeo R, Carra MC, et al. Laparoscopic versus open gastric wedge resection for primary gastrointestinal tumors: clinical outcomes and health care costs analysis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2015;25(2):143-6.
12. Guerin A, Sasane M, Gauthier G, Keir CH, Zhdavana M, Wu EQ. The economic burden of gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurrence in patients who have received adjuvant imatinib therapy. *Journal of medical economics*. 2015;18(3):241-8.
13. Oliveros R, Quintero ÁP, Sánchez R, Mesa JA. Tumores estromales gastrointestinales (GIST) en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá DC, Colombia 2000-2008. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(4):202-11.

[Escriba aquí]

14. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(10):1466-78.
15. Nilsson B, Bümming P, Meis - Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
16. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471-4.
17. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(9):3329-37.
18. Demetri GD, Von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(Suppl 2):S-1-S-41.
19. Keung EZ, Raut CP. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surgical Clinics*. 2017;97(2):437-52.
20. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Annals of Oncology*. 2006;17(suppl_10):x280-x6.
21. Ho MY, Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumors: disease and treatment update. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1372-6. e2.
22. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(1):69-78.
23. Yalamanchili R, Shastry V, Betkerur J. Clinico-epidemiological Study and Quality of Life Assessment in Melasma. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):519.
24. Scherübl H, Faiss S, Knoefel W-T, Wardelmann E. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2014;6(7):266.
25. Faulx AL, Kothari S, Acosta RD, Agrawal D, Bruining DH, Chandrasekhara V, et al. The role of endoscopy in subepithelial lesions of the GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;85(6):1117-32.
26. Joo MK, Park J-J, Kim H, Koh JS, Lee BJ, Chun HJ, et al. Endoscopic versus surgical resection of GI stromal tumors in the upper GI tract. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;83(2):318-26.
27. Zhou Y, Hu W, Chen P, Abe M, Shi L, Tan S-y, et al. Ki67 is a biological marker of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(34).
28. Tirumani SH, Baheti AD, Tirumani H, O'Neill A, Jagannathan JP. Update on Gastrointestinal Stromal Tumors for Radiologists. *Korean journal of radiology*. 2017;18(1):84-93.
29. Marrari A, Wagner AJ, Hornick JL. Predictors of response to targeted therapies for gastrointestinal stromal tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(5):483-9.
30. Miettinen M, Wang Z-F, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient GISTs—a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(11):1712.

31. Tirumani S, Tirumani H, Jagannathan J, Shinagare A, Hornick J, George S, et al. MDCT features of succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastrointestinal stromal tumours. The British journal of radiology. 2014;87(1043):20140476.
32. Gronchi A. Risk stratification models and mutational analysis: keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour. European Journal of Cancer. 2013;49(4):884-92.
33. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Human pathology. 2002;33(5):459-65.
34. Miettinen M, Lasota J, editors. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Seminars in diagnostic pathology; 2006: Elsevier.
35. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Human pathology. 2008;39(10):1411-9.
36. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. The lancet oncology. 2009;10(11):1045-52.
37. Wozniak A, Gebreyohannes YK, Debiec-Rychter M, Schöffski P. New targets and therapies for gastrointestinal stromal tumors. Expert review of anticancer therapy. 2017;17(12):1117-29.

Anexo 1. Tabla de variables

VARIABLE			CLASIFICACIÓN			CLUSTER
NOMBRE	ETIQUETA	VALORES	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	POSICIÓN EN LA INVESTIGACIÓN	
ED	Edad años	##	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	Sociodemográficos
SEX	Genero	1. Hombre 2. Mujer	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
MET_DX	Método diagnóstico	1.TC 2.EVDA 3.ECO-EVDA 4. CX 5. RMN 6. DI	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	Diagnóstico y presentación clínica
DOLABD	Presencia de dolor abdominal	0. No 1. Si	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
SANG	Presencia de sangrado gastrointestinal	0. No 1. Si	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
SMAS	Presencia de sensación de masa	0. No 1. Si	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	

[Escriba aquí]

SACTEMP	Presencia de saciedad temprana	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	Características histopatológicas
		1. Si				
DISPEP	Presencia de dispepsia	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
DISTABD	Distensión abdominal	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
EVOL	Tiempo evolución síntomas	##	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	
LOCAL_PAT	Localización tumor	1. Estomago	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		2. Duodeno				
		3. Yeyuno				
		4. Íleon				
		5. Intestino grueso				
		6. Otro				
TAM_TUMOR	Tamaño tumoral	##	CUANTITATIVA (CONTINUA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	
MITOSIS	Mitosis por CAP	##	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	
RIES_PROG	Riesgo de progresión	1. Muy bajo	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	ORDINAL	INDEPENDIENTES	
		2. Bajo				
		3. Intermedio				
		4. Alto				
CD117	CD117	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
DOG,1	DOG,1	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
CD34	CD34	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
VIMENTINA	Vimentina	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
CALDESMON	Caldesmon focal	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
DESMINA	Desmina	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
ACTINA	Actina de musculo liso	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
CITOQUERATINA A	Citoqueratina AE1 AE3	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				

[Escriba aquí]

S100	S100	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	Hallazgos imagenológicos
		1. Si				
CD57	CD57	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	INDEPENDIENTES	
		1. Si				
Ki67	Índice de proliferación	##	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	INDEPENDIENTES	
LOCAL_TC	Localización tumor	1. Estomago	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		2. Duodeno				
		3. Yeyuno				
		4. Íleon				
		5. Intestino grueso				
		6. Otro				
TAMAÑO_RX	Tamaño	## (mm)	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	DEPENDIENTES	
DIME_MAX	Dimensión máxima	## (mm)	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	DEPENDIENTES	
INVEST	Invasión estructuras adyacentes	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
DESPLA	Desplazamiento de estructuras adyacentes	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
HEMORR	Hemorragia	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
NECROS	Necrosis	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
METASIMAG	Metástasis en imágenes	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
CONT	Contornos	1. Regulares	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		2. Irregulares				
REALIMAG	Realce medio de contraste medido UH	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
VASTUM	Vasos sanguíneos intratumorales	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
FISTUL	Fistulización	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
ULCERA	Ulceración	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
QUIST	Degeneración quística	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		1. Si				
PATCTO	Patrón de crecimiento tumoral	1. Exofítico	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES	
		2. Intraluminal				

[Escriba aquí]

CALCI	Calcificación intratumoral	0. No	CATEGÓRICA (DICOTÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES
		1. Si			
REAL_PORTAL_UH	Realce medio de contraste medido UH, en fase portal	UH	CUANTITATIVA (DISCRETA)	RAZÓN	DEPENDIENTES
GANGLIOS	Invasión ganglios linfáticos	0. No	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES
		1. Si			
GRASA	Estricción grasa adyacente	0. No	CATEGÓRICA (POLITÓMICA)	NOMINAL	DEPENDIENTES
		1. Si			

[Escriba aquí]