



UNIVERSIDAD DE MURCIA
FACULTAD DE MEDICINA

**Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal
(GIST) Asociados a otras Neoplasias Primarias.
Características Clínicas, Histopatológicas
y Genéticas. Propuesta de una
Nueva Clasificación**

D Vicente Jesús Olivares Ripoll

2017

*“Uno de los mayores secretos de la vida es
que todo lo que realmente vale la pena,
lo hacemos por los demás”*

Lewis Carroll

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los pacientes que han formado parte de este estudio. Con su enfermedad y sufrimiento, hacen posible sin saberlo, el progreso de la ciencia para mejorar el bienestar de futuros pacientes.

Al Profesor Pascual Parrilla, por su inagotable vocación, motivación y dedicación a la medicina, la docencia y el respeto al paciente. Hechos que ha sabido transmitir a sus cirujanos, residentes y alumnos.

Al Dr. Juan Ángel Fernández Hernández, director de la presente Tesis Doctoral, por su inspiración constante en la cimentación, elaboración y finalización de la misma.

A Belén Ferri y a todo el servicio de Anatomía Patológica del Virgen de la Arrixaca.

A Pedro Cascales, Jesús Abrisqueta, Israel Abellán y Roberto Brusadín, por los valiosos consejos.

A todos los residentes del Servicio de Cirugía del Hospital Virgen de la Arrixaca con los que he compartido la formación y que tanto me han enseñado. Da mucho gusto aprender de tus residentes mayores, pero quizá es todavía más satisfactorio, hacerlo de tus residentes pequeños.

A mi familia. A mis padres; no hubiese podido estudiar medicina sin su enorme esfuerzo y entrega. Ellos me enseñaron que el trabajo y la dedicación, son el único camino para conseguir lo que se quiere. A mis suegros; no hubiera podido finalizar este trabajo sin su disponibilidad y ayuda. A mis hermanos y cuñados, por sus consejos y palabras de ánimo constantes.

Y por encima de todo, GRACIAS a vosotras: Mari Trini y Aitana. Gracias por la inestimable ayuda para poder terminar esta Tesis. Gracias por vuestro cariño y apoyo en los momentos difíciles y perdón por todo el tiempo que os he robado para dárselo a mi trabajo y a mis pacientes.

A todos, mil gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
1.1 GENERALIDADES SOBRE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)	5
1.1.1 Evolución del concepto de GIST.....	5
1.1.2 Epidemiología y manifestaciones clínicas	8
1.1.3 Características histológicas, inmunohistoquímicas y genéticas.....	11
1.1.4 Diagnóstico preoperatorio	20
1.1.5 Pronóstico y supervivencia.....	28
1.1.6 Tratamiento de los GIST.....	34
1.2 NEOPLASIAS PRIMARIAS MÚLTIPLES. ASOCIACIONES TUMORALES	40
1.2.1 Concepto y Generalidades.....	40
1.2.2 Etiopatogénesis y factores de riesgo.....	41
1.2.3 ¿Casualidad o Causalidad?	42
1.3 GIST ASOCIADOS A OTRAS NEOPLASIAS	46
1.3.1 Formas especiales de GIST: sindrómico, pediátrico y familiar.	46
1.3.2 GIST asociados a otras neoplasias no sindrómico.....	48
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
III. PACIENTES Y MÉTODO	59
3.1 PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	61
3.2 METODOLOGÍA Y VARIABLES ANALIZADAS.....	62
3.2.1 Variables epidemiológicas y clínicas	63
3.2.2 Variables relacionadas con el tratamiento	64
3.2.3 Variables relacionadas con la histología del GIST.....	65
3.2.4 Inmunohistoquímica	70
3.2.5 Análisis mutacional	73
3.2.6 Estratificación del riesgo de recidiva.....	76

3.2.7 Asociación con otras neoplasias.....	77
3.2.8 Variables relacionadas con la supervivencia y el seguimiento.....	80
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
IV. RESULTADOS	85
4.1 DESCRIPCION GENERAL DE LA SERIE	87
4.1.1 Epidemiología y clínica.....	87
4.1.2 Tratamiento	93
4.1.3 Anatomía patológica del GIST.....	96
4.1.4 Inmunohistoquímica	102
4.1.5 Estudio mutacional	103
4.1.6 Riesgo pronóstico.....	104
4.1.7 Seguimiento y supervivencia.....	105
4.2 GIST ASOCIADOS A OTRAS NEOPLASIAS.....	108
4.2.1 Descripción de las neoplasias asociadas.....	108
4.2.2 Tasas de incidencia	115
4.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	121
4.3.1 GIST asociados vs GIST no asociados	121
4.3.2 Sincrónicos vs metacrónicos.....	127
4.3.3 Tumor índice	132
4.3.4 Grupos de la clasificación propuesta	137
4.3.5 Impacto pronóstico	144
4.3.6 Factores relacionados con el desarrollo de otras neoplasias.....	152
V. DISCUSIÓN.....	155
5.1 RESPECTO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA SERIE Y SU IMPACTO EN LOS GIST ASOCIADOS.....	161
5.1.1 Aspectos epidemiológicos y clínicos.....	161
5.1.2 Aspectos relacionados con el tratamiento.....	165
5.1.3 Aspectos relacionados con la histología tumoral y análisis mutacional	169
5.2 RESPECTO DE LOS TUMORES ASOCIADOS AL GIST	174

5.2.1 Incidencia de las neoplasias asociadas	174
5.2.2 Localización de las neoplasias asociadas y relación temporal con el GIST	178
5.2.3 Propuesta de una nueva clasificación basada en la relación temporal entre ambas neoplasias.....	180
5.3 DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS SEGÚN SU RELACIÓN TEMPORAL	182
5.3.1 ¿QUÉ DIFERENCIA A LOS GIST ASOCIADOS DE LOS GIST NO ASOCIADOS?	182
5.3.2 ¿QUÉ DIFERENCIA A LOS GIST ASOCIADOS SINCRÓNICOS DE LOS METACRÓNICOS?	184
5.3.3 ¿QUÉ DIFERENCIAS EXISTEN ENTRE LOS GIST ASOCIADOS, SEGÚN CUÁL SEA LA NEOPLASIA QUE SE PRESENTE COMO TUMOR ÍNDICE?	186
5.4 PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN TEMPORAL DE LOS GIST ASOCIADOS. DIFERENCIAS ENTRE LOS 4 GRUPOS.	188
5.5 IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ASOCIACIÓN TUMORAL EN EL GIST.....	190
5.6 CAUSALIDAD VS CASUALIDAD. FACTORES IMPLICADOS	196
5.7 RESUMEN Y CONSIDERACIONES FINALES	200
VI. CONCLUSIONES.....	203
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	207
ANEXO.....	227

ABREVIATURAS

18F-FDG: fluordesoxiglucosa-F18

ADC: Adenocarcinoma

AFIP: *Armed Forces Institute of Pathology*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

CGA: Campo de Gran Aumento

CIC: Célula Intersticial de Cajal

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

c-kit: gen que codifica la proteína del receptor KIT

DMBA: dimetilbenzantraceno

E-GIST: GIST de localización extradigestiva

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

GA: GIST Asociado a otras neoplasias

GANT: *Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor*

GIST: *Gastro Intestinal Stromal Tumor*; Tumor estromal del tracto gastrointestinal

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HE: Hematoxilina-Eosina

HPF: *High Power Field*; ver CGA, campo de gran aumento.

IHQ: inmunohistoquímica

ITK: Inhibidores de la Tirosina Kinasa

IVO: Instituto Valenciano de Oncología

KIT: receptor tirosina-quinasa

LMC: leucemia mieloide crónica

LMC: leucemia mieloide crónica

MDACC: *MD Anderson Cancer Center*

MSKCC: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NEM: Neoplasias Endocrinas Múltiples

NF1: Neurofibromatosis 1

NIH: *National Institutes of Health*

NPM: Neoplasias Primarias Múltiple

ORL: Otorrinolaringología

PDGFR α : *Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha-type*. Receptor del actor de crecimiento derivado de las plaquetas tipo alfa

PET-TC: Tomografía Computerizada por Emisión de Positrones

RCRM: Registro de Cáncer de la Región de Murcia

RFS: *Recurrence Free Survival*

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RTI: Razón de tasas de Incidencia

RTK-WT: (GIST) *wild-type* para receptores tirosina quinasa

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results program*

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: Supervivencia Global

SLR: Supervivencia Libre de Recidiva

SPB: sarcomas de partes blandas

STUMP: *Smooth-muscle Tumors of Undetermined Malignant Potencial*

SUV: *Standarized Uptake Value*

TC: Tomografía Computerizada

TNM: *Tumor-Nodes-Metastasis*

WT: *Wild-Type*. (GIST) tipo salvaje; sin mutaciones encontradas.

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1 GENERALIDADES SOBRE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

1.1.1 Evolución del concepto de GIST

Los tumores mesenquimales que derivan del estroma gastrointestinal se denominan GIST (*Gastro Intestinal Stromal Tumor*). Los GIST son los sarcomas más frecuentes del tracto digestivo y suponen aproximadamente el 20% de todos los sarcomas. A pesar de esto, tan solo representan el 1-2% de los tumores malignos del aparato digestivo.^{1,2} Estos tumores presentan características inmunohistoquímicas específicas que facilitan su correcta clasificación y estudio, pero hasta hace relativamente poco, los GIST estaban incluidos en un grupo heterogéneo de neoplasias mesenquimales difíciles de catalogar, denominadas leiomiomas o leioblastomas, sin posibilidad de diferenciarlos de los mismos. Así pues, la terminología para clasificar los tumores mesenquimales digestivos ha variado mucho a lo largo de los últimos decenios.

Hasta finales de los años 60 del pasado siglo, los tumores estromales del tracto digestivo fueron clasificados en base a los estudios de Stout³ como tumores originados en la musculatura lisa, e incluidos en un grupo tumoral denominado STUMP (*Smooth-muscle Tumors of Undetermined Malignant Potencial*) en donde se incluían los leiomiomas, los leiomioblastomas o los sarcomas.^{4,5}

A finales de los años 60 surge la microscopía electrónica que, al aplicarse al estudio de estos tumores, evidenció que la mayoría de ellos carecía de características típicas de diferenciación de células de músculo liso.^{6,7}

Dos décadas después, a principios de los años 80, se confirmó la ausencia de características inmunofenotípicas de diferenciación muscular gracias a la introducción de la inmunohistoquímica (IHQ). Estas neoplasias presentaban mucha variabilidad en la positividad o negatividad a marcadores musculares (desmina y actina)⁷ y, por el contrario, mostraban un perfil más propio de tumores neurales como, por ejemplo, la proteína S100.

En base a estos hallazgos, en 1983, Mazur y Clark acuñaron por primera vez el término “tumor del estroma gastrointestinal” para referirse a este grupo de tumores digestivos que no podían considerarse de origen en células de músculo liso (características de microscopía electrónica y negatividad para marcadores musculares) sino más bien con origen en las células de Schwann, a partir del plexo nervioso mientérico. Sin embargo, este término no fue muy aceptado en aquel momento.⁸ Un año más tarde, en 1984, se pudo confirmar, también mediante IHQ⁹, la naturaleza neural de algunas neoplasias malignas intestinales, acuñándose el término “plexosarcoma”, que posteriormente y tras la publicación de Walker y Dvorak en 1986¹⁰ fue substituido por el de tumor del sistema nervioso autónomo del tracto gastrointestinal (GANT) del inglés “*Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor*”. Estos tumores fueron clasificados dentro de los GIST pero considerando una posible diferenciación neuroendocrina.

En los años 90 se descubre que el marcador CD34 (antígeno celular progenitor de la hematopoyesis) además de expresarse en tumores vasculares, también se expresa en sarcomas epitelioides y en algunos leiomiomas. CD34 era positivo en el 60-70% de los GIST por lo que fue considerado el primer marcador relativamente específico para el diagnóstico de estos tumores y fue a partir de este momento que se generalizó el término de GIST para referirse a tumores mesenquimales del tracto digestivo con diferenciación neural.¹¹⁻¹³ En base a esta inmunopositividad a CD34, fue cuando se empezó a postular que los GIST estaban relacionados con las Células Intersticiales de Cajal (CIC) del plexo mientérico.¹⁴⁻¹⁶ Las CIC, también conocidas como células marcapaso de la peristalsis, descritas a finales del siglo XIX por Santiago Ramón y Cajal (1893), regulan la comunicación entre neuronas y fibras musculares lisas y son las responsables de los movimientos peristálticos del tracto digestivo.

A pesar de todos estos avances, muchos aspectos respecto de los GIST no estaban claramente resueltos: origen, forma de lograr su diagnóstico, o diferenciación entre tumores benignos y malignos. En la tabla 1 se expone una comparativa terminológica y diagnóstica entre el pasado y la actualidad.

Terminología antigua	Terminología actual
Leiomioma esofágico	La mayoría leiomiomas
Leiomiosarcoma esofágico	La mayoría GIST
Leiomioma gástrico	La gran mayoría GIST
Leiomiosarcoma gástrico	GIST epiteloides
Leiomioma y leiomiosarcoma de intestino delgado	La gran mayoría GIST
Leiomioma colorrectal	La gran mayoría GIST
GANT	Variante ultraestructural de GIST
Leiomiosarcoma omental / mesentérico	La mayoría GIST
Leiomiosarcoma retroperitoneal	Hasta 1/3 GIST gástrico o intestinal

Tabla 1. Extrapolación de la terminología diagnóstica GIST empleada previamente con la actual. Modificado de Miettinen y Lasota.¹⁷

Finalmente, en 1998 Hirota *et al.*¹⁸ publicaron la existencia de una mutación en el gen que codifica el receptor transmembrana denominado KIT y que producía una ganancia de función de dicho receptor. Estos hallazgos fueron corroborados por Kindblom *et al.*¹⁵ al descubrir que las células intersticiales de Cajal podían ser detectadas inmunohistoquímicamente con un anticuerpo frente a un epítipo extracelular de KIT denominado CD117. Este marcador IHQ (que también se expresa en células madre hematopoyéticas, mastocitos, melanocitos y las propias CIC), permitió por fin diferenciar estos tumores de los schwannomas y leiomiomas, puesto que se hiperexpresa en el 95% de los GIST. El protooncogén que codifica la proteína del receptor KIT se denomina *c-kit* y se localiza en el cromosoma 4 (4q11-12).^{19,20}

En 2001, en íntima relación con este último hallazgo sobre *c-KIT*, llegó el descubrimiento que revolucionaría el manejo clínico de los GIST. Joensuu *et al.* describen el primer caso de GIST metastásico tratado con un inhibidor del receptor de tirosin quinasa, el imatinib (Glivec®, Novartis®). El imatinib es un inhibidor específico de la actividad enzimática de las tirosin-quinasa, diseñado en un principio para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC), que puede actuar sobre otras proteínas con actividad tirosin-quinasa como, por ejemplo el receptor KIT. Estos autores reportaron el caso de una paciente con un GIST metastásico y con varias recidivas, que obtuvo una respuesta muy significativa al tratamiento con imatinib.²¹

Posteriormente se ha confirmado la existencia de otros receptores tirosina quinasa implicados en la patogénesis del GIST y especialmente en aquellos tumores que carecían de mutaciones en *c-kit*, como por ejemplo el receptor PDGFR α (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*) por Heinrich *et al.* en 2003 y Hirota *et al.* en el mismo año,^{22,23} así como otros que se descubrirán en el futuro, gracias a los avances en genética e inmunohistoquímica y farmacología.

1.1.2 Epidemiología y manifestaciones clínicas

Incidencia

De todos los tumores malignos del aparato digestivo, los GIST representan solo el 1-2%.² En Europa se ha estimado su incidencia entre 1 y 1,5 casos por 100.000 habitantes-año.² La incidencia publicada más cercana geográficamente la obtenemos de un estudio de Rubió *et al.* que calcularon la incidencia de GIST en Girona, cifrando la tasa cruda y ajustada por edad a la población europea en 1 y 0.9 casos por cada 100.000 habitantes/año respectivamente, siendo ligerísimamente mayor esta tasa en mujeres respecto a hombres.²⁴ Según datos del Registro de Cáncer de la Región de Murcia (RCRM), para el periodo 2001-2010, la tasa de incidencia ajustada por edad a la población europea estándar, fue de 0,33/100.000 habitantes por año, representando una tasa de incidencia media-baja en el contexto mundial. En hombres oscila entre 0,1/100.000 habitantes por año en los grupos más jóvenes (20-40 años) y 1,3/100.000 habitantes por año en el grupo de 60 a 79 años. En mujeres, las tasas más bajas se observan en las menores de 50 años, y la más elevada en el grupo de 60-69 años (ver figura 1).

Es conveniente recordar aquí que, dado que muchos de los GIST son asintomáticos y son diagnosticados de forma incidental durante la realización de pruebas diagnósticas por otras patologías, es esperable que la incidencia real de este tumor sea significativamente más elevada de lo descrito en la literatura. Algunas series estiman su incidencia real, a partir de los estudios sobre cadáver, en un 10-30% de la población adulta,²⁵⁻²⁸ sobre todo en base a GIST de pequeño tamaño y bajo riesgo.

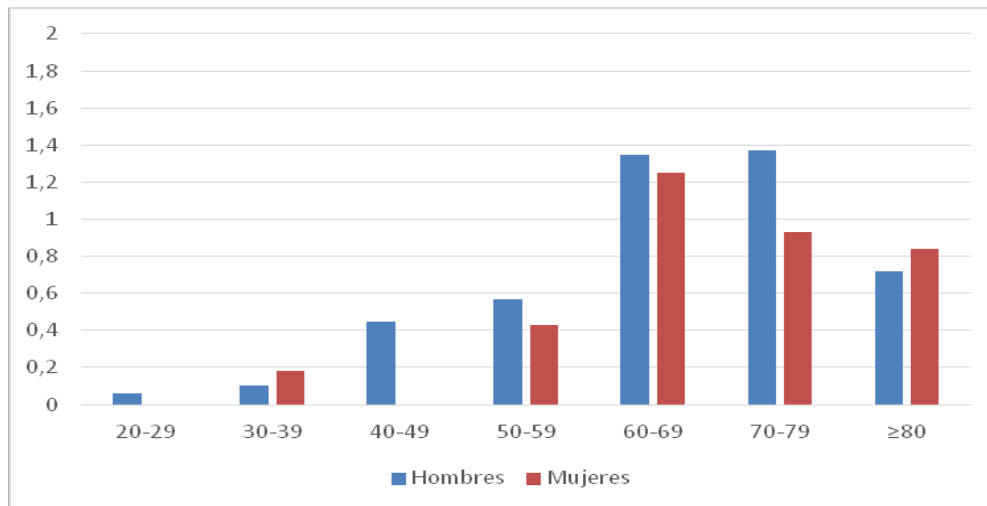


Figura 1. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Tasas de incidencia/100.000 habitantes por sexo y grupo de edad. Región de Murcia 2001-2010. Fuente: Registro de Cáncer de Murcia. Consejería de Sanidad.

Edad y género

La mediana de edad está alrededor de 65 años, con un amplio rango, estando la mayoría de pacientes entre los 40 y 80 años.^{25,29} Menos del 1% de los GIST se diagnostica en menores de 20 años^{30,31} y en estos casos suele estar asociado a otros síndromes. Es muy raro que ocurran en niños, aunque existe una entidad denominada GIST pediátrico que representa un subconjunto con características muy concretas que los diferencian de los GIST del adulto no solo por la edad, pues suele ser multicéntrico, con predominancia en sexo femenino, sin mutaciones en los genes *c-KIT* ni *PDGFR α* , y con alta probabilidad de desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos.³² En las series publicadas no existe una clara diferencia en cuanto al género y afectan por igual a hombres y mujeres.

Tamaño, localización y manifestaciones clínicas

El tamaño de los GIST es muy variable, desde menos de 1 cm a más de 30 cm. Pueden originarse en cualquier porción del tubo digestivo desde el esófago al recto aunque la localización más frecuente es la gástrica (50%-60%), seguida de intestino delgado (30-35%) y recto (2-5%), siendo poco frecuentes en esófago (1-2%) y muy raros en colon (<1%).^{25,30} Existe hasta un 5% de casos con localización extradigestiva (E-GIST), bien como tumores primarios o metástasis de otras localizaciones. Suelen aparecer en mesenterio, epiplón, tabique recto-vaginal o retroperitoneo.^{13,33,34}

Las manifestaciones clínicas están íntimamente ligadas a la localización tumoral y son directamente proporcionales al tamaño y agresividad del GIST. Los síntomas más frecuentes son la hemorragia digestiva, anemia y dolor epigástrico o dispepsia.³⁵⁻³⁷ También es muy frecuente que el paciente esté totalmente asintomático. En estos casos, el GIST puede ser silente y diagnosticarse de forma tardía y evolucionada o bien (lo más frecuente) ser tumores de pequeño tamaño y bajo riesgo, diagnosticados de forma incidental en revisiones médicas rutinarias, pruebas pedidas por otras patologías, como hallazgo casual intraoperatorio o en autopsias.^{29,35,36} Nilsson *et al.*²⁹ en 2005 estimaron que el 21% de los casos eran diagnosticados de forma incidental y hasta un 10% eran hallazgos *postmortem* con un tamaño medio más pequeño respecto a los GIST sintomáticos. Además, en el caso de las autopsias, el 95% de los GIST se localizan en el estómago, frente al 60% de esta localización en las series habituales. Probablemente esto sea debido a la facilidad de acceso y exploración del estómago respecto de otras áreas anatómicas. Este argumento también ayudaría a explicar por qué la localización gástrica es la más frecuente como hallazgo incidental (mayor incidencia global en esta localización y mayor facilidad de estudio mediante endoscopia digestiva alta).³⁸ Yu *et al.*³⁹ apuntan que muchos de estos casos supuestamente incidentales no lo son realmente, puesto que la mayoría de estos pacientes se sometieron a estudios y endoscopias por dispepsia sin evidenciar otros hallazgos más que el propio GIST, por lo que llegan a cifrar en sólo un 6% la incidencia de GIST verdaderamente incidentales y asintomáticos.

Otros factores anatomopatológicos que pudieran condicionar la clínica son la presencia de necrosis o de invasión mucosa, que se asocian a una mayor incidencia de sangrado o perforación intestinal. Estos datos explican el porqué de una alta prevalencia de pacientes sintomáticos en el grupo de GIST de alto riesgo pues se trata de tumores grandes con alto índice mitótico.³⁶ Así pues, los cuadros agudos suelen asociarse a peor pronóstico pero no por el cuadro agudo *per se*, sino más bien porque son tumores generalmente más agresivos.

En caso de GIST metastásicos, a la sintomatología del tumor primario habría que añadir el dolor local, la anorexia y la pérdida de peso, junto a datos de afectación hepática (ictericia, hepatomegalia, ascitis, etc...), puesto que es el lugar donde asientan la mayoría de las metástasis.

1.1.3 Características histológicas, inmunohistoquímicas y genéticas

Histología de los GIST

Macroscópicamente (ver imagen 1), los GIST suelen formar masas únicas, redondeadas, bien delimitadas y localizadas en el espesor de la pared del tracto digestivo. De tamaño muy variable (de <1 cm hasta más de 30 cm), suelen tener crecimiento expansivo hacia la serosa, aunque en algunas ocasiones pueden también crecer hacia luz del tubo digestivo y ulcerar la mucosa suprayacente. Al corte, suelen ser sólidos, blanquecinos y de consistencia carnosa, pero pueden mostrar amplias áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística, especialmente los de mayor tamaño.⁴⁰⁻⁴²

A nivel microscópico suelen mostrar un patrón de crecimiento expansivo, pseudoinfiltrativo o infiltrativo. A nivel intratumoral suelen identificarse áreas de hemorragia así como infiltrado inflamatorio, generalmente, de tipo linfocitario y focos de calcificación. También puede observarse quistificación y necrosis, sobre todo en los tumores de gran tamaño, así como células en proceso de mitosis, más frecuentes en GIST de alto riesgo.

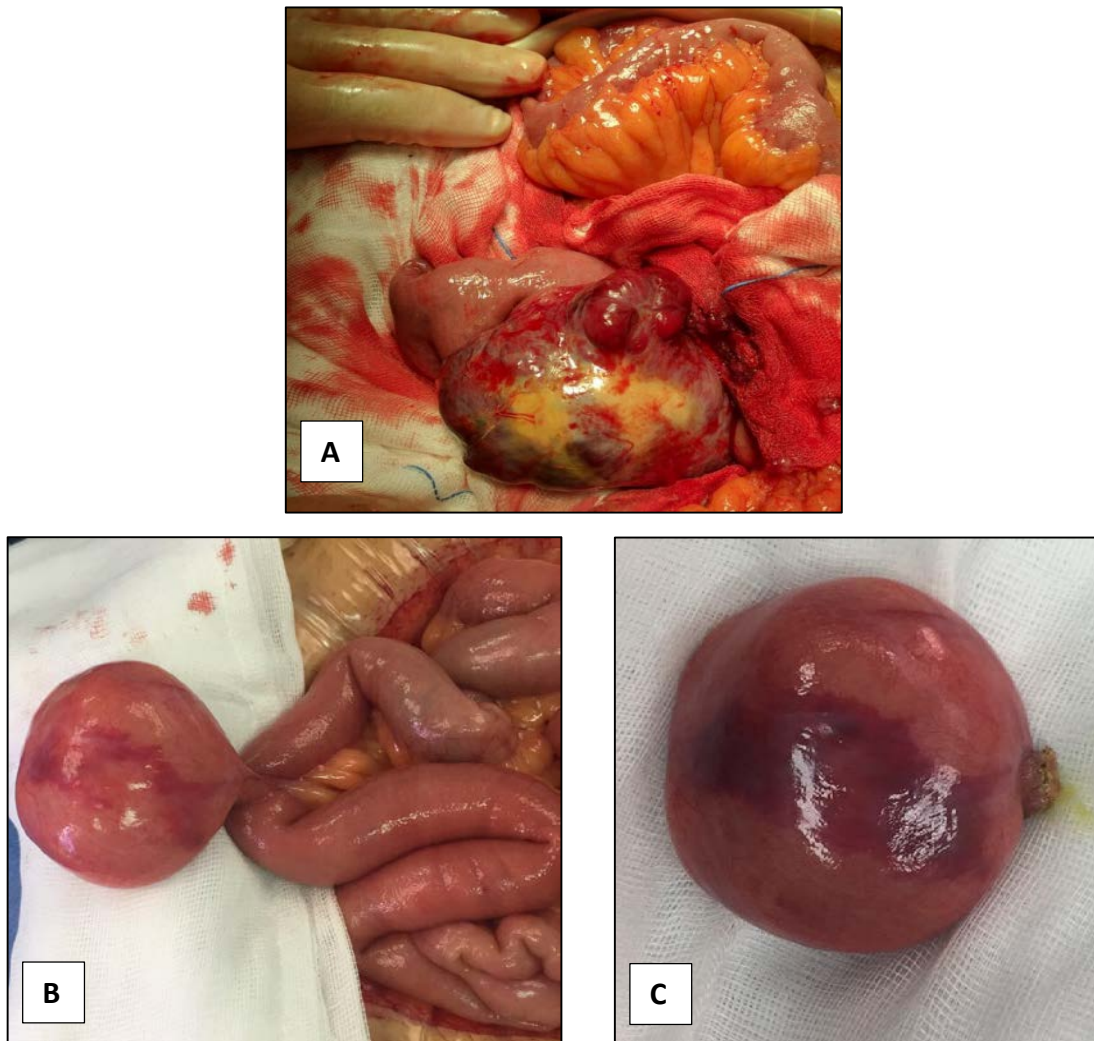


Imagen 1. Imágenes intraoperatorias del campo quirúrgico en dos pacientes con GIST de intestino delgado. Se aprecian las características macroscópicas del tumor: excrecente, bien delimitado, con zonas heterogéneas en su interior y posibles focos de necrosis y hemorragia interna. La imagen A muestra un tumor que afecta también a tramo de pared intestinal por lo que precisó resección y anastomosis de intestino delgado para su correcta resección con márgenes libres, mientras que las imágenes B y C muestran un tumor claramente pediculado que permite una resección en cuña. Fuente: Servicio de Cirugía General del HCUVA.

Según la celularidad predominante, pueden mostrar un patrón histológico fusocelular, epitelioide, o mixto. En la imagen 2 se muestra un detalle al microscópico de cada patrón.

Los GIST fusocelulares son el tipo más frecuente con el 60-75% de los casos. Están constituidos por células elongadas, con núcleos fusiformes u ovoides y citoplasmas pálidos o eosinófilos, de bordes mal definidos que suelen disponerse en fascículos entrecruzados, o bien en patrón arremolinado o bien formando empalizadas de núcleos. Los tumores de intestino delgado, colon y recto son casi en su totalidad, de esta variante.⁴⁰⁻⁴⁵

Los GIST epitelioides suponen aproximadamente el 10% del total y suelen ser de localización gástrica. Están constituidos por células de morfología poligonal, tienen citoplasmas variables amplios eosinófilos. Los núcleos suelen ser redondos con cromatina vesiculosa y nucleolos que pueden ser prominentes.⁴⁰⁻⁴⁵

En los GIST mixtos (15% aproximadamente del total) se combinan áreas epitelioides y fusocelulares. Pueden mostrar una transición abrupta entre ambos componentes o bien presentar una morfología celular intermedia entre ambas, de tipo ovoideo. No se ha demostrado significado pronóstico y biológicamente su comportamiento es semejante a los tipos puros.⁴⁰⁻⁴⁵

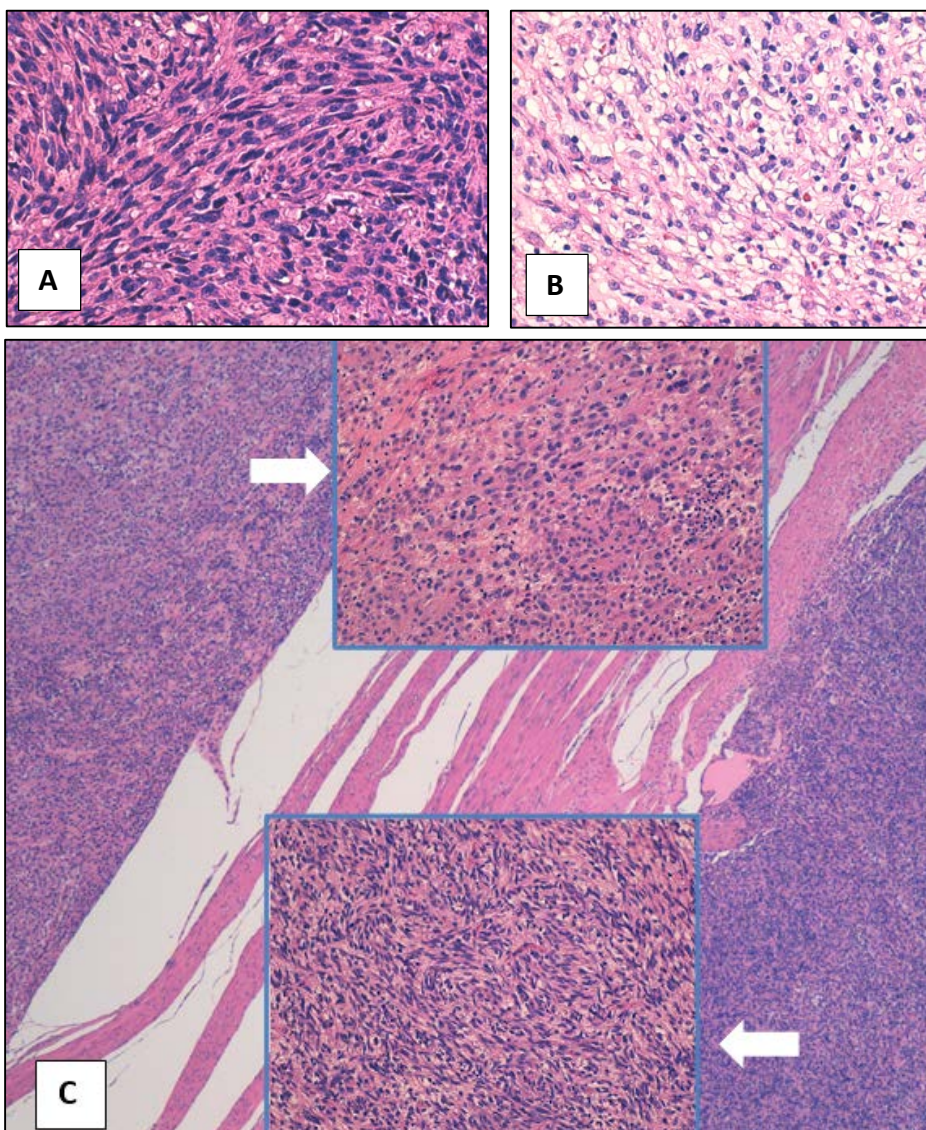


Imagen 2. Ejemplos de los tres patrones histológicos clásicos en función de su celularidad. Tinción de hematoxilina-eosina, visto al microscopio óptico x40 aumentos. A: patrón fusiforme. B: patrón epitelioide (con abundantes vacuolas). C: patrón mixto constituido por una transición abrupta entre morfología epitelioidea (esquina superior izquierda, con detalle ampliado a x20 aumentos en recuadro superior) y morfología fusiforme (esquina inferior derecha con detalle ampliado en recuadro inferior). Fuente: Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.

Inmunohistoquímica

El marcador inmunohistoquímico más característico de los GIST es la proteína CD117 (KIT), codificada por el gen *c-KIT*. Los GIST son KIT positivos en un 80-95% de los casos⁴⁶ por lo que es muy sensible pero no totalmente específico ya que se ha descrito en muchos otros tumores, de forma más o menos frecuente (melanoma, carcinoma renal de células claras, seminoma, angiosarcoma, sarcoma de Ewing y neuroblastoma entre otros).⁴⁷ Dada la importancia de este receptor, describiremos CD117 (KIT) más profundamente en el apartado de biología molecular. En la imagen 3 se muestran otros marcadores característicos del inmunofenotipo de los GIST y que pasamos a describir:

- **CD34:** es un antígeno característico de células hematopoyéticas así como de algunas células de estirpe fibroblástico. Tiene mucha utilidad en tumores de partes blandas de apariencia fusocelular puesto que pocos tumores de músculo liso son positivos para este receptor. El CD34 es positivo en el 60-70% de los GIST, mayormente en casos esofágicos y rectales (casi 90% de ellos). No tiene valor pronóstico. Los tumores GIST del esófago y del recto expresan con más frecuencia positividad para CD34 que los tumores de localización gástrica o a nivel del intestino delgado.^{40,48,49}

- **DOG1:** es una proteína citoplasmática y de membrana celular, denominada con estas siglas del inglés "*Discovered On GIST-1*". Tiene una sensibilidad cercana al 100% (incluso superior a CD117) por lo que es especialmente útil en los casos CD117 negativos ya que aparece en más del 35% de casos CD117 negativos. También conocido con otras denominaciones como anoctamina 1 (ANO1), puede aparecer también en tumores de mama, vejiga y carcinoma escamoso de cabeza y cuello pero rara vez aparece en otros tumores de partes blandas. Por el momento no se conoce la función que ejerce en la patogenia del GIST.^{46,47,50-53}

- **Ki-67:** Es una fosfoproteína nuclear relacionada con la reorganización de la cromatina, por lo que determina la actividad proliferativa celular. Se expresa en todas las células en cualquier fase del ciclo celular, excepto en la fase G0 (fase quiescente de la célula), así que constituye un marcador del potencial de las células a la división mitótica, indicando el índice de proliferación celular.⁴⁰ En el caso de GIST existe una buena correlación de la inmunohistoquímica para este marcador con el número de

mitosis por lo que se han publicado varios estudios analizando el valor pronóstico de este marcador.^{47,54}

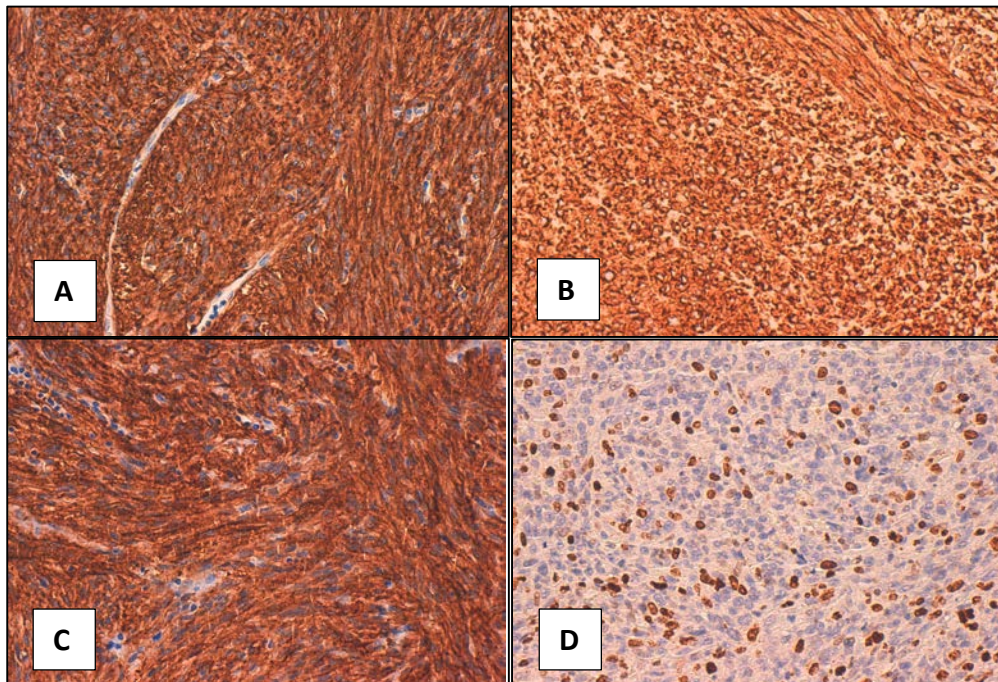


Imagen 3. Imágenes de muestras tumorales positivas para tinciones con diferentes marcadores inmunohistoquímicos. A: CD 34. B: DOG-1. C: CD 117. D: Ki 67. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.

Biología molecular. Análisis mutacional

Receptor KIT

El receptor de membrana KIT (CD117), descrito por Yarden *et al.* en 1987¹⁹ es un receptor celular transmembrana tirosina quinasa tipo III, presente en las células intersticiales de Cajal, que son las células precursoras de los GIST.^{14,18} También es conocido como CD117, puesto que así se denomina el epítipo extracelular al que se une el marcador inmunohistoquímico específico. Estos receptores tirosina quinasa tipo III se caracterizan por ser unas proteínas transmembrana con actividad enzimática, asociados a una vía de señalización intracelular. Al dominio extracelular del receptor se unirá el ligando, que tras producir un cambio de conformación en la molécula, pondrá en marcha la actividad enzimática del dominio intracelular capaz desencadenar una cascada bioquímica para enviar la señal de activación al interior celular. De este modo, su activación mediante un estímulo externo (ligando) provoca una cascada interna de

reacciones enzimáticas que facilita la adaptación de la célula a su entorno, por mediación de mensajeros secundarios.

Normalmente, este receptor está inactivo salvo que reciba estímulo externo del ligando. Las mutaciones en los protooncogenes que codifican estas proteínas conllevan cambios conformacionales en los receptores que mantendrán activada la cascada de señalización para el crecimiento celular. En 1998, Hirota *et al.*¹⁸ publicaron el primer artículo sobre la ganancia de función debidas a mutaciones en el receptor KIT en GIST.

La proteína KIT está codificada por el protooncogén *c-KIT*, localizado en el cromosoma 4 (4q11-q12)²⁰ y presenta mutaciones en el 75-80% de los casos de GIST.⁵⁵ De los 21 exones que contiene el protooncogén *c-KIT*⁵⁶ los más importantes son el exón 9, el 11, el 13 y el 17 que es donde se producen la mayoría de mutaciones. En la imagen 4 se muestra un esquema del receptor transmembrana c-KIT, detallando el lugar en el que se expresan las mutaciones de los exones descritos.

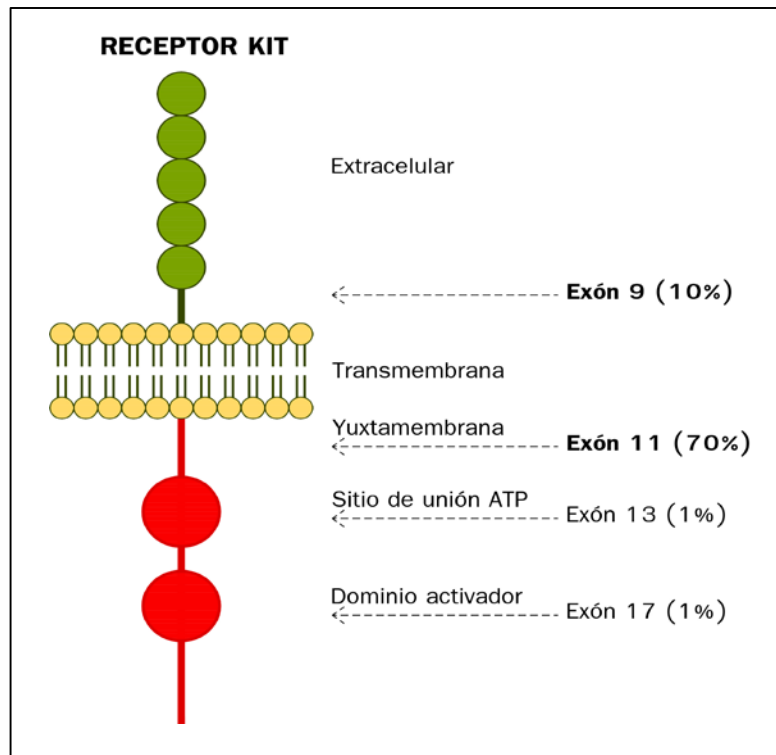


Imagen 4. Esquema del receptor de membrana KIT. Con flecha discontinua se indica el lugar en el que se expresan en dicho receptor las mutaciones en los diferentes exones del protooncogén *c-Kit*. Entre paréntesis se indica la frecuencia de aparición de dichas mutaciones. Modificado de Barnett *et al.*⁵⁵

Las mutaciones del exón 11 de *c-kit*, están localizadas en la región yuxtamembrana del dominio intracelular. Son las más frecuentes (60-70% aproximadamente del total de casos).⁵⁵ Esta mutación se da en tumores GIST de cualquier localización, siendo el estómago el sitio más frecuente. Suelen ser tumores con una excelente respuesta a imatinib, con una resistencia primaria a dicho fármaco muy baja (<5% comparado con 16% en mutaciones del exón 9 o 43% en casos de GIST *wild-type*).^{57,58} La tasa de respuesta objetiva a tratamiento con imatinib es del 67-83% para mutaciones en exón 11 comparado con el 35-48% para exón 9.⁵⁸ En cambio, presentan una alta tasa de recurrencia comparado con otro genotipo de GIST y también se ha visto que las deleciones en exón 11 tienen peor pronóstico que las mutaciones puntuales, sobre todo las deleciones en los codones 557 y 558.⁵⁹

Las mutaciones del exón 9 de *c-kit*, se localizan en el dominio extracelular de KIT, en la región yuxtamembrana. Es el segundo lugar de mutación por orden de frecuencia (8-10% de los GIST). La mayoría de los GIST con esta mutación se localizan en intestino delgado o grueso y sólo se encuentra en el 2% de los GIST gástricos.^{55,60}

En caso de estar indicado el tratamiento con imatinib en GIST con mutaciones del exón 9, se requiere doblar la dosis a 800 mg día puesto que presentan una baja sensibilidad a este fármaco en comparación con las mutaciones del exón 11.^{61,62}

Receptor PDGFR α

El receptor alpha del factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGFR α (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*) es un receptor tirosina quinasa también del grupo III, muy similar a KIT tanto en estructura como en mecanismo de acción. Estos dos tipos de mutaciones son mutuamente excluyentes. Las mutaciones en PDGFR α , con una frecuencia del 10-15% aproximadamente, son las más comunes en los GIST con ausencia de mutación en *c-KIT*.^{22,23,55,63} En la imagen 5 se muestra un esquema del receptor de membrana PDGFR α , indicando el lugar en el que se expresan las mutaciones de los exones descritos.

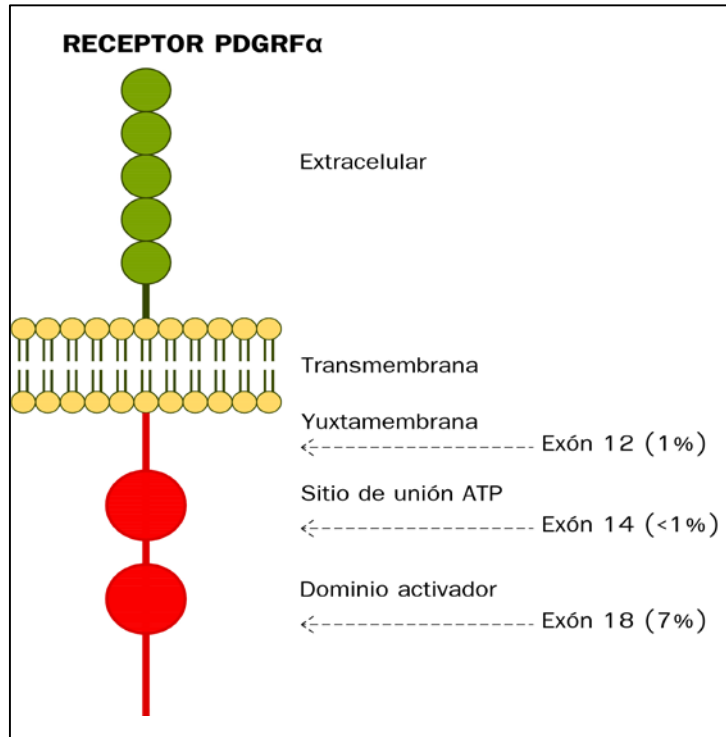


Imagen 5. Esquema del receptor de membrana PDGFR α . Con flecha discontinua se indica el lugar aproximado que ocupan en dicho receptor las mutaciones en los diferentes exones y entre paréntesis se indica la frecuencia de aparición de dichas mutaciones. Modificado de Barnett *et al.*⁵⁵

Los GIST con *PDGFR α* mutado se localizan sobre todo en estómago. Histológicamente, suelen tener una histología tipo epilelioide o mixta.⁶⁴ Tienen un comportamiento biológico de baja malignidad (localización predominantemente gástrica, pequeño tamaño y bajo índice mitótico). Además, estos tumores tienen un menor riesgo de recidiva que las mutaciones en KIT.⁶⁵

Las mutaciones del exón 18 de *PDGFR α* son las más frecuente en este genotipo (5-7% del total de GIST).⁶⁶ Dentro del exón 18, la mutación más frecuente es la D842V ya que se contabiliza en el 70% de todas las mutaciones de *PDGFR α* .²² Esta mutación confiere mal pronóstico puesto que conlleva una resistencia bioquímica al imatinib.⁵⁷ El intervalo enfermedad en estos pacientes es mucho menor y la mediana de supervivencia es de 12,8 meses comparado con 48-60 meses en el resto de series con GIST tratados con imatinib.⁶⁷ La siguiente mutación por orden de frecuencia en el exón 18 de PDGFR α es la delección de codones 842 a 845 (DIMH) que sí es sensible a imatinib.^{68,69} Existen otras mutaciones en este exón pero son menos frecuentes y con sensibilidad variable a al imatinib.

Las mutaciones en el exón 12 de PDGFR α son las 2ª en frecuencia en los GIST PDGFR α y se encuentra en el 1-2% de los GIST.^{65,68} El exón 12 de PDGFR α es el homólogo al exón 11 de KIT: localización yuxtamembrana, buena sensibilidad a imatinib y buen control de enfermedad.^{23,57,68}

Por último, las mutaciones en exón 14 de PDGFR α se encuentran, aproximadamente, en el 0,5% de todos los GIST, por lo que es una de las mutaciones más raras. Sería el homólogo al exón 13 en KIT y los estudios sugieren buena respuesta a imatinib.^{55,68}

GIST negativos para c-KIT y PDGFR α (GIST salvajes o wild-type)

Tras el descubrimiento de la mutación en el exón 11 de KIT, a finales de los años 90 todo tumor que no tuviera esta mutación se consideraba GIST salvaje o *wild-type* (WT). Pocos años después se descubrieron las mutaciones en los exones 9, 13 y 17 de KIT y en 2003 fue descrita la mutación en PDGFR α por lo que se acordó cambiar la definición de GIST WT: se consideraron WT todos los GIST negativos para mutaciones en PDGFR α o KIT (doble WT). Recientemente, se han ido descubriendo otras mutaciones que generan ganancias o pérdidas de función diferentes a KIT y PDGFR α , como por ejemplo NF1, BRAF, RAS o SDH⁷⁰⁻⁷⁵ por lo que el término WT sigue precisando matizaciones y actualmente es preferible definirlos como GIST WT para receptores tirosina quinasa (RTK-WT).⁵⁵

Cabe destacar que a pesar de que se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología de los GIST con mutaciones en KIT y PDGFR α , en los otros tipos moleculares de GIST el conocimiento es mucho más limitado, debido a su reciente descubrimiento. Además a día de hoy, hasta en un 1-2% de los casos⁵⁵ no se ha conseguido demostrar alteraciones en ninguno de los genes pro-tumorales conocidos. Por todo esto, consideraremos como GIST WT aquellos negativos para KIT y PDGFR α , es decir, doble WT, y no profundizaremos en otros tipos de GIST salvajes debido a la falta de modelos de laboratorio adecuados, consensuados y optimizados. En la tabla 2 resumimos las principales características de cada grupo según su estado mutacional.

GENOTIPO	FRECUENCIA	LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	SENSIBILIDAD A IMATINIB
Mutación en <i>c-KIT</i>	(75-80%)		
Exón 8	Rara	Intestino Delgado	N.D.
Exón 9 Inserción AY502-503	8-10%	Intestino Delgado y Colon	Baja (duplicar dosis a 800mg/día)
Exón 11	65-70%	Cualquier localización	Muy buena
Exón 13 K642E	1%	Cualquier localización	Buena
Exón 17 D820Y, N822K y Y823D	1%	Cualquier localización	Habitualmente sensibles
Mutación en <i>PDGFRα</i>	(5-8%)		
Exón 12 (como V561D)	1%	Cualquier localización	Buena
Exón 14 N659K	<1%	Estómago	Buena
Exón 18 D842V	5%	Estómago, mesenterio y epiplón	Resistente
Otras mutaciones de Exón 18	1%	Cualquier localización	Sensibilidad variable
<i>KIT/ PDGFRα Wild Type</i>	(12-15%)		
<i>SDHA, SDHB, SDHC y SDHD</i>	2%	Estómago e intestino delgado	N.D.
<i>BRAF</i>	2-7%	Cualquier localización	N.D.
<i>RAS</i>	<1%	Estómago	N.D.
GIST pediátrico esporádico	~1%	Estómago	N.D.
Triada de Carney	~1%	Estómago	N.D.
Neurofibromatosis tipo 1	~1%	Intestino delgado	N.D.

Tabla 2. Tabla resumen de la clasificación molecular de tumores GIST. N.D. No hay datos suficientes actualmente. Modificado de Barnett *et al.*⁵⁵

1.1.4 Diagnóstico preoperatorio

Endoscopia, ecoendoscopia y papel de la biopsia preoperatoria

Dado que los GIST más frecuentes son los de localización gástrica y que, frecuentemente se presentan con algún síntoma digestivo, la forma más frecuente de diagnosticar este tumor es mediante endoscopia digestiva alta. Ante un hallazgo en una endoscopia de una protrusión hacia la luz del tracto digestivo (ver imagen 6), se plantea un amplio diagnóstico diferencial en el que se incluyen diversos tipos tumorales (ver tabla 3). Es en este punto donde la ecoendoscopia constituye una herramienta muy útil, puesto que permite diferenciar las capas que conforman la pared del tracto digestivo y

proporciona información clara sobre dónde está situado el tumor y en qué zona tomar la mejor muestra para biopsia.⁷⁶



Imagen 6. Endoscopia digestiva alta en la que se aprecia abultamiento de la pared gástrica con área de ulceración mucosa, secundaria a GIST gástrico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ABULTAMIENTO EN PARED DIGESTIVA	
TUMORES INTRAMURALES	LESIONES EXTRAMURALES
Lipomas submucoso	Fundamentalmente son protrusiones producidas por compresiones extrínsecas por otros órganos: Bazo, páncreas, bloques adenopáticos, etc...
Leiomiomas	
GIST	
Tumores neuroendocrinos	
Páncreas ectópico	

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las etiologías más frecuentes ante un hallazgo de abultamiento hacia la luz del tracto digestivo visto en endoscopia.

La biopsia preoperatoria con aguja gruesa es una técnica segura para la mayoría de los tumores sólidos, pero en el caso de los sarcomas (y por ende para los GIST), muchos autores^{77,78} defienden que es potencialmente peligrosa por el riesgo de sangrado y diseminación tumoral, por lo que, *a priori*, la biopsia preoperatoria debe evitarse en todos aquellos pacientes con tumores resecables con bajo riesgo quirúrgico. Es decir, sólo debe realizarse en centros de referencia, por especialistas y sólo estaría indicada: a) en caso de irresecabilidad tumoral completa, b) en los casos donde se plantee un tratamiento neoadyuvante y c) en caso de existir fuertes dudas diagnósticas

con otras lesiones tumorales de tratamiento diferente al GIST (páncreas ectópico, linfomas, leiomiomas esofágicos, etc.).^{47,49-51}

Cuando se detectan pequeños nódulos esófago-gástricos o duodenales menores de 2 cm de tamaño, la biopsia endoscópica puede ser difícil y la escisión laparoscópica o mediante laparotomía puede ser la única manera de hacer un diagnóstico histológico. Muchos de estos pequeños nódulos, si se diagnostican como GIST, serán de bajo riesgo, o entidades cuyo significado clínico no está claro. Por lo tanto, el enfoque estándar para estos pacientes (sobre todo en casos de alto riesgo quirúrgico) es la evaluación de la ecografía endoscópica y seguimiento anual, reservando la escisión para los pacientes cuyo tumor aumenta de tamaño o se vuelve sintomático.^{79,81}

Por lo general, la superficie de la mucosa es normal y la tumoración está más profunda.^{82,83} De hecho, la endoscopia por sí sola tiene una sensibilidad menor del 40% para la localización correcta de las tumoraciones submucosas.⁸⁴ Por esta razón, las lesiones submucosas del tracto gastrointestinal a menudo quedan fuera del alcance de la biopsia convencional (guiada por endoscopia) y este tipo de biopsias aportan con relativa frecuencia, resultados negativos puesto que no llegan a obtener realmente muestra de la tumoración. De hecho, solo un 35% de las biopsias logran obtener material correcto. En cambio, el uso ecoendoscopio permite una clara visualización de las capas submucosas por lo que mejora enormemente la localización tumoral y lugar correcto para la toma de biopsia. Además, la punción guiada por ecoendoscopia no plantea un riesgo de propagación tumoral a cavidad abdominal (no se rompe la serosa). La pequeña apertura tumoral es a la luz intestinal y la aguja se extrae a través del endoscopio “protegida”. Desgraciadamente, no todos los tumores pueden abordarse por esta vía, sólo determinadas localizaciones. En otros casos, la vía para obtener la muestra tumoral conlleva más riesgo debido a que el acceso sería percutáneo guiado por ecografía o tomografía computerizada.

En la figura 2, se muestra el algoritmo resumen de actuación ante un paciente con sospecha de GIST, según las recomendaciones de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para el manejo de GIST.^{79,81}

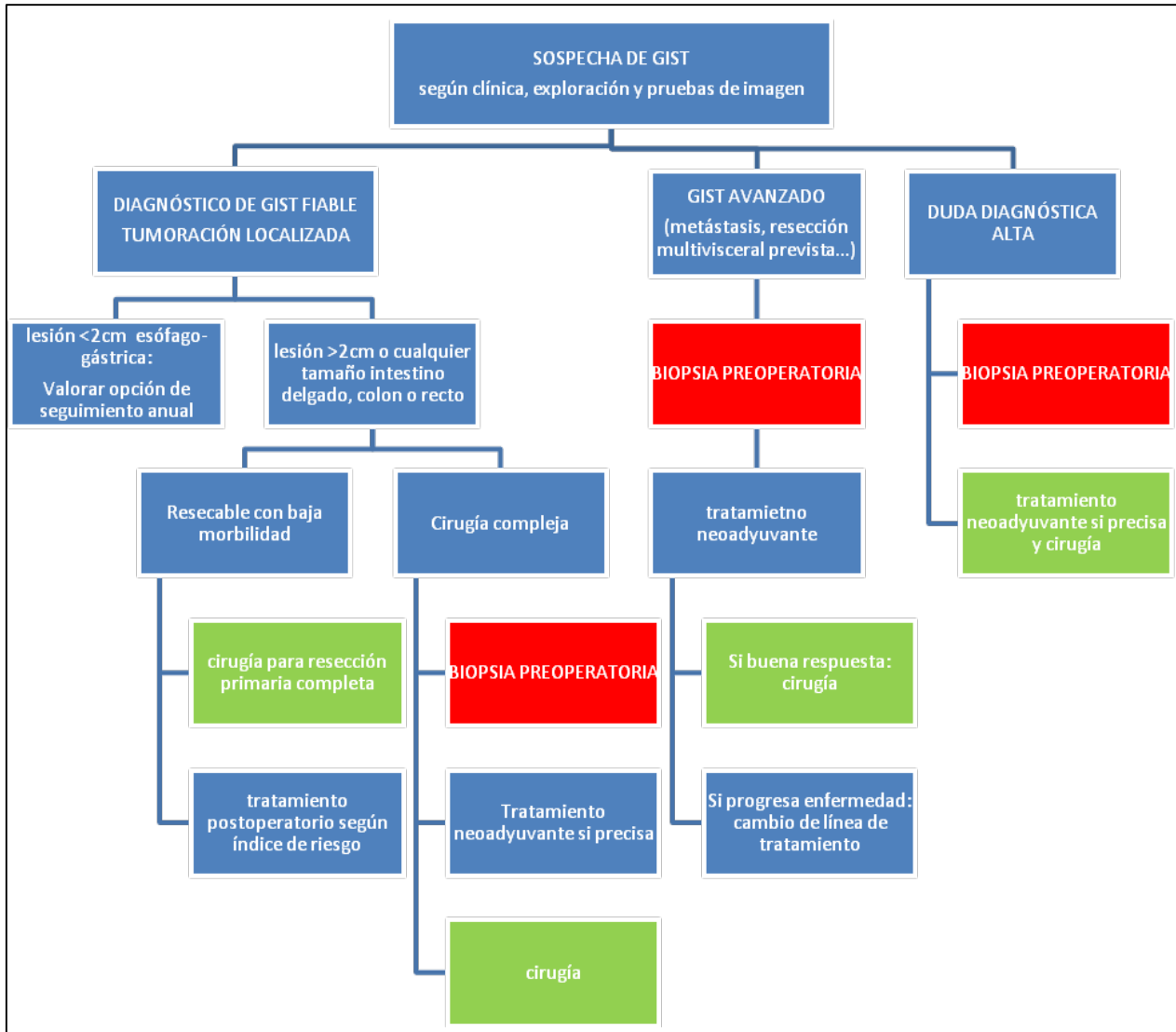


Figura 2. Algoritmo de actuación ante paciente con sospecha de GIST. Basado en las guías de la ESMO, SEOM y NCCN.^{79,81,85}

Pruebas de imagen

La ecografía, la Tomografía Computerizada (TC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) han sustituido a pruebas más básicas como la radiografía simple y el tránsito baritado, ya que estas últimas no son útiles hoy día para el estudio de pacientes con GIST. La figura 3, muestra el algoritmo diagnóstico en base a técnicas de imagen, según la propuesta del grupo alemán de investigaciones en GIST,⁸⁶ apoyada también por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).⁸⁷

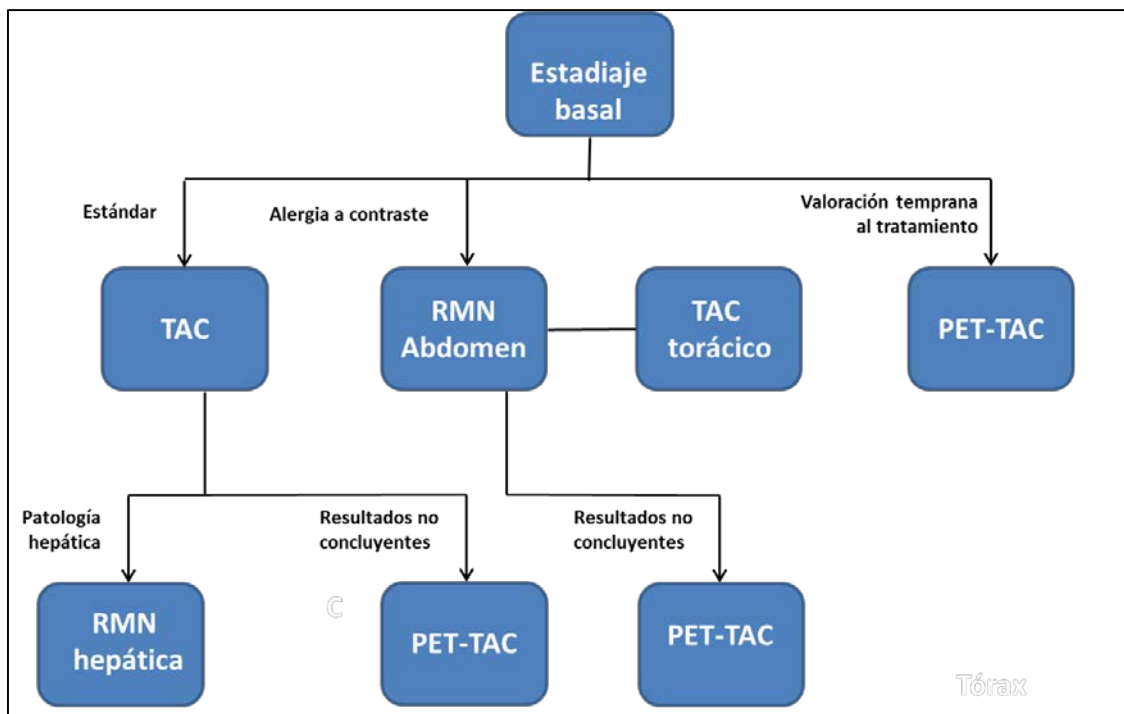


Figura 3. Algoritmo para el estudio de estadiaje ante un nuevo caso de GIST, según el grupo alemán de investigaciones en tumores del estroma gastrointestinal.^{86,87}

Tomografía Computerizada (TC)

La TC, es la prueba de imagen de elección para el estadiaje y seguimiento de estos pacientes, puesto que tiene una alta sensibilidad para la detección de GIST, sobre todo de mediano tamaño.⁸⁸ Es muy recomendable el uso de contraste intravenoso puesto que son tumores hipervasculares. Normalmente se muestra como una masa sólida de elevada densidad, generalmente heterogénea debido a la presencia de

cambios hemorrágicos, necróticos o de degeneración quística y de bordes bien definidos. Las características de los tumores GIST de pequeño tamaño (menores de 5 cm) son: márgenes bien definidos, densidad homogénea y patrón de crecimiento intraluminal. Los tumores de tamaño intermedio (5-10 cm) pueden mostrar formas irregulares, densidad heterogénea, patrón de crecimiento intra y extraluminal y signos de agresividad, a veces incluso con invasión de órganos adyacentes. Los tumores GIST de gran tamaño (mayores de 10 cm) suelen presentar márgenes irregulares, densidad heterogénea, comportamiento localmente agresivo, y metástasis peritoneales y a distancia.^{86,89} En la imagen 7 se muestra, a modo de ejemplo, una imagen de TC en la que se aprecia un paciente con un GIST gástrico.

Para una mejor visualización de las metástasis, es conveniente usar contraste intravenoso, puesto que de lo contrario, éstas pueden pasar desapercibidas. Las metástasis más frecuentes de los GIST, son hepáticas, seguidas de las peritoneales. La localización metastásica pulmonar se da solo en el 2% de los pacientes, por lo que la TC de tórax sólo se recomienda para el estadiaje inicial, siendo la TC abdominal la recomendada para seguimiento.⁸⁶



Imagen 7. Corte axial de tomografía computarizada en la que se aprecia GIST de gran tamaño, posiblemente originado en intestino delgado. Se aprecia el componente heterogéneo de la masa con contenido aéreo por necrosis intratumoral. Fuente: Servicio de Radiología del HCUVA.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La RMN se reserva para casos en los que existe afectación hepática, pélvica o rectal, puesto que tiene una elevada sensibilidad para localizar lesiones en estas localizaciones, incluso siendo éstas de pequeño tamaño. También se recomienda en pacientes con contraindicación para realización de TC con contraste.⁸⁶ Habitualmente son tumores hipointensos en imágenes potenciadas en T1 y variables en T2, frecuentemente hipointensos con áreas hiperintensas compatibles con cambios quísticos o necróticos. Las áreas con tumor viable presentan captación de contraste. El uso de contraste ayuda a delinear el componente tumoral viable de las áreas necróticas. La hemorragia intratumoral puede manifestarse con una señal de intensidad tanto alta como baja, tanto en T1 como T2, dependiendo de la evolución temporal del sangrado. Además, la RMN ayuda a diferenciar la hemorragia intratumoral y la necrosis intratumoral por respuesta a tratamiento, de la progresión o recurrencia de enfermedad cuando hay dudas en la TC.⁹⁰ En la imagen 8 se muestra, a modo de ejemplo, una imagen de TC en la que se aprecia una paciente con un GIST recto vaginal.

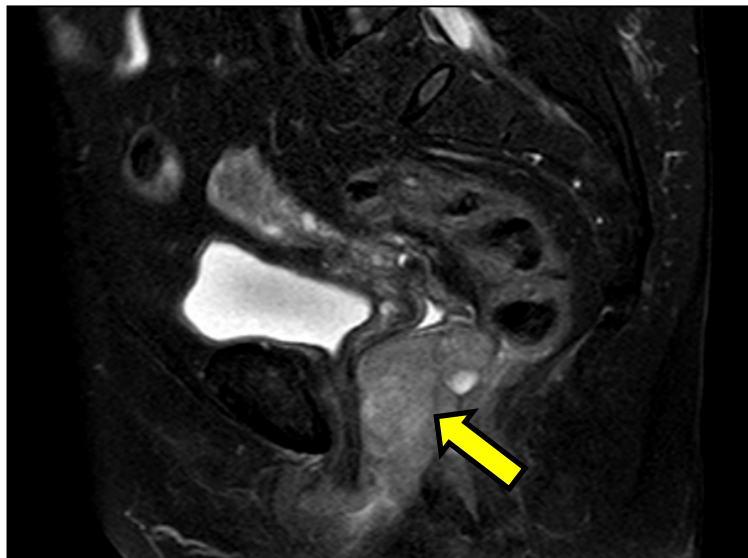


Imagen 8. Corte sagital de Resonancia Nuclear Magnética en la que se aprecia tumoración (flecha) a nivel del tabique recto vaginal. Fuente: Servicio de Radiología del HCUVA.

Tomografía Computerizada por Emisión de Positrones (PET-TC)

La PET-TC, es una modalidad de imagen no invasiva que permite estudiar el comportamiento metabólico de distintos procesos biológicos mediante la utilización de moléculas unidas a radionucleidos emisores de positrones, siendo el más frecuente la fluordesoxiglucosa-F18 (18F-FDG). La gran concentración intracelular de 18F-FDG en las células tumorales, es debida al elevado consumo de glucosa y a los cambios enzimáticos favorecidos por las condiciones de hipoxia y producción de ácido láctico característicos de estas células.

La actividad metabólica en la PET-TC puede ser cuantificada mediante el cálculo del *Standardized Uptake Value* (SUV). En el caso de los GIST, el rendimiento del estudio con PET en GIST es muy elevado sobre todo para diagnóstico y pronóstico, pero por el momento, no reemplaza a la TC, a pesar existir una concordancia del 95% entre ambas y un buen valor pronóstico. El SUV máximo mayor de 3, se asocia con el valor del índice Ki-67, el tamaño del tumor y el recuento mitótico, por lo que tiene claro valor diagnóstico del potencial maligno preoperatorio sobre todo en los GIST gástricos. Además, la PET-TC tiene buen rendimiento pronóstico en evaluación precoz durante el tratamiento con imatinib y otros inhibidores de tirosina quinasa.⁹¹⁻⁹⁴ Otra posible indicación, podría ser ayudar a elegir la zona tumoral metabólicamente más activa de donde las biopsias mayor rendimiento diagnóstico pueden obtener, evitándose punciones en zonas necróticas o con degeneración mixoide.⁹⁵

A pesar de todo lo expuesto, a día de hoy, puesto que no es una técnica accesible a todos los hospitales, que es cara y que la captación SUV es variable (pudiendo mostrar falsos negativos)⁹⁶ no está estandarizado ni protocolizado el uso del PET-TC en el estudio inicial. Su mayor utilidad por el momento se centra en los pacientes con enfermedad irrecable o metastásica, ya que la PET-TC es la técnica de elección para monitorizar la respuesta a tratamientos dirigidos, debido a su elevada sensibilidad y a la capacidad para valorar de manera precoz la respuesta a dichos tratamientos.

1.1.5 Pronóstico y supervivencia

El potencial de malignidad de los GIST es muy variable. Desde los claramente benignos o, preferiblemente denominados, de muy bajo riesgo, hasta los de comportamiento muy agresivo, con metástasis ya al diagnóstico (10-20%).⁹⁷ Las metástasis suelen aparecer en el hígado, epiplon, peritoneo y cavidad abdominal siendo muy poco frecuente la afectación ganglionar puesto que la vía de diseminación no es linfática, salvo en raras ocasiones.⁹⁸

Así pues, la supervivencia y pronóstico es muy variable según la localización, tamaño y agresividad del tumor en cuestión, por lo que es difícil (y poco útil) dar datos de supervivencia global basándose sólo en el diagnóstico de GIST. Además, todos estos datos de supervivencia se vieron modificados de forma importante al descubrir la efectividad del imatinib aplicado a estos tumores. En series anteriores al uso de imatinib, la supervivencia global de GIST localizados se situaba en torno al 60% a los 5 años tras realizar cirugía con márgenes libres de enfermedad.²⁴ En series más recientes, la tasa de supervivencia a los 5 años en los tumores localizados la supervivencia fue del 77%.⁹⁹ En cuanto a los casos con enfermedad avanzada, la mediana de supervivencia pasó de los 10-20 meses en 2002¹⁰⁰ a 51-57 meses en 2008.^{101,102}

Factores pronóstico y riesgo de recidiva

Con el objetivo de intentar predecir el potencial maligno y el riesgo de recidiva de estos tumores, durante las últimas dos décadas se han publicado diferentes sistemas de estratificación y clasificación en función de diversas variables y parámetros como la morfología, la celularidad, índice de necrosis, atípias, número de mitosis, etc... A día de hoy sigue siendo un capítulo no resuelto y cada cierto tiempo aparecen nuevas propuestas de clasificación. Los criterios más utilizados y consensuados son los de Fletcher *et al.* y los de Miettinen *et al.*^{34,103} Los parámetros más utilizados para predecir el potencial maligno y el riesgo de recidiva son: el tamaño tumoral (estableciéndose 4 grupos: <2cm, ≥2 ≤5cm, >5 ≤10 y >10cm), la localización tumoral y el número de mitosis (vistas en 50 campos de gran aumento (CGA o HPF, del inglés *High Power Field*). Los tumores gástricos tienen, a igual tamaño e índice mitótico, mejor pronóstico que los del intestino delgado, colon o recto, aunque los riesgos asociados con GIST de colon y

rectales son difíciles de definir debido a su poca frecuencia.^{103–105} Los GIST de localización intestinal y esofágica suelen tener mal pronóstico en general.

Además de estos factores, se ha visto que la ruptura del tumor durante la cirugía es un factor de muy mal pronóstico, probablemente independiente del tamaño del tumor, la localización y el recuento mitótico, y se asocia con un riesgo de recurrencia superior al 80%.^{104,106}

Consenso del National Institutes of Health (NIH) o criterios de Fletcher

El primer esquema aceptado para clasificar el riesgo de recidiva y potencial maligno fue publicado por Fletcher *et al.* en 2002³⁴ tras un consenso celebrado en el *National Institutes of Health* (NIH) en Bethesda, Estados Unidos. Se basa en el tamaño tumoral y el número de mitosis en 50 HPF y establece cuatro grupos de riesgo; muy bajo, bajo, intermedio y alto.

Índice mitótico	Tamaño	Riesgo pronóstico
≤ 5 MITOSIS	≤2 cm	Muy bajo riesgo
≤ 5 MITOSIS	>2 ≤5 cm	Bajo riesgo
6-10 por 50 HPF	≤5 cm	Riesgo moderado
<5 por 50HPF	>5 ≤10 cm	Riesgo moderado
>5 por 50HPF	>5cm	Alto riesgo
cualquier número de mitosis	>10cm	Alto riesgo
> 10 por 50HPF	cualquier medida	Alto riesgo

Tabla 4. Estratificación del riesgo de recidiva según los criterios de Fletcher *et al.* en 2002. Consenso del *National Institutes of Health* (NIH) en Bethesda, Estados Unidos.³⁴

Esta clasificación ha sido validada en varias series clínicas^{29,107,108} pero tiene una importante carencia al no tener en cuenta la localización ni la ruptura tumoral, por lo que en 2008 fue modificada por Joensuu et al.¹⁰⁸ (ver tabla 4). De esta manera, los GIST no gástricos se consideran de alto riesgo si tienen más de 5 mitosis por 50HPF (independientemente de su tamaño) o si miden más de 5 cm (aún con pocas mitosis).

Una ventaja potencial de la clasificación del NIH modificada que vemos en la tabla 5 es que los GIST clasificados como muy bajo riesgo, bajo riesgo, y riesgo intermedio tienen resultados favorables y similares entre ellos, dejando a la categoría de alto riesgo como el único grupo subsidiario de recibir tratamiento adyuvante.^{30,106}

CATEGORÍA DE RIESGO	TAMAÑO (CM)	ÍNDICE MITÓTICO (50 HPF)	LOCALIZACIÓN
Muy bajo	≤ 2	≤ 5	Cualquiera
Bajo	2.1 -5	≤ 5	Cualquiera
Intermedio	2.1 -5	>5	Gástrico
	≤ 5	6-10	Cualquier
Alto	5.1 - 10	≤ 5	Gástrico
	Cualquier	Cualquier	Rotura tumoral
	>10	Cualquier	Cualquier
	Cualquier	> 10	Cualquier
	> 5	> 5	Cualquier
	2.1 -5	> 5	No gástrico
	5.1 -10	≤ 5	No gástrico

Tabla 5. Criterios de estratificación del NIH modifica por Joensuu 2008. Consenso del *National Institutes of Health* (NIH) en Bethesda, Estados Unidos ¹⁰⁸.

Consenso del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) o criterios de Miettinen

La segunda revisión importante fue la realizada por Miettinen *et al.*¹⁰³ del *Instituto del Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) en 2006 (ver tabla 6). En base al análisis de una amplia serie de 1765 casos, estos autores descubrieron la importancia de la localización tumoral como factor pronóstico. Observaron que a igualdad en el tamaño e índice mitótico, los GIST gástricos tienen menor agresividad que el resto.

Índice mitótico	Tamaño	Estómago	Intestino delgado	Intestino grueso	Otras localizaciones
≤ 5 mitosis	≤ 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
	>2 ≤ 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (8.3%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.5%)
	>5 ≤ 10 cm	Bajo (3.6%)	Datos insuficientes	Moderado (24%)	Datos insuficientes
	>10 cm	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)
>5 mitosis	≤ 2 cm	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Alto (54%)
	>2 ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)
	>5 ≤ 10 cm	Alto (55%)	Datos insuficientes	Alto (85%)	Datos insuficientes
	>10 cm	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)

Tabla 6. Clasificación del riesgo histológico según los criterios del “*Armed Forces Institute of Pathology*” (AFIP), de Miettinen *et al.* 2006. Entre paréntesis se expresan los porcentajes del número de pacientes con recidiva tumoral.¹⁰³

Ambos sistemas de clasificación han sido validados durante los últimos años pero, teniendo en cuenta que los criterios del NIH se basa en un consenso de opiniones de expertos y que el sistema de la AFIP se basa en datos de enfermos reales y que además clasifica mejor los diversos subgrupos de pacientes y con más variables, la clasificación del AFIP es considerada por varios autores como más realista y cercana a la práctica clínica.^{30,109} Aun así existen varios puntos de mejora sobre todo debido a que crea sólo un punto de corte para el recuento mitótico. Esto provoca que puedan obtenerse muy diferentes estimaciones del riesgo con una variación de una sola mitosis por campo. Por ejemplo, un GIST gástrico de un paciente con 6 cm con 5 mitosis por 50 HPF tiene un riesgo del 3,6% de progresión de la enfermedad, mientras que un GIST gástrico del mismo tamaño tumoral con 6 mitosis (sólo una más), tiene un 55% de riesgo de progresión.^{103,110} Otra posible mejora sería añadir una categoría de “muy alto riesgo” para tumores de >10cm y >5 mitosis/50 CGA, pues en pacientes con >5 mitosis/50 CGA, aquellos con tamaño entre 5 y 10 cm tiene menos recidivas que aquellos >10 cm.¹⁰⁹

Otros esquemas de estratificación del riesgo pronóstico

Existen otros múltiples esquemas para valorar el riesgo pronóstico pero, a pesar de que algunos de ellos están validados por estudios externos e incluso son más precisos que los esquemas clásicos de Miettinen y de Fletcher, estas propuestas más recientes son menos sencillas de aplicar y gozan de menor aceptación por el momento. Por lo que en el desarrollo de la presente tesis no se utilizan y simplemente las describiremos sin profundizar en ellos.

En 2009, Gold *et al.*¹¹¹ basándose en un estudio con 127 pacientes del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)*, publican un nomograma diseñado para calcular la probabilidad de supervivencia libre de recidiva (SLR) a los 2 y 5 años tras la cirugía (en forma de porcentaje), en GIST localizados y en ausencia de tratamiento adyuvante. Este nomograma, que se representa en la imagen 9, tiene en cuenta los factores pronósticos ya conocidos (tamaño, índice mitótico y localización), asigna puntos según cada variable para permitir obtener un resultado en forma de porcentaje para predecir la supervivencia libre de recidiva (SLR), lo cual permite pronosticar el riesgo de recidiva de forma más precisa que en los anteriores esquemas. A pesar de ser el nomograma más antiguo, sigue siendo uno de los más utilizados.

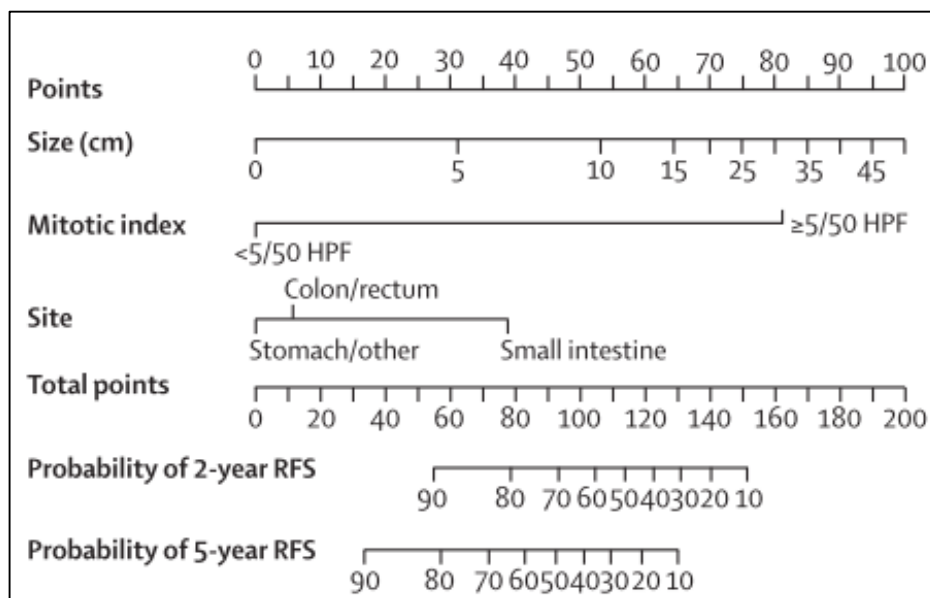


Imagen 9. Nomograma de Gold *et al.* para el cálculo de probabilidad de supervivencia libre de recidiva a los 2 y 5 años. Tomado de Gold *et al.*¹¹¹

En 2011, Rossi *et al.*¹¹² tras un estudio multicéntrico y con mayor muestra de pacientes, crean otro nomograma en el que tanto el tamaño tumoral como el recuento mitótico son variables continuas, pretendiendo así solventar el problema del resto de esquemas que muestran un único punto de corte para el recuento mitótico. Sin embargo, está diseñado para el cálculo de la supervivencia global (SG) y no de la supervivencia libre de recidiva (SLR), lo que lo hace menos práctico a la hora de tomar decisiones respecto del empleo o no de terapias adyuvantes, aunque está descrito que la SG y la SLR son muy similares en pacientes <65 años. El nomograma más reciente es el desarrollado por Bischof *et al.*¹¹³ a partir de una revisión multicéntrica de 365 pacientes en USA y Canadá. Utiliza como variables las 3 ya empleadas por los otros nomogramas (tamaño, índice mitótico y localización) más el sexo, y se emplea para el cálculo de la SLR a 2 y 5 años. Al igual que el del MSKCC, utiliza para sus variables puntos de corte tanto para el tamaño como para el índice mitótico.

El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) introdujo un sistema de estadiaje para el GIST en 2010¹¹⁴ en base al típico esquema *Tumor Nodes Metastasis* (TNM). Pero no son específicos para GIST, por tanto tiene varias limitaciones y no se aconseja su uso.^{81,110,115}

Por último, nombrar los mapas de contorno (*contour heat maps*), que consideran el tamaño del tumor, la localización, el recuento mitótico, y la ruptura tumoral para obtener un gráfico de colores y obtener así un valor pronóstico del riesgo de recidiva tras la cirugía. Estos mapas fueron desarrollados en 2012 por Joensuu *et al.*¹⁰⁴ La mayor diferencia con el resto de propuestas es que a pesar de usar variables similares, las trata como variables continuas, por lo que obtiene estimaciones más precisas.^{116,117} A pesar de esto, no son muy usados por el momento y la mayoría de artículos, continúan usando los esquemas clásicos del AFIP y NIH.

Visto pues que existen múltiples esquemas para calcular el riesgo de recidiva y supervivencia, ninguno es, por el momento, completo ni definitivo. Estos diversos sistemas están en constante revisión y modificación para perfeccionarlos, añadiendo nuevas variables al demostrarse que éstas tienen valor pronóstico como pasó con la ruptura tumoral. Lo mismo sucede con la forma de presentación de enfermedad. La

agresividad del tumor es esperable que no sea igual en los casos de hallazgo incidental y con enfermedad localizada frente a los casos en los que existe enfermedad metastásica desde el diagnóstico.¹¹⁸

Otra variable para posibles clasificaciones y estudios futuros serían las asociaciones tumorales. Es decir, la presencia de neoplasias múltiples en un mismo paciente. Estas neoplasias asociadas podrían presentar características tumorales específicas que les confirieran un valor pronóstico concreto,¹¹⁹ por lo que sería importante profundizar en el estudio de estos pacientes con neoplasias asociadas, con criterios consensuados para poder comparar series y estudios.

1.1.6 Tratamiento de los GIST

A la hora de plantear un tratamiento para un paciente con GIST, el primer paso será determinar ante cuál de los siguientes 3 escenarios nos encontramos: enfermedad primaria localizada, enfermedad localmente avanzada o GIST metastásico.⁸⁰

Enfermedad primaria localizada

El tratamiento de elección para los GIST primarios localizados es la cirugía.^{80,81,115} El *gold standard* es la resección R0, esto es, la extirpación completa del tumor con bordes microscópicamente libres y sin ruptura tumoral. Cuando se consigue una R0, que supone el factor pronóstico más importante, se logran tasas de supervivencia del 40–55% a 5 años.^{98,100,120} Si los márgenes quedan microscópicamente afectados se denomina R1 y si se deja enfermedad macroscópica residual (incluyendo la ruptura tumoral) se considera R2 y conlleva mal pronóstico.¹²¹

Los GIST poseen una serie de características propias que los diferencian de otras neoplasias^{78,80,81,115,120,122,123} y que afectan directamente a unos principios básicos en cuanto a la técnica quirúrgica a aplicar, resumidos en la tabla 7:

- a) son tumores que desarrollan metástasis a nivel hepático y peritoneal pero raramente a nivel linfático lo que hace innecesaria la linfadenectomía.

b) poseen un crecimiento exofítico extraluminal, lo que los hace fácilmente localizables. Su desarrollo suele ser expansivo más que infiltrativo, por lo que las resecciones a efectuar suelen ser más localizadas y a diferencia de otros sarcomas, no requieren de grandes márgenes de resección. Aunque sí es importante que microscópicamente estén libres de enfermedad, en caso contrario (R1) la reintervención sólo estaría indicada en situaciones concretas, debiendo analizar caso a caso la necesidad de la misma.

c) son tumores frágiles y muy vascularizados, por lo que su manipulación, al objeto de evitar su rotura, debe ser muy cuidadoso ya que en caso de ruptura pasaría a ser considerado como enfermedad macroscópica residual (R2) por siembra tumoral, reduciendo la supervivencia media de 46 meses a 17 meses.

OBJETIVOS Y PRINCIPIOS TÉCNICOS GENERALES DE LA CIRUGÍA DEL GIST
GENERALIDADES
Exploración abdominal completa (hígado, epiplón y pared de todo el tracto digestivo)
Resección completa con márgenes microscópicos negativos (R0)
Si márgenes microscópicos afectos (R1) considerar la necesidad de reintervención individualmente según riesgo y agresividad
Márgenes amplios innecesarios
Pseudocápsula intacta para evitar rotura tumoral
Linfadenectomía no indicada (salvo en GIST pediátricos)
LAPAROSCOPIA
Mismos principios técnicos que en laparotomía
Extracción de la pieza en bolsa protectora
Aceptable si permite resección R0
Preferiblemente en tumores <5cm
Sólo por grupos con experiencia

Tabla 7. Consideraciones técnicas en la cirugía del GIST primario localizado. Modificado de Raut *et al.*¹²⁴

La cirugía laparoscópica no está contraindicada de entrada en los GIST, pero es prioritario que cumpla las condiciones de márgenes libres y ausencia de rotura de la pseudocápsula lo que obliga a realizar estos procedimientos en centros de referencia y por personal experimentado. En ningún caso se aceptará un abordaje laparoscópico potencialmente R1 si el abierto garantiza una exéresis R0.^{80,124} Aunque se han comunicado cirugías correctas de GIST duodenales, yeyunales e incluso rectales vía laparoscópica,¹²⁵⁻¹²⁷ la indicación de este abordaje debería reservarse para tumores menores de 2-5cm y fácilmente accesibles, sobre todo gástricos.^{81,115}

Enfermedad localmente avanzada

En ciertas localizaciones anatómicas (por ejemplo en esófago, recto y duodeno) o en caso de gran tamaño tumoral, la resección R0 obliga a la realización de amplias resecciones y cirugías agresivas asociadas a elevadas tasas de morbilidad, por lo que se consideran “localmente avanzados”.^{80,120,124} En estos casos, como veremos a continuación, se ha de tener en cuenta el tratamiento neoadyuvante con el objetivo de reducir el tamaño tumoral, disminuir el riesgo de rotura y permitir una cirugía menos agresiva y con menor morbilidad.¹²⁸⁻¹³¹

Enfermedad avanzada. GIST metastásico

En los casos en los que el GIST se presenta como enfermedad irreseccable al diagnóstico, ya sea por su avanzado estado locorregional o por la presencia de metástasis diseminadas, la evidencia científica actual defiende que deben ser tratados de entrada con fármacos inhibidores de la tirosina kinasa (ITK) (imatinib como primera línea). La combinación de tratamiento médico de inicio y quirúrgico posterior (con una correcta indicación tras evaluación de comité multidisciplinar), permite en ciertos pacientes, mantener la enfermedad estable y lograr supervivencias impensables antes de la aparición de imatinib y superiores a las logradas con el tratamiento médico o quirúrgico, aplicados éstos, de forma aislada.^{122,132,133}

Ante este escenario de pacientes con enfermedad avanzada, podemos encontrar tres situaciones clínicas tras el inicio de terapia con ITK:

a) Pacientes con respuesta generalizada a ITK. En estos casos se realizará cirugía con intención de resección completa R0.^{81,115,134}

b) Pacientes con progresión localizada. Son pacientes con buena respuesta a ITK en general pero con progresión focal de ciertos nódulos de la enfermedad, probablemente por mutaciones secundarias resistentes al ITK. En estos casos estaría indicada la cirugía con intención de reseccionar estos focos.^{81,115,134}

c) Pacientes con progresión generalizada a pesar de varias líneas de ITK. En estos casos sólo estaría indicada la cirugía en pacientes muy seleccionados, cuando existe un claro beneficio de la misma (obstrucción intestinal, hemorragia, dolor severo...) y con intención paliativa.^{81,115,134}

La revolución del imatinib

El mesilato de imatinib (Glivec®, Novartis®), es una pequeña molécula con una potente y selectiva actividad inhibidora frente a una familia de tirosinas quinasas diseñada y usada en un principio para el tratamiento de la leucemia mieloide. En 2001, Joensuu *et al.*²¹ publicaron lo que se considera el «paciente cero» en el uso clínico de imatinib, describiendo en su artículo la extraordinaria respuesta de un enfermo con GIST avanzado tras el empleo de dicho fármaco.

Dado que la mayoría de los GIST presentan una forma mutada y activada de KIT y que imatinib inhibe este receptor celular, el empleo de este fármaco para tratar estos pacientes conlleva una muy buena respuesta y bien tolerada en la mayoría de los casos y con pocos efectos secundarios (los más frecuentes son diarrea leve, edema subcutáneo y astenia). Este tratamiento por sí mismo supuso una auténtica revolución en el manejo de esta patología, sobre todo en enfermedad avanzada, puesto que permitió pasar de una supervivencia media en torno a 15-20 meses en pacientes con GIST metastásico en la era preimatinib a una media de 50-60 meses en los pacientes con respuesta.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Adyuvancia con imatinib

Tras los estudios de De Matteo *et al.*,¹³⁵ Joensuu *et al.*¹³⁶ y Casali *et al.*¹³⁷ se demostró que el tratamiento con imatinib adyuvante prolonga la supervivencia libre de recidiva (SLR) en pacientes con GIST de alto riesgo. Por otro lado, también se observó que pasados 6-12 meses tras suspender la adyuvancia con imatinib, existe un aumento de recaídas de enfermedad. Este repunte de recidivas es independiente de la duración del tratamiento adyuvante, por lo que se ha planteado la cuestión de si la adyuvancia disminuye el riesgo de recurrencias o si realmente sólo retardada su aparición. La dosis habitual de imatinib es de 400 mg/día salvo para tumores con mutación en exón 9 de *c-KIT*, que requiere doblar la dosis a 800mg/día por baja sensibilidad. Los pacientes con mutaciones con resistencia a imatinib conocida, como D842V del exón 8 de PDGFR α , no deben ser tratados por nula eficacia. Por todo esto, a día de hoy se recomienda el tratamiento adyuvante con imatinib en tumores de riesgo intermedio y riesgo alto, durante al menos 3 años, aunque la duración óptima de la terapia sigue siendo desconocida.^{81,87,115,138}

Neoadyuvancia con imatinib

Basado en la alta tasa de respuestas al tratamiento con imatinib en pacientes con GIST metastásico, se empezó a usar el imatinib con intención neoadyuvante, es decir, con el objetivo de reducir preoperatoriamente la masa tumoral para facilitar la resección quirúrgica completa, aumentar la probabilidad de preservación de órganos o convertir en resecable tumores que inicialmente no lo eran.^{63,139} Por lo tanto, aquellos GIST que surgen en regiones anatómicamente complejas (duodeno, recto, esófago) serían considerados localmente avanzados y candidatos a neoadyuvancia. En estos casos es imprescindible la biopsia previa para análisis del genotipo mutacional que haga prever una buena respuesta a tratamiento. Dado que el tiempo medio hasta la aparición de resistencias a imatinib es de aproximadamente 2 años¹⁰¹ y que a partir de los 9 meses no se observan respuestas al tratamiento de nueva aparición,¹⁴⁰ la mayoría de las series abogan por la cirugía entre 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento, siempre que se demuestre estabilización o respuesta radiológica al tratamiento. El tratamiento debe

mantenerse hasta el día antes o mismo día de la cirugía y reestablecerse lo antes posible, puesto que deberá continuar con tratamiento hasta aparición de resistencias al fármaco.

Otras líneas de tratamiento

La mayoría de pacientes tratados con imatinib desarrollan resistencia al fármaco, evidenciada por progresión de la enfermedad, tras 2-3 años de tratamiento, debido a la aparición mutaciones en los receptores. Esto obligaría a pasar a otras líneas de tratamiento, siendo el Sunitinib (Sutent[®]. Pfizer[®]) la molécula aprobada como tratamiento de segunda línea^{46,141,142} y el Regorafenib (Stivarga[®])^{46,143,144} como tercera línea. Estas otras líneas de tratamiento conllevan mayor intolerancia y efectos adversos, debido al mayor espectro de acción. Además, al igual que con imatinib, también se desarrollan resistencias con el paso del tiempo por lo que cobra importancia el estudio y descubrimiento de nuevas moléculas y dianas terapéuticas para ser aprobadas como nuevas líneas de tratamiento tras el fracaso de las previas.⁷⁸

Los GIST son tumores altamente quimio y radio resistentes. Los esquemas quimioterapéuticos, basados en antraciclinas e ifosfamida o la radioterapia, muy utilizados en otros sarcomas de partes blandas (SPB) no son eficaces y por tanto no se utilizan en los GIST.¹⁴⁶

1.2 NEOPLASIAS PRIMARIAS MÚLTIPLES. ASOCIACIONES TUMORALES.

1.2.1 Concepto y Generalidades

El concepto de neoplasias primarias múltiples (NPM) se define como la presencia de dos o más neoplasias malignas de diferente etiología (es decir, una no es metástasis de la otra) en un mismo paciente. A priori, supone una situación aparentemente rara, pero en la práctica clínica real presenta una incidencia cada vez más frecuente y con un interés creciente en la literatura científica actual. Existen varios criterios y clasificaciones para definir los casos de NPM pero los clásicos de Warren y Gates y la aportación cronológica de Moerthel son los más usados.

A finales del XIX, en 1889, Theodor Billroth fue el primero en observar y describir casos de pacientes con NPM en diferentes localizaciones. Pero por aquel entonces, estos casos eran considerados como absolutamente excepcionales.¹⁴⁷ De hecho, hasta 1932, fecha en la que Warren y Gates publican un recopilación de 1.259 pacientes,¹⁴⁸ estos casos eran descritos como meras curiosidades. Fueron estos autores los que establecieron los criterios para definir un segundo tumor primario (ver tabla 8). Se considera “tumor índice” el diagnosticado en primer lugar, siendo la segunda neoplasia cualquier tumor maligno diagnosticado posteriormente que cumpla los criterios descritos.

Criterios de Warren y Gates
Los 2 tumores deben ser confirmados como malignos y con histología diferente
Separados por áreas de mucosa normal y sin conexión a nivel submucoso
Se debe excluir la posibilidad de que uno sea metástasis del otro

Tabla 8. Criterios de Warren y Gates para diagnosticar un caso de neoplasia primaria múltiple.¹⁴⁸

Posteriormente, Moerthel modificó estos criterios en función de la secuencia temporal de aparición de las neoplasias. Pueden ser sincrónicas; si coinciden en el tiempo o la segunda se diagnostica en el intervalo de seis meses tras el diagnóstico de la primera. O metacrónicas; la segunda neoplasia se diagnostica pasados los seis meses de la primera.¹⁴⁹

La prevalencia estimada de NPM varía entre el 0,4% y 21% de la población general y aumenta claramente con la edad.^{150,151} Parece existir una ligera mayor incidencia de NPM en varones y con mayor tendencia a neoplasias sincrónicas. En cambio, hay más casos descritos de NPM metacrónicas en mujeres. A edades mayores, existen más casos de tumores sincrónicos y en los casos metacrónicos, el tumor índice es frecuente diagnosticarlo antes de los 50 años,¹⁵² lo cual es esperable, ya que a más años vividos, más posibilidades de desarrollar otra neoplasia. Habitualmente, los casos descritos en la literatura de NPM incluyen cáncer de próstata, mama, aparato digestivo y urinarios, coincidiendo con los tumores más frecuentes en la población general.^{72,150,152,153}

1.2.2 Etiopatogénesis y factores de riesgo

Es bien conocido que los supervivientes a un cáncer poseen un riesgo incrementado, respecto de la población normal, de sufrir una segunda neoplasia.¹⁵⁴ Pero la etiopatogénesis de las NPM no está aclarada y se han propuesto múltiples teorías y factores etiológicos:^{31,150,154-156} aumento de esperanza de vida global, mejora de herramientas diagnósticas, mejora en los tratamientos que conlleva un aumento de la supervivencia de pacientes con cáncer, hábitos de vida modernos y tóxicos ambientales, radioterapia, quimioterapia, etc...

Además de estos posibles factores ambientales descritos, es conocida la existencia de mutaciones genéticas (como las deleciones en el gen p53) y los síndromes congénitos hereditarios cuyo ejemplo típico es el caso de los NEM (Neoplasias Endocrinas Múltiples) que hacen que en un mismo paciente se desarrollen diferentes neoplasias endocrinas (tiroides, páncreas, hipófisis...). Otro caso ampliamente conocido es el síndrome de Li-Fraumeni en el que en una misma familia, se desarrollan tumores de mama, cerebrales, de pulmón o sarcomas.

Las mutaciones responsables de estos tumores pueden suceder en los llamados “oncogenes”, cuya sobre expresión induce la proliferación incontrolada celular; o ser mutaciones que inactivan genes llamados “supresores”, que intervienen en la cadena de eventos que controlan la división celular y conducen a la apoptosis de las células alteradas. Y para mayor complejidad del problema, las mutaciones también pueden afectar a una tercera clase de genes, los que intervienen en la cadena de eventos reparadores del DNA a través de la expresión de las enzimas de restricción, de las polimerasas de reparación o de una gran inestabilidad de estas estructuras, como ocurre en los tumores asociados a los síndromes de Ataxia Telangiectasia, Xeroderma Pigmentoso, Bloom, Cowden, etc.

Es previsible pues, que existan rutas moleculares comunes para estas neoplasias asociadas, pero cuyo descubrimiento (que sería de enorme importancia como diana terapéutica) no es conocido por el momento en la mayoría de los casos.

Todos estos factores han sido considerados en el GIST, quedando la controversia de saber si el origen de esta asociación es casual o causal. ¿Es fruto de una casualidad debida a la mejor capacidad diagnóstica, o bien existe una causalidad con una posible base etiológica común entre ambos tumores?¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

1.2.3 ¿Casualidad o Causalidad?

Esta predisposición a desarrollar nuevas neoplasias en un mismo paciente nos sitúa en una intersección en la que; o bien la relación entre ambos tumores es meramente fruto de la casualidad, o bien existen factores etiológicos relacionados entre ambas neoplasias (causalidad).

En epidemiología, la causalidad se define como el estudio de la relación etiológica entre una exposición y un efecto. En toda relación causal interviene el elemento inicial o causa y el elemento final o efecto.

Demostrar la relación causa-efecto entre dos hechos no es una tarea sencilla ni debe responder únicamente a criterios estadísticos. Se deben cumplir una serie de requisitos para demostrar que la asociación es de tipo causal y no meramente casual.

Los dos modelos más consensuados para determinar la relación de causalidad son los criterios Bradford Hill y el modelo de Rothman.

Los criterios de Bradford Hill, propuestos en 1965, son los siguientes:^{160,161}

1. *Asociación estadística*. Es el principio básico sin el cual no se puede hablar de causalidad. Debe existir una relación estadísticamente significativa entre el supuesto factor causal y el efecto estudiado.

2. *Relación dosis respuesta*. El incremento de los niveles en una variable a la que denominamos causa, produce también incremento en los niveles de la variable a la que planteamos como efecto. La frecuencia de la enfermedad aumenta con la dosis o el nivel de exposición.

3. *Secuencia temporal*. Es necesario evidenciar la causa debe preceder a su efecto; que el factor de riesgo estuvo presente antes que el supuesto efecto. Esto es difícil de demostrar con estudios retrospectivos debido a que el sesgo de información puede enmascarar la verdadera relación temporal que deseamos conocer, por lo que es mejor servirse de un estudio prospectivo.

4. *Analogía*. Si un factor de riesgo produce un efecto en la salud, otro factor con características similares debiera producir también el mismo resultado o por lo menos no entrar en contradicción con el concepto estudiado.

5. *Especificidad*. Teóricamente, una causa origina un efecto en particular. Este criterio, no se puede utilizar para rechazar una hipótesis causal, porque la mayoría de efectos o enfermedades son multifactoriales. Por lo que, aunque las asociaciones puramente específicas no existen, la búsqueda de la evidencia causal es más práctica cuando se propone una sola causa.

6. *Experimentación*. Esta es la prueba más sólida de causalidad, porque reúne todos los requisitos anteriormente mencionados. Se trata de reproducir la causa para poder generar el efecto (esto no es éticamente posible en la mayoría de los casos).

7. *Constancia o consistencia*. Los resultados de un estudio deben mantenerse constantes y ser reproducibles por cualquier investigador en cualquier parte del mundo

y en diversas circunstancias. No es un criterio imprescindible; la falta de consistencia no excluye la asociación causal.

8. *Plausibilidad biológica*. El mecanismo de daño mediante el cual agente etiológico produce un efecto en la salud ha de ser explicable, al menos desde el punto de vista teórico.

9. *Coherencia*. La relación causa-efecto demostrada, no debe entrar en conflicto con leyes y los conocimientos actuales. Implica el entendimiento entre los hallazgos de la asociación causal con los de la historia natural de la enfermedad.

Por otro lado, el modelo propuesto por Rothman,^{162,163} define como “causa” todo acontecimiento, condición o característica que juega un papel esencial en producir un efecto, distinguiendo varios tipos:

1. *Causa componente*. Causa que contribuye a formar un conglomerado que constituirá una causa suficiente.

2. *Causa suficiente*. Si el factor (causa) está presente, el efecto (enfermedad) siempre ocurre.

3. *Causa necesaria*. Si el factor (causa) está ausente, el efecto (enfermedad) no puede ocurrir. De esto puede derivarse el concepto de factor de riesgo: si el factor está presente y activo, aumenta la probabilidad que el efecto (enfermedad) ocurra. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se la denomina causa necesaria.

Este modelo destaca por contemplar relaciones multicausales que son las más frecuentes en la biología y desarrollo de enfermedades, siendo el más adaptado a los métodos estadísticos multivariantes por las características que a continuación describimos:

- No exige especificidad, es decir, un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes y una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto.

- Dos causas componentes de una causa suficiente se considera que tienen una interacción biológica, es decir ninguna actúa por su cuenta.
- El grado de interacción puede depender de otras causas componentes.

Visto todo esto, parece obvio que establecer una causa única para una determinada neoplasia no sólo sea difícil, si no poco frecuente y poco útil en la realidad clínica. Lo más natural es que una neoplasia sea producida por múltiples causas. Pero al estudiar en profundidad las diferentes causas posibles se consigue aprender sobre los mecanismos de la enfermedad y sirve como base para generar nuevas hipótesis y para planear intervenciones que modifiquen sus efectos.

1.3 GIST ASOCIADOS A OTRAS NEOPLASIAS

1.3.1 Formas especiales de GIST: sindrómico, pediátrico y familiar.

La inmensa mayoría de GIST se presentan de forma esporádica, pero existe un grupo de pacientes que desarrollan GIST en el contexto de síndromes bien definidos. Estas formas especiales de GIST representan el 5% del total de GIST y poseen características peculiares.³¹

Neurofibromatosis tipo 1

La Neurofibromatosis 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen, es una enfermedad autosómica dominante en la que existe una mutación en el gen de la neurofibromina, localizado en el cromosoma 17. Tiene una incidencia de 1/3000 nacidos. Las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y variables, pero básicamente tienen una alta predisposición a desarrollar múltiples tumores benignos y malignos en todo el cuerpo, sobre todo neurofibromas y efélides cutáneas y tumores del sistema nervioso central y sistema digestivo.¹⁶⁴

Los pacientes con NF tipo 1 presentan mayor incidencia de GIST que la población normal. Por lo general, los GIST asociados a NF1 suelen ser de curso bastante favorable, se manifiestan en la edad adulta pero a una edad media más temprana que en la población general. Muestran un discreto predominio por el sexo femenino. Por lo general, suelen diagnosticarse en pacientes asintomáticos, durante el estudio con pruebas complementarias de control de la neurofibromatosis.¹⁶⁵ Generalmente son neoplasias múltiples de dimensiones pequeñas, con menor número de mitosis y con una preferencia de localización en intestino delgado: yeyuno (57%), duodeno (27,5%), íleon (14%), seguida a gran distancia del estómago (2%).¹⁶⁵ Son CD117 positivos y por lo general, el estudio genético no muestra mutaciones en *c-KIT* ni *PDGFR α* por lo que la respuesta a imatinib suele ser escasa. Solo se han referido alteraciones en estos genes en dos publicaciones.^{166,167} Los GIST de los pacientes con NF1 se asocian frecuentemente, a otras neoplasias propias de este síndrome, tales como tumores

neuroendocrinos periampulares o pancreáticos, somatostatinomas, carcinomas de sigma y paragangliomas adrenales.^{165,167}

Tríada de Carney

En 1977, Carney *et al.*¹⁶⁸ describieron un cuadro caracterizado por la asociación de leiomioblastoma gástrico (100%) (hoy considerado GIST), paraganglioma funcionante (43%) y cordoma pulmonar (80%). La edad media en el momento del diagnóstico es de 22 años. En estos pacientes, los GIST aparecen de forma esporádica (no familiar), predominantemente en el sexo femenino (88%) con localización gástrica en exclusiva y posibilidad de metástasis linfáticas. Tienden a ser multifocales y, a pesar de tener frecuentes recidivas, suelen tener buen pronóstico.¹⁶⁹ Histológicamente, la mayoría de los GIST están constituidos por células epiteloides o mixtas, tienen un patrón de crecimiento multinodular y muestran inmunorreacción positiva al CD117 y DOG1 y no se han descrito mutaciones en *c-KIT* ni *PDGFRα*.¹⁶⁹

Síndrome de Carney-Stratakis

En 2002, Carney y Stratakis describieron una nueva entidad¹⁷⁰ caracterizada por la asociación de GIST gástricos (82%) y paragangliomas (73%), que se diferencia de la Tríada de Carney por ser familiar, no mostrar predilección por el sexo, asociarse a mutaciones específicas en uno de los genes *SDHB*, *SDHC* o *SDHD* y tener una edad media de presentación discretamente inferior; todas las demás características son similares: localización gástrica, multifocalidad y tendencia a presentar metástasis linfáticas.

GIST pediátrico

Los GIST son excepcionales en las primeras 2 décadas de vida, pero es necesario identificar este grupo denominado GIST pediátrico puesto que no se caracteriza solo por la edad de presentación, sino que forma una entidad propia con características clínicas, genéticas, evolutivas, biológicas y terapéuticas totalmente diferentes a las que se observan en los adultos. Tiene una edad media de presentación de 13 años y los síntomas y localización de presentación son superponibles a los del adulto. La característica más diferenciadora respecto a los adultos es que presentan invasión ganglionar, que son más frecuentes en sexo femenino y que suelen ser multifocales, con

alta tasa de recidivas. No suelen presentar mutaciones en *c-KIT* ni *PDGFR α* y la respuesta a imatinib es escasa.³²

GIST familiar

El Síndrome de GIST familiar se define como una predisposición hereditaria a desarrollar GIST relacionada con mutaciones en línea germinal en *c-KIT* o *PDGFR α* . Este trastorno se transmite con herencia autosómica dominante con alta penetrancia.¹⁷¹ Existen publicadas en la literatura unas 28 familias con mutaciones en el gen *c-KIT*. Las mutaciones afectan a los exones 11 (20 familias), 8 (1 familia), 13 (3 familias) y 17 (4 familias). Es de destacar la ausencia de mutaciones en el exón 9, que representan el 15% de las mutaciones en *c-KIT* de los casos esporádicos, y la existencia de mutaciones en los exones 13 y 17, que constituyen solo el 2 y 1% de los casos esporádicos, respectivamente.^{31,172}

Los GIST suelen ser múltiples y preferentemente se localizan en el intestino delgado, con un índice mitótico bajo. La edad media de presentación es de 46 años (rango: 15-56 años), unos 10 años menos que en los GIST esporádicos. Estos pacientes suelen presentar, además de la sintomatología típica de los GIST, trastornos pigmentarios de la piel, urticaria pigmentosa/mastocitosis y disfagia.³¹

En la actualidad no hay una guía de actuación definida para pacientes con síndrome de GIST familiar, que señale las indicaciones de tratamiento o de seguimiento ni se conoce con exactitud el la respuesta a imatinib, aunque existen casos de respuesta favorable al imatinib incluso con desaparición de las manifestaciones cutáneas.¹⁷³

1.3.2 GIST asociados a otras neoplasias no sindrómico

Dejando a un lado las asociaciones sindrómicas que acabamos de ver, la mayoría de GIST se desarrollan de forma esporádica y no asociados a otros tipos tumorales. Sin embargo, existe un porcentaje importante de pacientes con GIST que presentan además otras neoplasias primarias asociadas (bien siendo diagnosticados primero de GIST y después del otro tumor o bien a la inversa y en ambos casos, tanto de forma sincrónica o metacrónica).

Puesto que no existe consenso claro para agrupar y estudiar los GIST asociados a otras neoplasias (GA) y con vistas a facilitar el estudio de estos pacientes, se clasifican estos GA en función de su relación temporal con el tumor asociado,¹¹⁹ diferenciándose 2 tipos básicos. Tipo 1: el GIST es el primer tumor en ser diagnosticado y es durante su estadiaje o seguimiento cuando se identifica una segunda neoplasia. Tipo 2: el diagnóstico de GIST se realiza en segundo lugar, es decir, durante el estadiaje o seguimiento de otra neoplasia primaria. Tanto el Tipo 1 como el 2 poseen dos variantes. Ambas neoplasias se pueden diagnosticar de forma sincrónica (s) (la segunda neoplasia se evidencia durante el estadiaje o incluso intraoperatoriamente) o metacrónica (m) (la segunda neoplasia se evidencia durante el seguimiento y control. De tal forma que la clasificación completa quedaría según la tabla 9.

Grupo	Definición del grupo
GA1s	Diagnóstico de GIST primero Neoplasia asociada sincrónica, diagnosticada durante estadiaje del GIST o hallazgo intraoperatorio
GA1m	Diagnóstico de GIST primero Neoplasia asociada metacrónica, diagnosticada durante las revisiones del GIST
GA2s	GIST sincrónico incidental, diagnosticado durante el estadiaje del tumor asociado o intraoperatoriamente
GA2m	GIST metacrónico diagnosticado durante las revisiones del tumor asociado

Tabla 9. Clasificación de los GIST asociados a otras neoplasias. Según propuesta de Fernández.¹¹⁹ GIST, tumor del estroma gastrointestinal. GA, GIST asociado a otras neoplasias. S, sincrónico. M, metacrónico.

Incidencia y tipos tumorales asociados a GIST

Si bien hace apenas una década, la asociación de GIST con otros tumores malignos se consideraba como algo anecdótico y existían pocas series publicadas, en los últimos años, como se muestra en la figura 4 son cada vez más frecuentes los artículos que hablan de esta asociación.

Resultados de búsquedas en Pubmed

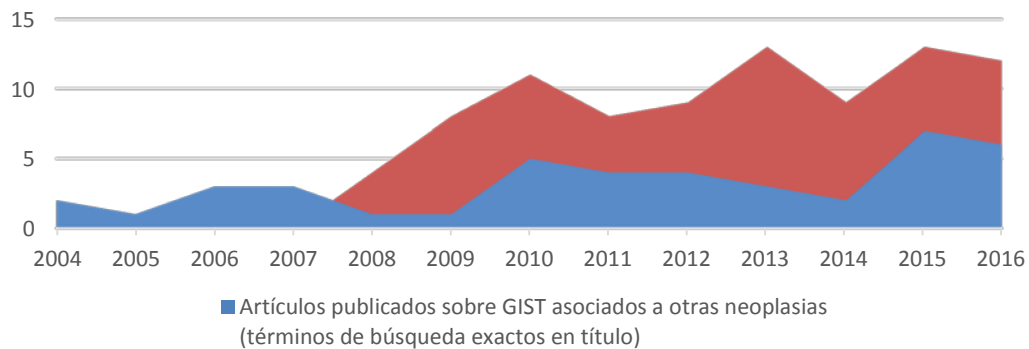


Figura 4. Resultados de las búsquedas en Pubmed en los últimos años. Se buscó el término “Gastrointestinal Stromal Tumor” (GIST) junto con términos tales como: “additional malignancies”, “other tumors”, “other cancers”, “second neoplasms”, “additional cancers”, “other neoplasms” y “second malignancies”. En azul se muestra el número de artículos con alguno de los términos buscados de forma exacta en el título y en rojo se muestra el número de artículos que contienen alguno de esos términos como palabra clave.

La incidencia comunicada de esta asociación en la literatura disponible está entorno al 15-20% pero con datos muy variables.¹⁷⁴⁻¹⁸⁶ En la tabla 10 se recogen las series más importantes, observando que la incidencia varía entre un 9% y un 36%. Los carcinomas digestivos (especialmente los de colon y estómago) y los tumores genitourinarios, son los más frecuentes, existiendo cierto consenso entre casi todas las series.¹⁷⁴⁻¹⁸⁶ Además de las neoplasias sólidas, también es posible identificar neoplasias hematológicas asociadas al GIST, en concreto, leucemias mieloides (agudas y crónicas) y neoplasias mieloproliferativas.³¹

La variabilidad de los datos entre las distintas series aumenta cuando se considera el tipo de asociación temporal GIST/Otra neoplasia. En series como la de Agaimy *et al.* de 2006, es más frecuente diagnosticar primero el GIST y después la otra neoplasia (31% frente a 18% a la inversa), siendo lo más frecuente el diagnóstico sincrónico de ambas.¹⁷⁴ Otros autores como Murphy *et al.*¹⁸¹ describen en 2015 justo lo contrario, es decir, que es más frecuente diagnosticar el GIST en pacientes con otra neoplasia previa (62% frente al 44% a la inversa). Se ha llegado a calcular el incremento de riesgo de sufrir otra neoplasia de cualquier tipo en pacientes con GIST, cifrándola en 1.66 en pacientes con un GIST previo y de 1.44 en los pacientes en los que el GIST se diagnostica durante el seguimiento de otro primario previo.¹⁸¹

AUTOR, Año (referencia)	CENTRO INVESTIGADOR	GIST TOTALES	GA	%	NEOPLASIAS ASOCIADAS MÁS FRECÜENTES
Agaimy, 2006 174	Revisión literatura, AFIP, Nuremberg	4777	444	9,3%	Ca. Colorrectal (22%) Ca. Gástrico (19%)
Pandurengan, 2010 180	MDACC	783	159	20,3%	Ca. Colorrectal (9,7%) Ca. Urológico (9,7%)
Murphy, 2015 181	SEER	6112	1047	17,1%	Ca. Genitourinario (35,8%) Ca. Digestivo (17,2%)
Kramer, 2015 175	Registro Ulm	836	422	31,9%	Ca. Colorrectal (21,5%) Ca. Ginecológico (19,2%)
Hechtman, 2015 182	MSKCC	260	50	19,2%	Ca. Genitourinario (44%)
Smith, 2016 183	SEER	1705	181	10,6%	Ca. Colorrectal (30%) Ca. Digestivo (28%) Ca. Urológico
Du, 2016 184	Suning Municipal Hospital, China	-	286	-	Ca. Digestivo (57,4%)
Rodriquenz, 2016 185	Italia	128	46	36%	Ca. Digestivo (52%) Ca. Urológico (19,6%)
Lai, 2016 186	Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, China	7749	1136	18,1%	Ca. Gástrico (19,3%) Hepatobiliopancreático (16,8%) Ca. Colorrectal (12,5%)
Totales		15350	2771	20,15%	

Tabla 10. Principales series de pacientes con GIST asociado a otras neoplasias. GA: GIST asociado a otras neoplasias. %: porcentaje de casos con tumores asociados. AFIP: *Armed Forces Institute of Pathology*. SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results program*. MSKCC: *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. MDACC: *MD Anderson Cancer Center*.

Impacto pronóstico de los GIST asociados

Con respecto al impacto pronóstico que supone la asociación de GIST a otras neoplasias primarias, tal y como se muestra en la tabla 11, no existe consenso claro con los datos de la literatura actual. Para algunos no existen diferencias.¹⁸⁰ Para otros,^{175,187} los pacientes GIST con tumores asociados poseen una menor supervivencia haciendo de esta asociación un factor de riesgo para la supervivencia pero identificando el tumor asociado y no el GIST en sí mismo como la causa de muerte más importante en estos pacientes.^{157,176} Phan *et al.*¹⁸⁸ sin embargo, encuentran una mejor supervivencia en pacientes con tumores asociados, salvo que esta asociación sea múltiple. En base a los datos disponibles pocas conclusiones firmes pueden obtenerse. Sin embargo, parece que los tumores de peor pronóstico serán los que marquen la supervivencia del paciente y no la asociación tumoral en sí misma. La diferente incidencia de tumores sincrónicos, normalmente de pequeño y de muy bajo riesgo, y la diferente tipología de los tumores asociados entre series es la causa de la disparidad de resultados comunicada.

Autor, año, referencia	% GIST Sincrónicos	Supervivencia a 5 años (%)		
		GIST	GIST asociado	p valor
Panduregan, 2010 ¹⁸⁰	15,7%	58%	61%	ns
Kramer, 2015 ¹⁷⁵	39,2%	83,4%	62,8%	<0,001
Phan, 2014 ¹⁸⁸	-	39,3 meses	104 meses	<0,0001
Lin, 2014 ¹⁸⁷	-	90,1%	57,8%	<0,001
Smith, 2016 ¹⁸³	-	65%	54%	<0,05
Du, 2016 ¹⁸⁴	100%	70,8%	34,1%	<0,0001
Lai, 2016 ¹⁸⁶	47%	80,9%	69,1%	<0,001

Tabla 11. Series donde se refleja el impacto pronóstico de los tumores asociados a GIST. GIST: tumores del estroma gastrointestinal. p, grado de significación estadística. ns, no significativo.

Casualidad o causalidad en GIST asociados

Hipótesis de casualidad en GIST asociados a otras neoplasias

La hipótesis de la casualidad o coincidencia se apoya sobre todo en cuatro hechos que argumentan a favor de que esta asociación puede explicarse por una mera coincidencia y un mejor diagnóstico en la mayoría de los casos: a) Alta incidencia de GIST gástricos pequeños, b) Edad media al diagnóstico elevada, c) Mayor supervivencia frente al primer tumor y d) Sesgo de detección o de seguimiento.

- a) *Alta incidencia de GIST en general.* La mayor parte de las veces, los GIST asociados a otras neoplasias (GA) son incidentales y de pequeño tamaño (hasta el 73% <5cm),^{158,181} en clara diferencia con los GIST no asociados (sintomáticos y de mayor tamaño).^{29,189} Tomando en consideración la alta frecuencia de microGIST (menores de 1cm) gástricos (hasta un 10% de hallazgos en cirugías esofágicas,²⁶ hasta en el 35% de las resecciones gástricas por cáncer^{28,190} y en el 0,2% de todas las autopsias,²⁹ la coincidencia parece el mecanismo fisiopatológico más plausible de la asociación tumor gástrico con GIST, especialmente en áreas de alta incidencia de tumores gástricos.¹⁹⁰

- b) *Edad media general de los pacientes.* La media de edad al diagnóstico de GA está por encima de 60-70 años.¹⁵⁸ Esto supone unos 10 años más de media que en los GIST no asociados, siendo estas neoplasias asociadas más frecuentes en la población de ese rango de edad.^{175,181}
- c) *Supervivencia frente al primer tumor.* Los avances en los tratamientos de cualquier neoplasia a día de hoy, permiten unas supervivencias cada vez mayores, de los pacientes. Es obvio que a mayor supervivencia, mayor tiempo para que una segunda neoplasia pueda desarrollarse.
- d) *Sesgo de detección o de seguimiento.* Cuando un paciente es diagnosticado de una neoplasia, se somete a mayor control, seguimiento y número de pruebas complementarias con la mayor posibilidad de hallazgos patológicos.

Hipótesis de causalidad en GIST asociados a otras neoplasias

Por el contrario, a lo dicho en el punto anterior, la mayor incidencia de tumores en pacientes GIST respecto de la población general,¹⁹¹ la fuerza de esta asociación y los raros tipos tumorales a veces descritos¹⁹² hace que la hipótesis de la existencia de un agente carcinogénico común o bien una mutación común a ambos tipos tumorales no pueda descartarse por completo.^{68,158,179,189,193-196}

Se ha observado la existencia de una asociación entre linfomas MALT gástrico y GIST, señalándose la sobreinfección por *H. Pilory* como un factor clave en su desarrollo.¹⁹⁷ También está descrito cómo compuestos como las nitrosoguanidinas, que son capaces de inducir el desarrollo de adenocarcinomas, en presencia de ácido acetilsalicílico u otros agentes inestabilizadores de la mucosa gástrica, dan lugar también a sarcomas gástricos.^{193,194} Otro carcinógeno investigado es el dimetilbenzantraceno (DMBA). Este compuesto es capaz de inducir adenocarcinomas gástricos en ratas y, en combinación con otros agentes, sarcomas gástricos.¹⁹⁸

Por lo que respecta a la existencia de rutas oncogénicas comunes para ambos tipos tumorales, se ha evidenciado la existencia de mutaciones somáticas en mosaico en KIT, PDGFR α , NF-1, con capacidad activadora. Estos defectos pueden observarse en la leucemia mieloide tanto aguda como crónica, en los tumores de células germinales,

en el carcinoma microcítico de pulmón, en el cáncer de mama y en el colorrectal.^{199–203} De igual forma, se ha descrito una relación genética entre neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera, la mielofibrosis o la trombocitopenia esencial, y el GIST. Estas neoplasias, y en particular la policitemia vera, se relaciona en más del 95% de los casos con la mutación somática de JAK2^{V617F}, ruta de señalización que puede ser activada por *c-KIT* y *PDGFRα*.^{31,204}

Finalmente nombrar el incremento de riesgo de nuevos neoplasias en pacientes que siguen tratamiento con imatinib. Este hecho no solo es debido al sesgo de seguimiento que se produce por aumentar la supervivencia, sino a un posible efecto carcinógeno directo del fármaco, demostrado en roedores.^{159,182,195,205,206} Esto que ha dado lugar a la sospecha de que el imatinib fuera el responsable del desarrollo de “tumores de novo”. Por contra, los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con este fármaco no sufren ningún incremento del riesgo de sufrir neoplasias secundarias.^{207,208} Más aún, la incidencia de LMC estaría infraestimada pues el imatinib provocaría la remisión hematológica de LMC no diagnosticada.³¹

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La mayoría de los GIST aparecen de forma esporádica y no asociados a otros tumores, pero existe un grupo de pacientes con diagnóstico de otras neoplasias primarias asociadas al GIST. Esta asociación tiene una incidencia que va en aumento, habiendo generado un interés creciente en la literatura científica en los últimos años. A pesar de esto no existe una clasificación consensuada de estos pacientes. Esto dificulta el análisis en profundidad de las características específicas de cada grupo, así como poder comparar las distintas series de forma homogénea, lo cual sería de gran importancia para tratar de determinar la etiopatogenia subyacente a esta asociación e intentar demostrar si el tipo de tumor asociado y las características del propio GIST varían según el grupo.

HIPÓTESIS

La hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral consiste en suponer que existen diferencias en las características de los GIST en función de su correlación temporal con otra neoplasia asociada.

OBJETIVOS

Para poder contrastar la hipótesis de trabajo y puesto que no existe una clasificación consensuada que agrupe pacientes con características similares y permita comparar correctamente las diferentes series, establecemos los siguientes objetivos en esta tesis doctoral:

1. Proponer una clasificación para los pacientes con GIST asociados a otras neoplasias en base a su correlación temporal y analizar las características clínicas e histopatológicas de los diferentes grupos propuestos en dicha clasificación.
2. Determinar si dicha agrupación conlleva valor pronóstico.
3. Valorar si, en función de esas características de cada grupo, la asociación de GIST con otra neoplasia es casual o causal.

III. PACIENTES Y MÉTODO

3.1 PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

El presente trabajo es un estudio de carácter retrospectivo en el que se analizaron los datos de pacientes que, con diagnóstico de GIST, fueron tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia, entre enero de 1999 y octubre de 2016. En total, se incluyeron en el estudio 104 pacientes.

Criterios de inclusión

El diagnóstico de certeza para GIST se estableció siguiendo los criterios consensuados con las guías y algoritmos internacionales en base a sospecha clínica y datos compatibles de histología e inmunohistoquímica. De tal forma, fueron diagnosticados de GIST aquellos pacientes con tumores digestivos de origen mesenquimal e inmunohistoquímicamente positivos para CD117. En los casos sospechosos de GIST por histología y negativos para CD117, se consideró la mejor sensibilidad al marcador DOG-1 para su diagnóstico (ver figura 5).

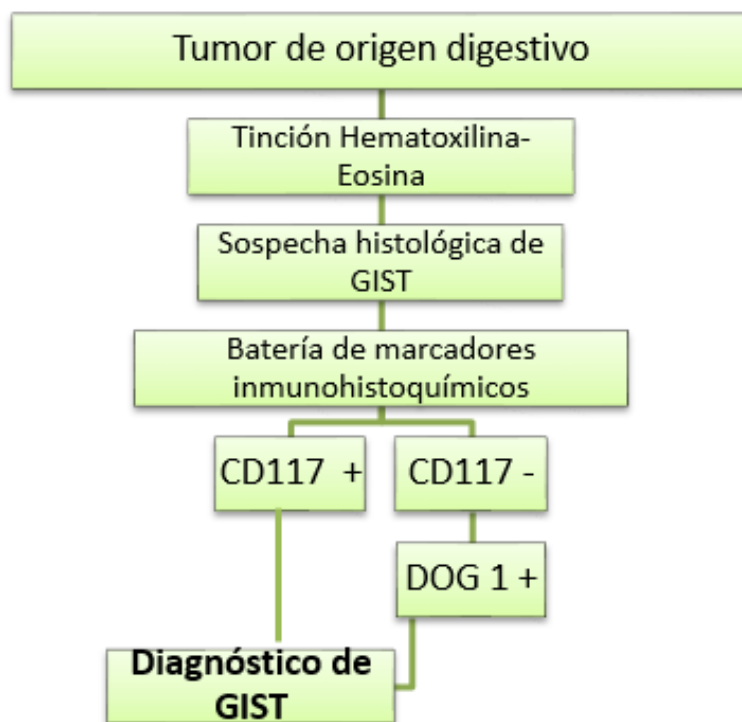


Figura 5. Algoritmo utilizado para establecer el diagnóstico histológico de tumor del estroma gastrointestinal, según el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Criterios de exclusión

Se excluyeron de la serie aquellos pacientes que no cumplían los criterios antes expuestos y aquellos diagnosticados con anterioridad al periodo de estudio, puesto que el diagnóstico diferencial con otros tipos tumorales, como por ejemplo leiomiomas, no estaba consensuado en tal fecha por no haberse demostrado la implicación diagnóstica del marcador KIT (CD117) en los GIST.

3.2 METODOLOGÍA Y VARIABLES ANALIZADAS

Para cada paciente de la serie, se analizaron las variables que detallamos a continuación, utilizando la metodología descrita en cada caso. En la tabla 45 (ver Anexo, página 233), se exponen de forma esquematizada y resumida todas las variables analizadas.

Para la realización del estudio se solicitó evaluación del comité de ética del HCUVA. Dado que el estudio tiene carácter retrospectivo, que no plantea opciones diversas de tratamiento y que los datos fueron tomados de la historia clínica, se obtuvo la aceptación de dicho comité mediante certificado de “no necesidad” (ver Anexo, página 229).

Para la recogida de datos, se elaboró una base de datos mediante hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel®, creada *ex professo* para la presente tesis. Los datos se recopilaron a partir del archivo histórico del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HCUVA, revisando la historia clínica de cada paciente, bien en formato clásico de papel como en la historia clínica electrónica. En determinados pacientes, para la confirmación y actualización de datos de seguimiento, se realizó control con llamada telefónica, bien al propio paciente o bien a su oncólogo o cirujano en los casos que recibieron tratamiento o seguimiento conjunto en otros centros externos.

3.2.1 Variables epidemiológicas y clínicas

-Edad:

Años del paciente en el momento del diagnóstico.

-Sexo:

Varón

Mujer

-Clínica del GIST: Se contabilizó como manifestación clínica el síntoma principal que motivó la consulta y el inicio del estudio. Puesto que en muchas ocasiones se presentaron varios síntomas además del principal, estos síntomas secundarios también se contabilizaron. Se consideraron los siguientes escenarios:

Asintomático (hallazgo incidental)

Anemia a estudio

Hemorragia digestiva de cualquier tipo

(hematemesis, melenas, rectorragia o sangre oculta en heces)

Masa abdominal palpable

Dolor abdominal

Otros síntomas

- Tumor palpable a la exploración:

Sí

No

-Presentación clínica según de la indicación quirúrgica:

Urgente

Programada

-Presentación clínica según la clasificación de Cananzi: Se clasificaron los pacientes según la presentación clínica del GIST de acuerdo a las características del tumor primario y la presencia o no de metástasis siguiendo la clasificación propuesta por Cananzi *et al.*¹¹⁸ (ver tabla 12).

GRUPO	DEFINICIÓN DE GRUPO	OBSERVACIONES
Tipo I	GIST resecable localizado	Tumores gástricos <10cm Tumores no gástricos <5cm Cirugía con baja morbilidad
Tipo II	GIST resecable localmente avanzado	Tumores de gran tamaño (>10cm gástricos ó >5cm en localización no gástrica) Riesgo elevado de rotura intraoperatoria Necesidad de cirugía con elevada morbilidad Resecciones multiviscerales
Tipo III	GIST resecable metastásico	Metástasis sincrónicas al diagnóstico con posibilidad de resección completa
Tipo IV	GIST irresecable	Metástasis sincrónicas al diagnóstico sin posibilidad de resección completa

Tabla 12. Clasificación propuesta por Cananzi *et al.* según la forma de presentación del GIST a su diagnóstico. Tomado de Cananzi *et al.*¹¹⁸

3.2.2 Variables relacionadas con el tratamiento

-Tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) preoperatorio:

Se consideraron tanto los casos con intención neoadyuvante (tratados para intentar reducir el tamaño y permitir cirugía con menor morbilidad) como los casos con tratamiento preoperatorio por otras razones, por ejemplo casos de GIST metastásicos. En caso afirmativo, se contabilizó la dosis diaria en miligramos y tiempo de tratamiento en meses.

-Fecha de cirugía:

Fecha de diagnóstico de GIST o de la primera cirugía.

-Tipo de cirugía:

Abierta

Laparoscópica

-Técnica quirúrgica realizada. Se consideraron los siguientes procedimientos:

Resección parcial en cuña

Gastrectomía total o subtotal

Resección segmentaria de intestino delgado

Resección segmentaria de colon

Amputación de recto

(incluimos aquí la resección anterior baja y la resección transanal)

Resección multivisceral (es decir, resección parcial o total, de más de un órgano)

-Estancia hospitalaria:

Días de ingreso desde la intervención hasta el alta hospitalaria.

-Tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) postoperatorio:

Se consideraron tanto los casos con intención adyuvante (intención profiláctica para disminuir riesgo de recaídas), como los casos con tratamiento postquirúrgico aplicado por otras razones, por ejemplo enfermedad residual o metastásica. En caso afirmativo, se contabilizó el fármaco, dosis (mg/día) y tiempo (meses).

3.2.3 Variables relacionadas con la histología del GIST

El análisis histopatológico de las muestras, se realizó en el servicio de Anatomía Patológica del HCUVA. En los casos con informe histopatológico proveniente de otro hospital, se realizó re-evaluación de las muestras, de tal forma que todos los casos de GIST fueron revisados por la misma patóloga del departamento de Anatomía Patológica del HCUVA.

La hematoxilina-eosina (HE) es la técnica de tinción básica y primer escalón en prácticamente todos los estudios histopatológicos. Se emplea hematoxilina para teñir el núcleo de azul y eosina, para teñir el citoplasma de rosa. Los pasos a seguir para lograr esta tinción se describen a continuación:

- a) Las muestras son fijadas en formaldehído al 10% y posteriormente incluidas en parafina.
- b) Se realiza un primer procesamiento automatizado de las muestras en el sistema Thermo Scientific Excelsior ES® (imagen 10A).

- c) Se cortan con micrótopo secciones de 3 μm y se montan en portaobjetos de cristal.
- d) Los siguientes pasos también se realizan mediante procesamiento automatizado, esta vez con el sistema Dako CoverStainer® (imagen 10B). Se incuban las muestras a 60°C durante 20 minutos para facilitar la desparafinación, que se realiza con xilol (Merck®) durante 5 min.
- e) Después se realizan pases por etanol (Merck®) a concentraciones decrecientes (90°/80°/70°) para hidratar las muestras. De 2 a 5 veces en cada concentración.
- f) Tinción nuclear: Una vez rehidratadas las muestras, se realiza la tinción nuclear con Hematoxilina de Harris, 5 minutos y enjuagamos con agua destilada 2 minutos.
- g) Se sumergen las muestras mediante un pase rápido en ácido clorhídrico al 0,5% (Merck®) para decolorarlas. Después se lavan con agua corriente y luego con hidróxido de amonio (Merck®) y después un nuevo lavado con agua corriente.
- h) Tinción citoplasmática: se sumerge la muestra en eosina (colorante ácido) durante 4 minutos y se lava con agua corriente.
- i) Deshidratación con pases en etanol a concentraciones crecientes (70°/80°/90°), aproximadamente de 30 segundos cada uno. Después, se realiza aclarado con xilol durante 1 minuto.
- j) Por último, se monta la preparación con Entellan® y cubreobjetos y la muestra está lista para su estudio al microscopio óptico.

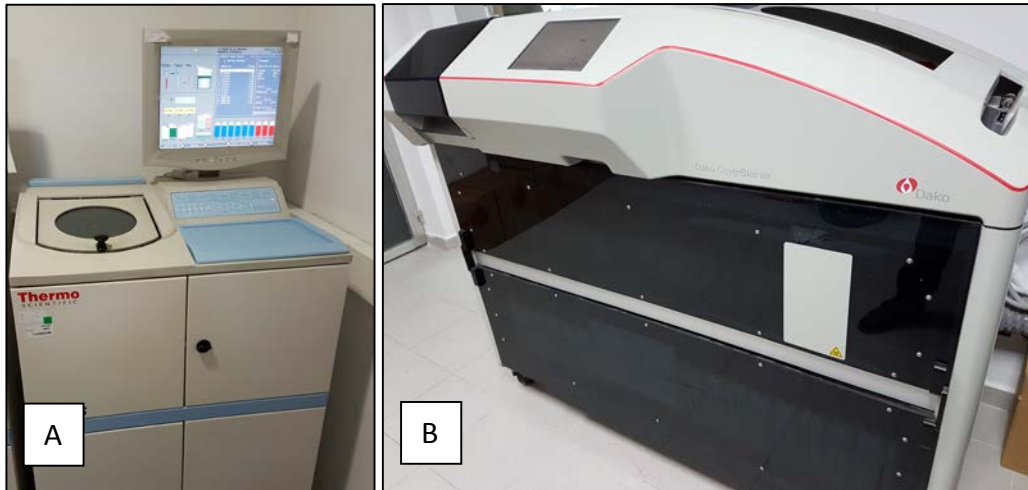


Imagen 10. Sistemas de procesamiento automatizado usados en el servicio de anatomía patológica del HCUVA para la realización de tinciones con Hematoxilina-Eosina. A, *Thermo Scientific Excelsior ES®*. B, *Dako CoverStainer®*.

Las variables anatomopatológicas analizadas en los pacientes de nuestra serie, fueron las siguientes:

-*Biopsia previa a la cirugía:* Sí / No. En caso afirmativo se consideró el tipo de abordaje y resultado (positivo para GIST o no).

-*Localización tumoral del GIST al diagnóstico inicial.* Se consideraron las siguientes localizaciones:

- Esófago
- Estómago
- Duodeno
- Intestino delgado
- Colon
- Recto
- Metastásico o diseminado
- Otros

-*Tamaño:*

Diámetro máximo del GIST, medido en centímetros.

-Índice mitótico:

Se contabilizó el número total de mitosis vistas al microscopio óptico, en muestras teñidas con hematoxilina-eosina, tras visualizar 50 campos de gran aumento aleatorios (CGA), lo que equivale a una superficie de 5mm² en total. En la imagen 11 A, se aprecia célula tumoral en proceso de mitosis.

-Necrosis tumoral:

Presencia o ausencia de la misma, en la visualización de muestras al microscopio óptico con tinción de hematoxilina-eosina. En se aprecia zona tumoral necrosada. Se tomaron los criterios clásicos de necrosis: pérdida de integridad de la membrana celular, distorsión de la estructura citoplasmática por digestión enzimática y extravasación del contenido intracelular ²⁰⁹. En la imagen 11 B, se aprecia un detalle de zona con necrosis tumoral.

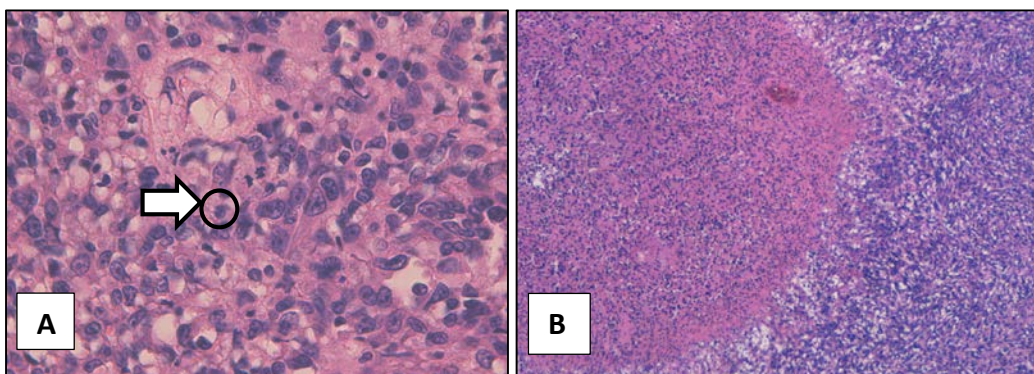


Imagen 11. A: detalle de célula en proceso de mitosis (flecha) en campo de gran aumento (x40), con tinción hematoxilina-eosina. B: Detalle de zona con necrosis (mitad izquierda de la imagen) en GIST de tipo celular vista al microscopio óptico (x10) con tinción hematoxilina-eosina. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.

-Ulceración de la mucosa intestinal: sí o no.

Visualizada en la revisión macroscópica de la pieza tumoral.

-Histología tumoral:

Tipo celular predominante visualizado al microscopio óptico con muestras teñidas con hematoxilina-eosina. La imagen 12 muestra detalle de los tres patrones histológicos. Se distinguen 3 patrones:

Epiteloide

Fusiforme

Mixto

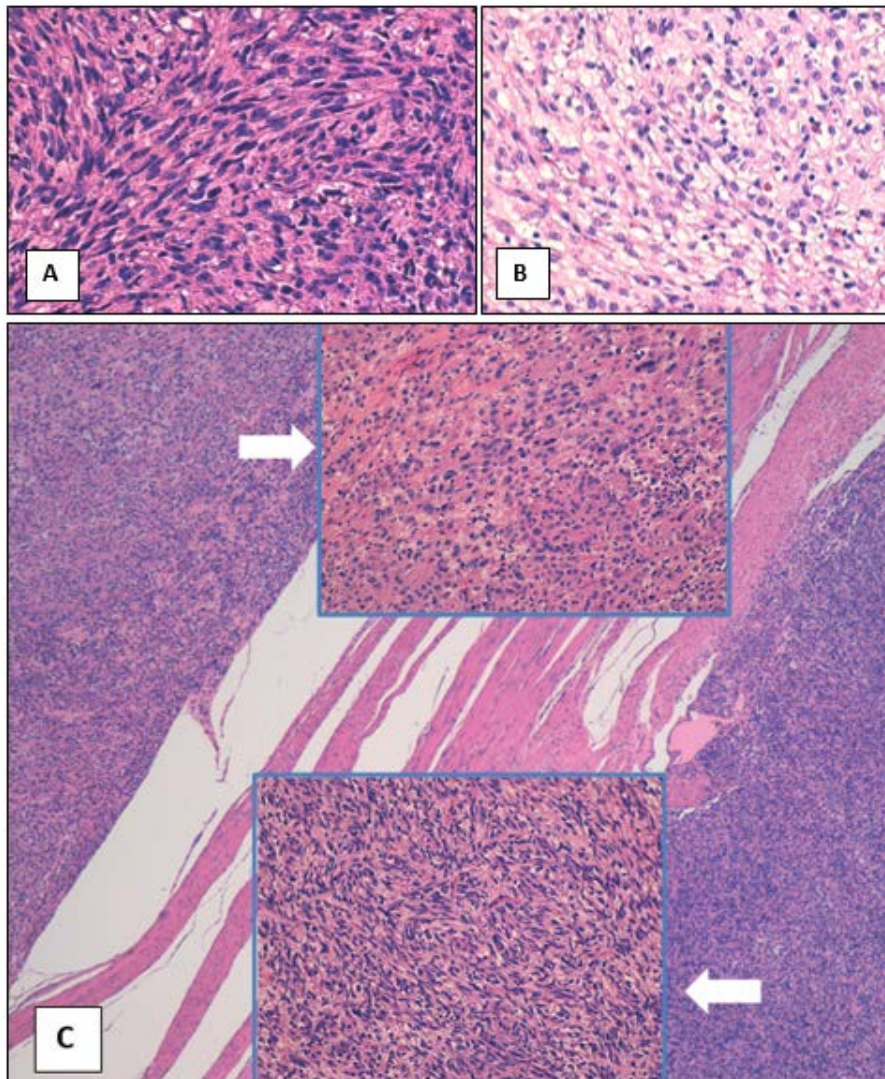


Imagen 12. Ejemplos de los tres patrones histológicos clásicos en función de su celularidad. Tinción de hematoxilina-eosina, visto al microscopio óptico x40 aumentos. A: patrón fusiforme. B: patrón epelioides (con abundantes vacuolas). C: patrón mixto constituido por una transición abrupta entre morfología epitelioidea (esquina superior izquierda, con detalle ampliado a x20 aumentos en recuadro superior) y morfología fusiforme (esquina inferior derecha con detalle ampliado en recuadro inferior). Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.

-Márgenes de resección: considerados en función de la anatomía patológica.

-R0: Resección completa con márgenes libres de enfermedad y ocupados por al menos 1cm de tejido no tumoral. Al ser tumores con crecimiento normalmente exofítico, hacia cavidad abdominal, se consideró el margen en el órgano del cual se originaba la tumoración salvo en el caso de invasión o infiltración de órganos adyacentes, en los que se consideraron los márgenes en todas las direcciones.

-R1: Márgenes con enfermedad residual microscópica en el estudio histológico.

-R2: Enfermedad tumoral residual macroscópica o rotura tumoral intraoperatoria.

3.2.4 Inmunohistoquímica

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), estandarizadas y muy usadas a día de hoy, son técnicas de inmunolocalización de antígenos celulares mediante su unión con anticuerpos específicos, que utilizan una enzima conjugada como trazador. El complejo antígeno-anticuerpo se visualiza añadiendo, al final de la reacción, el sustrato de la enzima junto con una sustancia cromógena, lo que da lugar a un precipitado insoluble y coloreado. Las muestras que quedan teñidas, son consideradas positivas. En la imagen 13, se esquematiza el proceso de tinción.

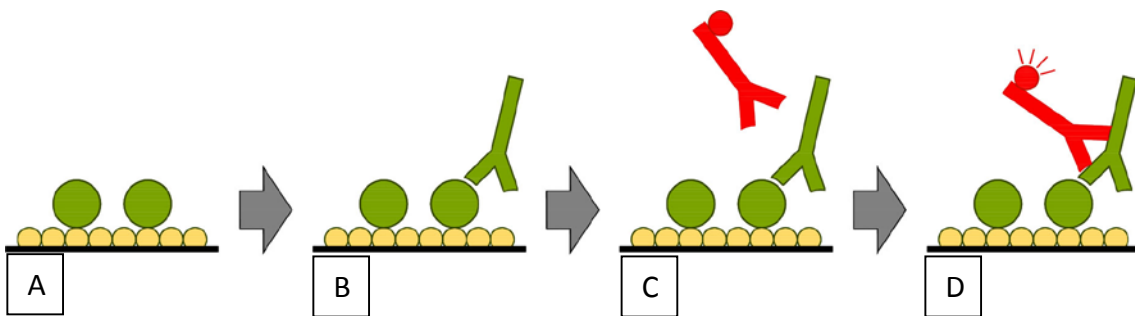


Imagen 13. Representación esquemática de la tinción inmunohistoquímica. A, muestra de tejido (círculos amarillos), con sus antígenos correspondientes (círculos verdes), sobre porta objetos (línea negra). B, unión del anticuerpo primario al antígeno específico (complejo antígeno-anticuerpo). C, anticuerpo secundario con enzima conjugada (círculo rojo). D, tinción de la muestra positiva tras reacción de la enzima frente al sustrato con sustancia cromógena (rayos rojos).

El estudio de IHQ se realizó en el departamento de Anatomía patológica del HCUVA. Los marcadores inmunohistoquímicos y sus respectivos anticuerpos utilizados, se describen en la tabla 13. El protocolo de la técnica realizada se detalla a continuación:

- Fijación de los tejidos en formol tamponado al 10 % e inclusión de los mismos en parafina.
- Se realizan cortes de 3-4 μm y se disponen las secciones obtenidas en portaobjetos.
- Desparafinado y pretratamiento automatizado en el sistema *PT Link* (Dako®) (imagen 14A) durante 20 minutos a 97°C utilizando tampón *Tris/EDTA* (pH9) en todos los casos a excepción de la determinación del Ki67, donde se utilizó el tampón citrato (pH6).

- d) Posteriormente, las muestras son incubadas con los respectivos anticuerpos (ver tabla 13) durante 20 minutos a temperatura ambiente.
- e) Por último, la visualización se realiza con EnVision® FLEX + en el Autostainer Link 48 (Dako®) según las instrucciones del fabricante (ver imagen 14B).



Imagen 14. Sistemas de procesamiento de muestras automatizado utilizados para las tinciones de Inmunohistoquímica en el HCUVA. A, Dako PT Link®. B, Dako EnVision FLEX+ Autostainer Link 48®.

Marcador inmunohistoquímico	Clon	Casa Comercial	Dilución
CD34	QEnd 10	Dako	Listo para su uso
CD117	Policlonal	Dako	1/500
DOG-1	K9	Dako	1/50
Ki67	MIB-1	Dako	Listo para su uso

Tabla 13. Marcadores inmunohistoquímicos estudiados y anticuerpos usados para cada marcador.

Tras la tinción IHQ con cada marcador en concreto (CD34, CD117 ó DOG1), las muestras con expresión celular de dichos antígenos específicos, aparecen teñidas por la unión del colorante al complejo antígeno-anticuerpo, por lo que se consideran positivas para dicho marcador (ver imagen 15).

Para la valoración del índice Ki67, se contabilizó el número de núcleos teñidos tras la IHQ para dicho marcador respecto del número total de núcleos, realizando dicho conteo en las áreas de mayor expresión. Se obtiene así un número en forma de porcentaje de núcleos positivos, que expresa actividad de proliferación celular.

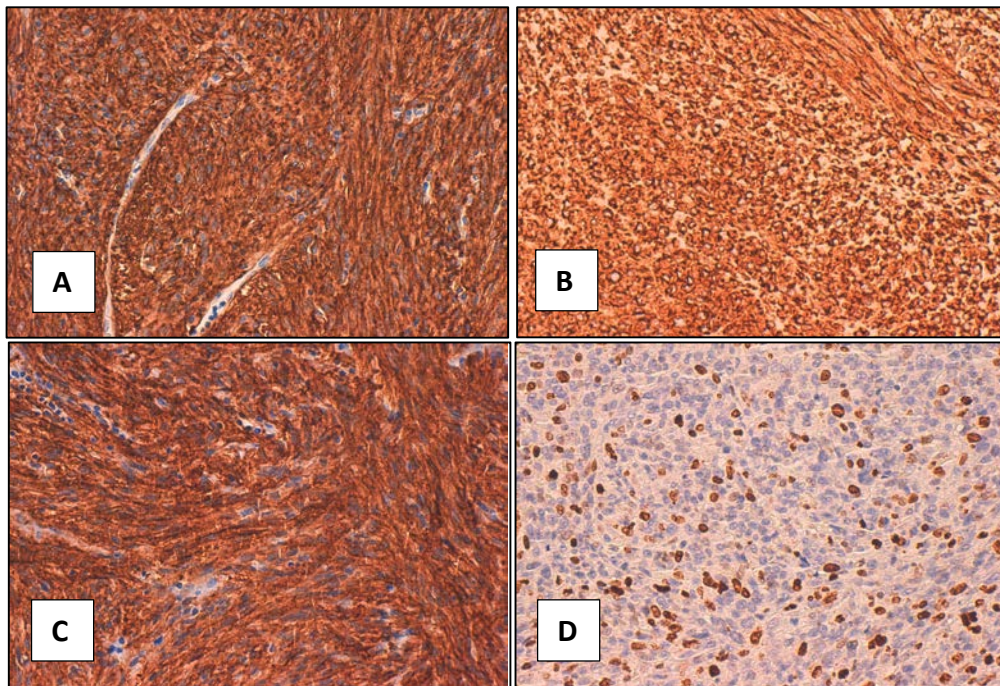


Imagen 15. Imágenes de muestras tumorales positivas para tinciones con diferentes marcadores inmunohistoquímicos. A: CD 34. B: DOG-1. C: CD 117. D: Ki 67. Fuente: Servicio de Anatomía Patológica del HCUVA.

Se consideraron positivos los tumores que mostraron células teñidas tras inmunohistoquímica con cada marcador específico.

- *CD34*: positivo / negativo
- *CD117*: positivo / negativo
- *DOG-1*: positivo / negativo
- *Índice Ki67*: porcentaje de núcleos teñidos

3.2.5 Análisis mutacional

Para el estudio de mutaciones genéticas, las muestras fueron enviadas embebidas en parafina, al Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Valenciano de Oncología (IVO, Valencia) para su procesamiento. Se analizaron las mutaciones en los genes *c-KIT* y *PDGFR α* . Para la presente tesis no se estudiaron mutaciones en otros genes como por ejemplo BRAF, o SDH debido a que, por el momento, no está indicado su estudio de forma rutinaria en el HCUVA. Se buscaron mutaciones en los exones 9, 11, 13 y 17 del gen *c-KIT* y los exones 12 y 18 en el gen *PDGFR α* . Los casos en los que no se encontró ninguna mutación de las descritas, se consideraron de tipo salvaje o *wild type* (WT) para ambos genes (es decir, doble WT). Para optimizar la obtención de resultados correctos, las muestras procesadas fueron seleccionadas por el patólogo, con el objetivo de contener el mayor porcentaje de células tumorales posible. Los casos en los que no había material biológico suficiente para el procesamiento o el ADN estaba degradado, se consideraron no válidos.

Según el protocolo remitido por el Laboratorio de Biología Molecular del IVO, se utilizó la secuenciación de ADN (ácido desoxirribonucleico) mediante el método Sanger. Este método se basa la amplificación de los exones de interés mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) convencional. En nuestro caso se analizaron los exones 9, 11, 13 y 17 de *c-KIT* y los exones 12 y 18 de *PDGFR α*). Posteriormente se realizó la cuantificación mediante electroforesis capilar. Para ello se utilizaron termocicladores modelos 9700, 9800 y veriti[®] y un secuenciador capilar ABI 3130xl[®] de 16 capilares (Applied Biosystems[®], Foster City, USA).

En la tabla 14 y tabla 15, se especifican las condiciones de reacción y amplificación respectivamente para la amplificación y secuenciación por electroforesis capilar de los genes *c-KIT* y *PDGFR α* .

C-KIT			
TIPO	Exones: 9,11,13 y 17		
MIX	Reactivo/ muestra	Cantidad (Exon 9)	Cantidad (Exones 11,13,17)
	Tampón 10X	2,5µl	2,5µl
	Cl ₂ Mg	2,5µl	2,5µl
	dNTPs	0,5µl	0,5µl
	Cebador F	0,6µl	0,25µl
	Cebador R	0,6µl	0,25µl
	Taq-Pol	0,3µl	0,3µl
	DNA	≈50ng	
	H ₂ O MilliQ	Añadir hasta completar volumen final	
Volumen final	25µl		
CEBADOR <i>C-KIT</i>	HRM9F 5'- CTTCCCTTAgAgCTCTgCTTCTg-3'		
	HRM9R 5'- CAgAgCCTAAACATCCCCTTAAATTgg-3'		
	HRM11F 5'- CTCTCTCCAgAgTgCTCTAATgAC-3'		
	HRM11R 5'- gTTCCTTAAAgTCACTgTTATgTgTACC-3'		
	HRM13F 5'- gACATCAgTTTgCCAgTTgTgC-3'		
	HRM13R 5'- CCAAgCAgTTTATAATCTCAgCATTgCC-3'		
HRM17F 5'- AAATggTTTTCTTTCTCCTCCAACC-3'			
HTM17R 5'- TCCTTgCAggACTgTCAAgC-3'			
PURIFICACIÓN	CENTRIFUGACIÓN		
PROGRAMA TERMOCICLADOR	94°C	6 min	40 ciclos
	94°C	45s	
	56°C	1min	
	72 °C	1min	
	72°C	10min	
	4°C	∞	

Tabla 14. Condiciones de reacción y amplificación para la secuenciación por electroforesis capilar de los genes de c-KIT. Fuente: Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Valenciano de Oncología.

PDGFRα			
Tipo	Exones 12 y 18		
MIX	Reactivo/ muestra	Cantidad	
	Tampon 10X	2,5 μ l	
	Cl2Mg	2,5 μ l	
	dNTPs	0,5 μ l	
	Cebador F	0,25 μ l	
	Cebador R	0,25 μ l	
	Taq-Por	0,3 μ l	
	DNA	≈50ng	
	H2O MilliQ	Añadir hasta completar volume final	
	Volumen final	25 μ l	
CEBADOR PDGFRα	HRM12F 5'- CTggTgCACTgggACTTTggTAAT-3' HTM12R 5'- gTgTgCAAagggAAAAgggAgTCT-3' HRM18F 5'- gggTgATgCTATTCAgCTACAgATgg -3' HRM18R 5'- CCgAATCTCTAgAAgCAACACCTgAC-3'		
PURIFICACIÓN	CENTRIFUGACIÓN		
PROGRAMA TERMOCICLADOR	94°C	6min	40 ciclos
	94°C	45s	
	56°C	1min	
	72°C	1min	
	72°C	10min	
	4°C	∞	

Tabla 15. Condiciones de reacción y amplificación para la secuenciación por electroforesis capilar de los genes de PDGFR α . Fuente: Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Valenciano de Oncología.

Las mutaciones analizadas fueron las siguientes:

- *Mutaciones en gen c-KIT:*

Exón 9

Exón 11

Exón 13

Exón 17

- *Mutaciones en gen PDGFR α :*

Exón 12

Exón 14

Exón 18 d482v

Exón 18 (otras mutaciones diferentes a D482V)

- *Wild Type:* Los casos sin hallazgos en ninguna de las mutaciones nombradas fueron considerados doble *Wild Type* (WT).

3.2.6 Estratificación del riesgo de recidiva

Se clasificó cada caso según los criterios de los esquemas del National Institutes of Health (NIH), también conocidos como criterios de Fletcher modificados^{34,108} y del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) o criterios de Miettinen.¹⁰³ En ambos casos, se asignó a cada paciente una categoría de riesgo de entre las 4 propuestas en dichos esquemas (ver tabla 16 y tabla 17):

Muy bajo riesgo

Bajo riesgo

Riesgo intermedio o moderado

Alto riesgo

ESCALA DE RIESGO DEL NIH MODIFICADA (Criterios de Fletcher modificados)			
CATEGORÍA RIESGO	TAMAÑO (cm)	ÍNDICE MITÓTICO	LOCALIZACIÓN
Muy bajo	< 2	≤ 5	Cualquiera
Bajo	2.1 -5	≤ 5	Cualquiera
Intermedio	2.1 -5	>5	Gástrico
	< 5	6-10	Cualquiera
	5.1 - 10	≤ 5	Gástrico
Alto	Cualquiera	Cualquiera	Rotura tumoral
	>10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	> 10	Cualquiera
	> 5	> 5	Cualquiera
	2.1 -5	> 5	No gástrico
	5.1 -10	≤ 5	No gástrico

Tabla 16. Estratificación del riesgo de recidiva según los criterios de Fletcher *et al.* modificados por Joensuu.^{34,108} Consenso del *National Institutes of Health* (NIH) en Bethesda, Estados Unidos.

ESCALA DE RIESGO DEL AFIP (Criterios de Miettinen)					
Índice mitótico	Tamaño	Estómago	Intestino delgado	Intestino grueso	Otras localizaciones
≤ 5 mitosis	≤ 2 cm	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo	Muy bajo
	>2 ≤ 5 cm	Muy bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	>5 ≤ 10 cm	Bajo	Moderado	Moderado	Moderado
	>10 cm	Moderado	Alto	Alto	Alto
>5 mitosis	≤ 2 cm	Bajo	Alto	Alto	Alto
	>2 ≤ 5 cm	Moderado	Alto	Alto	Alto
	>5 ≤ 10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto
	>10 cm	Alto	Alto	Alto	Alto

Tabla 17. Estratificación del riesgo de recidiva según los criterios del “*Armed Forces Institute of Pathology*” (AFIP), de Miettinen *et al.*¹⁰³

3.2.7 Asociación con otras neoplasias

Se consideró como GIST asociado (GA) aquellos pacientes diagnosticados de otra tumoración maligna de cualquier etiología y localización, además del GIST. Se excluyeron los cánceres de piel no melanoma (por ejemplo el carcinoma basocelular; debido a su alta prevalencia, baja repercusión clínica y escaso potencial maligno) así como las tumoraciones benignas. Se siguieron los criterios de Warren y Gates¹⁴⁸ para determinar la presencia de otra neoplasia:

- los 2 tumores deben ser confirmados como malignos y con histología diferente.
- Deben estar separados por áreas de mucosa normal y sin conexión a nivel submucoso
- Se debe excluir la posibilidad de que uno sea metástasis del otro

Las variables analizadas fueron:

-Localización del tumor asociado. Se agruparon las neoplasias asociadas según localización anatómica:

Sistema génito-urinario (riñón-vejiga-próstata)

Tracto digestivo

Hígado y páncreas

Mama

Sistema hematopoyético

Otorrinolaringología

Pulmón

Otras localizaciones

-Histología y estadiaje de la neoplasia asociada.

Se consideró la histología de la neoplasia asociada. Para las neoplasias sólidas, el estadiaje se realizó siguiendo los esquemas de estadiaje tipo TNM (Tumor/Ganglios/Metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer*. Para las neoplasias hematológicas no se realizó estadiaje.

-Intervalo temporal entre neoplasias.

Se contabilizó el intervalo de tiempo en meses entre los diagnósticos de ambas neoplasias.

-Clasificación cronológica de la asociación

En los casos de neoplasias asociadas, se consideró “tumor índice” aquel tumor diagnosticado en primer lugar. Para poder estudiar las características de los GIST con otras neoplasias asociadas, agrupamos a este conjunto de pacientes en bloques de acuerdo a la relación temporal del GIST con el tumor asociado, según la clasificación propuesta por Fernández *et al.*¹¹⁹ y que mostramos en la tabla 18.

Grupo	Definición del grupo
GA1s	Diagnóstico de GIST primero Neoplasia asociada sincrónica, diagnosticada durante estadiaje del GIST o hallazgo intraoperatorio
GA1m	Diagnóstico de GIST primero Neoplasia asociada metacrónica, diagnosticada durante las revisiones del GIST
GA2s	GIST sincrónico incidental, diagnosticado durante el estadiaje del tumor asociado o intraoperatoriamente
GA2m	GIST metacrónico diagnosticado durante las revisiones del tumor asociado

Tabla 18. Clasificación de los GIST asociados a otras neoplasias. Según propuesta de Fernández.¹¹⁹ GIST, tumor del estroma gastrointestinal. GA, GIST asociado a otras neoplasias. S, sincrónico. M, metacrónico.

-Tasas de incidencia

Con la finalidad de poder comparar la tasa de incidencia de los tumores asociados al GIST en nuestra serie, respecto de la observada en la población general, se obtuvieron las tasas de incidencia (definida como número de casos nuevos diagnosticados por 100.000 habitantes-año) según la localización tumoral y el sexo, en base a los datos del registro de cáncer de la Región de Murcia y de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud.^{210,211} Una vez obtenidas las tasas de incidencia de ambos grupos (población general y serie estudiada) se calculó la razón de tasas de incidencia de dichos grupos. La metodología matemática para dichos cálculos se describe en el apartado de análisis estadístico.

3.2.8 Variables relacionadas con la supervivencia y el seguimiento

-*Recaída o recidiva de GIST: sí / no.*

Se consideró recaída o recidiva, la reaparición de un foco de GIST, tras un intervalo de tiempo sin evidencia de enfermedad tumoral. En caso afirmativo, se consideró la localización y tiempo en meses hasta su aparición.

- *Metástasis del GIST: sí / no.*

Se consideró metástasis la aparición de uno o más focos de GIST, localizados a distancia del foco considerado como primario, con o sin desaparición de éste. En caso afirmativo, se consideró la localización y tiempo en meses hasta la aparición.

- *Exitus.* Se consideró, además, la etiología del mismo

No exitus

Exitus debido al GIST

Exitus debido al tumor asociado

Exitus por otras causas

- *Supervivencia Libre de Recidiva (SLR):*

Se consideró SLR al periodo transcurrido desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta el diagnóstico de la primera recaída de enfermedad, fecha de *exitus* o finalización del seguimiento (en meses).

- *Supervivencia Global (SG):*

Se consideró SG al periodo transcurrido desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta la fecha de *exitus* o finalización del seguimiento (en meses).

-*Estado actual.* Estado del paciente en cuanto al GIST u otra neoplasia asociada, a fecha del último seguimiento

Libre de enfermedad

Enfermedad residual estable

Progresión de enfermedad

Exitus

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables recogidas, fueron analizadas utilizando el programa informático IBM® SPSS versión 23.0. Los gráficos fueron realizados utilizando además de dicho programa, Microsoft®Office Excel versión 2013.

En un primer tiempo se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Se obtuvo media, mediana, desviación típica y rango de cada una de las variables cuantitativas, así como las frecuencias y porcentajes en el caso de variables cualitativas. Se realizó la representación gráfica de las mismas en forma de histogramas o diagramas de sectores.

Para el cálculo de la *Razón de Tasas de incidencia* (RTI) se siguió la metodología recomendada por el *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) del *National Cancer Institute* de EEUU.^{181,212}

La RTI se calculó dividiendo el número de casos observados por el número de casos esperados para cada tumor.

$$\text{Razón de tasas de incidencia} = \frac{\text{número de casos OBSERVADOS de un tumor concreto}}{\text{número de casos ESPERADOS de dicho tumor concreto}}$$

$$\text{Casos esperados} = \frac{\text{tasa de incidencia poblacional} \times \text{Personas-Año a riesgo}}{100.000}$$

El número de *casos esperados* para un tumor se obtuvo multiplicando la tasa de incidencia de la Región de Murcia para dicho tumor por el número de personas-año a riesgo de desarrollar dicho tumor.^{181,212}

Para el cálculo de *Personas-Año a riesgo*, se establecieron 2 grupos según la relación temporal del diagnóstico del tumor asociado respecto del GIST y se obtuvo el sumatorio (Σ) de tiempos de cada paciente en años.^{181,212} Al igual que describen Murphy *et al.*¹⁸¹ el tiempo a riesgo considerado en los casos sincrónicos fue el mismo que en los casos con tumor asociado diagnosticado antes del GIST. El período de riesgo se contabilizó desde la fecha en que el registro comenzó a recolectar los datos (1981) o fecha de nacimiento, si fuera posterior, hasta el mes previo al diagnóstico de un GIST del paciente. En los casos en los que el tumor se desarrolló después del GIST se contabilizó el tiempo a riesgo desde la fecha de diagnóstico del GIST hasta fin del estudio (octubre 2016) o *exitus* si lo hubiere.

$$\begin{aligned} & \textit{Personas-Año a riesgo (tumor asociado ANTES o SINCRÓNICO)} = \\ & \Sigma \textit{ tiempo (años) desde la creación del registro de cáncer (o fecha de nacimiento si posterior)} \\ & \textit{ hasta el diagnóstico de GIST de cada paciente de este grupo} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \textit{Personas-Año a riesgo (tumor asociado DESPUÉS)} = \\ & \Sigma \textit{ tiempo (años) desde el diagnóstico de GIST hasta fin de seguimiento de cada paciente de este grupo} \end{aligned}$$

Para poder calcular un intervalo de confianza de dicha Razón de Tasas, se asumió que el número de eventos (cánceres asociados) siguió una distribución de *Poisson* y el intervalo de confianza se calculó siguiendo también la metodología propuesta por el SEER.²¹²

$$\begin{aligned} SIR_L &= \frac{X_{2D, \alpha/2}^2}{2E^*} \\ SIR_U &= \frac{X_{2(D+1), 1-\alpha/2}^2}{2E^*} \end{aligned}$$

SIR_L: Razón de Tasas de Incidencia, límite inferior. SIR_U: límite superior.
 $X_{v, \alpha}^2$: intervalo de confianza para 100 α de la Chi-cuadrdo con v grados de libertad
 D: Número de casos observados. E*: Número de casos esperados

De esta forma, se obtiene un número con un rango posible entre 0 e infinito, de tal forma que los resultados mayores a 1 indican un riesgo mayor de desarrollar otras neoplasias frente a la población general. Los resultados menores de 1 indican un riesgo menor. Para los casos en los que el GIST se diagnosticó después de la neoplasia asociada y también para los casos sincrónicos, se realizaron los mismos cálculos pero con la incidencia de GIST en vez de la incidencia del tumor asociado. Esta comparativa se realizó para intentar corregir un posible sesgo de los resultados anteriores ya que en los casos en los que la neoplasia asociada se desarrolla antes, el tumor que aparece de *novo* es el GIST, por lo que es su incidencia la que debe estudiarse y no tanto la del tumor asociado. En este apartado, dado que muchos autores defienden que los GIST tienen una incidencia real mucho más elevada a la publicada, valoramos tres posibles escenarios:

- a) la incidencia de 0,33/100000 habitantes-año propuesta por el RCM.²¹³
- b) la máxima incidencia publicada, en torno a 2/100000 hab-año según la revisión de Søreide *et al.*²¹⁴
- c) la incidencia teórica, en base a datos de hallazgos incidentales en autopsias, propuesta por Nilsson *et al.* (0.2% de todas las autopsias, es decir 200/100000 hab-año).²⁹

En un segundo tiempo se realizó el análisis de estadística inferencial. Para ello, se utilizaron pruebas paramétricas para comparar datos de variables que siguieran una distribución normal y pruebas no paramétricas en variables con escaso número de casos. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas las pruebas con un valor de $p < 0.05$.

La comparación entre grupos en las variables cualitativas se ha efectuado mediante la prueba Chi-cuadrado, aplicando la corrección de Bonferroni en los casos adecuados.

Para la comparación de medias se ha empleado el test de la t-Student para el caso de dos grupos y el test ANOVA para el caso de más de dos grupos, una vez comprobados los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y de homogeneidad (test de Levene). En los casos en los que el ANOVA fue significativo se

realizaron las comparaciones dos a dos de Tukey para contrastar entre qué grupos se dan las diferencias.

Para el análisis de la de supervivencia se realizó el cálculo mediante el método de Kaplan-Meier para determinar la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída, a 1, 3, 5 y 10 años. Además de esto, también se realizó el análisis mediante regresión de Cox. De esta forma, puesto que la regresión de Cox es un modelo multivariante, se mejoró la potencia estadística respecto al método de Kaplan-Meier, ya que se ajustó el modelo para las variables que más pueden influir en la supervivencia: edad, sexo, tamaño tumoral, índice mitótico, escala de riesgo pronóstico, presentación clínica según escala de Cananzi y localización tumoral del GIST.

Por último, para determinar el posible efecto de las distintas variables en la predicción del desarrollo de otra neoplasia, se utilizó el modelo de regresión logística. La evaluación del ajuste de dicho modelo se realizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

IV. RESULTADOS

A continuación, pasamos a describir los resultados obtenidos en esta tesis doctoral. Para una descripción más clara, los dividimos en tres grandes apartados. En un primer lugar, realizamos una descripción general de la serie general, es decir, describimos las principales características de los 104 pacientes que la constituyen. En segundo lugar, caracterizamos los pacientes con GIST y tumores asociados, describiendo las características de ambos tumores. Finalmente, en un tercera apartado, describimos de forma pormenorizada los resultados de la estadística inferencial, en la cual se comparan los diferentes grupos establecidos, como veremos más adelante, entre tumores asociados, no asociados y la distribución temporal de los mismos.

4.1 DESCRIPCION GENERAL DE LA SERIE

4.1.1 Epidemiología y clínica

La serie consta de un total de 104 pacientes, de los que 62 fueron varones (59,6%) y 42 mujeres (40,4%) (ver figura 6), con una razón hombre/mujer del 1,47. La edad media global al diagnóstico fue de 60.8 años, con una mediana de 62.5 años ($\pm 15,1$ años), con un rango que osciló entre los 11 años de la paciente más joven y los 88 del paciente con más edad. La mediana de edad de los hombres fue de 60,6 años ($\pm 14,7$ años), y la de las mujeres 61 años ($\pm 15,9$ años). Al agrupar a los pacientes en intervalos de 10 años (figura 7), observamos que la mayoría de casos (72%) se diagnostican entre los 50 y 80 años. La franja de edad de mayor incidencia está entre 50-60 años para los hombres y 60-70 años para las mujeres.

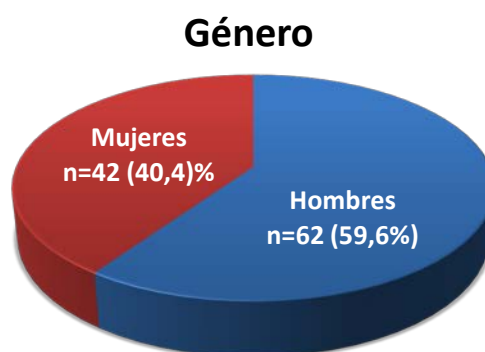


Figura 6. Diagrama de sectores que muestra la relación hombre/mujer de la serie global. Entre paréntesis se muestra el número de pacientes de cada grupo.

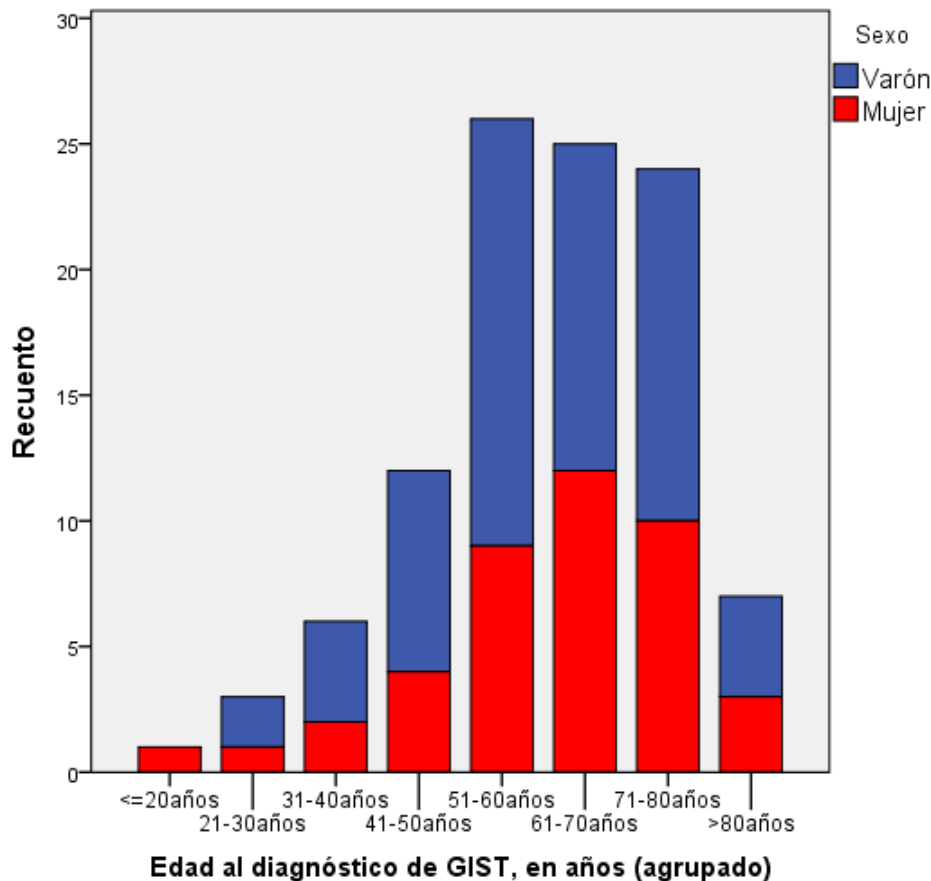


Figura 7. Histograma del recuento de pacientes agrupados por edad, en rangos de 10 años. Los colores muestran los casos de varones y mujeres, sin apenas variaciones entre género.

De los 104 pacientes del total de la serie, 31 pacientes (29,8%) fueron diagnosticados de forma incidental, sin manifestar ningún síntoma. De los 73 pacientes (70,2%) que manifestaron síntomas, 29 casos (28,9%) debutaron con hemorragia digestiva (hematemesis, melenas o rectorragia), siendo las melenas la manifestación clínica más frecuente. Diecisiete casos (16,3%) presentaron dolor y molestias abdominales inespecíficas como síntoma principal, 13 (12,5%) debutaron con masa abdominal palpable (en 2 casos esta masa producía obstrucción completa), 7 casos consultaron en urgencias por síncope (6 por sangrado digestivo encubierto y 1 por peritonitis por perforación) y los 7 casos restantes fueron diagnosticados tras completar estudio de anemia hallada en analítica realizada por astenia y síndrome constitucional.

Dejando a un lado los 31 pacientes asintomáticos al diagnóstico, la manifestación clínica más frecuente es, sin duda, la hemorragia digestiva, puesto que a los 29 pacientes que la presentaban como síntoma principal visible (hematemesis, melenas o rectorragia), habría que sumar los 7 pacientes con anemia a estudio secundaria a pérdidas digestivas crónicas y 6 casos de síncope por hemorragia intestinal brusca. Así pues, el sangrado digestivo fue el síntoma principal en 42 pacientes de 73 con síntomas (57,5%). Si añadimos los 12 casos con hemorragia digestiva como manifestación secundaria, un total de 54 pacientes de 73, presentaron hemorragia digestiva (el 73,9% de los casos sintomáticos) en algún momento en la evolución de su enfermedad.

Un total de 39 pacientes (37,5%) fueron diagnosticados en los servicios de urgencia ante la gravedad de la sintomatología. También en estos casos, el sangrado digestivo (visible o no) fue el síntoma más frecuente. Una vez iniciado el estudio de evaluación diagnóstica, en 22 casos (30% de los sintomáticos) se podía palpar la tumoración abdominal, aunque sólo en 13 casos fue esta masa el motivo de inicio del estudio. En la figura 8 y tabla 19, se resumen las manifestaciones clínicas más frecuentes de la serie global.

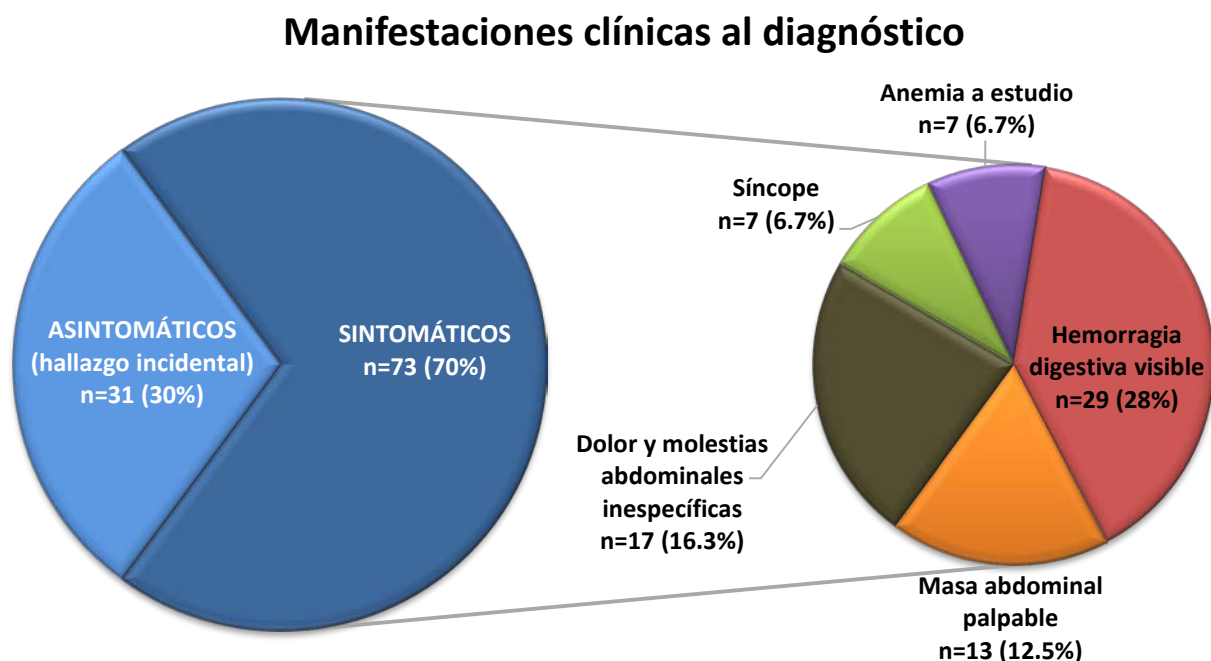


Figura 8. Representación gráfica de las manifestaciones clínicas de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial de GIST.

Manifestación clínica	Como síntoma principal (desencadenante del inicio del estudio médico)	Como síntoma en general (principal + secundario)
Asintomáticos (hallazgo incidental)	31 (29,8%)	-
Hemorragia digestiva	29 (27,9%)	54 (73,9%)
Dolor y molestias abdominales inespecíficas	17 (16,3%)	24 (32,8%)
Masa abdominal palpable	13 (12,5%)	22 (30,1%)
Anemia a estudio	7 (6,7%)	Se contabilizan en apartado de hemorragia digestiva
Síncope	7 (6 por hemorragia masiva, 1 por peritonitis por perforación intestinal)	-

Tabla 19. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la serie global.

En la figura 9 se muestran resumidos los datos de pacientes con biopsia preoperatoria. Ésta se realizó a 28 pacientes (26,9%). En 12 casos se obtuvo la muestra mediante endoscopia digestiva, en 8 casos por punción guiada por TC, 4 casos con punción guiada por ecoendoscopia, 2 casos por punción guiada por ecografía y 2 casos mediante biopsia quirúrgica (origen rectal). En 2 casos no fue diagnóstica por material insuficiente (1 caso obtenido por endoscopia digestiva alta y el otro por ecoendoscopia).

Siguiendo la clasificación de Cananzi *et al.*¹¹⁸ 40 pacientes (38,5%) debutaron como tipo I (GIST localizado), 48 (46,2%) como tipo II (enfermedad localmente avanzada), 8 (7,7%) pacientes como tipo III (GIST metastásico resecable) y los 8 casos restantes (7,7%) como GIST irresecable al diagnóstico (figura 10).

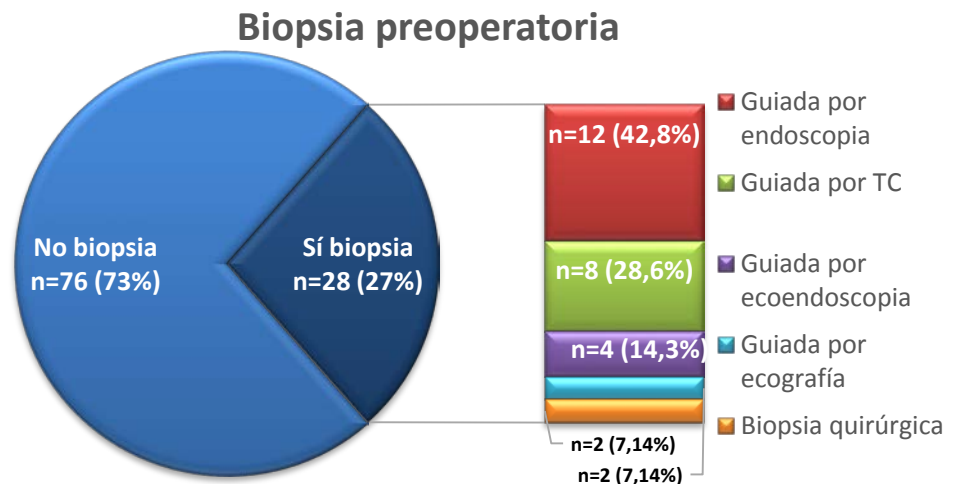


Figura 9. Diagrama de sectores que muestra el porcentaje de pacientes a los que se les realizó biopsia preoperatoria y la técnica utilizada. Los porcentajes del diagrama circular son respecto al total de pacientes, los del diagrama rectangular son respecto a los pacientes con biopsia. TC, Tomografía Computerizada.

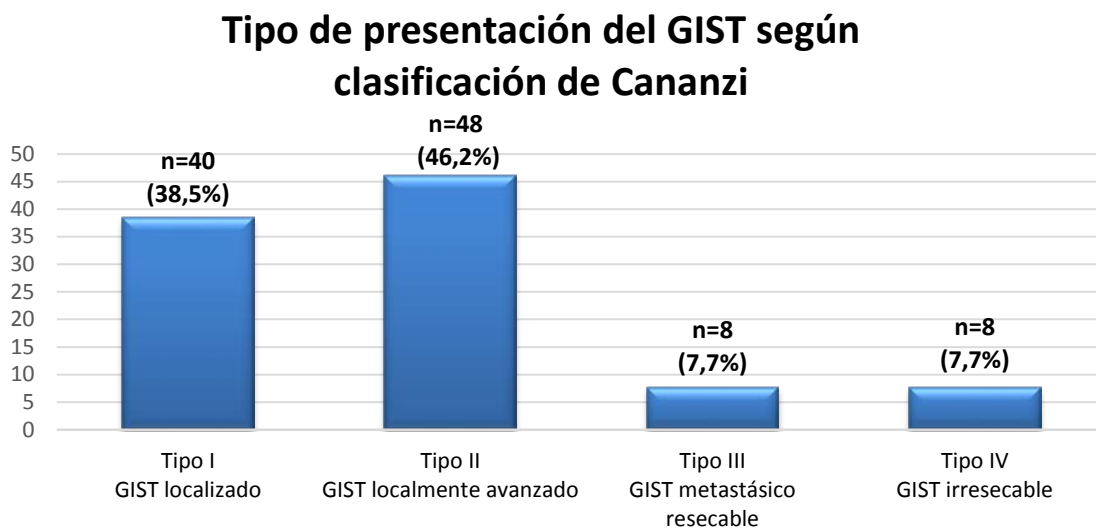


Figura 10. Forma de presentación del GIST, agrupada según la clasificación de Cananzi *et al.*¹¹⁸

En la tabla 20 se resumen los resultados vistos hasta este momento, en relación a variables epidemiológicas y clínicas.

Variabes epidemiológicas y clínicas	N (%)
Sexo	
Varón	62 (59,6%)
Mujer	42 (40,4%)
Edad	
Mediana (d.t.)	60,8 (±15,14)
Rango	[11-88]
≤20	1 (0,9%)
21-30	3 (2,9%)
31-40	6 (5,8%)
41-50	12 (11,5%)
51-60	26 (25%)
61-70	25 (24%)
71-80	24 (23,1%)
>80	7 (6,7%)
Clínica principal al diagnóstico del GIST	
Asintomáticos	31 (29,8%)
Hemorragia digestiva	29 (28,9%)
Dolor abdominal	17 (16,3%)
Masa palpable	13 (12,5%)
Anemia a estudio	7 (6,7%)
Síncope	7 (6,7%)
Biopsia prequirúrgica	
Sí	28 (26,9%)
No	76 (73,1%)
Presentación clínica según indicación quirúrgica	
Urgente	39 (37,5%)
Programada	65 (62,5%)
Presentación clínica según la clasificación de Cananzi¹¹⁸	
Tipo I	40 (38,5%)
Tipo II	48 (46,2%)
Tipo III	8 (7,6%)
Tipo IV	8 (7,6%)

Tabla 20. Tabla resumen del análisis descriptivo de las variables epidemiológicas y clínicas.

4.1.2 Tratamiento

Tal y como se muestra la figura 11, de los 104 casos registrados, se realizó cirugía en 98 pacientes, efectuándose el abordaje mediante cirugía abierta en 88 pacientes (89,9%) y mediante laparoscopia en 10 casos (10,2%). Un caso se trató con resección mediante endoscopia digestiva y 3 casos fueron GIST gástricos incidentales; 1 durante una necropsia (*exitus* por otra etiología) y 2 durante extracciones hepáticas en posibles donantes, en los que sólo se realizó toma de biopsia para diagnóstico. Los dos pacientes restantes no llegaron a operarse por enfermedad diseminada peritoneal y hepática.

Tipo de abordaje quirúrgico

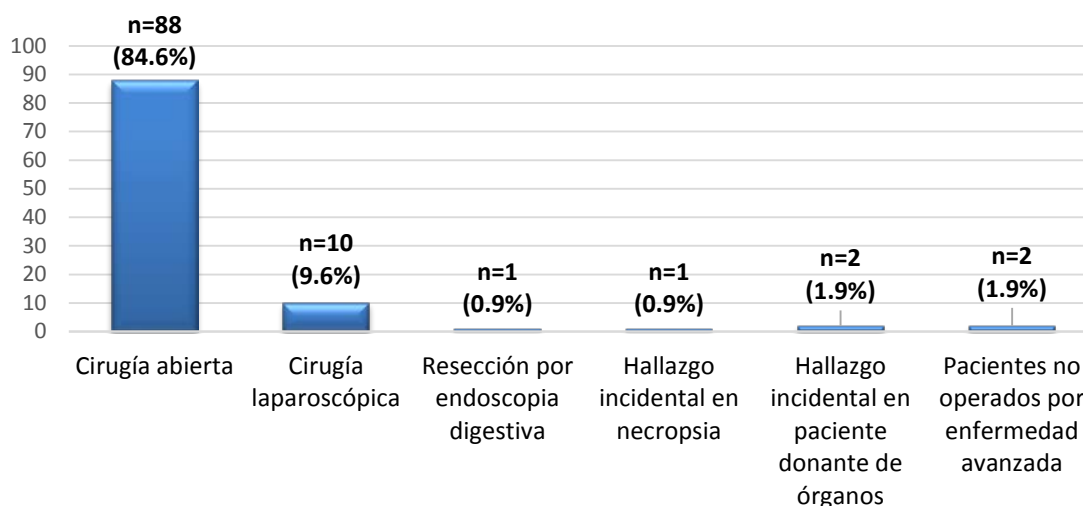


Figura 11. Tipo de abordaje quirúrgico.

En cuanto a la técnica quirúrgica concreta, realizada en cada caso, se resumen en la figura 12 los diferentes procedimientos. Lo más frecuente fue la resección en cuña sin anastomosis, realizada en 34 pacientes (34,7%), seguida de la resección de intestino delgado con anastomosis en 30 casos (30,6%). Se realizaron 14 gastrectomías subtotales y 12 resecciones multiviscerales. Cuatro amputaciones de recto y 3 resecciones de colon (2 hemicolectomía laparoscópica, una por GIST de colon y una por GIST en válvula ileocecal, una resección segmentaria por GIST mesentérico de gran tamaño y origen incierto) y una resección transanal. El caso restante fue un GIST gástrico de pequeño tamaño que se resecó por endoscopia digestiva.

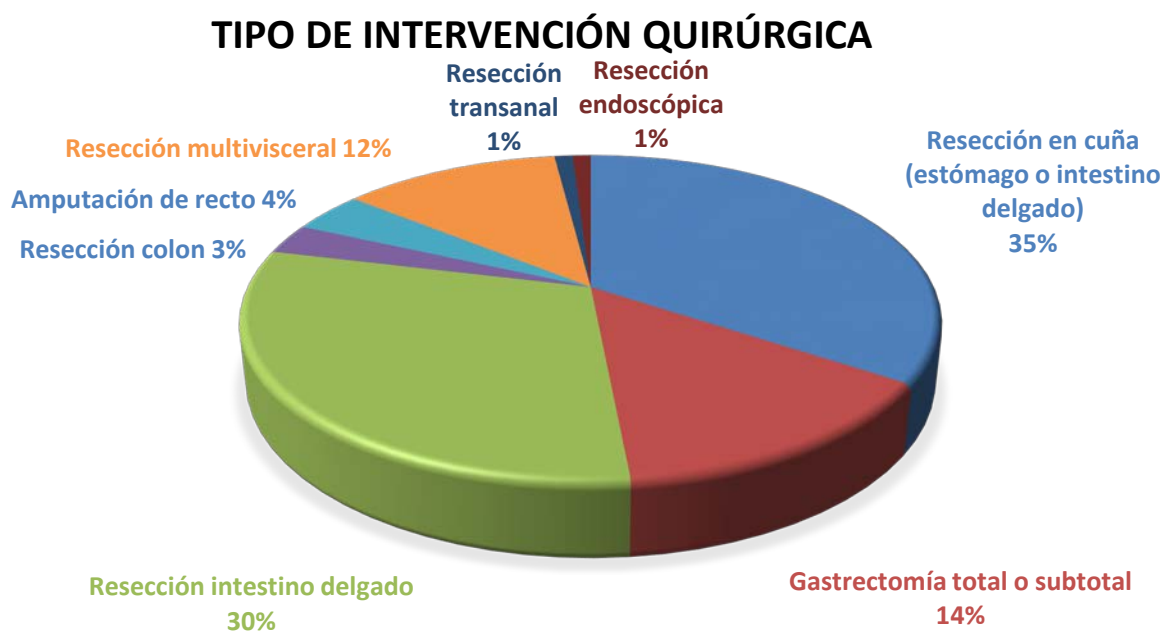


Figura 12. Tipo de intervención realizada en cuanto a la técnica quirúrgica.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días ($\pm 18,1$ días), con una media global de 16,1 días. El rango osciló entre 0 días (resección por endoscopia) hasta 120 días de ingreso (paciente que sufrió complicaciones postoperatorias diversas, siendo finalmente *exitus*).

Ocho pacientes (7,7%) recibieron tratamiento con imatinib antes de la cirugía. En 4 casos el tratamiento fue con intención neoadyuvante, para reducir el tamaño tumoral y conseguir una cirugía con menor morbilidad. En los otros 4 casos, el GIST se presentó desde el diagnóstico con metástasis, por lo que se prefiere usar el término “tratamiento preoperatorio” mejor que “neoadyuvancia”. El fármaco utilizado en primera línea fue el imatinib, a dosis de 400 mg/día. La mediana de tiempo hasta la cirugía para los pacientes con neoadyuvancia fue de 8 meses. Un paciente mantuvo el imatinib preoperatorio durante 24 meses puesto que se consideró irresecable y no llegó a operarse. En otro caso, un paciente tuvo que abandonar el imatinib al mes de iniciar el tratamiento por edema cerebral grave como efecto secundario, que revertió con tratamiento apropiado.

En cuanto al tratamiento postoperatorio, éste se pautó en 44 pacientes. En 31 casos se pautó el tratamiento con intención adyuvante, esto es, con intención profiláctica para disminuir el riesgo de recidiva tumoral y en 13 casos se pautó como tratamiento de enfermedad residual tras la cirugía. El fármaco de primera línea fue el imatinib, a dosis de 400 mg/día, salvo en los casos con mutación en exón 9 de *c-KIT* que doblaron la dosis a 800 mg/día. El tiempo de tratamiento fue variable debido a los cambios en las actualizaciones de las guías y consensos. Seis pacientes sobrepasaron los 3 años de tratamiento por respuestas mantenidas, llegando hasta los 10 años de tratamiento en un paciente en concreto, con buena tolerancia y enfermedad estable.

En la tabla 21 presentamos de forma resumida los resultados de las variables relacionadas con el tratamiento del GIST, que acabamos de detallar.

Variables relacionadas con el tratamiento del GIST		N (%)
Tratamiento preoperatorio	Sí	8 (7,7%)
	No	96 (92,3%)
	Dosis media	400mg/día
	Mediana de tiempo (meses)	8meses (± 8)
	Rango	[0-24]
Tipo de cirugía	Operados	98/104 (94,2%)
	No operados	6/104 (5,8%)
	Abierta	88/98 (89,8%)
	Laparoscopia	10/98 (10,2%)
Técnica quirúrgica realizada	Resección en cuña	34/98 (34,7%)
	Gastrectomía total o subtotal	14/98 (14,3%)
	Resección de intestino delgado	30/98 (30,6%)
	Resección de colon	3/98 (3,1%)
	Amputación de recto	4/98 (4%)
	Resección transanal	1/98 (1%)
	Resección multivisceral	12/98 (12,2%)
Estancia hospitalaria	Media	16,16
	Mediana (d.t.)	10 ($\pm 18,1$)
	Rango	0-120 días
Tratamiento postoperatorio	Sí	44
	No	60
	Dosis media	400 mg/día
	Tiempo (meses)	24 meses ($\pm 23,48$)
	Rango	[2-112]

Tabla 21. Esquema resumen del análisis descriptivo de variables relacionadas con el tratamiento

4.1.3 Anatomía patológica del GIST

La localización tumoral más frecuente del GIST fue el estómago, con 49 casos (47,1 %) seguido del intestino delgado con 26 casos (25%) y duodeno en 6 casos (5,8%). En 5 casos se localizó el GIST en el recto (4,8%), 2 en esófago (1,9%) y 1 caso en colon. Los 4 casos restantes, se distribuyeron en las siguientes localizaciones: 1 caso en tabique recto-vaginal, 1 caso localizado en retroperitoneo y 3 casos en los que la masa invadía el mesenterio sin poder determinar de forma clara en qué tramo de intestino se originaba debido a su gran tamaño (aunque previsiblemente corresponderían a intestino delgado). En la figura 13 se representan las frecuencias de localización del GIST.

LOCALIZACIÓN TUMORAL DEL GIST AL DIAGNÓSTICO

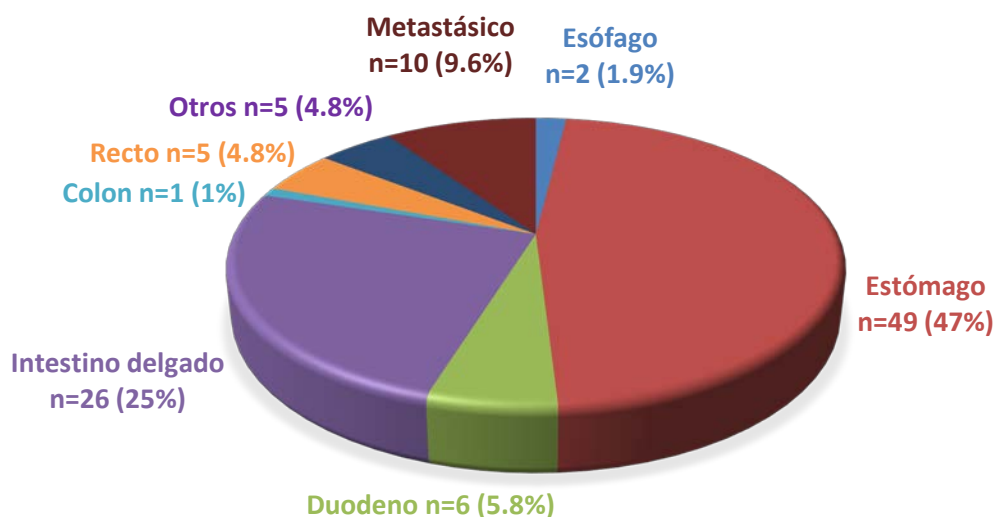


Figura 13. Diagrama de sectores que muestra la localización tumoral. El sector “otros” corresponde a 1 caso de GIST en tabique recto-vaginal, 3 casos de GIST en mesenterio y 1 caso de GIST retroperitoneal.

En 10 casos (9,6%) el GIST estaba diseminado con metástasis ya desde el diagnóstico. De éstos 10, tal y como observamos en el esquema de la figura 14, en 3 casos existían metástasis sólo hepáticas (los 3 casos eran GIST de origen en intestino delgado), en 4 casos diseminación peritoneal y hepática (3 localizados en intestino delgado y 1 caso de GIST multifocal diseminado sin foco primario claro), 2 casos con implantes peritoneales múltiples (1 GIST de origen en estómago y 1 en intestino delgado) y 1 caso de metástasis pulmonar con invasión de pared (GIST de origen rectal)..

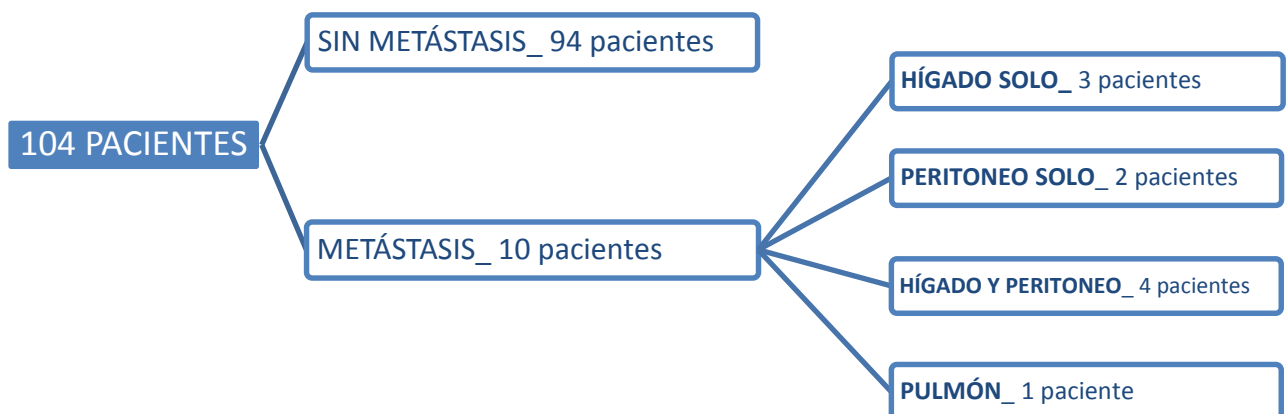


Figura 14. Distribución de los tumores GIST con metástasis al diagnóstico.

En la figura 15, representamos el tamaño medio de los GIST en la serie global, que fue de 7,7 cm, con una mediana de 5,75 cm ($\pm 7,3$ cm) y un rango que osciló entre los 0,2 cm del tumor más pequeño hasta los 48 cm del tumor con mayor tamaño.

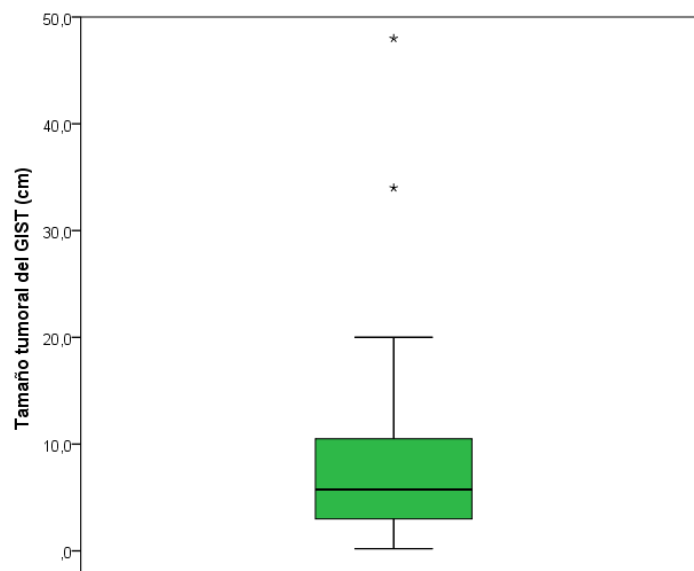


Figura 15. Representación gráfica del tamaño tumoral del GIST. Mediana 5.75cm ($\pm 7,3$ cm) [rango 0,2-48cm].

Al agrupar el tamaño en bloques similares a los correspondientes en los criterios de Fletcher modificados (≤ 2 cm, $>2 \leq 5$ cm, $>5 \leq 10$ cm y >10 cm) (ver figura 16), lo más frecuente en nuestra serie fueron los GIST de entre 5 y 10 cm con 31 casos (29,8%), 22 casos de GIST ≤ 2 cm, en 25 casos medía $>2 \leq 5$ cm y en 26 casos, el tumor medía más de 10 cm.

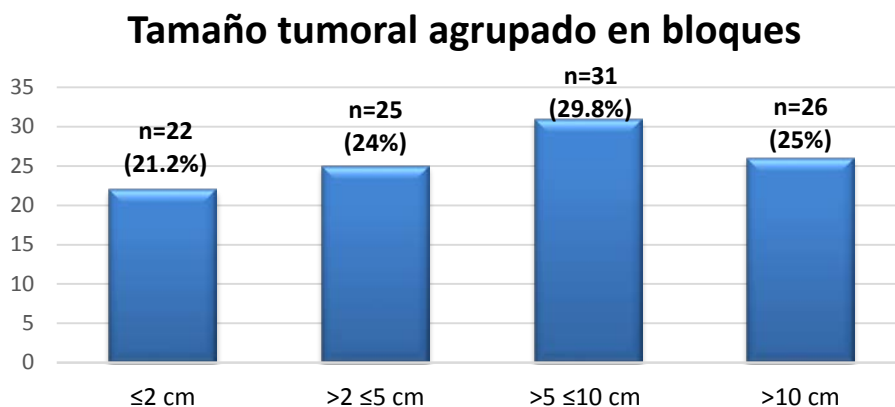


Figura 16. Distribución de tamaño tumoral del GIST, agrupados por bloques según los criterios de Miettinen y Fletcher y Joensuu.^{32, 99,110}

En cuanto al índice mitótico, representado en la figura 17, la media fue de 6,98 mitosis/50CGA, con una mediana de 3 mitosis/50CGA ($\pm 9,85$), con un rango entre 0 y 50 mitosis/50CGA.

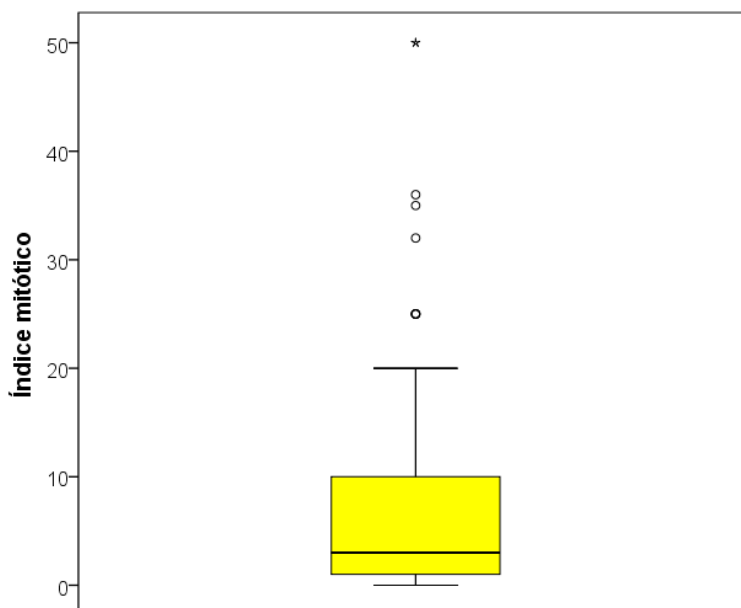


Figura 17. Representación gráfica del índice mitótico en la serie global. Mediana de 3 mitosis/50CGA ($\pm 9,85$), [rango 0-50mitosis].El caso más disperso representa un hallazgo puntual de un tumor con más de 50 mitosis/CGA.

Si agrupamos el índice mitótico en 3 bloques, siguiendo los criterios de Fletcher modificados (≤ 5 , 6-10 y >10) (ver figura 18), 66 casos (63,5%) presentaron 5 o menos mitosis, 18 pacientes (17,3%) presentaban entre 6 y 10 mitosis y 20 pacientes (19,2%) tenían un índice mitótico superior a 10.

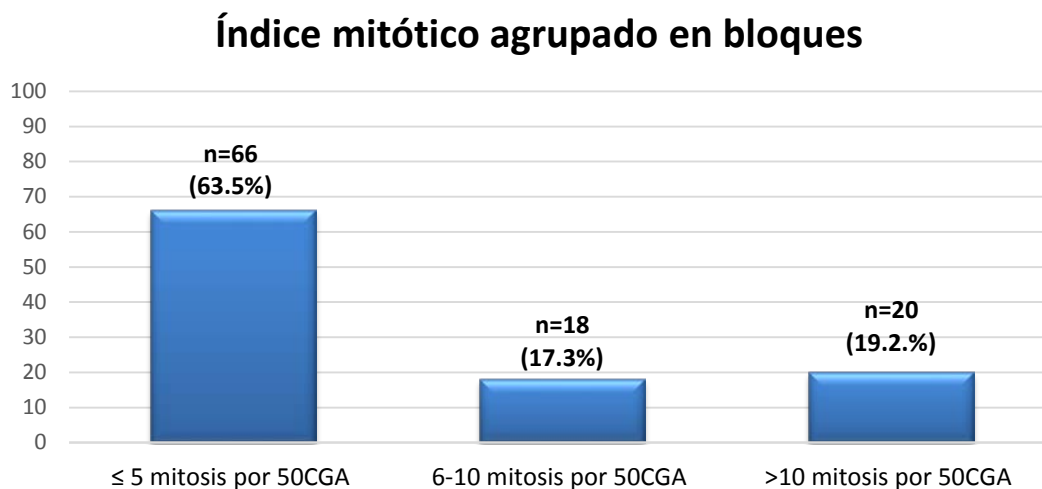


Figura 18. Variable índice mitótico una vez agrupada por bloques.

En la figura 19 representamos la distribución de los tumores según el patrón histológico: el tipo celular predominante en nuestra serie fue el fusiforme con 74 casos (72,5%), seguido del patrón mixto con 20 casos (19,6%) y el patrón epitelioides en 8 tumores (7,6%). En 2 casos no se informaba del tipo histológico en el informe de anatomía patológica.

Por otro lado, se evidenció ulceración de la mucosa en 39 casos del total (37,5%), y necrosis tumoral en 34 muestras (32,7%).

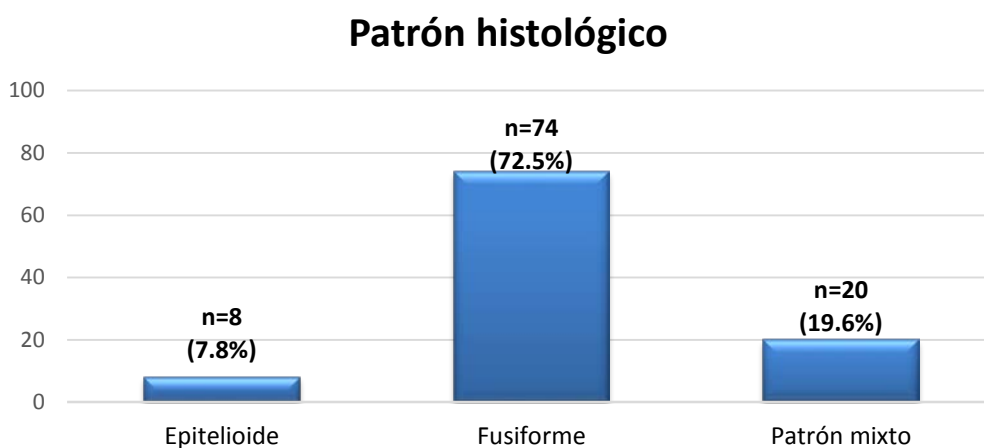


Figura 19. Representación gráfica de la distribución de tumores según el patrón histológico.

Los datos de los márgenes tumorales se representan en la figura 20. De 99 pacientes (98 intervenidos más 1 resección endoscópica), en 70 casos (70,7%) se consiguió una resección completa (R0), en 15 casos (15,2%) los márgenes resultaron microscópicamente afectados en el informe de anatomía patológica (R1) y 14 casos (14,1%) fueron considerados R2. De éstos, en 9 casos quedó enfermedad macroscópica tras la intervención quirúrgica y en los 5 casos restantes, se documentó rotura tumoral durante la resección (5,1% del total de los resecados).

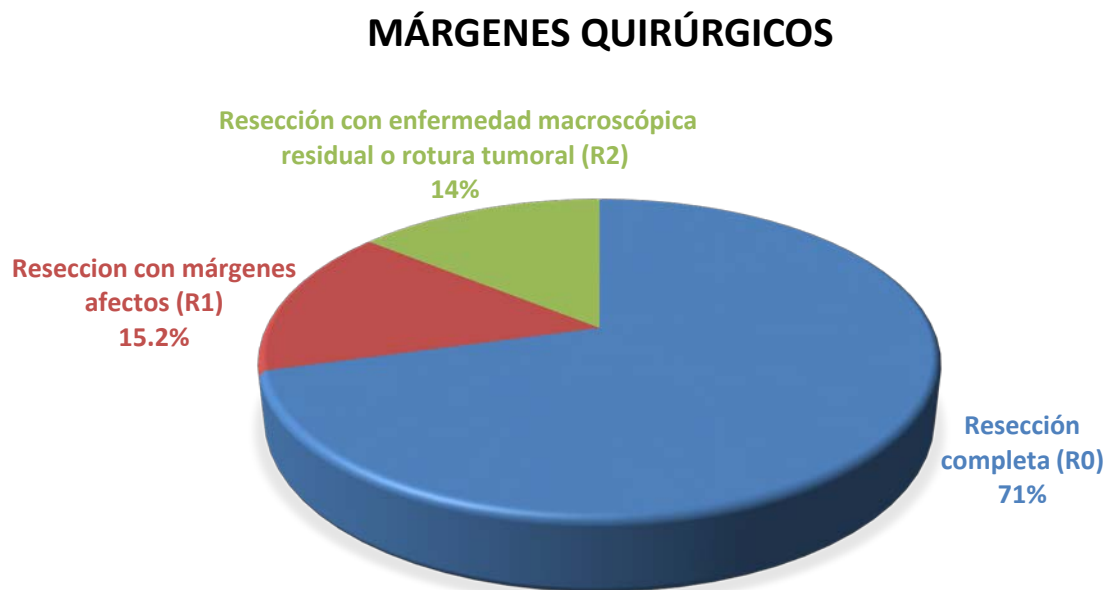


Figura 20. Tipo de resección quirúrgica en cuanto a la afectación o no de márgenes tumorales. Se considera R1 si existe afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos en el informe de anatomía patológica.

En la tabla 22, representamos de forma esquemática y resumida, los resultados de las variables relacionadas con la anatomía patológica del GIST, para la serie global.

Variables relacionadas con la anatomía patológica		n (%)
Localización GIST		
Esófago		2/104 (1,9%)
Estómago		49/104 (47,1%)
Duodeno		6/104 (5,8%)
Intestino delgado		26/104 (25%)
Colon		1/104 (0,9%)
Recto		5/104 (4,8%)
Metastásico o diseminado		10/104 (9,6%)
Otros		5/104 (4,8%)
Tamaño GIST (cm)		
Media		7,7
Mediana (d.t.)		5,75 (±7,3)
Rango		[0,2 – 48]
≤2 cm		22 (21,2%)
>2 ≤5 cm		25 (24%)
>5 ≤10 cm		31 (29,8%)
>10 cm		26 (25%)
Índice mitótico (mitosis/50CGA)		
Media		6,8
Mediana (d.t.)		3 (± 9,85)
Rango		[0-50]
≤ 5		66 (63,5%)
6-10		18 (17,3%)
>10		20 (19,2%)
Necrosis tumoral		
Sí		34 (33%)
No		69 (67%)
No valorable		1
Ulceración mucosa intestinal		
Sí		39 (38,2%)
No		63 (61,8%)
No valorable		2
Histología tumoral		
Tipo epitelioide		8 (7,8%)
Tipo fusocelular		74 (72,5%)
Tipo mixto		20 (19,6%)
No valorado		2
Márgenes quirúrgicos		
R0		70/99 (70,7%)
R1		15/99 (15,2%)
R2		14/99 (14,1%)
Rotura tumoral		5/99 (5,1%)
Casos no resecaados		5/104 (4,8%)

Tabla 22. Tabla resumen del análisis descriptivo de las variables relacionadas con la anatomía patológica del GIST.

4.1.4 Inmunohistoquímica

Como se puede ver en la tabla 23, 102 tumores (98,1%) fueron positivos frente a CD117. Los 2 casos negativos para CD117, se confirmaron como GIST al ser DOG-1 positivos. DOG-1 se realizó a un total de 61 casos, en los que resultó positivo en todos (100%). CD34 se realizó en 82 casos, siendo positivo en 63 (76,8%). El marcador Ki67 se estudió en 75 casos, dando una media del 10%, con una mediana del 3% ($\pm 17,98$) y un rango muy amplio de 0% a 90% (ver figura 21).

Marcador inmunohistoquímico		n (%)
CD117	Positivo	102/104 (98,1%)
	Negativo	2/104 (1,9%)*
	No realizado	0/104
DOG-1	Positivo	61/61 (100%)
	Negativo	0/61
	No realizado	43/104
CD34	Positivo	63/82 (76,8%)
	Negativo	19/82
	No realizado	22/104
Ki67 (medido en términos de % de reactividad) Número de casos estudiados		75 pacientes
	Media	10%
	Mediana (d.t.)	3% (± 18)
	Rango	[0-90]%

Tabla 23. Datos del estudio inmunohistoquímico para los marcadores, CD117, CD34 y DOG-1 y reactividad nuclear para la tinción con Ki67. d.t. desviación típica.

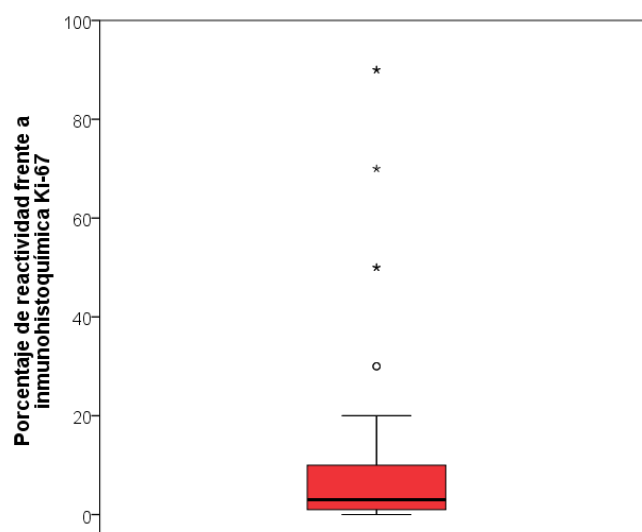


Figura 21. Representación gráfica de la distribución de la reactividad frente a inmunohistoquímica Ki67.

4.1.5 Estudio mutacional

De las 104 muestras tumorales obtenidas, se pudo realizar el análisis genético en 89 (85,9%). Las 15 muestras restantes fueron consideradas como no válidas para estudio genético, bien por estar el ADN degradado o bien por tener insuficiente cantidad de tejido. Los datos se describen de forma más gráfica y esquemática en la figura 22 y tabla 24.

-c-kit: 61 casos de los 89 analizados (68.5%) mostraban mutaciones en genes de *c-kit*. De éstos, en 8 casos (13.1%) la mutación se encontraba en el Exón 9 y en 53 casos (86.9%) en el Exón 11. No se encontró ninguna mutación sobre los exones 13 y 17.

-PDGFR α : 12 casos de los 89 (13.4%) mostraron mutaciones en *PDGFR α* . En 9 casos (75%) existía mutación en el exón 18, en 5 de ellos la mutación era la D482V que confiere resistencia a imatinib. 3 casos (25%) presentaban mutaciones en exón 12 y no se encontró ningún caso con mutación en exón 14.

-Doble *wild-type*: En 16 casos (18%) no se encontró ninguna mutación en *c-kit* ni en *PDGFR α* , por lo que se consideraron como doble *wild-type* (WT).

Tipo de mutación en estudio genético

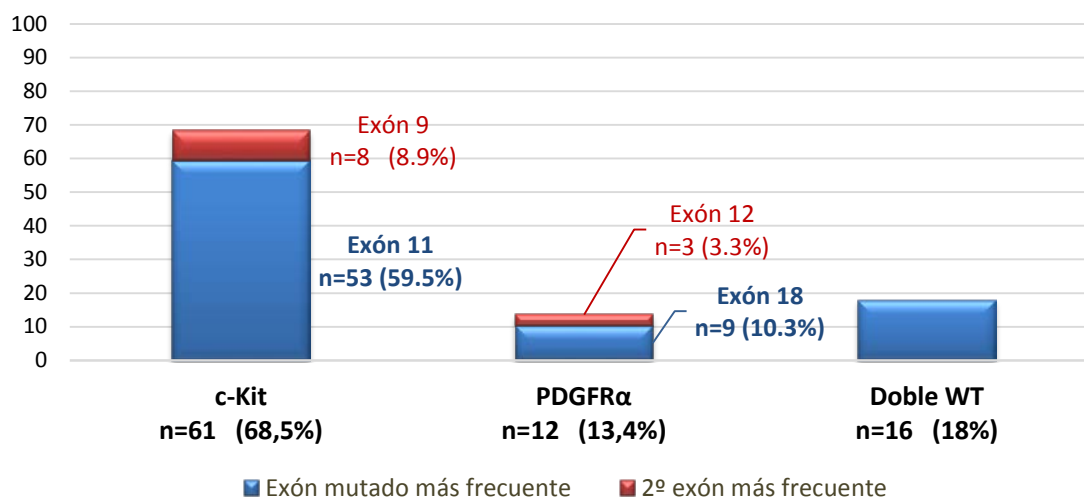


Figura 22. Representación gráfica de la distribución de las mutaciones genéticas encontradas. WT, Wild Type.

ANÁLISIS GENÉTICO MUTACIONAL	n (%)	Sobre los casos analizados	Sobre cada receptor en concreto
<i>c-KIT</i>			
Exón 9	8/104 (7,7%)	8/89 (8,9%)	8/61 (13,1%)
Exón 11	53/104 (51%)	53/89 (59,5%)	53/61 (86,9%)
Exón 13	0	-	-
Exón 17	0	-	-
Total <i>c-KIT</i>	61/104 (58,6%)	61/89 (68,5%)	-
<i>PDGFRα</i>			
Exón 12	3/104 (2,9%)	3/89 (3,3%)	3/12 (25%)
Exón 14	0	-	-
Exón 18	9/104 (8,6%)	9/89 (10,3%)	9/12 (75%)
Exón 18 D482v	5/104 (4,8%)	5/89 (5,7%)	5/12 (41,6%)
Exón 18 (mutación diferente a D482v)	4/104 (3,8%)	4/89 (4,6%)	4/12 (33,3%)
Total <i>PDGFRα</i>	12/104 (11,5%)	12/89 (13,4%)	-
Doble WT	16/104 (15,4%)	16/89 (18%)	-
Material no valorable	15 (14,4%)	-	-

Tabla 24. Tabla resumen del análisis descriptivo del análisis mutacional. Doble WT significa que no se encontraron mutaciones en los genes estudiados). Los casos con material no valorable pueden ser por muestra insuficiente o por degradación del DNA que lo hace inservible.

4.1.6 Riesgo pronóstico

Al agrupar los casos según su riesgo pronóstico aplicando los criterios de Miettinen,¹⁰³ 27 pacientes (26%) se etiquetaron como de muy bajo riesgo, 21 (20,2%) como riesgo bajo, 15 (39,4%) como riesgo moderado y 41 (39,4%) como alto riesgo. Si aplicamos los criterios de Fletcher, modificados por Joensuu,^{34,108} existen diferencias en 20 casos (19%). Siguiendo este esquema de Fletcher, 20 pacientes (19,2%) serían de muy bajo riesgo, 18 (19,3%) de riesgo bajo, 17 (16,3%) con riesgo moderado y 49 (47,11%) con riesgo alto. Estos datos se esquematizan en la figura 23 y tabla 25.

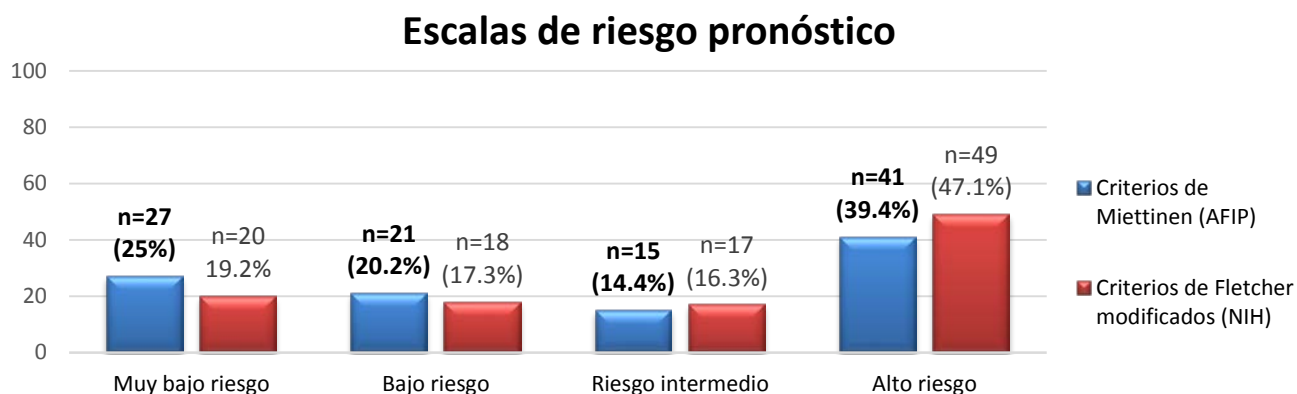


Figura 23. Representación gráfica del número de casos según el grupo de riesgo al que pertenecen en las escalas pronósticas de Miettinen y de Fletcher modificada por Joensuu.^{32, 99,110}

Variable	n (%)
Escala del NIH modificada (criterios de Fletcher modificados por Joensuu)^{34,108}	
Muy bajo riesgo	20 (19,2%)
Bajo riesgo	18 (17,3%)
Riesgo intermedio	17 (16,3%)
Alto riesgo	49 (47,1%)
Escala de la AFIP (criterios de Miettinen)¹⁰³	
Muy bajo riesgo	27 (26%)
Bajo riesgo	21 (20,2%)
Riesgo intermedio	15 (14,4%)
Alto riesgo	41 (39,4%)

Tabla 25. Tabla resumen del análisis descriptivo de los distintos esquemas de estratificación del riesgo pronóstico. NIH, *National Institutes of Health*. AFIP, *Armed Forces Institute of Pathology*.

4.1.7 Seguimiento y supervivencia

De los 104 pacientes de la serie, 2 emigraron a otro país a los pocos meses de la cirugía y no se les pudo realizar seguimiento, por lo que se consideraron perdidos. De los 102 restantes, 32 pacientes fallecieron, lo que supone el 31,4%. En 17 ocasiones (53,1%), la etiología fue por progresión del GIST, 8 pacientes (25%) fallecieron debido a la neoplasia asociada al GIST y 7 (21,8%) por otras causas.

A lo largo del periodo de seguimiento, 29 pacientes (28,4%) sufrieron una recaída de enfermedad. De estos, 11 casos (39,3%) por metástasis hepáticas aisladas, 10 (35,7%) por diseminación peritoneal junto con hepática, 5 pacientes (17,8%) con enfermedad diseminada, 1 caso con diseminación peritoneal aislada, 1 caso de metástasis pulmonar y 1 caso con recidiva local.

Se consideró como supervivencia libre de recidiva (SLR) el tiempo en meses desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta el diagnóstico de la primera recaída de enfermedad, *exitus* o fecha de finalización del seguimiento. La mediana de SLR fue de 27 meses ($\pm 48,51$ meses) con rango de 0 a 196 meses. La SLR a 1, 3 y 5 años para la serie completa fue de 86.4%, 71.8% y 64.3% respectivamente.

Se consideró como supervivencia global (SG) el tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico o cirugía inicial hasta la finalización del seguimiento o fecha de *exitus*, si lo hubiere. La mediana de SG fue de 45,5 meses ($\pm 53,5$ meses), media de 61,5 meses. La SG a 1, 3 y 5 años para la serie completa fue de 89,9%, 79,0% y 71,7% respectivamente.

En la imagen 16 se representan las curvas de SLR y SG según el método de Kaplan Meier y en la tabla 26 se resumen los resultados de variables relacionadas con el seguimiento y supervivencia de la serie completa.

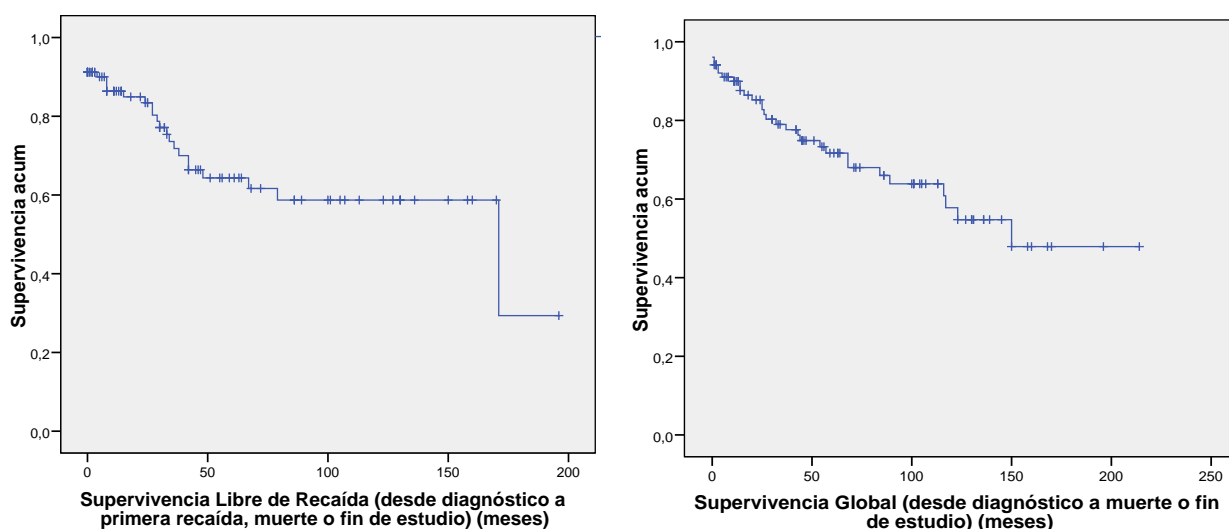


Imagen 16. Gráficas de supervivencia con el modelo de Kaplan Meier de la Supervivencia Libre de Recidiva (gráfica izquierda) y Supervivencia Global (gráfica derecha) para la serie completa.

Variable	n (%)
Exitus	
Total <i>exitus</i>	32/102 (31,4%)
<i>Exitus</i> debido al GIST	17/32 (53,1%)
<i>Exitus</i> debido a la neoplasia asociada	8/32 (25%)
<i>Exitus</i> por otras causas	7/32 (21,8%)
Pacientes perdidos (no completaron seguimiento)	2/104
Recaída de enfermedad GIST	
Pacientes perdidos (no completaron seguimiento)	2/104
Recaídas totales	
Sí	29/102 (28,4%)
No	72/102 (70,6%)
Localización de la recaída	
Recidiva local	1/29 (3,3%)
Hepáticas aisladas	11/28 (39,3%)
Peritoneales aisladas	1/28 (3,6%)
Hepáticas y peritoneales conjuntas	10/28 (35,7%)
Pulmón	1/28 (3,6%)
Recidiva diseminada u otras localizaciones	5/28 (17,8%)
Total metástasis	28/102 (27,4%)
SLR	
Media	42,7
Mediana (d.t.)	27 (±48,51)
Rango	[0-196]
Acumulada a 1 año	86,4%
a 3 años	71,8%
a 5 años	64,3%
a 10 años	58,7%
SG	
Media	61,5
Mediana (d.t.)	45,5 (±53,5)
Rango	[0-214]
Acumulada a 1 año	89,9%
a 3 años	79,0%
a 5 años	71,7%
a 10 años	57,8%

Tabla 26. Tabla resumen del análisis descriptivo de las variables relacionadas con la supervivencia y el seguimiento.

4.2 GIST ASOCIADOS A OTRAS NEOPLASIAS

De los 104 pacientes analizados, 32 fueron diagnosticados de, al menos, otra neoplasia primaria distinta al GIST, lo cual supone el 30,7% de los pacientes. 2 pacientes desarrollaron 3 neoplasias diferentes cada uno, por lo que en total, se estudiaron 34 neoplasias asociadas al GIST.

4.2.1 Descripción de las neoplasias asociadas

Las neoplasias más frecuentemente asociadas al GIST fueron, tal y como se representa en la figura 24, las localizadas en el tracto digestivo con 9 casos (26.4%), seguidas de las localizadas en el sistema genitourinario (riñón-vejiga-próstata) con 8 casos (23.5%), 4 casos (11.7%) de neoplasias hematológicas y otros 4 casos de tumores hepatobiliopancreáticos. Otras neoplasias identificadas fueron: 3 casos (8.8%) de neoplasias de mama, 2 en laringe y 2 en pulmón. Finalmente, se identificó un caso de melanoma en piel de pared torácica y un tumor desmoide en pared abdominal.

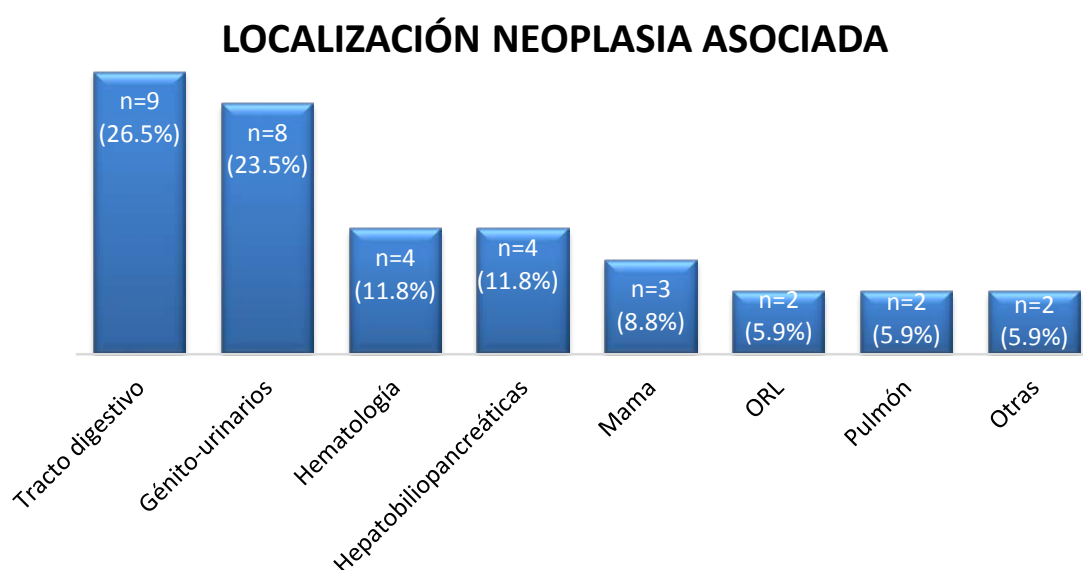


Figura 24. Distribución de las neoplasias asociadas al GIST agrupadas por región anatómica.

Los 9 casos de tumores localizados en el tracto digestivo se representan en la figura 25. Fueron en su mayoría adenocarcinomas (ADC): 4 de colon, 2 gástricos, uno de esófago y uno de duodeno. La neoplasia restante fue un carcinoma epidermoide de mucosa anal, de carácter multifocal.

Las 8 neoplasias urológicas diagnosticadas, se representan en la figura 26 y fueron: 3 ADC de próstata, 2 carcinomas uroteliales de vejiga, 1 carcinoma renal de células claras, 1 carcinoma renal cromóforo y 1 angiomioliposarcoma renal.

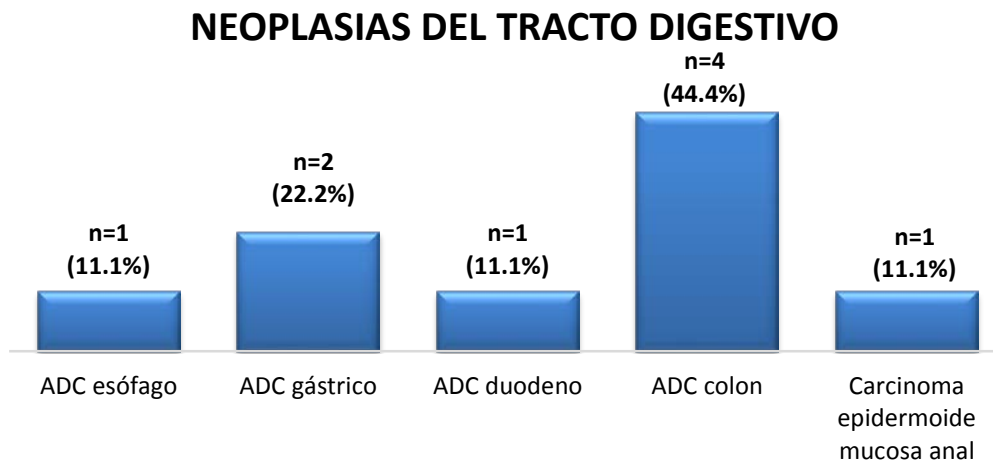


Figura 25. Distribución de la localización anatómica e histología de las neoplasias gérito-urinarias asociadas al GIST. ADC: adenocarcinoma.

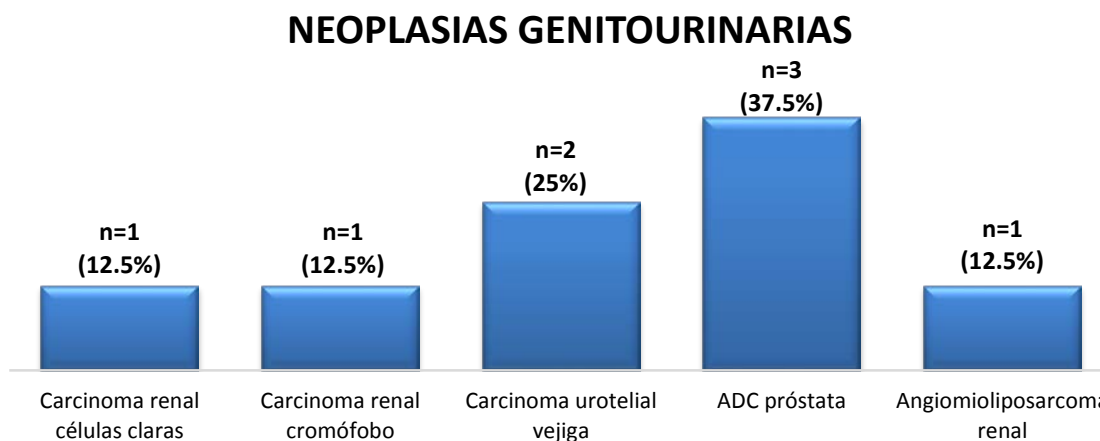


Figura 26. Distribución de la localización anatómica e histología de las neoplasias del tracto digestivo asociadas al GIST. ADC: adenocarcinoma.

Los 4 casos de neoplasias hematológicas fueron: 1 Leucemia mieloide crónica, 1 Linfoma B de células grandes, 1 Leucemia promielocítica y 1 Linfoma No Hodgkin tiroideo (masa Bulky). Los 4 tumores Hepatobiliopancreáticos fueron: 3 ADC de páncreas y 1 colangiocarcinoma. Las tres neoplasias de mama fueron carcinomas ductales y los 2 tumores de laringe fueron carcinomas epidermoides. Por último, de las 2 neoplasias pulmonares, uno fue un carcinoma epidermoide y el otro, un adenocarcinoma.

Al agrupar estos GIST con neoplasias asociadas (GA) según la propuesta de clasificación temporal de la presente tesis doctoral, se crean 4 grupos (ver figura 27):

-GA1s: El GIST es el primer tumor en ser diagnosticado (tumor índice) y de forma sincrónica se diagnostica la neoplasia asociada. Se identificó 1 caso (2,9%).

-GA1m: El GIST se diagnostica en primer lugar (es decir, como tumor índice) y más tarde se diagnostica la otra neoplasia. Se contabilizaron 12 casos (35,3%).

-GA2s: La neoplasia asociada sería el tumor índice y de forma sincrónica se diagnostica un GIST. Se contabilizaron 13 casos (38,2%).

-GA2m: Primero se diagnostica la neoplasia asociada y más tarde el GIST. Se contabilizaron 8 casos (23,5%).

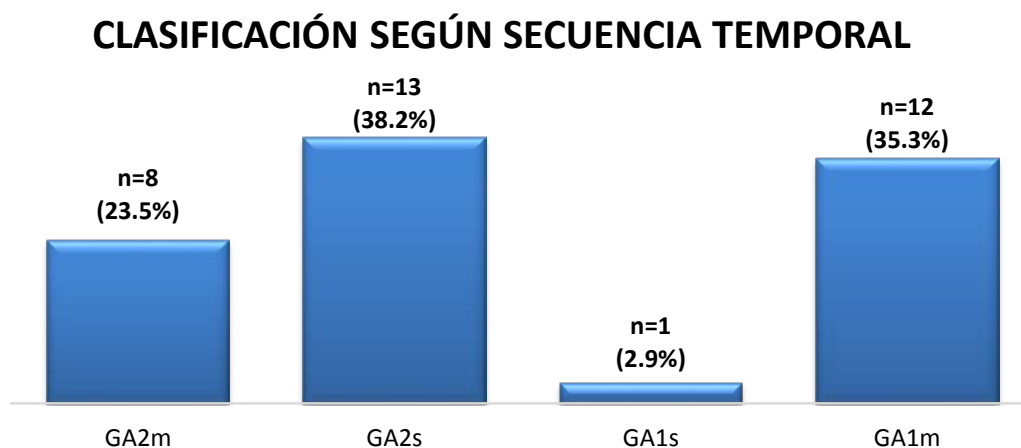


Figura 27. Distribución de los GIST con neoplasias asociadas (GA), según la relación temporal con la neoplasia asociada. Clasificación propuesta por Fernández *et al.*¹¹⁹

Desde el punto de vista de la secuencia temporal de las neoplasias asociadas respecto del GIST, en 8 casos la neoplasia asociada se diagnosticó antes del GIST, con una mediana de tiempo entre ambos diagnósticos de 52.5 meses (± 41.2 meses) [rango: 124-9 meses]. En 14 ocasiones, el diagnóstico de ambas neoplasias fue sincrónico. Por último, en 12 casos, la neoplasia asociada se diagnosticó después del GIST, con una mediana de tiempo de 49 meses (± 36.7 meses) [rango: 23-122 meses]. Esta distribución de la secuencia temporal, se representa de forma muy gráfica en la figura 28, de tal forma que se aprecia claramente cómo el diagnóstico de la neoplasia asociada es más frecuente entre 5 años antes y 5 años después del diagnóstico de GIST y con un claro

pico de diagnósticos sincrónicos. Como desarrollaremos más adelante en la discusión, esta distribución campaniforme, unida al tipo de neoplasias que se diagnostican en cada segmento temporal (antes del GIST, sincrónicas o después del GIST) tiene claras implicaciones en cuanto a la casualidad y causalidad en dicha asociación tumoral.

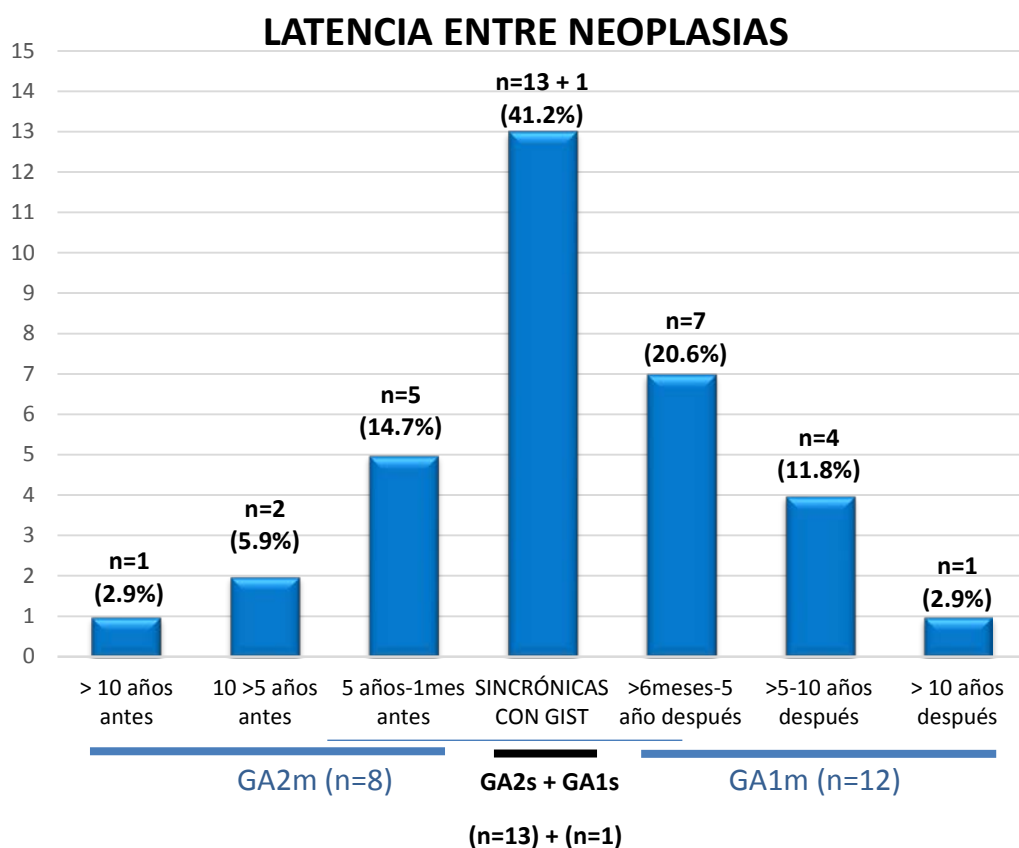


Figura 28. Representación gráfica de la latencia entre diagnóstico de GIST y la neoplasia asociada. Las tres primeras columnas de la izquierda corresponden a los 8 casos de GA2m (la neoplasia asociada se diagnosticó antes del GIST), la columna central corresponde a los 14 casos en los que ambas neoplasias diagnosticadas de forma sincrónica (13 GA2 (el tumor índice fue la neoplasia asociada) +1 GA1s (el tumor índice fue el GIST)) y las tres columnas de la derecha corresponden a los 12 casos de GA1m (la neoplasia asociada se diagnosticó después del GIST).

De las 34 neoplasias asociadas al GIST, en 14 casos (41.2%), ambas neoplasias fueron diagnosticadas de forma sincrónica y en 20 ocasiones (58.8%) se diagnosticaron las dos neoplasias de forma metacrónica. Si agrupamos los 34 casos de GIST asociados (GA) según el primer tumor en ser diagnosticado (tumor índice) en 21 casos (61.7%), el tumor índice fue el GIST (GA1) y en 13 ocasiones (38.2%) el tumor índice fue la neoplasia asociada (GA2) (ver figura 29).

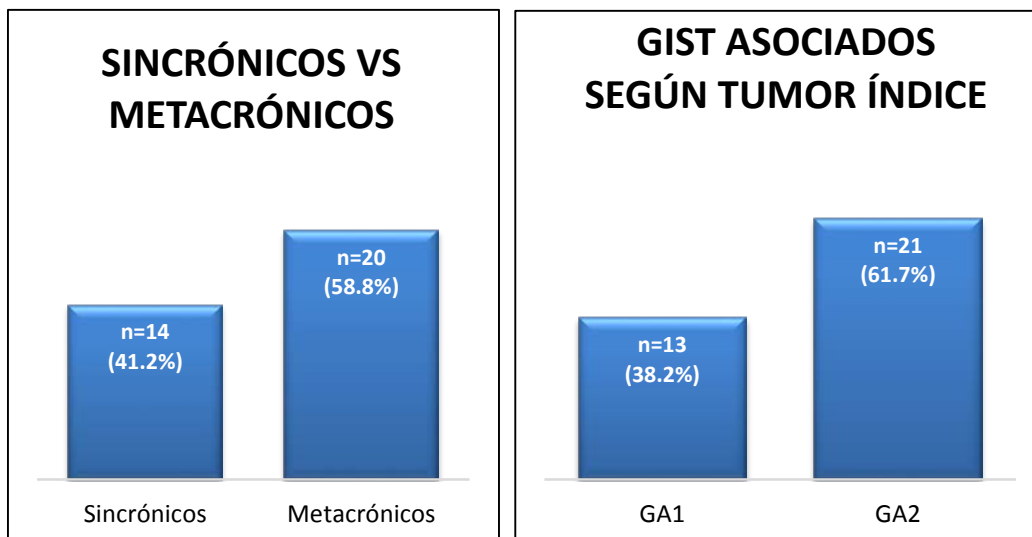


Figura 29. Distribución de los GIST asociados (GA). Gráfico de la izquierda: grupadas según sean sincrónicas o metacrónicas con el GIST. Gráfico de la derecha: agrupadas según sea el tumor índice (GA1, el tumor índice es el GIST. GA2, el tumor índice es la neoplasia asociada).

Finalmente, a modo de resumen de este apartado, representamos en la tabla 27 y la tabla 28, las 34 neoplasias diagnosticadas en los 32 pacientes con GIST asociado, describiendo sus principales características así como las de los GIST.

Al analizar dichas tablas, uno de los aspectos más llamativos es ver como la localización de la neoplasia asociada tiene importantes diferencias en función de su relación temporal con el GIST. Como podemos ver en dichas tablas, 12 de los 14 tumores asociados sincrónicos con el GIST, son tumores del aparato digestivo. Esto supone el 85,7% de los casos sincrónicos. En cambio, los tumores más frecuentes tras un diagnóstico de GIST, son los genitourinarios y los hematológicos, puesto que suponen el 46,2% y el 30,8% respectivamente. Por otro lado, no existe una localización definida de en los casos con diagnóstico de otra neoplasia antes del GIST, siendo su localización más variable y destacando los tumores en mama (25%) y laringe (25%). Esto tiene importantes implicaciones que discutiremos más adelante, en cuanto a la posible causalidad o casualidad de dicha asociación tumoral.

Desarrollaremos los aspectos epidemiológicos y clínicos de estos GIST asociados más adelante, en el apartado de estadística inferencial.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DEL TUMOR ASOCIADO	HISTOLOGÍA ESTADIAJE TNM (ESTADÍO)	Edad (años)	Sexo	GRUPO	LATENCIA (meses)
TRACTO DIGESTIVO 9/34 (26.4%)	ADC esófago				
	T2N0M0 (II)	58	Varón	GA2s	0
	ADC gástrico				
	T4NxMx (IV)	85	Varón	GA2s	0
	T3N1M0 (III)	66	Varón	GA2s	0
	ADC Duodeno				
	T3N1M0 EIII	72	Varón	GA2m	-12
	ADC colon				
	T3cN0M0 (II)	69	Varón	GA2s	0
	T3N2M0 (III)	88	Varón	GA2s	0
	T3N1M0 (III)	69	Varón	GA2s	0
T1N0M0 (I)	66	Mujer	GA2s	0	
Carcinoma mucosa anal					
T1N0M0 (I)	65	Mujer	GA1s	0	
SISTEMA GÉNITO-URINARIO 8/34 (23.5%)	Carcinoma renal células claras				
	T2N0M0 (II)	52	Varón	GA1m	86
	Carcinoma renal Cromóforo				
	^a T2N0M0 (II)	59	Varón	^a GA2m	^a 60
	Carcinoma urotelial vesical				
	T4aN2M0 (IV)	69	Varón	GA1m	38
	T2aN0M0 (II)	69	Varón	GA2m	-124
	ADC próstata				
	T2cN0M0 (II)	68	Varón	GA1m	108
	T2cNoMo (II)	77	Varón	GA1m	31
T1bN0M0 (I)	74	Varón	GA1m	32	
Angiomioliposarcoma					
	54	Mujer	GA2s	0	
HEMATOPOYÉTICOS 4/34 (11.7%)	^b Leucemia Mieloide Crónica	69	Varón	^b GA1m	^b 60
	^b Linfoma B células grandes	70	Varón	^b GA1m	^b 72
	Leucemia promielocítica	39	Varón	GA1m	25
	Linfoma No Hodgkin tiroideo	72	Mujer	GA1m	23
HÍGADO-PÁNCREAS 4/34 (11.7%)	Colangiocarcinoma				
	T2N0M0 (II)	71	Mujer	GA2s	0
	ADC páncreas				
	^a T4N1M0 (IV)	64	Varón	^a GA2s	^a 0
	T1N0M0 (I)	50	Mujer	GA2s	0
T3N1M1 (IV)	75	Varón	GA2s	0	
MAMA 3/34 (8,8%)	Carcinoma ductal de mama				
	T1aN0M0 (I)	45	Mujer	GA1m	122
	T2N1M0 (II)	43	Mujer	GA2m	-86
	T1cN0M0 (I)	68	Mujer	GA2m	-45
OTORRINOLARINGOLOGÍA 2/34 (5,8%)	Carcinoma epidermoide laríngeo				
	T2N0M0 (II)	66	Varón	GA2m	-70
	T4N1M0 (IV)	45	Varón	GA2m	-9
PULMÓN 2/34 (5,8%)	Epidermoide pulmón				
	T4N0M0 (III)	68	Varón	GA2s	0
	ADC pulmón				
T1N0M0 (I)	59	Varón	GA1m	30	
OTRAS LOCALIZACIONES 2/34 (5,8%)	Melanoma				
	Nivel II Clark	81	Varón	GA1m	108
	Tumor Desmoide	40	Mujer	GA2m	-11

Tabla 27. Tabla resumen de las variables relacionadas con las neoplasias asociadas a los GIST. Los tumores marcados con ^a y ^b corresponden a 2 pacientes que desarrollaron 2 neoplasias diferentes además del GIST.

HISTOLOGÍA ESTADIAJE TNM (ESTADÍO)	GRUPO	Localización del GIST	Tamaño (cm)	Índice mitótico	Mutación
ADC esófago					
T2N0M0 (II)	GA2s	Estómago	0.8	0	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
ADC gástrico					
T4NxMx (IV)	GA2s	I. delgado*	4	2	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
T3N1M0 (III)	GA2s	Estómago	0.5	0	Doble WT
ADC Duodeno					
T3N1M0 EIII	GA2m	Estómago	1.1	2	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
ADC colon					
T3cN0M0 (II)	GA2s	Estómago*	2.3	0	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
T3N2M0 (III)	GA2s	Colon	0.2	0	Doble WT
T3N1M0 (III)	GA2s	I. delgado*	6.5	1	Doble WT
T1N0M0 (I)	GA2s	I. delgado	0.5	0	ADN no valorable
Carcinoma mucosa anal					
T1N0M0 (I)	GA1s	E-GIST	4	20	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Carcinoma renal células claras					
T2N0M0 (II)	GA1m	Metastásico	9	7	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Carcinoma renal Cromóforo					
^a T2N0M0 (II)	^a GA2m	Estómago	0.8	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Carcinoma urotelial vesical					
T4aN2M0 (IV)	GA1m	Íleon + peritoneo	15	11	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
T2aN0M0 (II)	GA2m	Estómago	15	4	Exón 18 PDGFR α
ADC próstata					
T2cN0M0 (II)	GA1m	Estómago	3.2	8	ADN no valorable
T2cNoMo (II)	GA1m	I. delgado	2	1	Doble WT
T1bN0M0 (I)	GA1m	I. delgado	20	4	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Angiomioliposarcoma renal					
	GA2s	Estómago*	1.2	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
^b Leucemia Mieloide Crónica	^b GA1m	I. delgado	15	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
^b Linfoma B células grandes	^b GA1m	I. delgado	15	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Leucemia promielocítica	GA1m	Esófago	7.5	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Linfoma No Hodgkin tiroideo	GA1m	Estómago	34	1	Doble WT
Colangiocarcinoma					
T2N0M0 (II)	GA2s	Estómago*	4.2	10	Doble WT
ADC páncreas					
^a T4N1M0 (IV)	^a GA2s	Estómago*	0.8	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
T1N0M0 (I)	GA2s	Duodeno	1.5	1	Exón 9 de <i>c-KIT</i> ,
T3N1M1 (IV)	GA2s	Estómago*	0.8	0	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Carcinoma ductal de mama					
T1aN0M0 (I)	GA1m	Estómago	5	8	ADN no valorable
T2N1M0 (II)	GA2m	I. delgado	7	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
T1cN0M0 (I)	GA2m	I. delgado	4.4	2	ADN no valorable
Carcinoma epidermoide larínge					
T2N0M0 (II)	GA2m	Estómago	5.5	3	D842V
T4N1M0 (IV)	GA2m	Estómago	8	25	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Epidermoide pulmón					
T4N0M0 (III)	GA2s	Estómago*	3	1	Exón 18 PDGFR α
ADC pulmón					
T1N0M0 (I)	GA1m	Metastásico	6	6	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Melanoma					
Nivel II Clark	GA1m	Estómago	4	1	Exón 11 de <i>c-KIT</i>
Tumor Desmoide					
	GA2m	Estómago	5	10	Exón 11 de <i>c-KIT</i>

Tabla 28. Tabla resumen de las principales características de los GIST asociados a otras neoplasias. Los tumores marcados con ^a y ^b corresponden a 2 pacientes que desarrollaron 2 neoplasias diferentes además del GIST. Los casos marcados con * corresponden a GIST sincrónicos en los que hubo una modificación de la técnica quirúrgica inicialmente planteada. I.delgado, intestino delgado. E-GIST, GIST extradigestivo (tabique reco-vaginal).

4.2.2 Tasas de incidencia

Según se aprecia en la tabla 29, prácticamente todas las neoplasias asociadas de nuestra serie, tienen una razón de tasas que muestra un riesgo mayor de aparecer en pacientes con GIST respecto a pacientes sin GIST. En algunos casos con valores realmente elevados, como es el caso de neoplasias hematológicas. A pesar de esto, la mayoría de casos, contienen en el intervalo de confianza, valores que incluyen cifras menores a 1, por lo que sólo en los casos marcados con * y sombreados en gris en las tablas, podríamos afirmar que los datos son estadísticamente significativos.

Localización Neoplasia Asociada	Sexo	Grupo	Incidencia poblacional en Murcia (según sexo)	Personas-Año a riesgo	Casos observados en la serie	Casos esperados	Razón de tasas de incidencia (obs/esp) [IC 95%]
Esófago	varón	GA2s	5,1	1736	1	0,0885	11,3 [0.29-62.96]
Estómago	varón	GA2s	15,9	1736	2	0,2760	7,25 [0.88-26.18]
Duodeno	varón	GA2m	1,7	1736	1	0,0295	33,89 [0.86-188.87]
Colon	varón	GA2s	43,3	1736	3	0,7517	3,99 [0.82-11.66]
Colon	mujer	GA2s	34,1	1192	1	0,5919	1,69 [0.04-9.41]
Ano	mujer	GA1s	14,6	1192	1	0,174	5,75 [0.15-32.02]
Riñón	varón	GA1m	11,6	334	1	0,0387	25,84 [0.65-143.97]
Riñón	varón	GA2m	11,6	1736	1	0,2014	4,96 [0.13-27.67]
Riñón	mujer	GA2s	6,6	1192	1	0,0786	12,72 [0.32-70.89]
Vejiga	varón	GA1m	61	334	1	0,2037	4,91 [0.12-27.35]
Vejiga	varón	GA2m	61	1736	1	1,0589	0,94 [0.02-5.26]
Próstata*	varón	GA1m	104,2	334	3	0,348	8,62 [1.78-25.19]*
Leucemia Mieloide	varón	GA1m	9,4	334	1	0,0314	31,85 [0.81-177.44]
Linfoma*	varón	GA1m	2,9	334	1	0,0097	103,09 [2.61-574.4]*
Leucemia otras	varón	GA1m	9,4	334	1	0,0314	31,85 [0.81-177.44]
Linfoma no Hodgkin	mujer	GA1m	12,8	238	1	0,0305	32,79 [0.83-182.68]
Hígado	mujer	GA2s	4,8	1192	1	0,0572	17,48 [0.44-97.4]
Páncreas*	varón	GA2s	10,1	1736	2	0,1753	11,41 [1.38-41.21]*
Páncreas	mujer	GA2s	9,5	1192	1	0,1649	6,06 [0.15-33.79]
Mama	mujer	GA1m	95,6	238	1	0,2275	4,39 [0.11-24.49]
Mama	mujer	GA2m	95,6	1192	2	1,1395	1,76 [0.21-6.34]

Laringe*	varón	GA2m	11,9	1736	2	0,2066	9,66 [1.17-34.9]*
Pulmón	varón	GA2s	76,7	1736	1	1,3315	0,75 [0.002-0.42]
Pulmón	varón	GA1m	76,7	334	1	0,2562	3,9 [0.1-21.75]
Melanoma	varón	GA1m	9,7	334	1	0,0324	30,86 [0.78-171.96]
Tejido conectivo*	mujer	GA2m	2,1	1192	1	0,0250	40 [1.01-222.87]*

Tabla 29. Tabla resumen de la razón de tasas de incidencia para las 34 neoplasias asociadas al GIST analizadas. IC, Intervalo de Confianza.

En las tabla 30 y tabla 31, representamos los mismos datos pero agrupados según sexo y cronología de la asociación. Junto a la tabla, representamos de forma gráfica la razón de tasas de incidencia, con su intervalo de confianza al 95% para cada caso. Se aprecia así que existe un aumento estadísticamente significativo del riesgo de presentar otras neoplasias de forma global tanto en hombres como en mujeres (con un riesgo relativo de 2.42 IC95% [1.55-3.59] y 2.05 IC95% [0.98-3.78], respectivamente). Además, en el caso de los hombres existe un riesgo relativo de 6.25 IC95% [2.99-11.49] de desarrollar otra neoplasia después del GIST.

Individualizando según cada tumor, a pesar de que prácticamente en todos los casos se obtiene una razón de tasas mayor a 1, lo cual supone un aumento de riesgo respecto a la población general, sólo ciertos casos mostraron significación estadística. Concretamente en los varones, para tumores diagnosticados antes del GIST, la neoplasia de laringe con una RTI=9,66[1,17-34,9], en cuanto a los tumores sincrónicos, la neoplasia de páncreas con una RTI=11,41[1,38-41,21] y respecto al desarrollo de tumores después del GIST, los linfomas, RTI=103,09[2,61-574,4] y ADC de próstata, RTI= 8,62[1,79-25,19]. En las mujeres, fueron los tumores del tejido conectivo (sarcomas) los que mostraron un aumento significativo de aparecer antes del GIST, con una RTI=40 [1.01-222.87].

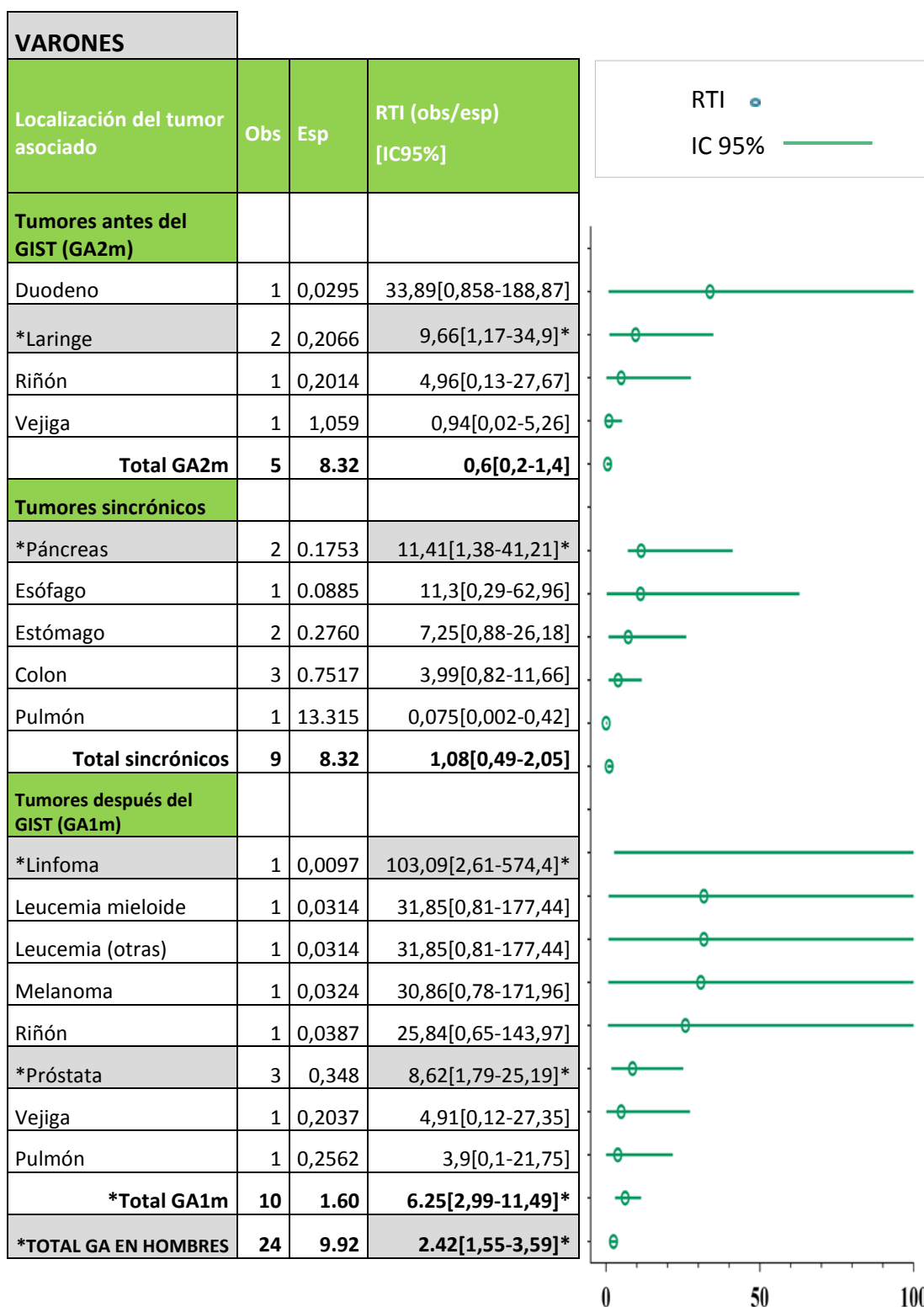


Tabla 30. Razón de tasas en base a la incidencia en la región de Murcia para cada tumor asociado, en hombres. Datos agrupados según relación temporal con el GIST. El gráfico de la derecha muestra, para cada caso, el valor de la razón de tasas de incidencia y su intervalo de confianza al 95%. RTI, Razón de tasas de incidencia (valores >1 indican aumento de riesgo respecto a la población general). Obs, casos observados en la serie. Esp, casos esperados. IC, intervalo de confianza al 95%. Valores marcados con * indican resultados estadísticamente significativos.

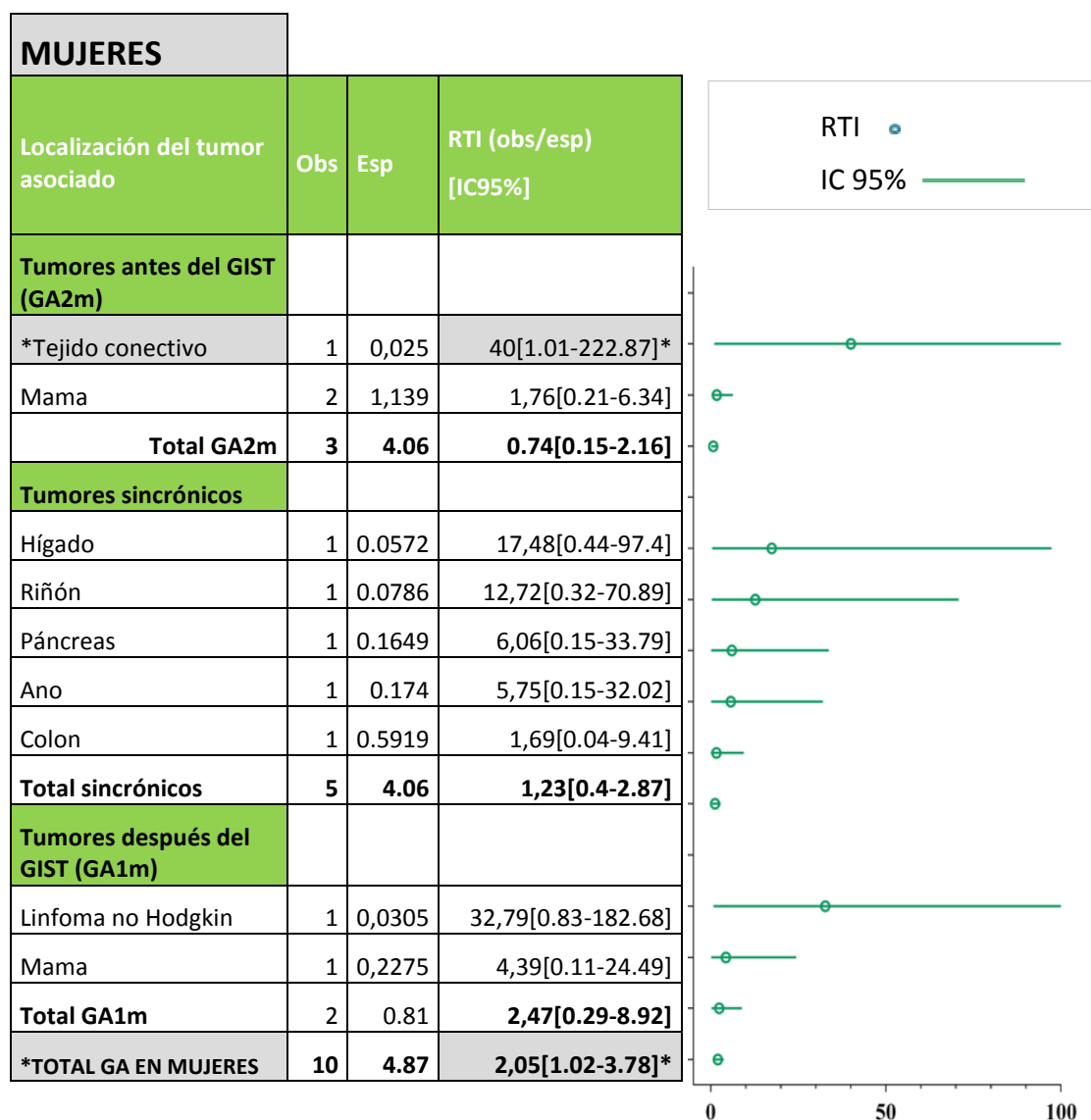


Tabla 31. Razón de tasas en base a la incidencia en la región de Murcia para cada tumor asociado, en mujeres. Datos agrupados según relación temporal con el GIST. El gráfico de la derecha muestra, para cada caso, el valor de la razón de tasas de incidencia y su intervalo de confianza al 95%. RTI, Razón de tasas de incidencia (valores >1 indican aumento de riesgo respecto a la población general). Obs, casos observados en la serie. Esp, casos esperados. IC, intervalo de confianza al 95%. Valores marcados con * indican resultados estadísticamente significativos.

Tal y como describimos en el apartado de material y métodos, para los casos sincrónicos y para los casos en los que el GIST se diagnosticó después de la neoplasia asociada, se realizaron los mismos cálculos pero con la incidencia de GIST en vez de la incidencia del tumor asociado. Esta comparativa se realizó para intentar corregir un posible sesgo de los resultados anteriores ya que en los casos en los que la neoplasia asociada se desarrolla antes, el tumor que aparece de *novo* es el GIST, por lo que es su incidencia la que debe estudiarse y no tanto la del tumor asociado. En este apartado,

dado que muchos autores defienden que los GIST tienen una incidencia real mucho más elevada a la publicada, valoramos tres posibles escenarios (ver tabla 32):

- d) la incidencia de 0,33/100000 habitantes-año propuesta por el RCM.²¹³
- e) la máxima incidencia publicada, en torno a 2/100000 hab-año según la revisión de Søreide *et al.*²¹⁴
- f) la incidencia teórica, en base a datos de hallazgos incidentales en autopsias, propuesta por Nilsson *et al.* (0.2% de todas las autopsias, es decir 200/100000 hab-año).²⁹

Grupo Sexo	Incidencia GIST a)Murcia ²¹³ b)Máxima publicada ²¹⁴ c)Hallazgo incidental autopsias ²⁹	Personas- Año a riesgo	Obs	Esp	RTI (obs/esp) [IC 95%]
GA2m Varones	a)0.33 b)2 c)200	1736	5	a)0.0057 b)0.0347 c)3.47	872.78 [284.82-2047.08]* 144.01 [46.79-336.26]* 1.44 [0.47-3.36]
Sincrónicos Varones	a)0.33 b)2 c)200	1736	9	a)0.006 b)0.034 c)3.47	1500 [685.896-2847.467]* 264.71 [121.04-502.49]* 2.59 [1.19-4.92]*
GA2m Mujeres	a)0.33 b)2 c)200	1192	3	a)0.039 b)0.024 c)2.38	762.66 [15.86-224.80]* 125.84 [25.78-365.30]* 1.26 [0.26-3.68]
Sincrónicos Mujeres	a)0.33 b)2 c)200	1192	5	a)0.004 b)0.024 c)2.38	1250 [405.87-2917]* 208.33 [67.65-486.18]* 2.1 [0.68-4.9]
Total sincrónicos	a)0.33 b)2 c)200	2928	14	a)0.009 b)0.059 c)5.86	1555.5 [850.44-2609.96]* 237.29 [129.73-398.13]* 2.39 [1.3-4.01]*

Tabla 32. Razón de tasas en base a la incidencia de GIST, en los casos con tumor asociado sincrónico o diagnosticado antes del GIST. RTI, Razón de tasas de incidencia (valores >1 indican aumento de riesgo respecto a la población general). Obs, casos observados en la serie. Esp, casos esperados. IC, intervalo de confianza al 95%. Valores marcados con * indican resultados estadísticamente significativos. Al tomar valores de incidencia de GIST en base a hallazgos en autopsias (valores sombreados) se obtienen RTI más cercanas a 1, que indicarían “riesgo no aumentado”.

Tras el análisis de los resultados descritos en la tabla 32, la opción con la incidencia más alta para GIST de las estudiadas en nuestro análisis, la que describen Nilsson *et al.*²⁹ aunque sea una incidencia teórica, se ha considerado como la opción más plausible según nuestros datos, puesto que muestra RTI más cercanas al valor nulo que representa el 1 (valores sombreados en amarillo). Esto indicaría que, tomando cifras de incidencia del GIST descritas en la literatura en base a estudios en autopsias, el riesgo de aparición de un GIST en pacientes con otras neoplasias apenas estaría aumentado. O dicho de otra forma, estos resultados apoyan la teoría de que la incidencia real del GIST es mucho mayor a la publicada.

4.3 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

En este tercer apartado de los resultados, vamos a pasar a describir los resultados a partir del estudio estadístico, es decir, la estadística inferencial. Para ello, dividiremos estos resultados en tres apartados, según la relación del GIST con el tumor asociado. En primer lugar describiremos los resultados comparando los GIST asociados vs GIST no asociados. En segundo lugar, compararemos los GIST asociados sincrónicos vs GIST asociados metacrónicos. En tercer lugar, analizaremos las diferencias existentes en relación a cuál de los dos tumores sea el tumor índice. Por último, analizaremos las diferencias entre los grupos propuestos según la clasificación de Fernández *et al.*¹¹⁹ es decir, en relación a los 4 grupos que son el eje principal de esta tesis doctoral. Posteriormente, analizaremos en base a estos estudios estadísticos, el impacto pronóstico que la asociación temporal de ambas neoplasias, conlleva en la supervivencia global y libre de enfermedad. Finalmente, en un último apartado, describiremos qué variables de las analizadas pueden suponer un factor de riesgo para desarrollar neoplasias asociadas al GIST en los pacientes de la serie.

4.3.1 GIST asociados vs GIST no asociados

La primera propuesta para analizar los datos de las variables estudiadas fue realizar una comparativa entre los GIST asociados a otros tumores (GA) frente a los GIST no asociados (GNA). Los resultados completos de esta comparativa se muestran en la tabla 33 y las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se representan de forma gráfica en la figura 30.

Al realizar esta comparativa se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presentación clínica, el índice mitótico, el riesgo pronóstico y la etiología del *exitus*.

Así, los GA fueron, respecto a los GNA más frecuentemente asintomáticos (56% vs 18.1% $p=0.004$), con un índice mitótico menor (4.2 ± 5.9 vs 8.2 ± 11 $p=0.016$) y con riesgo pronóstico más bajo según los criterios de Miettinen ($p=0.001$). Además, los GNA

se presentaron más frecuentemente de forma urgente (44.4% vs 21.9% $p=0.028$) y con tumor palpable (45.8% vs 18.8% $p=0.008$) respecto a los GA. Por último, resaltar que la causa más frecuente de *exitus* en los GNA fue, con un 22.9%, el propio GIST, en cambio, los GA fallecieron con más frecuencia por la neoplasia asociada (25%) o por otras causas (9.4%) y sólo en un 3% por el propio GIST ($p<0.001$).

Además de las descritas, también se objetivaron diferencias en otras variables como el sexo, la edad, la localización o el tamaño, pero éstas no fueron estadísticamente significativas. Los GA resultaron ser más frecuentes en hombres y con una edad media al diagnóstico mayor, más pequeños y con mayor porcentaje de localización gástrica (por lo que la mayoría se extirpó mediante resección en cuña). Asimismo se evidenció una mayor proporción de mutaciones en exón 11 de *c-kit* y de casos doble WT en GA frente a GNA, también sin potencia estadística suficiente. No se encontraron diferencias sustanciales en la distribución del resto de variables.

Variables epidemiológicas y clínicas	Grupos a comparar		p-valor
	GNA n (%)	GA n (%)	
Edad al diagnóstico de GIST(años) media (d.t.)	59,4 (15,7)	63,9 (13,4)	0,16
Edad agrupada			0,644
<=20años	1 (1,4)	-	
21-30años	3 (4,2)	-	
31-40años	4 (5,6)	2 (6,3)	
41-50años	8 (11,1)	4 (12,5)	
51-60años	21 (29,2)	5 (15,6)	
61-70años	16 (22,2)	9 (28,1)	
71-80años	14 (19,4)	10 (31,3)	
>80años	5 (6,9)	2 (6,3)	
Sexo			0,206
Varón	40 (55,6)	22 (68,8)	
Mujer	32 (44,4)	10 (31,3)	
Síntoma principal del GIST			0,004
Asintomático. Incidental	13 (18,1)	18 (56,3)	
Anemia a estudio	5 (6,9)	2 (6,3)	
Hemorragia digestiva de cualquier tipo	23 (31,9)	6 (18,8)	
Masa abdominal palpable	10 (13,9)	3 (9,4)	
Dolor abdominal	14 (19,4)	3 (9,4)	
Síncope	7 (9,7)	-	
Tipo de presentación clínica			0,028
No urgente	40 (55,6)	25(78,1)	
Urgente	32 (44,4)	7 (21,9)	
Tumor palpable			0,008
No palpable	39 (54,2)	26 (81,3)	
Palpable	33 (45,8)	6 (18,8)	
Escenario de presentación (Cananzi)			0,107
GIST localizado	25 (34,7)	15 (46,9)	
GIST localmente avanzado	35 (48,6)	13 (40,6)	
GIST metastásico resecable	4 (5,6)	4 (12,5)	
GIST irresecable	8 (11,1)	-	
Variables relacionadas con el tratamiento	Grupos a comparar		p-valor
	GNA n (%)	GA n (%)	
Neoadyuvancia			0,244
No	65 (90,3)	31 (96,9)	
Sí	7 (9,7)	1 (3,1)	
Adyuvancia			0,595
No	41 (56,9)	20 (62,5)	
Sí	31 (43,1)	12 (37,5)	
Tipo de abordaje quirúrgico			0,85
Cirugía Abierta	59 (89,4)	29 (90,6)	
Laparoscopia	7 (10,6)	3 (9,4)	
Técnica quirúrgica realizada			0,144
Resección en cuña	19 (28,8)	15 (46,9)	
Gastrectomía total o subtotal más anastomosis	11 (16,7)	3 (9,4)	
Resección intestino delgado más anastomosis	20 (30,3)	10 (31,3)	
Resección de colon más anastomosis	1 (1,5)	2 (6,3)	
Resección de recto	5 (7,6)	-	
Resección multivisceral	10 (15,2)	2 (6,3)	
Estancia hospitalaria (días) media (d.t.)	15,7 (19,3)	17,1 (15,7)	0,731

Variables histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas	Grupos a comparar		p-valor	
	GNA n (%)	GA n (%)		
Localización			0,539	
	Esófago	1 (1,4)	1 (3,1)	
	Estómago	32 (44,4)	17 (53,1)	
	Duodeno	5 (6,9)	1 (3,1)	
	Intestino delgado	18 (25)	8 (25)	
	Colon	-	1 (3,1)	
	Recto	5 (6,9)	-	
	Metastásico	7 (9,7)	3 (9,4)	
	Otros	4 (5,6)	1 (3,1)	
Tamaño tumoral del GIST (cm) media (d.t.)		8,4 (7,4)	6,2 (7,1)	0,145
Índice mitótico media (d.t.)		8,2 (11)	4,2 (5,9)	0,016
Índice mitótico agrupado				0,234
	<=5mitosis	43 (59,7)	23 (71,9)	
	6-10mitosis	12 (16,7)	6 (18,8)	
	>10mitosis	17 (23,6)	3 (9,4)	
Patrón histológico				0,137
	Epitelioide	8 (11,4)	-	
	Fusiforme	49 (70)	25 (78,1)	
	Mixto	13 (18,6)	7 (21,9)	
Necrosis tumoral				0,479
	No	46 (64,8)	23 (71,9)	
	Sí	25 (35,2)	9 (28,1)	
Ulceración mucosa intestinal				0,326
	No	41 (58,6)	22 (68,8)	
	Sí	29 (41,4)	10 (31,3)	
Márgenes quirúrgicos				0,106
	R0	43 (64,2)	27b (84,4)	
	R1	13 (19,4)	2 (6,3)	
	R2	11 (16,4)	3 (9,4)	
Inmunohistoquímica CD117				0,341
	Negativo	2 (2,8)	-	
	Positivo	70 (97,2)	321 (100)	
Inmunohistoquímica DOG1				-
	Negativo			
	Positivo	461 (100)	151 (100)	
Inmunohistoquímica CD34				0,954
	Negativo	14 (23,3)	5 (22,7)	
	Positivo	46 (76,7)	17 (77,3)	
Porcentaje de reactividad frente a Ki-67 media(d.t.)		11,3 (19,3)	8,5 (14,6)	0,539
Análisis mutacional				0,538
	Exón 9 c-Kit	7 (11,5)	1 (3,6)	
	Exón 11 c-Kit	35 (57,4)	18 (64,3)	
	Exón 12 PDGFR α	3 (4,9)	0 (0,0)	
	Exón 18 PDGFR α	2 (3,3)	2 (7,1)	
	Exón 18 PDGFR α D842V	4 (6,6)	1 (3,6)	
	Doble WT	10 (16,4)	6 (21,4)	

Variables relacionadas con el pronóstico	Grupos a comparar		p-valor
	GNA n (%)	GA n (%)	
Escala de Riesgo. Miettinen (AFIP)			0,001
Muy bajo riesgo	14 (19,4)	13 (40,6)	
Bajo riesgo	18 (25)	3 (9,4)	
Moderado riesgo	6 (8,3)	9 (28,1)	
Alto riesgo	34 (47,2)	7 (21,9)	
Escala de Riesgo. Fletcher (NIH)			0,151
Muy bajo riesgo	10 (13,9)	10 (31,3)	
Bajo riesgo	13 (18,1)	5 (15,6)	
Moderado riesgo	11 (15,3)	6 (18,8)	
Alto riesgo	38 (52,8)	11 (34,4)	
Recaída o recidiva del GIST			0,143
No	47 (67,1)	26 (81,3)	
Sí	23 (32,9)	6 (18,8)	
Localización tumoral recaída GIST			0,314
No recaída	45 (64,3)	26 (81,3)	
Hígado	9 (12,9)	3 (9,4)	
Peritoneo	1 (1,4)	-	
Hígado y peritoneo	10 (14,3)	1 (3,1)	
Recidiva local	1 (1,4)	-	
Pulmón	-	1 (3,1)	
Recidiva diseminada u otras localizaciones	4 (5,7)	1 (3,1)	
Desarrollo de metástasis a distancia			0,143
No	47 (67,1)	26 (81,3)	
Sí	23 (32,9)	6 (18,8)	
Supervivencia Libre de Recaída (meses) media (d.t.)	39,3 (45,5)	50,1 (54,7)	0,299
Supervivencia Global (meses) media (d.t.)	62,1 (52,5)	60,3 (56,4)	0,869
Etiología del <i>exitus</i>			0,000
No <i>exitus</i>	50 (71,4)	20 (62,5)	
GIST	16 (22,9)	1 (3,1)	
Neoplasia asociada	-	8 (25)	
Otras causas	4 (5,7)	3 (9,4)	

Tabla 33. Resultados completos de todas las variables analizadas, comparando los GIST no asociados (GNA) con GIST asociados (GA). Se señalan con * y sombreado gris, los valores con significación estadística. n, número de casos. d.t, desviación típica.

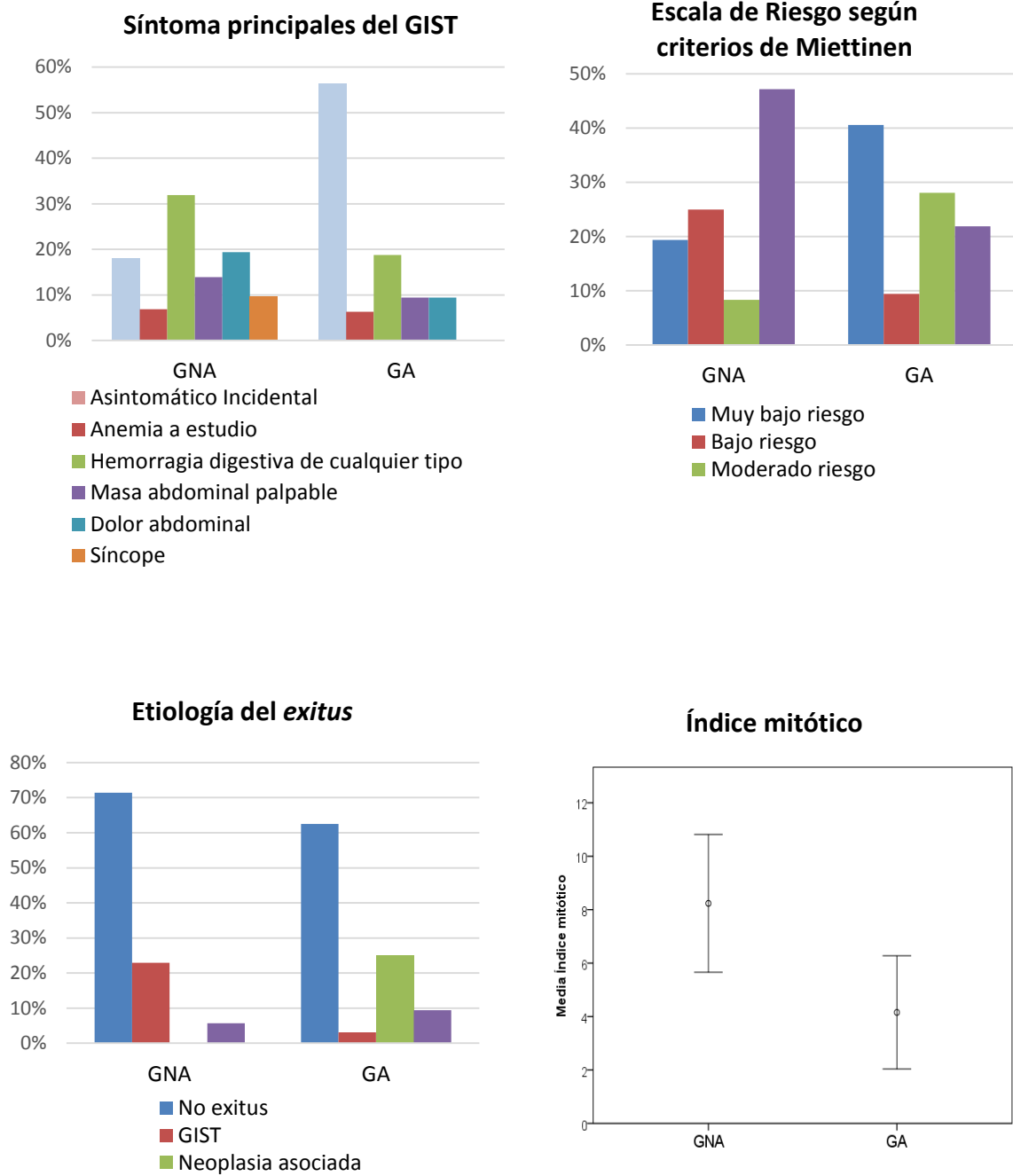


Figura 30. Representación gráfica de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al comparar los GIST no asociados (GNA) frente a los GIST asociados a otras neoplasias (GA).

4.3.2 Sincrónicos vs metacrónicos

En este apartado, comparamos los casos de GA sincrónicos (GAs) con otras neoplasias frente a los GA con otras neoplasias pero de forma metacrónica (GAm). Tomaremos de referencia los casos de GIST no asociados (GNA). Los resultados completos de este apartado se muestran en la tabla 34. Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se muestran de forma gráfica en la figura 31. Así, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral, presentación clínica, riesgo de recidiva, localización de la neoplasia asociada y supervivencia, tanto libre de recaída como global.

Los GAs fueron mucho más pequeños que los GAm y los GNA, con una media de 2,2cm ($\pm 1,9$ cm), 9.3cm ($\pm 8,1$ cm) y 8,4cm ($\pm 7,4$ cm), respectivamente ($p=0.008$). El 85,7% de los GAs fueron asintomáticos, frente al 33.3% de los GAm y el 18.1% de los GNA ($p=0.002$). Además, se encontraron diferencias muy significativas en cuanto al porcentaje de casos en cada eslabón de las escalas de riesgo, tanto de Miettinen ($p<0.001$) como de Fletcher ($p=0.005$), siendo los GAs los de menor riesgo. De hecho, no hubo ninguna recaída ni metástasis del GIST en los casos sincrónicos, frente al 33.3% de los metacrónicos o el 32.9% de los no asociados ($p=0.04$).

La mayoría de las neoplasias asociadas en los GAs fueron de origen digestivo (57% ADC del tracto digestivo y 28.6% en hígado o páncreas) en cambio, en los GAm, las neoplasias se localizaron en muy diversos sitios (genitourinarias 33%, sistema hematopoyético 16.7%, mama 16.7%, ORL 11%, etc) y, curiosamente solo hubo un 5.6% de ADC en tracto digestivo ($p<0.001$).

En cuanto a la supervivencia global, los sincrónicos fueron los que menos supervivencia tuvieron, con 25,6 meses de media ($\pm 34,7$) frente a los 62.1 meses ($\pm 52,5$) en los GNA y los 87.2 meses ($\pm 55,9$) en los GAm. La causa del *exitus* en los casos de GA sincrónicos fue, en la inmensa mayoría de los casos, la neoplasia asociada, a diferencia de los GNA que fallecieron sobre todo debido al propio GIST ($p<0,001$). Los GA metacrónicos, además de fallecer con menor frecuencia que los anteriores, lo hicieron por etiologías diversas.

Variables epidemiológicas y clínicas	Grupos a comparar			p-valor
	GNA n (%)	GAs n (%)	GAm n (%)	
Edad al diagnóstico de GIST (años) media (d.t.)	59,4 (15,7)	68,5 (10,9)	60,4 (14,4)	0,119
Edad agrupada				0,516
<=20años	1 (1,4)	-	-	
21-30años	3 (4,2)	-	-	
31-40años	4 (5,6)	-	2 (11,1)	
41-50años	8 (11,1)	1 (7,1)	3 (16,7)	
51-60años	21 (29,2)	2 (14,3)	3 (16,7)	
61-70años	16 (22,2)	6 (42,9)	3 (16,7)	
71-80años	14 (19,4)	3 (21,4)	7 (38,9)	
>80años	5 (6,9)	2 (14,3)	-	
Sexo				0,405
Varón	40 (55,6)	9 (64,3)	13 (72,2)	
Mujer	32 (44,4)	5 (35,7)	5 (27,8)	
Síntoma principal del GIST				0,002
Asintomático. Incidental	13 (18,1)	12 (85,7)	6 (33,3)	
Anemia a estudio	5 (6,9)	-	2 (11,1)	
Hemorragia digestiva (cualquier tipo)	23 (31,9)	1 (7,1)	5 (27,8)	
Masa abdominal palpable	10 (13,9)	1 (7,1)	2 (11,1)	
Dolor abdominal	14 (19,4)	-	3 (16,7)	
Síncope	7 (9,7)	-	-	
*Tipo de presentación clínica				0,09
No urgente	40 (55,6)	11 (78,6)	14 (77,8)	
Urgente	32 (44,4)	3 (21,4)	4 (22,2)	
Tumor palpable				0,015
No palpable	39 (54,2)	13 (92,9)	13 (72,2)	
Sí palpable	33 (45,8)	1 (7,1)	5 (27,8)	
Escenario de presentación (Cananzi)				0,069
GIST localizado	25 (34,7)	7 (50)	8 (44,4)	
GIST localmente avanzado	35 (48,6)	7 (50)	6 (33,3)	
GIST metastásico resecable	4 (5,6)	-	4 (22,2)	
GIST irresecable	8 (11,1)	-	-	

Variables relacionadas con el tratamiento	Grupos a comparar			p-valor
	GNA n (%)	GAs n (%)	GAm n (%)	
Neoadyuvancia				0,382
No	65 (90,3)	13 (92,9)	181 (100)	
Sí	7 (9,7)	1 (7,1)	-	
Adyuvancia				0,055
No	41 (56,9)	12 (85,7)	8 (44,4)	
Sí	31 (43,1)	2 (14,3)	10 (55,6)	
Tipo de abordaje quirúrgico				0,708
Cirugía Abierta	59 (89,4)	12 (85,7)	17 (94,4)	
Laparoscopia	7 (10,6)	2 (14,3)	1 (5,6)	
Técnica quirúrgica realizada				0,061
Resección en cuña	19 (28,8)	6 (42,9)	9 (50)	
Gastrectomía total o subtotal más anastomosis	11 (16,7)	2 (14,3)	1 (5,6)	
Resección intestino delgado más anastomosis	20 (30,3)	2 (14,3)	8 (44,4)	
Resección de colon más anastomosis	1 (1,5)	2b (14,3)	-	
Resección de recto	5 (7,6)	-	-	
Resección multivisceral	10 (15,2)	2 (14,3)	-	
Estancia hospitalaria (días) media (d.t.)	15,7 (19,3)	16,1 (11,9)	17,8 (18,3)	0,909

Variables histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas	Grupos a comparar			p-valor
	GNA n (%)	GAs n (%)	GAm n (%)	
Localización				0,347
Esófago	1 (1,4)	-	1 (5,6)	
Estómago	32 (44,4)	8 (57,1)	9 (50)	
Duodeno	5 (6,9)	1 (7,1)	-	
Intestino delgado	18 (25)	3 (21,4)	5 (27,8)	
Colon	-	1 (7,1)	-	
Recto	5 (6,9)	-	-	
Metastásico	7 (9,7)	-	3 (16,7)	
Otros	4 (5,6)	1 (7,1)	-	
Tamaño tumoral del GIST (cm) media (d.t.)	8,4 (7,4)	2,2 (1,9)	9,3 (8,1)	0,008
Índice mitótico media (d.t.)	8,2 (11)	2,6 (5,6)	5,3 (6)	0,111
Índice mitótico agrupado				0,226
<=5mitosis	43 (59,7)	12 (85,7)	11 (61,1)	
6-10mitosis	12 (16,7)	1 (7,1)	5 (27,8)	
>10mitosis	17 (23,6)	1 (7,1)	2 (11,1)	
Patrón histológico				0,113
Epitelioide	8 (11,4)	-	-	
Fusiforme	49 (70)	13 (92,9)	12 (66,7)	
Mixto	13 (18,6)	1 (7,1)	6 (33,3)	
Necrosis tumoral				0,265
No	46 (64,8)	12 (85,7)	11 (61,1)	
Sí	25 (35,2)	2 (14,3)	7 (38,9)	
Ulceración mucosa intestinal				0,372
No	41 (58,6)	11 (78,6)	11 (61,1)	
Sí	29 (41,4)	3 (21,4)	7 (38,9)	
Márgenes quirúrgicos				0,178
R0	43 (64,2)	13 (92,9)	14 (77,8)	
R1	13 (19,4)	1 (7,1)	1 (5,6)	
R2	11 (16,4)	-	3 (16,7)	
Inmunohistoquímica CD117				0,36
Negativo	2 (2,8)	-	-	
Positivo	70 (97,2)	141 (100)	181 (100)	
Inmunohistoquímica DOG1				
Negativo	-	-	-	
Positivo	461 (100)	101 (100)	51 (100)	
Inmunohistoquímica CD34				0,161
Negativo	14 (23,3)	-	5 (35,7)	
Positivo	46 (76,7)	81 (100)	9 (64,3)	
Porcentaje de reactividad frente Ki-67 media (d.t.)	11,3 (19,3)	11,3 (22,3)	6,5 (5,8)	0,685
Análisis mutacional				0,751
Exón 9 c-Kit	7 (11,5)	1 (7,7)	-	
Exón 11 c-Kit	35 (57,4)	7 (53,8)	11 (73,3)	
Exón 12 PDGFR α	3 (4,9)	-	-	
Exón 18 PDGFR α	2 (3,3)	1 (7,7)	1 (6,7)	
Exón 18 PDGFR α D842V	4 (6,6)	-	1 (6,7)	
Doble WT	10 (16,4)	4 (30,8)	2 (13,3)	

Variables relacionadas con el pronóstico	Grupos a comparar			p-valor
	GNA n (%)	GAs n (%)	GAm n (%)	
Escala de Riesgo. Miettinen (AFIP)				0,000
Muy bajo riesgo	14 (19,4)	11 (78,6)	2 (11,1)	
Bajo riesgo	18 (25)	-	3 (16,7)	
Moderado riesgo	6 (8,3)	2 (14,3)	7 (38,9)	
Alto riesgo	34 (47,2)	1 (7,1)	6 (33,3)	
Escala de Riesgo. Fletcher (NIH)				0,005
Muy bajo riesgo	10 (13,9)	8 (57,1)	2 (11,1)	
Bajo riesgo	13 (18,1)	3 (21,4)	2 (11,1)	
Moderado riesgo	11 (15,3)	2 (14,3)	4 (22,2)	
Alto riesgo	38 (52,8)	1 (7,1)	10 (55,6)	
Recaída o recidiva del GIST				0,040
No	47 (67,1)	14 (100)	12 (66,7)	
Sí	23 (32,9)	-	6 (33,3)	
Localización tumoral recaída GIST				0,341
No recaída	45 (64,3)	14 (100)	12 (66,7)	
Hígado	9 (12,9)	-	3 (16,7)	
Peritoneo	1 (1,4)	-	-	
Hígado y peritoneo	10 (14,3)	-	1 (5,6)	
Recidiva local	1 (1,4)	-	-	
Pulmón	-	-	1 (5,6)	
Recidiva diseminada u otras localizaciones	4 (5,7)	-	1 (5,6)	
Desarrollo de metástasis a distancia				0,040
No	47a (67,1)	14 (100)	12 (66,7)	
sí	23a (32,9)	-	6 (33,3)	
Supervivencia Libre de Recaída (meses) media(d.t.)	39,3 (45,5)	25,6 (34,7)	69,2 (60,5)	0,022
Supervivencia Global (meses) media (d.t.)	62,1 (52,5)	25,6 (34,7)	87,2 (55,9)	0,004
Etiología del <i>exitus</i>				0,000
No <i>exitus</i>	50 (71,4)	6 (42,9)	14 (77,8)	
GIST	16 (22,9)	-	1 (5,6)	
neoplasia asociada	-	7 (50)	1 (5,6)	
otras causas	4 (5,7)	1 (7,1)	2 (11,1)	
Localización de la neoplasia asociada				0,000
GNA	72 (100)	-	-	
Neoplasia urotelial (riñón-vejiga-próstata)	-	1 (7,1)	6 (33,3)	
Mama	-	-	3 (16,7)	
ADC Tracto digestivo	-	8 (57,1)	1 (5,6)	
Hígado-Páncreas	-	4 (28,6)	-	
Sistema hematopoyético	-	-	3 (16,7)	
ORL	-	-	2 (11,1)	
Pulmón	-	1 (7,1)	1 (5,6)	
Otras localizaciones	-	-	2 (11,1)	
Estadío de la neoplasia asociada				0,386
I	-	3 (21,4)	6 (40)	
II	-	4 (28,6)	6 (40)	
III	-	3 (21,4)	1 (6,7)	
IV	-	4 (28,6)	2 (13,3)	

Tabla 34. Resultados completos de todas las variables analizadas, comparando los GIST no asociados (GNA) frente a GIST asociados sincrónicos (GAs) y GIST asociados metacrónicos (GAm).

ADC, adenocarcinoma. ORL, otorrinolaringología. Se señalan con * y sombreado gris los valores con significación estadística.

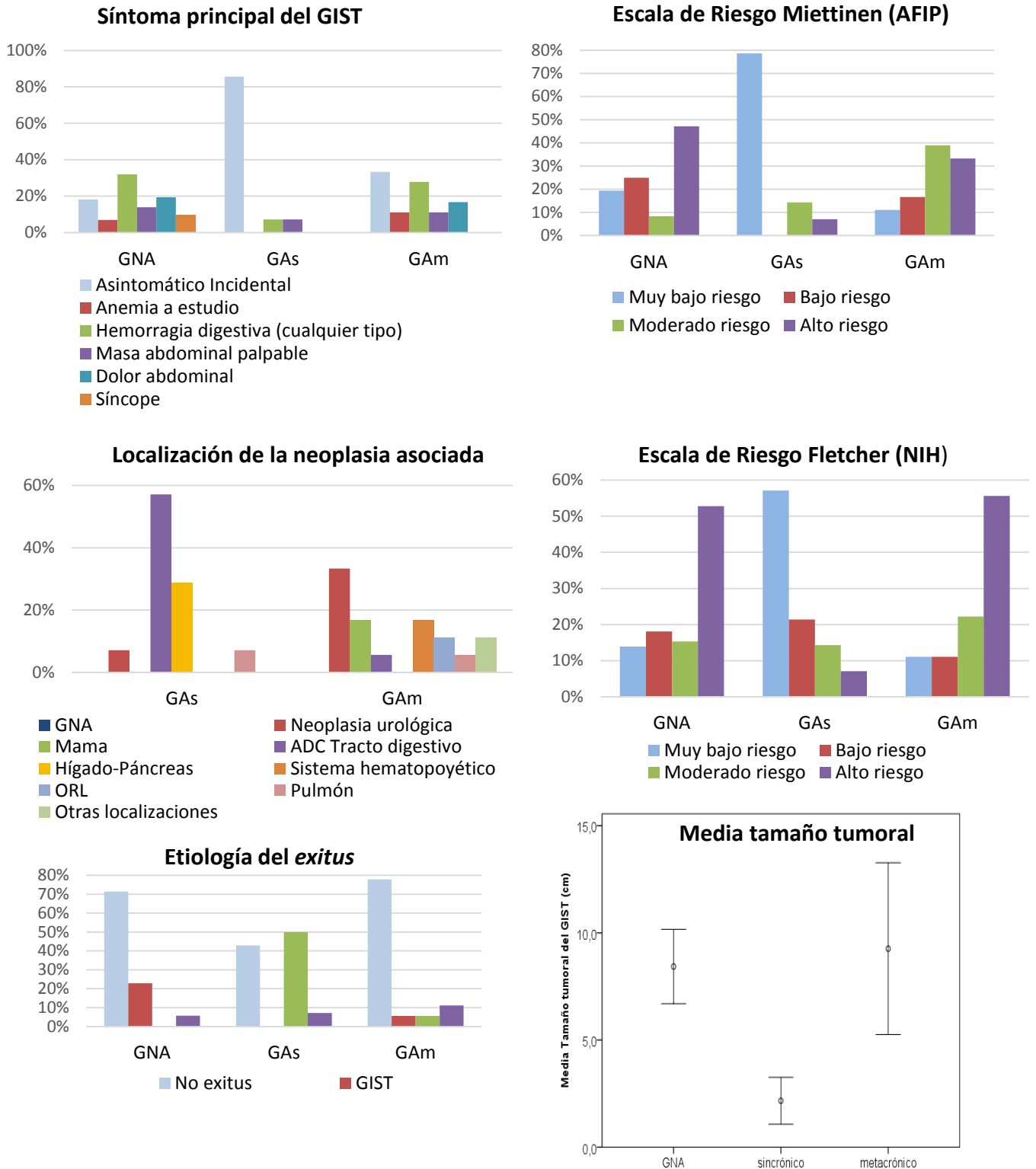


Figura 31. Representación gráfica de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), al agrupar según fuera el diagnóstico sincrónico o metacrónico. GNA, GIST no asociado a otras neoplasias. GAs, GIST asociado a otra neoplasia sincrónica. GAm, GIST asociado a otra neoplasia metacrónica. ORL, otorrinolaringología. ADC, adenocarcinoma.

4.3.3 Tumor índice

Pasamos a describir ahora los datos comparando los casos según cuál de las dos neoplasias (tumor asociado o GIST) es el que se presenta en primer lugar y actúa de tumor índice. Los casos con el GIST como tumor índice se denominan GA1 y los casos en los que el tumor índice es la neoplasia asociada, GA2. Los resultados completos de este apartado se muestran en la tabla 35 y las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se muestran de forma gráfica en la figura 32.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología, el tamaño tumoral, riesgo pronóstico, localización de la neoplasia asociada y supervivencia global.

El 85% de los tipo 2 fueron asintomáticos, muy por encima del 8,3% de los tipo 1, que debutaron con hemorragia digestiva en un 41.7% frente a sólo un 5% de los GA2 ($p=0.02$). En cuanto al tamaño, los GA1 fueron el grupo de mayor tamaño, con una media de 10.4cm, seguidos de los GNA con 8.4cm y muy por encima de los 3.6cm de media en los GA2 ($p=0.013$). Si a este tamaño mayor de los GA1, le sumamos una menor localización gástrica (33% vs 66%) y un mayor índice mitótico (5.8 vs 3.2), aunque estas últimas dos variables no fueron estadísticamente significativas, obtenemos que los GA1 presentan mayor riesgo en las escalas de Miettinen ($p<0.001$) y Fletcher ($p=0.005$). Además, los GA1 recaen más frecuentemente que los GA2 (33% vs 10% $p=0.04$).

A pesar de que los GA2 son de mejor pronóstico en cuanto al GIST, tienen una supervivencia global menor que los GA1, con una media de 38.4 meses ($\pm 43,7$) frente a 96.7 meses ($\pm 57,7$). Esto es debido a que los GA2 fallecen por la neoplasia asociada con mayor frecuencia que los GA1 (35% vs 8,3%).

Por último, resaltar que los GA2, al igual que pasaba en los casos sincrónicos, tienden a desarrollar la neoplasia asociada en el tracto digestivo, hígado y páncreas, a diferencia de los GA1 que la desarrollan con más frecuencia en otras regiones (sistema genitourinario, sistema hematopoyético...) ($p<0.001$) tal y como sucede con los metacrónicos. Sucede algo parecido al analizar las mutaciones genéticas, los GA1 se

asemejan a los metacrónicos, puesto que tienden a tener mutado más frecuentemente el exón 11 de *c-kit* que los GA2 (80% vs 55.6%) aunque sin significación estadística.

Variables epidemiológicas y clínicas	Agrupación según tumor índice			p-valor
	GNA n (%)	GA1 n (%)	GA2 n (%)	
Edad al diagnóstico de GIST (años) media (d.t.)	59,4 (15,7)	59,8 (13,7)	66,5 (13)	0,178
Edad agrupada				0,516
<=20años	1 (1,4)	-	-	
21-30años	3 (4,2)	-	-	
31-40años	4 (5,6)	2 (16,7)	-	
41-50años	8 (11,1)	1 (8,3)	3 (15)	
51-60años	21 (29,2)	2 (16,7)	3 (15)	
61-70años	16 (22,2)	4 (33,3)	5 (25)	
71-80años	14 (19,4)	3 (25)	7 (35)	
>80años	5 (6,9)	-	2 (10)	
Sexo				0,405
Varón	40 (55,6)	9 (75)	13 (65)	
Mujer	32 (44,4)	3 (25)	7 (35)	
Síntoma principal del GIST				0,002
Asintomático. Incidental	13 (18,1)	1 (8,3)	17 (85)	
Anemia a estudio	5 (6,9)	1 (8,3)	1 (5)	
Hemorragia digestiva de cualquier tipo	23 (31,9)	5 (41,7)	1 (5)	
Masa abdominal palpable	10 (13,9)	2 (16,7)	1 (5)	
Dolor abdominal	14 (19,4)	3 (25)	-	
Síncope	7 (9,7)	-	-	
Tipo de presentación clínica				0,09
No urgente	40 (55,6)	9 (75)	16 (80)	
Urgente	32 (44,4)	3 (25)	4 (20)	
Tumor palpable				0,015
No palpable	39 (54,2)	7 (58,3)	19 (95)	
Sí palpable	33 (45,8)	5 (41,7)	1 (5)	
Escenario de presentación (Cananzi)				0,069
GIST localizado	25 (34,7)	4 (33,3)	11 (55)	
GIST localmente avanzado	35 (48,6)	4 (33,3)	9 (45)	
GIST metastásico resecable	4 (5,6)	4 (33,3)	-	
GIST irresecable	8 (11,1)	-	-	
Variables relacionadas con el tratamiento	Agrupación según tumor índice			p-valor
	GNA n (%)	GA1 n (%)	GA2 n (%)	
Neoadyuvancia				0,382
No	65 (90,3)	11 (91,7)	201 (100)	
Sí	7 (9,7)	1 (8,3)	-	
Adyuvancia				0,055
No	41 (56,9)	5 (41,7)	15 (75)	
Sí	31 (43,1)	7 (58,3)	5 (25)	
Tipo de abordaje quirúrgico				0,061
Cirugía Abierta	59 (89,4)	121 (100)	17 (85)	
Laparoscopia	7 (10,6)	-	3 (15)	
Técnica quirúrgica realizada				0,061
Resección en cuña	19 (28,8)	4 (33,3)	11 (55)	
Gastrectomía total o subtotal más anastomosis	11 (16,7)	1 (8,3)	2 (10)	
Resección intestino delgado más anastomosis"	20 (30,3)	6 (50)	4 (20)	
Resección de colon más anastomosis	1 (1,5)	-	2 (10)	
Resección de recto	5 (7,6)	-	-	

Resección multivisceral		10 (15,2)	1 (8,3)	1 (5)	
Estancia hospitalaria (días) media (d.t.)		15,7 (19,3)	16,8 (9,3)	17,3 (18,7)	0,94
Variables histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas	Agrupación según tumor índice			p-valor	
	GNA n (%)	GA1 n (%)	GA2 n (%)		
Localización					0,347
	Esófago	1 (1,4)	1 (8,3)	-	
	Estómago	32 (44,4)	4 (33,3)	13 (65)	
	Duodeno	5 (6,9)	-	1 (5)	
	Intestino delgado	18 (25)	3 (25)	5 (25)	
	Colon	-	-	1 (5)	
	Recto	5 (6,9)	-	-	
	Metastásico	7 (9,7)	3 (25)	-	
	Otros	4 (5,6)	1 (8,3)	-	
Tamaño tumoral del GIST (cm) media (d.t.)		8,4 (7,4)	10,4 (9,3)	3,6 (3,6)	0,013
Índice mitótico media (d.t.)		8,2 (11)	5,8 (5,7)	3,2 (5,9)	0,116
Índice mitótico agrupado					0,124
	<=5mitosis	43 (59,7)	6 (50,0)	17 (85,0)	
	6-10mitosis	12 (16,7)	4 (33,3)	2 (10,0)	
	>10mitosis	17 (23,6)	2 (16,7)	1 (5,0)	
Patrón histológico					0,113
	Epiteliode	8 (11,4)	-	-	
	Fusiforme	49 (70)	7 (58,3)	18 (90)	
	Mixto	13 (18,6)	5 (41,7)	2 (10)	
Necrosis tumoral					0,265
	No	46 (64,8)	7 (58,3)	16 (80)	
	Sí	25 (35,2)	5 (41,7)	4 (20)	
Ulceración mucosa intestinal					0,372
	No	41 (58,6)	7 (58,3)	15 (75)	
	Sí	29 (41,4)	5 (41,7)	5 (25)	
Márgenes quirúrgicos					0,178
	R0	43 (64,2)	8 (66,7)	19 (95)	
	R1	13 (19,4)	1 (8,3)	1 (5)	
	R2	11 (16,4)	3 (25)	-	
Inmunohistoquímica CD117					0,636
	Negativo	2 (2,8)	-	-	
	Positivo	70 (97,2)	12 (100)	20 (100)	
Inmunohistoquímica DOG1					.
	Negativo				
	Positivo	46 (100)	31 (100)	-	
Inmunohistoquímica CD34					0,161
	Negativo	14 (23,3)	4 (44,4)	1 (7,7)	
	Positivo	46 (76,7)	5 (55,6)	12 (92,3)	
Porcentaje reactividad frente Ki-67 media(d.t.)		11,3 (19,3)	13,4 (22,1)	5 (4,2)	0,465
Análisis mutacional					0,718
	Exón 9 c-Kit	7 (11,5)	-	1 (5,6)	
	Exón 11 c-Kit	35 (57,4)	8 (80,0)	10 (55,6)	
	Exón 17 c-Kit	3 (4,9)	-	-	
	Exón 12 PDGFRα	2 (3,3)	-	2 (11,1)	
	Exón 18 PDGFRα D842V	4 (6,6)	-	1 (5,6)	
	Doble WT	10 (16,4)	2 (20,0)	4 (22,2)	

Variables relacionadas con el pronóstico	Agrupación según tumor índice			p-valor
	GNA n (%)	GA1 n (%)	GA2 n (%)	
Escala de Riesgo. Miettinen (AFIP)				0,000
Muy bajo riesgo	14 (19,4)	1 (8,3)	12 (60)	
Bajo riesgo	18 (25)	1 (8,3)	2 (10)	
Moderado riesgo	6 (8,3)	4 (33,3)	5 (25)	
Alto riesgo	34 (47,2)	6 (50)	1 (5)	
Escala de Riesgo. Fletcher (NIH)				0,005
Muy bajo riesgo	10 (13,9)	1 (8,3)	9 (45)	
Bajo riesgo	13 (18,1)	1 (8,3)	4 (20)	
Moderado riesgo	11 (15,3)	2 (16,7)	4 (20)	
Alto riesgo	38 (52,8)	8 (66,7)	3 (15)	
Recaída o recidiva del GIST				0,040
No	47 (67,1)	8 (66,7)	18 (90)	
Sí	23 (32,9)	4 (33,3)	2 (10)	
Localización tumoral recaída GIST				0,341
No recaída	45 (64,3)	8 (66,7)	18 (90)	
Hígado	9 (12,9)	2 (16,7)	1 (5)	
Peritoneo	1 (1,4)	-	-	
Hígado y peritoneo	10 (14,3)	1 (8,3)	-	
Recidiva local	1 (1,4)	-	-	
Pulmón	-	1 (8,3)	-	
Recidiva diseminada u otras localizaciones	4 (5,7)	-	1 (5)	
Desarrollo de metástasis a distancia				0,040
No	47 (67,1)	8 (66,7)	18 (90)	
sí	23 (32,9)	4 (33,3)	2 (10)	
Supervivencia Libre de Recaída (meses) media (d.t.)	39,3 (45,5)	70,6 (66,5)	37,8 (43,7)	0,105
Supervivencia Global (meses) media (d.t.)	62,1 (52,5)a b	96,7 (57,7)a	38,4 (43,9)b	0,01
Etiología del <i>exitus</i>				0,000
No <i>exitus</i>	50 (71,4)	9 (75)	11 (55)	
GIST	16 (22,9)	1 (8,3)	-	
neoplasia asociada	-	1 (8,3)	7 (35)	
otras causas	4 (5,7)	1 (8,3)	2 (10)	
Localización de la neoplasia asociada				0,000
GNA	721 (100)	-	-	
Neoplasia urotelial (riñón-vejiga-próstata)	-	5 (41,7)	2 (10)	
Mama	-	1 (8,3)	2 (10)	
ADC Tracto digestivo	-	1 (8,3)	8 (40)	
Hígado-Páncreas	-	-	4 (20)	
Sistema hematopoyético	-	3 (25)	-	
ORL	-	-	2 (10)	
Pulmón	-	1 (8,3)	1 (5)	
Otras localizaciones	-	1 (8,3)	1 (5)	
Estadío de la neoplasia asociada				0,386
I	-	5 (55,6)	4 (20)	
II	-	3 (33,3)	7 (35)	
III	-	-	4 (20)	
IV	-	1 (11,1)	5 (25)	

Tabla 35. Resultados completos de todas las variables analizadas, comparando los GIST no asociados (GNA) frente a casos con GIST como tumor índice (GA1) y casos con neoplasia asociada como tumor índice (GA2). ADC, adenocarcinoma. ORL, otorrinolaringología. Se señalan con * y sombreado gris, los valores con significación estadística.

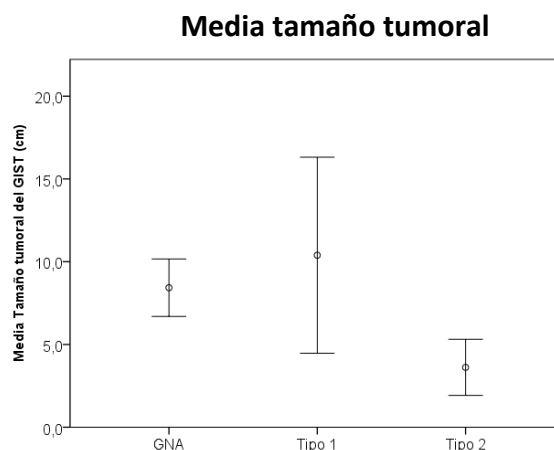
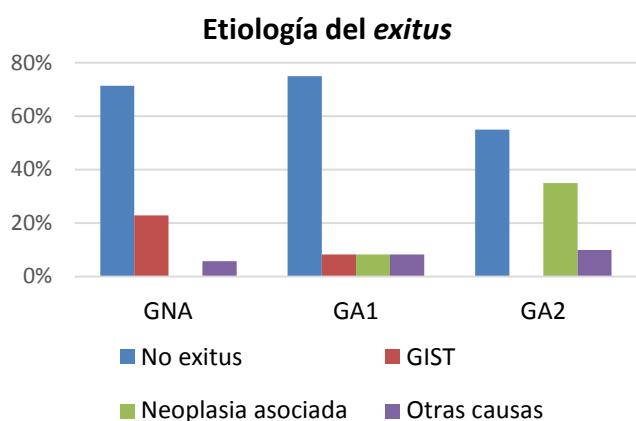
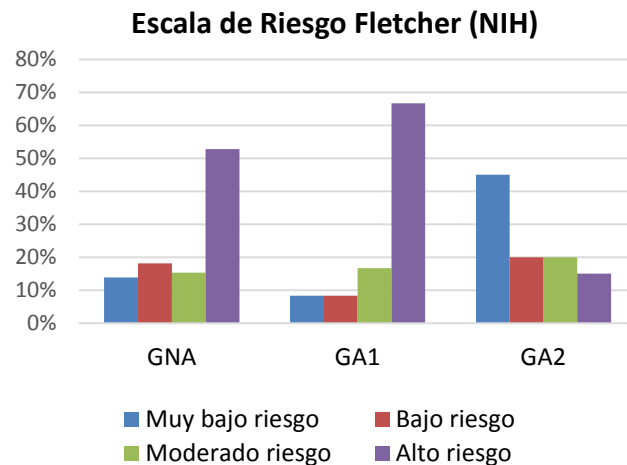
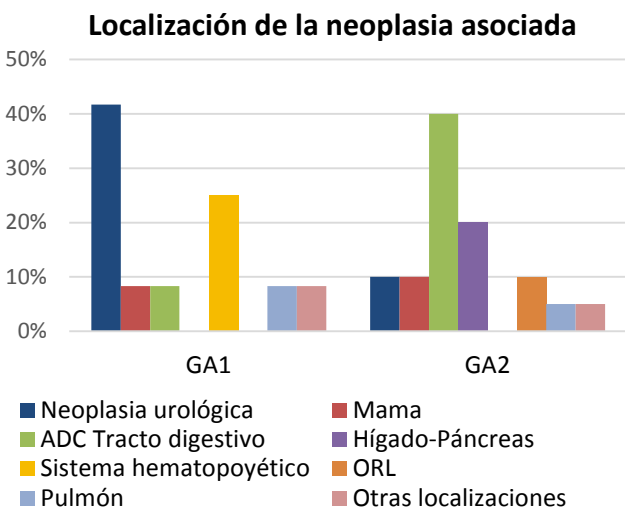
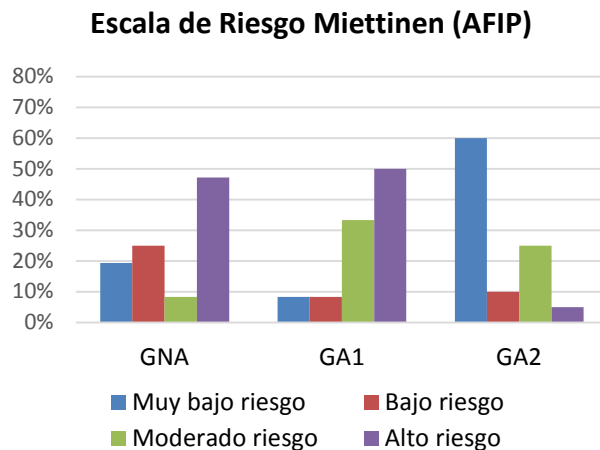
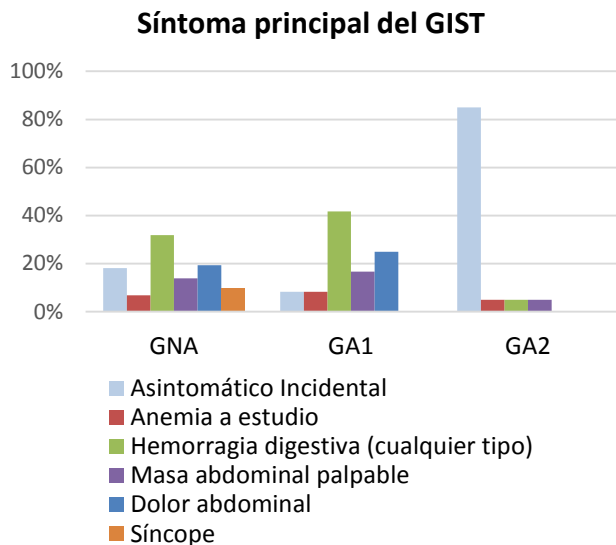


Figura 32. Representación gráfica de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), al agrupar los casos según cual fuera el tumor índice. GNA, GIST no asociado a otras neoplasias. GA1, GIST asociado a otra neoplasia siendo el GIST el tumor índice. GA2, GIST asociado a otra neoplasia siendo ésta el tumor índice. ORL, otorrinolaringología. ADC, adenocarcinoma.

4.3.4 Grupos de la clasificación propuesta

Por último, describimos los datos de las variables comparadas en función de los grupos creados con la clasificación propuesta en la presente tesis, que combina la relación temporal del GIST con la neoplasia asociada y el tipo de tumor índice. Así pues, se establecen 4 grupos: GA1s (el GIST es el tumor índice y se diagnostica otra neoplasia sincrónica), GA1m (GIST tumor índice y más tarde, aparece la neoplasia asociada), GA2s (neoplasia asociada como tumor índice y el GIST sincrónico) y GA2m (el GIST aparece en segundo lugar). Los resultados completos de esta comparativa se muestran en la tabla 36 y las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas, se muestran de forma gráfica en la figura 33. El grupo de GA1s, al contener un solo caso aislado, no se ha incluido en el análisis estadístico para evitar errores, pero sí se describe, puesto que tiene relevancia clínica y contendría más casos con una muestra mayor. Se trató de un GIST del tabique rectovaginal de 4cm y con 20 mitosis por 50CGA, que debutó como masa vaginal y metrorragia.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo en la sintomatología, el tamaño tumoral, la localización del GIST y de la neoplasia asociada, el riesgo pronóstico, etiología del *exitus* y supervivencia global y libre de recaída.

El 92.3% de los GA2s fueron hallazgos incidentales en pacientes asintomáticos, porcentaje más alto pero similar al 71% en los GA2m, lo que contrasta con el escaso 9.1% de casos asintomáticos del grupo GA1m o el 18% en los GNA ($p<0.001$). En cuanto al tamaño medio de los GIST, el grupo con tumores de mayor tamaño fue el GA1m, con una media de 11cm (± 9.5 cm), seguido de los GNA, con 8.4cm (± 7.4 cm) y de los GA2m con 6.6cm (± 4.3 cm), lejos se sitúan los GA2s, con una media de 2cm (± 1.9 cm) ($p=0.011$).

La localización del GIST fue preferentemente gástrica en todos los grupos, pero este porcentaje fue menor en los GA1m (36.4%) frente a los GA2s (61.5%) y GA2m (71.4%) ($p=0.038$). La distribución de las neoplasias asociadas también mostró diferencias significativas ($p<0.001$), resaltando lo siguiente: todas las neoplasias del sistema hematopoyético y la inmensa mayoría de las genitourinarias se diagnosticaron en los GA1m. La inmensa mayoría de tumores del aparato digestivo en los GA2s (ningún caso en los GA1m) y todas las neoplasias ORL en los GA2m.

Por todo esto, a pesar de que los GA2s fueron el grupo con mejor pronóstico en cuanto al GIST, tanto con los criterios de Miettinen ($p<0.001$) como de Fletcher ($p=0.022$), tuvieron la menor supervivencia de todos los grupos ($p=0.004$), ya que fallecían por la neoplasia asociada ($p<0.001$).

Variables epidemiológicas y clínicas	Grupos a comparar					p-valor
	GNA n (%)	GA1s	GA1m n (%)	GA2s n (%)	GA2m n (%)	
Edad al diagnóstico de GIST (años) media (d.t.)	59,4 (15,7)	65	59,3 (14,3)	68,8 (11,3)	62,1 (15,6)	0,228
Edad agrupada						0,775
<=20años	1 (1,4)		-	-	-	
21-30años	3 (4,2)		-	-	-	
31-40años	4 (5,6)		2 (18,2)	-	-	
41-50años	8 (11,1)		1 (9,1)	1 (7,7)	2 (28,6)	
51-60años	21 (29,2)		2 (18,2)	2 (15,4)	1 (14,3)	
61-70años	16 (22,2)	+	3 (27,3)	5 (38,5)		
71-80años	14 (19,4)		3 (27,3)	3 (23,1)	4 (57,1)	
>80años	5 (6,9)		-	2 (15,4)	-	
Sexo						0,315
Varón	40 (55,6)		9 (81,8)	9 (69,2)	4 (57,1)	
Mujer	32 (44,4)	+	2 (18,2)	4 (30,8)	3 (42,9)	
Síntoma principal del GIST						0,000
Asintomático. Incidental	13 (18,1)		1 (9,1)	12 (92,3)	5 (71,4)	
Anemia a estudio	5 (6,9)		1 (9,1)	-	1 (14,3)	
Hemorragia digestiva de cualquier tipo	23 (31,9)		5 (45,5)	1 (7,7)	-	
Masa abdominal palpable	10 (13,9)	+	1 (9,1)	-	1 (14,3)	
Dolor abdominal	14 (19,4)		3 (27,3)	-	-	
Síncope	7 (9,7)		-	-	-	
Tipo de presentación clínica						0,255
No urgente	40 (55,6)	+	8 (72,7)	10 (76,9)	6 (85,7)	
Urgente	32 (44,4)		3 (27,3)	3 (23,1)	1 (14,3)	
Tumor palpable						0,010
No palpable	39 (54,2)		7 (63,6)	13 (100)	6 (85,7)	
Sí palpable	33 (45,8)	+	4 (36,4)	-	1 (14,3)	
Escenario de presentación (Cananzi)						0,050
GIST localizado	25 (34,7)		4 (36,4)	7 (53,8)	4 (57,1)	
GIST localmente avanzado	35 (48,6)	+	3 (27,3)	6 (46,2)	3 (42,9)	
GIST metastásico resecable	4 (5,6)		4 (36,4)	-	-	
GIST irresecable	8 (11,1)		-	-	-	

Variables relacionadas con el tratamiento	Grupos a comparar					p-valor
	GNA n (%)	GA1s	GA1m n (%)	GA2s n (%)	GA2m n (%)	
Neoadyuvancia						ns
No	65 (90,3)		11 (100)	13 (100)	72 (100)	
Sí	7 (9,7)	+	-	-	-	
Adyuvancia						0,059
No	41 (56,9)		5 (45,5)	12 (92,3)	3 (42,9)	
Sí	31 (43,1)	+	6 (54,5)	1 (7,7)	4 (57,1)	
Tipo de abordaje quirúrgico						ns
Cirugía Abierta	59 (89,4)	+	11 (100)	11 (84,6)	6 (85,7)	
Laparoscopia	7 (10,6)		-	2 (15,4)	1 (14,3)	
Técnica quirúrgica realizada						0,101
Resección en cuña	19 (28,8)		4 (36,4)	6 (46,2)	5 (71,4)	
Gastrectomía total o subtotal más anastomosis	11 (16,7)		1 (9,1)	2 (15,4)	-	
Resección intestino delgado más anastomosis"	20 (30,3)		6 (54,5)	2 (15,4)	2 (28,6)	
Resección de colon más anastomosis	1 (1,5)		-	2 (15,4)	-	
Resección de recto	5 (7,6)		-	-	-	
Resección multivisceral	10 (15,2)	+	-	1 (7,7)	-	
Estancia hospitalaria (días) media (d.t.)	15,7 (19,3)	11	17,3 (9,6)	16,5 (12,3)	18,7 (28,3)	0,975
Variables histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas	Grupos a comparar					p-valor
	GNA n (%)	GA1s	GA1m n (%)	GA2s n (%)	GA2m n (%)	
Localización						0,038
Esófago	1 (1,4)		1 (9,1)	-	-	
Estómago	32 (44,4)		4 (36,4)	8 (61,5)	5 (71,4)	
Duodeno	5 (6,9)		-	1 (7,7)	-	
Intestino delgado	18 (25)		3 (27,3)	3 (23,1)	2 (28,6)	
Colon			-	1 (7,7)	-	
Recto	5 (6,9)		-	-	-	
Metastásico	7 (9,7)		3 (27,3)	-	-	
Otros	4 (5,6)	+	-	-	-	
Tamaño tumoral del GIST (cm) media (d.t.)	8,4 (7,4)	4	11 (9,5)	2 (1,9)	6,6 (4,3)	0,011
Índice mitótico media (d.t.)	8,2 (11)	20	4,5 (3,7)	1,3 (2,7)	6,7 (8,6)	0,099
Índice mitótico agrupado						0,104
<=5mitosis	43 (59,7)		6 (54,5)	12 (92,3)	5 (71,4)	
6-10mitosis	12 (16,7)		4 (36,4)	1 (7,7)	1 (14,3)	
>10mitosis	17 (23,6)	+	1 (9,1)	-	1 (14,3)	
Patrón histológico						0,091
Epitelioide	8 (11,4)		-	-	-	
Fusiforme	49 (70)		7 (63,6)	13 (100)	5 (71,4)	
Mixto	13 (18,6)	+	4 (36,4)	-	2 (28,6)	
Necrosis tumoral						0,177
No	46 (64,8)		7 (63,6)	12 (92,3)	4 (57,1)	
Sí	25 (35,2)	+	4 (36,4)	1 (7,7)	3 (42,9)	

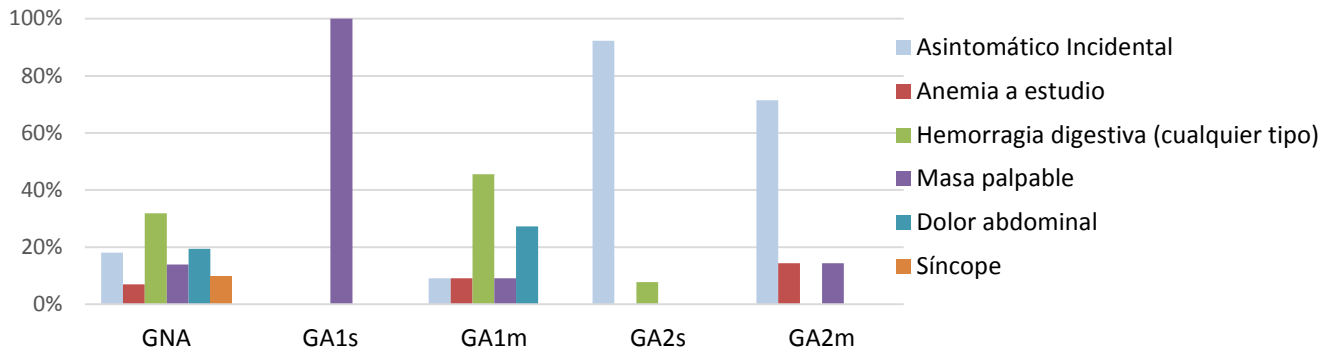
Ulceración mucosa intestinal							0,301
	No	41 (58,6)		7 (63,6)	11 (84,6)	4 (57,1)	
	Sí	29 (41,4)	+	4 (36,4)	2 (15,4)	3 (42,9)	
Márgenes quirúrgicos							0,293
	R0	43 (64,2)	+	7 (63,6)	12 (92,3)	7 (100)	
	R1	13 (19,4)		1 (9,1)	1 (7,7)	-	
	R2	11 (16,4)		3 (27,3)	-	-	
Inmunohistoquímica CD117							0,924
	Negativo	2 (2,8)		-	-	-	
	Positivo	70 (97,2)	+	11 (100)	13 (100)	7 (100)	
Inmunohistoquímica DOG1							.
	Negativo			-	-	-	
	Positivo	46 (100)	+	2 (100)	9 (100)	3 (100)	
Inmunohistoquímica CD34							0,215
	Negativo	14 (23,3)		4 (50)	-	1 (16,7)	
	Positivo	46 (76,7)	+	4 (50)	7 (100)	5 (83,3)	
Porcentaje de reactividad frente a Ki-67							0,602
media (d.t.)		11,3 (19,3)	70	6,4 (6,7)	4 (3,8)	6,6 (4,7)	
Análisis mutacional							0,879
	Exón 9 c-Kit	7 (11,5)		-	1 (8,3)	4 (66,7)	
	Exón 11 c-Kit	35 (57,4)	+	7 (77,8)	6 (50,0)	-	
	Exón 12 PDGFR α	3 (4,9)		-	-	1 (16,7)	
	Exón 18 PDGFR α	2 (3,3)		-	1 (8,3)	1 (16,7)	
	Exón 18 PDGFR α D842V	4 (6,6)		-	-	-	
	Doble WT	10 (16,4)		2 (22,2)	4 (33,3)	-	
Variables relacionadas con el pronóstico	Grupos a comparar					p-valor	
	GNA n (%)	GA1s	GA1m n (%)	GA2s n (%)	GA2m n (%)		
Escala de Riesgo. Miettinen (AFIP)						0,000	
	Muy bajo riesgo	14 (19,4)		1 (9,1)	11 (84,6)	1 (14,3)	
	Bajo riesgo	18 (25)		1 (9,1)	-	2 (28,6)	
	Moderado riesgo	6 (8,3)		4 (36,4)	2 (15,4)	3 (42,9)	
	Alto riesgo	34 (47,2)	+	5 (45,5)	-	1 (14,3)	
Escala de Riesgo. Fletcher (NIH)							0,022
	Muy bajo riesgo	10 (13,9)		1 (9,1)	8 (61,5)	1 (14,3)	
	Bajo riesgo	13 (18,1)		1 (9,1)	3 (23,1)	1 (14,3)	
	Moderado riesgo	11 (15,3)		2 (18,2)	2 (15,4)	2 (28,6)	
	Alto riesgo	38 (52,8)	+	7 (63,6)	-	3 (42,9)	
Recaída o recidiva del GIST							0,16
	No	47 (67,1)	+	7 (63,6)	13 (100)	5 (71,4)	
	Sí	23 (32,9)		4 (36,4)	-	2 (28,6)	
Localización tumoral recaída GIST							0,741
	No recaída	45 (64,3)	+	7 (63,6)	13 (100)	5 (71,4)	
	Hígado	9 (12,9)		2 (18,2)	-	1 (14,3)	
	Peritoneo	1 (1,4)		-	-	-	
	Hígado y peritoneo	10 (14,3)		1 (9,1)	-	-	
	Recidiva local	1 (1,4)		-	-	-	

	Pulmón	-		1 (9,1)	-	-	
	Recidiva diseminada u otras localizaciones	4 (5,7)		-	-	1 (14,3)	
	Desarrollo de metástasis a distancia	-		-	-	-	0,16
	No	47 (67,1)	+	7 (63,6)	13 (100)	5 (71,4)	
	sí	23 (32,9)		4 (36,4)	-	2 (28,6)	
	Supervivencia Libre de Recaída (meses) media(d.t.)	39,3 (45,5)	12	75,9 (67)	26,6 (35,8)	58,7 (51,9)	0,046
	Supervivencia Global (meses) media (d.t)	62,1 (52,5)	12	104,4 (53,6)	26,6 (35,8)	60,3 (51,6)	0,004
	Etiología del <i>exitus</i>						0,000
	No <i>exitus</i>	50 (71,4)	+	8 (72,7)	5 (38,5)	6 (85,7)	
	GIST	16 (22,9)		1 (9,1)	-	-	
	neoplasia asociada	-		1 (9,1)	7 (53,8)	-	
	otras causas	4a (5,7)		1 (9,1)	1 (7,7)	1 (14,3)	
	Localización de la neoplasia asociada						0,000
	GNA	72 (100)		-	-	-	
	Neoplasia urotelial (riñón-vejiga-próstata)	-		5 (45,5)	1 (7,7)	1 (14,3)	
	Mama	-		1 (9,1)	-	2 (28,6)	
	ADC Tracto digestivo	-	+	-	7 (53,8)	1 (14,3)	
	Hígado-Páncreas	-		-	4 (30,8)	-	
	Sistema hematopoyético	-		3 (27,3)	-	-	
	ORL	-		-	-	2 (28,6)	
	Pulmón	-		1 (9,1)	1 (7,7)	-	
	Otras localizaciones	-		1 (9,1)	-	1 (14,3)	
	Estadío de la neoplasia asociada						0,6
	I	-	+	4 (50)	2 (15,4)	2 (28,6)	
	II	-		3 (37,5)	4 (30,8)	3 (42,9)	
	III	-		-	3 (23,1)	1 (14,3)	
	IV	-		1 (12,5)	4 (30,8)	1 (14,3)	

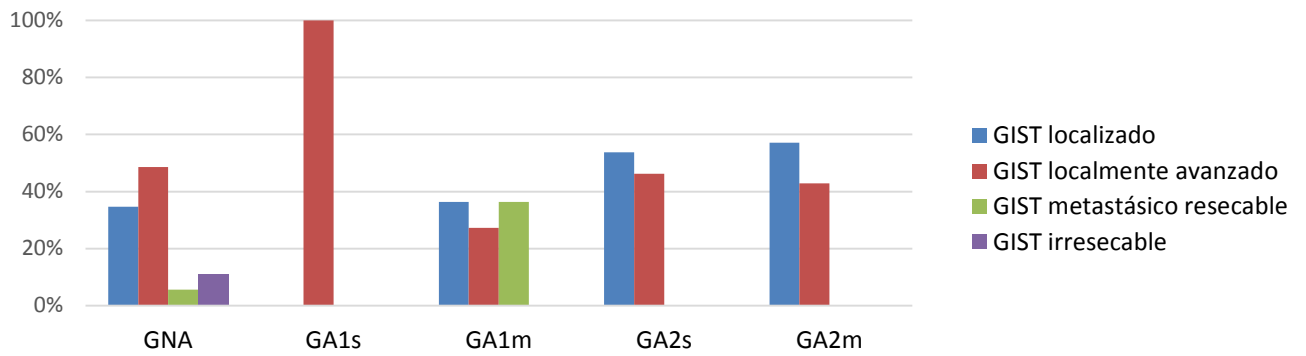
Tabla 36. Resultados completos de todas las variables analizadas, comparando los GIST no asociados (GNA) frente a los grupos de la clasificación propuesta, según Fernández *et al.*¹¹⁹

ADC, adenocarcinoma. ORL, otorrinolaringología. Se señalan con * y sombreado gris, los valores con significación estadística.

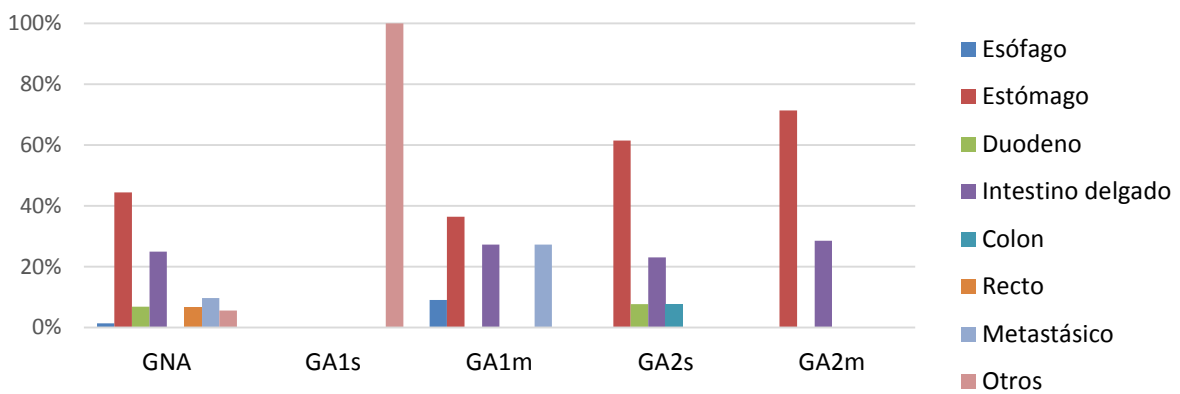
Síntoma principal del GIST



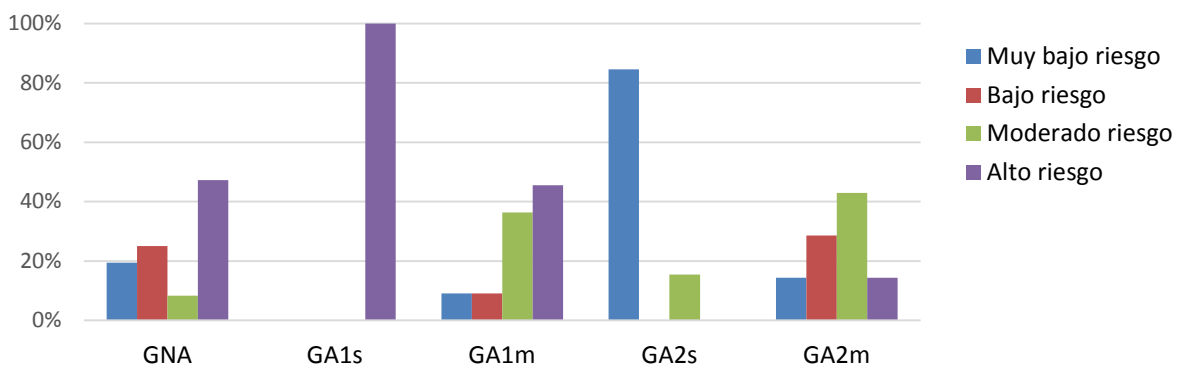
Escenario de presentación (Cananzi)



Localización del GIST



Escala de Riesgo. Miettinen (AFIP)



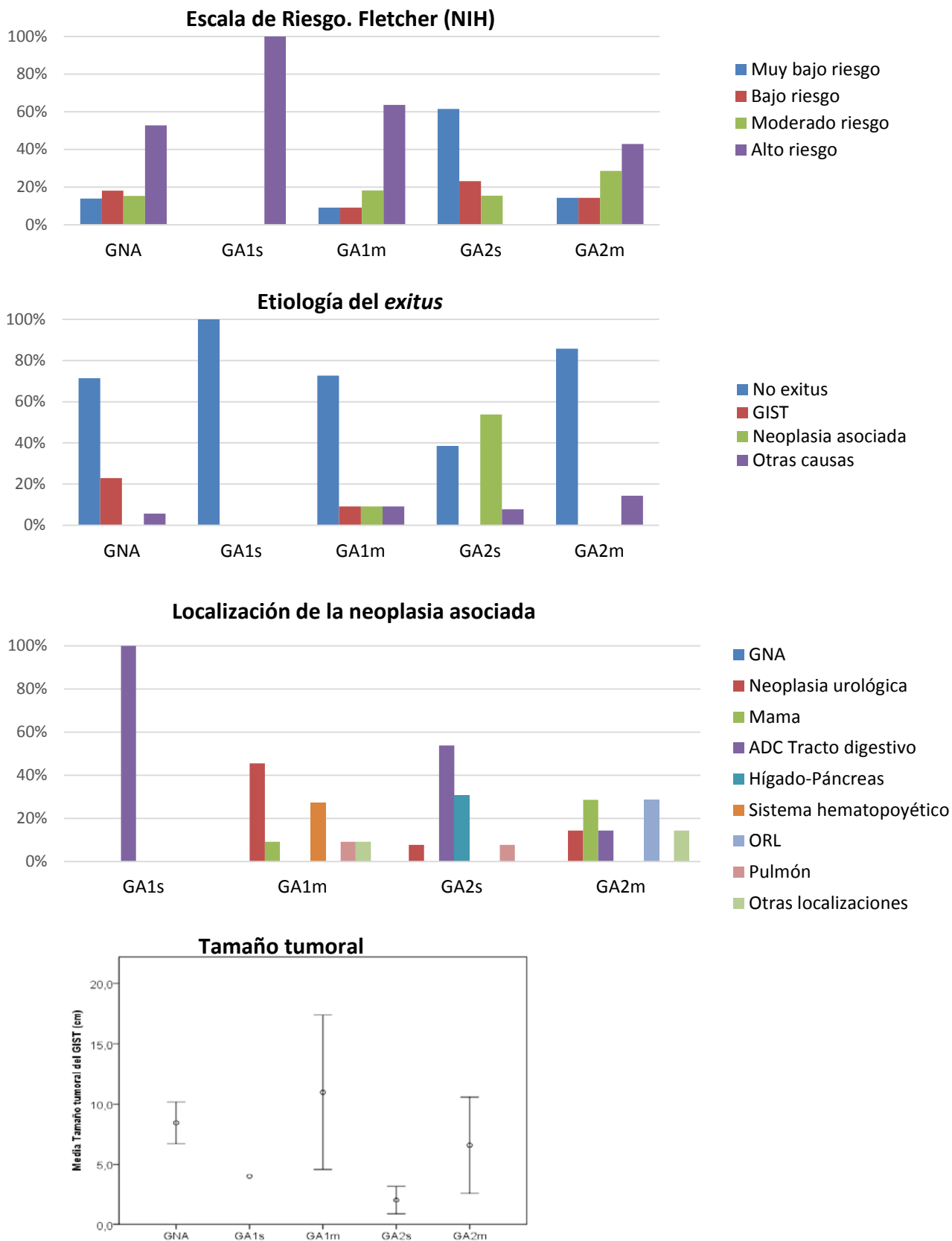


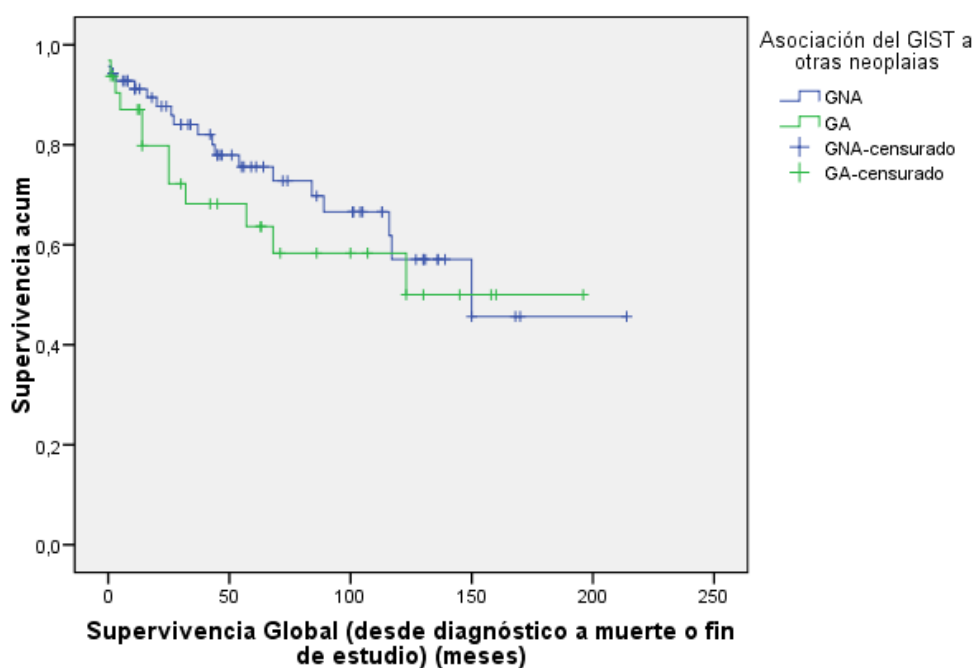
Figura 33. Representación gráfica de las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), al agrupar los casos según la clasificación propuesta por Fernández *et al.*¹¹⁹ ORL, otorrinolaringología. ADC, adenocarcinoma.

4.3.5 Impacto pronóstico

En este apartado, describimos los resultados obtenidos tras el análisis de supervivencia global (SG), supervivencia libre de recidiva (SLR) y etiología del *exitus*. Para ello, en cada análisis, compararemos los GNA frente a los GA, así como los GNA frente a cada grupo de la clasificación propuesta. Para interpretar de forma más clara los datos, representamos las gráficas de supervivencia obtenidas mediante modelo de Kaplan Meier con fondo gris y las obtenidas mediante modelo multivariante de Regresión de Cox con fondo blanco. Tal y como describimos en el apartado de pacientes y método, el modelo de regresión de Cox está ajustado a otras variables con valor pronóstico.

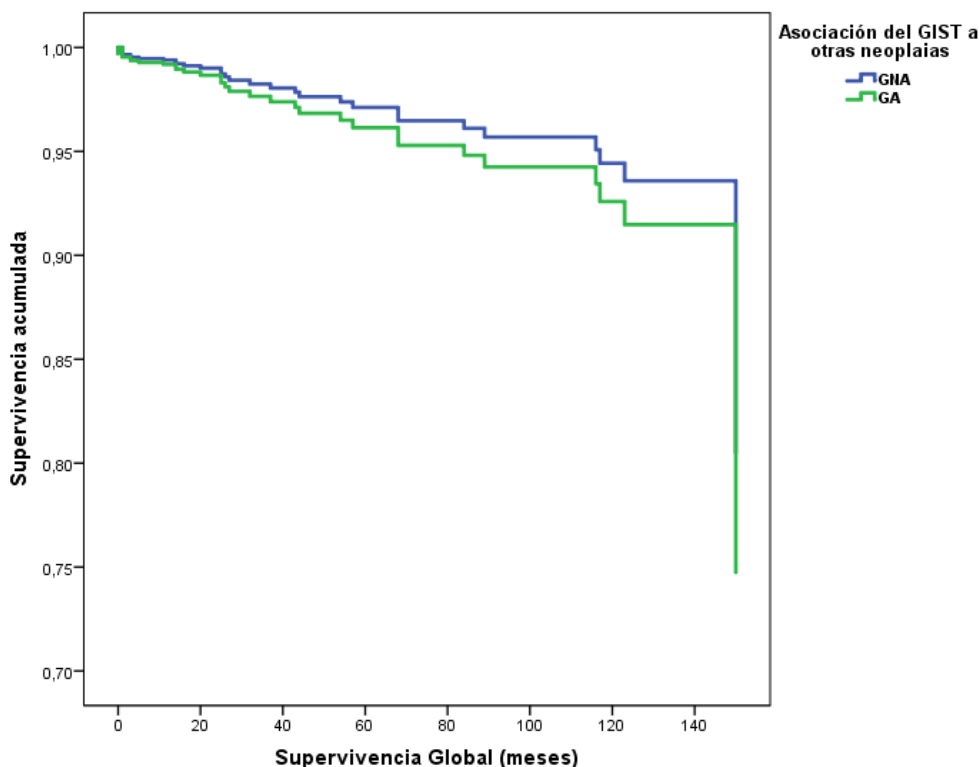
Supervivencia Global

En primer lugar, se analizó la supervivencia global (SG) en los GNA frente a los GA. Tanto en el modelo mediante Kaplan Meier (ver figura 34), como en la regresión de Cox (ver figura 35), los GA mostraron menor supervivencia que los GNA, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,637	1	,425
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,260	1	,262
Tarone-Ware	1,074	1	,300

Figura 34. Modelo de Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia global, comparando los GIST asociados a otros tumores (GA) frente a los GIST no asociados (GNA).



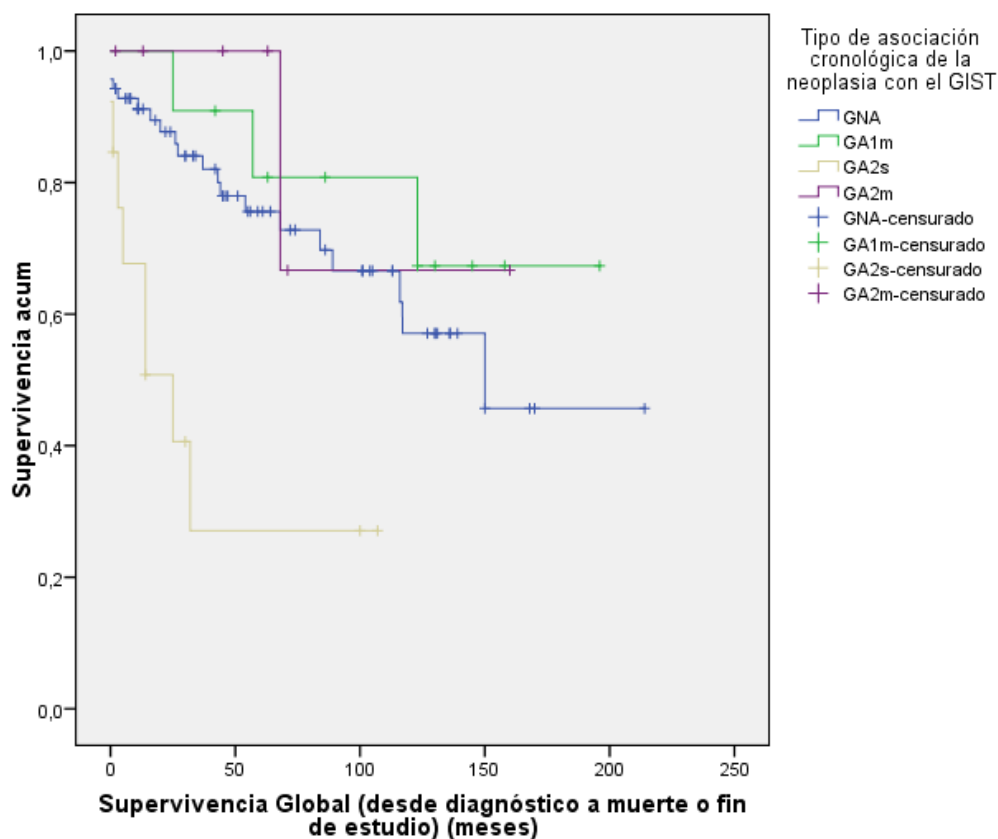
Tipo de asociación	B (SE)	Wald	Hazard Ratio (IC95%)	p-valor
GNA	Ref			
GA	0,30 (0,54)	0,295	1,34 (0,46 - 3,90)	0,587

Figura 35. Modelo multivariante mediante regresión de Cox ajustada por diversas variables con valor pronóstico, para el análisis de la supervivencia global, comparando GIST no asociados (GNA) frente a GIST asociados (GA).

En cambio, al aplicar estos mismos análisis a los diferentes grupos de la clasificación propuesta, sí se observaron diferencias significativas sobre la SG, tanto al aplicar Kaplan Meier (ver figura 36), como mediante regresión de Cox (figura 37). De tal forma que tener un GA2s aumenta la probabilidad de muerte con respecto a los pacientes con GNA hasta 6,18 veces (IC 95% 1,46 - 26,10). Además, se puede apreciar que cada grupo (GA1m, GA2m y GNA) muestra una gráfica diferente, por lo que, a pesar de que sólo los GA2s mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de grupos, queda claro que no todos los GA tienen la misma supervivencia. La SG acumulada a 1, 3, 5 y 10 años para cada grupo, se muestra en la tabla 37.

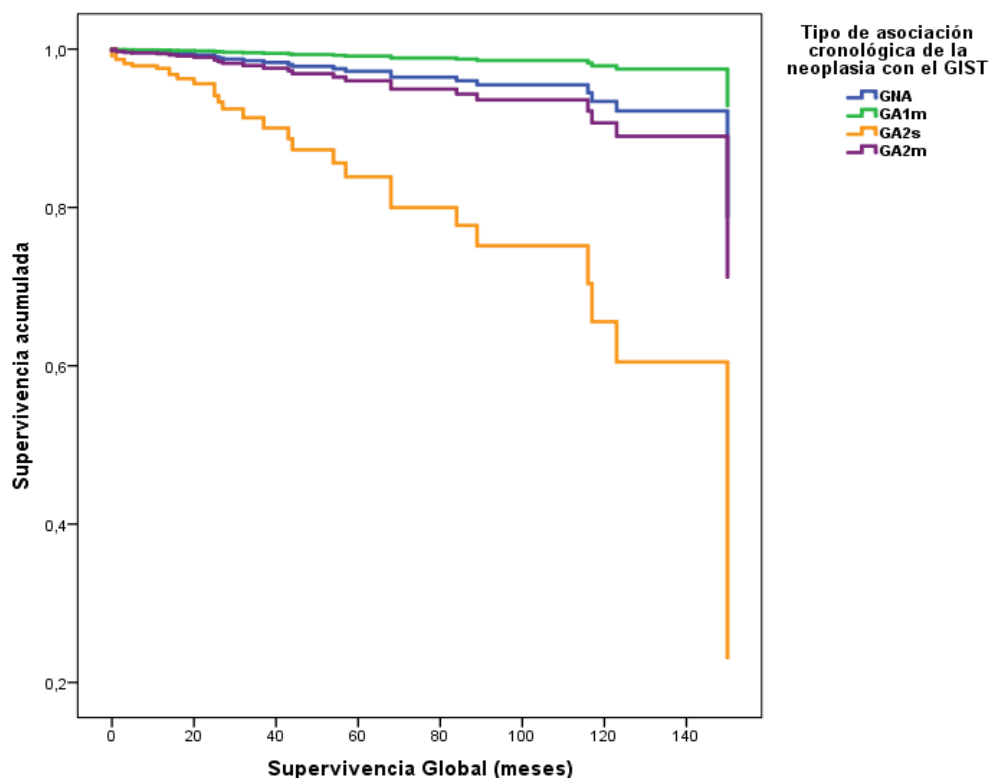
Supervivencia global acumulada	GNA	GA			
		Total GA	GA2m	GA2s	GA1m
1 años	91,2%	87,1%	100%	67,7%	100%
3 años	84,1%	68,2%	100%	27,1%	90,9%
5 años	75,6%	63,6%	100%	27,1%	80,8%
10 años	57,1%	50,0%	66,7%	27,1%	67,3%

Tabla 37. Supervivencia global a 1, 3 y 5 años, comparando los GIST no asociados (GNA) frente a los GIST asociados a otros tumores (GA) y a los grupos de la clasificación propuesta.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17,239	3	0,001*
Breslow (Generalized Wilcoxon)	18,835	3	0,000
Tarone-Ware	18,631	3	0,000

Figura 36. Modelo de Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia global, comparando los GIST no asociados (GNA), frente a los grupos propuestos en la clasificación de Fernández *et al.*¹¹⁶

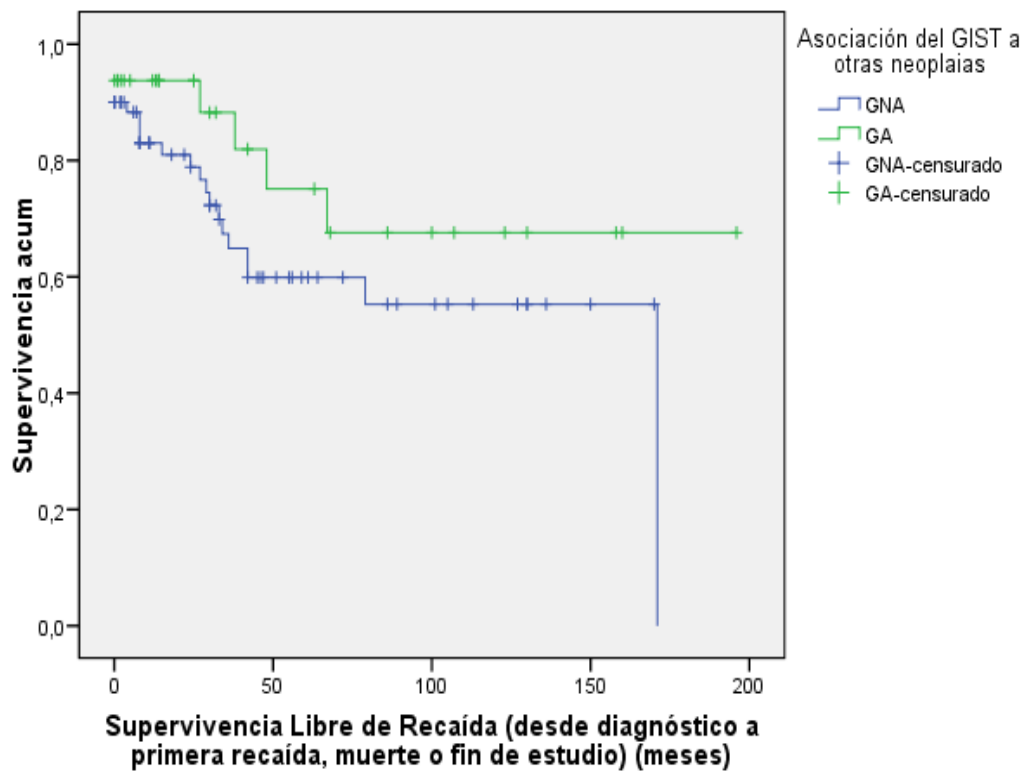


Tipo de asociación	B (SE)	Wald	Hazard Ratio (IC95%)	p-valor
GNA	Ref			
GA1m	-1,16 (0,84)	1,913	0,31 (0,06 – 1,62)	0,167
GA2s	1,82 (0,74)	6,136	6,18 (1,46 – 26,10)	0,013
GA2m	0,36 (1,21)	0,089	1,43 (0,14 – 15,21)	0,765

Figura 37. Gráfica y resultados de la regresión de Cox ajustada por diversas variables con valor pronóstico, para el análisis de la supervivencia global, comparando GIST no asociados (GNA) frente a los grupos de la clasificación propuesta. Se marcan con * y sombreado gris, los valores con significación estadística.

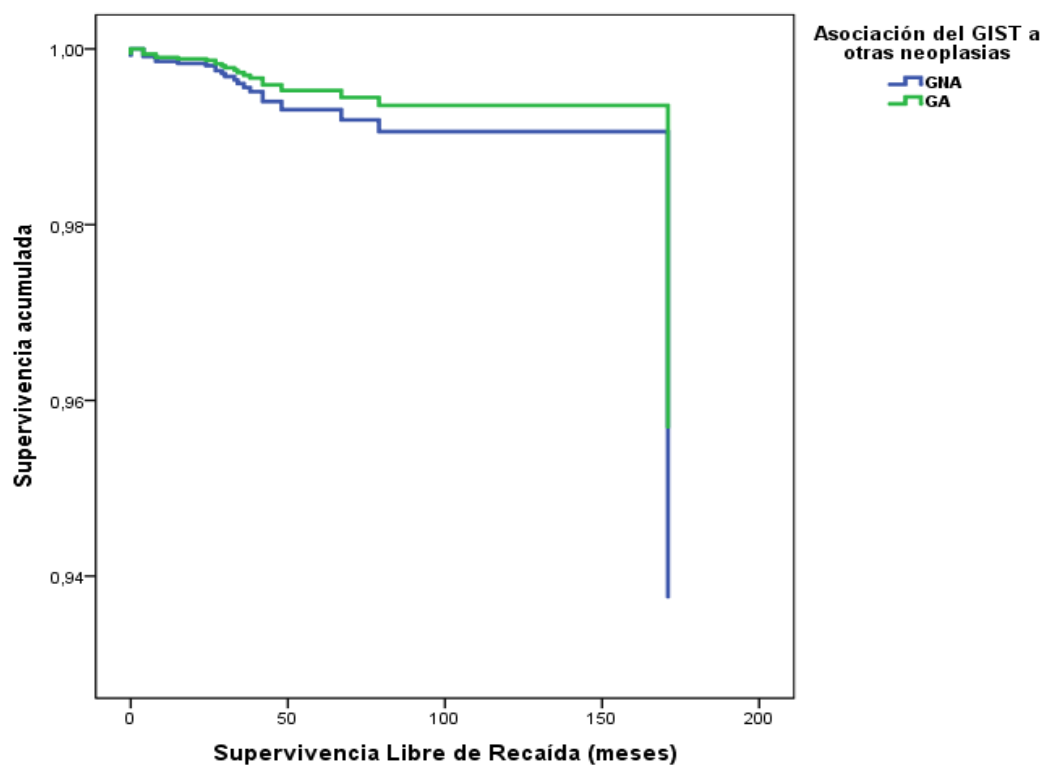
Supervivencia libre de recidiva

Siguiendo la misma metodología que acabamos de ver y que describimos en el apartado de pacientes y método, se analizó la supervivencia libre de recidiva (SLR). Tal y como muestran la figura 38 y figura 39, al comparar los GA frente a los GNA, estos últimos, al ser GIST con características de peor pronóstico, mostraron menor SLR que los GA.



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,637	1	,425
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,260	1	,262
Tarone-Ware	1,074	1	,300

Figura 38. Modelo de Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia libre de recidiva, comparando los GIST asociados a otros tumores (GA) frente a los GIST no asociados (GNA).



Tipo de asociación	B (SE)	Wald	Hazard Ratio IC95%	p-valor
GNA	Ref			
GA	-0,38 (0,57)	0,443	0,68 (0,22 – 2,10)	0,505

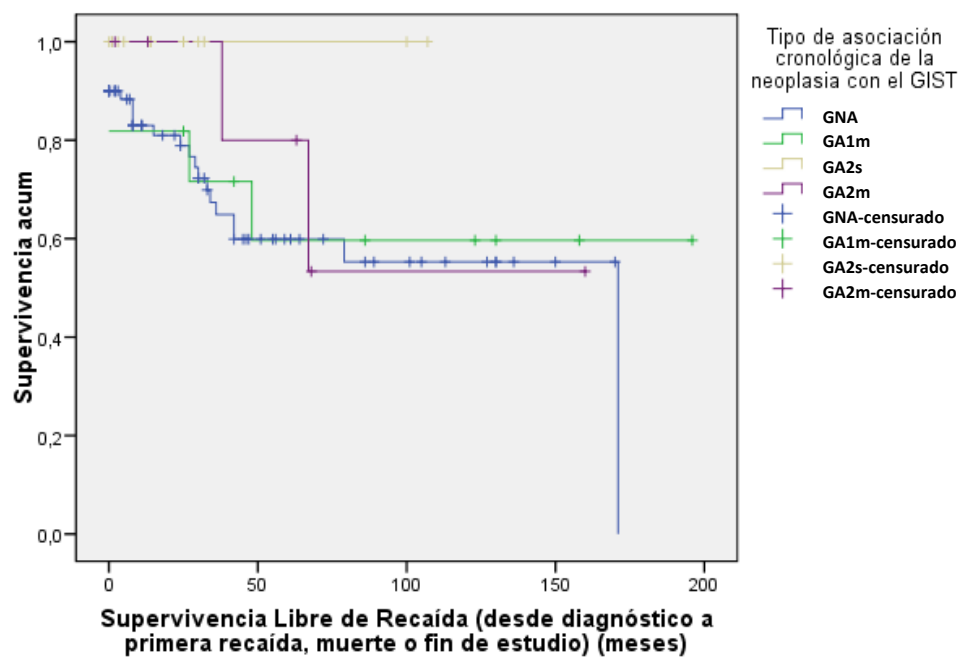
Figura 39. Gráfica y resultados de la regresión de Cox ajustada por diversas variables con valor pronóstico, para el análisis de la supervivencia libre de recaída, comparando GIST no asociados (GNA) frente a GIST asociados (GA).

Pero, tal y como hemos ido describiendo durante toda la tesis, los distintos grupos propuestos tienen características diferentes, por lo que no todos los GA son iguales. Es por esto que, al realizar el análisis con todos los grupos, se evidencian diferencias importantes y, pese a que éstas no son estadísticamente significativas, sí se puede apreciar líneas claramente diferenciadas (ver figura 40 y figura 41).

Además, los GA2s invierten su posición en este análisis de la SLR, respecto a la gráfica de la SG. Es decir, si bien en el análisis de supervivencia global, los GA2s eran los de menor supervivencia, en este análisis resultan ser los de mayor SLR. De hecho, no hubo ninguna recaída del GIST en este grupo. Esto es debido a que son GIST de buen pronóstico pero, como veremos a continuación, estos pacientes fallecen por la neoplasia asociada. En la tabla 38, se muestra la supervivencia libre de recidiva acumulada a 1, 3, 5 y 10 años, en los GNA y en los diferentes grupos, observando importantes diferencias entre ellos.

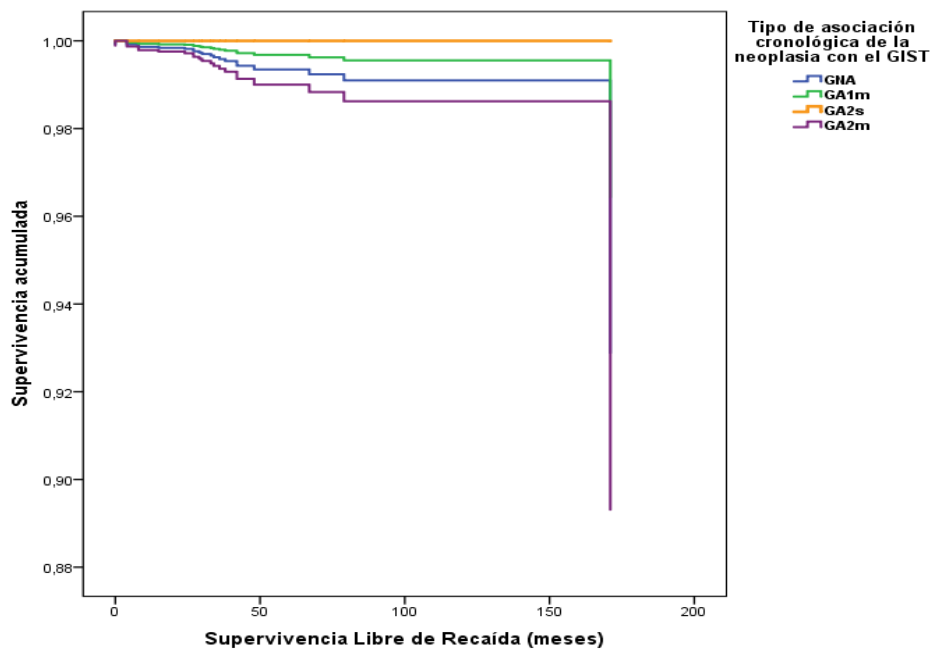
Supervivencia libre de recidiva acumulada	GNA	GA			
		Total GA	GA2m	GA2s	GA1m
1 año	83,0%	93,8%	100%	100%	81,8%
3 años	64,9%	88,2%	80,0%	100%	71,6%
5 años	59,9%	75,1%	80,0%	100%	59,7%
10 años	55,3%	67,6%	53,3%	100%	59,7%

Tabla 38. Supervivencia libre de recidiva a 1, 3 y 5 años, comparando los GIST no asociados (GNA) con los GIST asociados a otros tumores (GA) y respecto a los grupos de la clasificación propuesta



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,610	3	,307
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,947	3	,267
Tarone-Ware	3,749	3	,290

Figura 40. Modelo de Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia libre de recidiva, comparando los GIST no asociados (GNA), frente a los grupos propuestos en la clasificación de Fernández *et al.*¹¹⁶



Tipo de asociación	B (SE)	Wald	Hazard Ratio IC95%	p-valor
GNA	Ref			
GA1m	-0,71 (0,74)	0,912	0,49 (0,11 - 2,11)	0,339
GA2s	-9,05 (2,18)	0,001	0,01 (0,01 - 5,87)	0,971
GA2m	0,43 (0,85)	0,251	1,53 (0,29 - 8,15)	0,617

Figura 41. Gráfica y resultados de la regresión de Cox ajustada por diversas variables con valor pronóstico, para el análisis de la supervivencia libre de recaída, comparando GIST no asociados (GNA) frente a los grupos de la clasificación propuesta.

Etiología del *exitus*. Mortalidad GIST específica.

Finalmente, al analizar la supervivencia contabilizando sólo los casos de *exitus* debidos al GIST, vemos en la tabla 39 que los pacientes del grupo GNA fallecen por esta causa con mucha mayor frecuencia que los GA. La causa más frecuente de *exitus* en los GNA es debida al GIST en un 80%. En cambio, en los GA, la causa más frecuente es, con un 66,7%, la neoplasia asociada. Es más, en los GA en conjunto, sólo existe 1 *exitus* debido al GIST, que pertenecía al grupo GA1m. Los GA2s representan el 25% de todos los *exitus* y fallecen en un 87,5% por el GIST.

	GNA n (%)	GA n (%)	GA1s	GA1m n (%)	GA2s n (%)	GA2m n (%)	p-valor
Etiología del <i>exitus</i>							0,000
No <i>exitus</i>	50 (71,4) ^a	20	1 (100) ^a	8 (72,7) ^a	5 (38,5) ^a	6 (85,7) ^a	
Total <i>Exitus</i>	20 (62,5) ^c	12 (37,5) ^c	0	3 (9,3) ^c	8 (25) ^c	1 (3,1) ^c	
<i>Exitus</i> por el GIST	16 (22,9) ^a (80%) ^b	1 (3,1) ^a (8,3) ^b	-	1 (9,1) ^a (33,3) ^b	-	-	
<i>Exitus</i> por la Neoplasia asociada	-	8 (25) ^a (66,7) ^b	-	1 (9,1) ^a (33,3) ^b	7 (53,8) ^a (87,5) ^b	-	
<i>Exitus</i> por Otras causas	4 (5,7) ^a (20%) ^b	3 (9,3) ^a (25) ^b	-	1 (9,1) ^a (33,3) ^b	1 (7,7) ^a (12,5) ^b	1 (14,3) ^a (100) ^b	

Tabla 39. Tabla resumen de la etiología del *exitus* en los diferentes grupos comparados.

^a, porcentaje respecto al total de su grupo. ^b, porcentaje respecto a los *exitus* de su grupo. ^c, porcentaje respecto del total de *exitus* de la serie. Dos pacientes no completaron el seguimiento por no poder contactar con ellos, por lo que no se incluyen en este análisis.

4.3.6 Factores relacionados con el desarrollo de otras neoplasias.

Para estudiar el efecto que las variables analizadas pueden tener sobre la aparición de neoplasias asociadas, se realizó un modelo de regresión logística cuyo resultado se muestra en la tabla 40. De esta forma se intentan buscar factores de riesgo para posibles eventos, en este caso, el desarrollo de otras neoplasias.

Tras este análisis, la edad mostró un efecto directo y significativo ($\beta = 0,05$; OR = 1,06; $p = 0,022$) de forma que a mayor edad mayor es la probabilidad de tener un GA. Por otra parte, el uso de imatinib también mostró un efecto significativo y directo ($\beta = 2,15$; OR = 8,62, $p = 0,021$), mostrando un posible aumento de la probabilidad de presentar un GA. El resto de variables no mostraron un efecto significativo en el curso de un GA.

Variables	B(ET)	Wald	OR (IC 95%)	p-valor
Género (Hombre)	0,81 (0,61)	1,766	2,24 (0,68 - 7,37)	0,184
Edad	0,05 (0,02)	5,239	1,06 (1,01 - 1,11)	0,022
Localización				
Metastásico	Ref			
Esófago/Colon/Recto/Otros	0,26 (1,28)	0,041	1,30 (0,11 - 15,89)	0,839
Estómago	-0,93 (1,22)	0,582	0,39 (0,04 - 4,32)	0,445
Duodeno/Intestino delgado	-0,79 (1,10)	0,523	0,45 (0,05 - 3,89)	0,47
Mutación				
Doble WT	Ref			
C-kit	-0,32 (0,73)	0,194	0,73 (0,18 - 3,02)	0,66
PDGFR α	0,02 (1,16)	0,001	1,02 (0,11 - 9,88)	0,989
Escala de riesgo. Criterios del NIH				
Alto riesgo	Ref.			
Muy bajo riesgo	-1,67 (0,96)	3,039	0,19 (0,03 - 1,23)	0,081
Bajo riesgo	-1,06 (1,03)	1,07	0,35 (0,05 - 2,59)	0,301
Moderado riesgo	-1,60 (1,47)	1,182	0,20 (0,01 - 3,62)	0,277
Tamaño	-0,04 (0,06)	0,356	0,97 (0,86 - 1,08)	0,551
Mitosis	-0,06 (0,05)	1,822	0,94 (0,86 - 1,03)	0,177
Tratamiento preoperatorio con ITK (Sí)	-2,00 (1,46)	1,889	0,14 (0,01 - 2,35)	0,169
Imatinib (Sí)	2,15 (0,94)	5,294	8,62 (1,38 - 53,96)	0,021
<i>Constante</i>	-2,64 (1,98)	1,773	0,07 (0,00 - 0,00)	0,183

Tabla 40. Tabla resumen del análisis multivariante mediante regresión logística para establecer posibles factores de riesgo para desarrollar GIST asociados a otras neoplasias. ITK: inhibidores de la tirosina quinasa. ET: error típico. OR: Odds ratio. IC: intervalo confianza. Modelo: $\chi^2(14) = 24,73$, $p < 0,037$. R^2 Nagelkerke = 0,319.

V. DISCUSIÓN

Los GIST son los sarcomas más frecuentes del tracto digestivo y suponen el 20% de todos los sarcomas de tejidos blandos. A pesar de esto, solo representan el 1 ó 2% de todos los tumores digestivos, ya que son tumores con una incidencia relativamente baja, entre 0.5 y 2 casos por 100.000 habitantes-año según las series.^{2,24,43,214} Durante varias décadas han existido grandes dificultades a la hora de establecer la etiología histológica, los criterios diagnósticos concretos y el potencial maligno de los GIST, por lo que se incluían en un grupo heterogéneo de neoplasias con características similares pero difíciles de catalogar y diferenciar entre sí. No fue sino hasta hace poco más de 20 años, a finales de los años 90, cuando se pudo establecer una etiología histológica clara al afirmar que los GIST derivaban de las células intersticiales de Cajal y se identificó el primer marcador inmunohistoquímico con alta especificidad para este tipo de tumor, denominado CD117. Esto permitió diferenciar los GIST de otras neoplasias del heterogéneo grupo en el que estaban incluidos y establecer unos criterios consensuados para su diagnóstico de certeza.

Nuestra serie abarca un periodo de seguimiento de 18 años (1999-2016), habiendo recopilado datos de un total de 104 pacientes con GIST tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Esto conlleva pros y contras respecto del estudio efectuado en esta serie. A favor estarían el amplio periodo de seguimiento y el carácter mono-institucional, que facilita la recogida de datos, la inclusión de todos los pacientes y mejora el seguimiento de los mismos. Además, al ser un hospital de tercer nivel, proporciona una muestra de pacientes variada, heterogénea y completa, con todos los estadios y localizaciones tumorales posibles, evitando casos seleccionados o pérdida de casos complejos. Este hecho es fundamental porque la muestra de casos obtenida, tanto de los GIST asociados a otras neoplasias como de los no asociados, se asemejará mucho a la realidad de la población de la cual procede. Es decir, al ser un hospital con todas las especialidades existentes y que realiza todas las técnicas y tratamientos posibles, evita que se deriven o se pierdan pacientes. Por ejemplo, sería difícil diagnosticar un GIST incidental durante una extracción hepática o en una necropsia, si el hospital no tuviera programa de trasplantes o servicio de anatomía patológica con realización de autopsias. Por el contrario, los puntos débiles de nuestro estudio son básicamente su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño muestral.

El HCUVA pertenece al Área I (Murcia Oeste) de la Región de Murcia. Presta asistencia sanitaria a las poblaciones de Alcantarilla, Sangonera la Seca, Sangonera la Verde, Alhama de Murcia, Mula, Nonduermas y diversas pedanías de Murcia (Espinardo, San Andrés, La Ñora, La Alberca, Algezares, Campo de Cartagena, Aljucer y El Palmar). Oficialmente tiene una población asignada media de unos 250.000 habitantes aproximadamente (ver figura 42). Pero, puesto que es el hospital de referencia Regional en diversas patologías, son muchos los pacientes que se derivan al HCUVA para su diagnóstico y tratamiento pese a no pertenecer oficialmente a dicha área de salud.

EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN. ÁREA 1 MURCIA OESTE

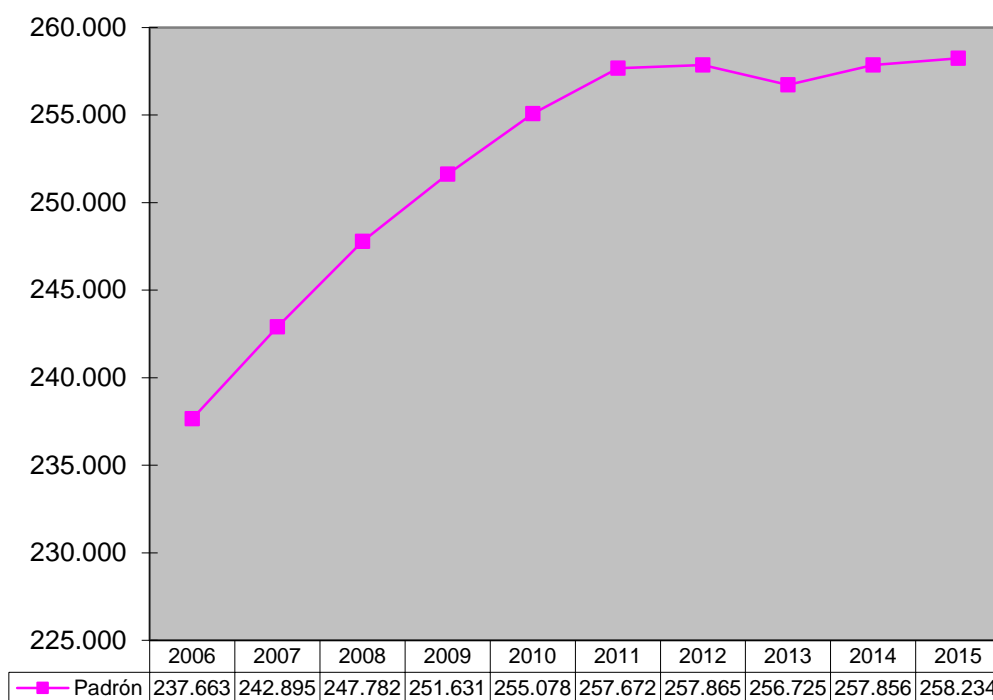


Figura 42. Evolución de la población asistencial correspondiente al Área I Murcia Oeste (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca) entre los años 2006-2015. Fuente: Servicio de Planificación y Financiación de la Consejería de Sanidad y Política Social. Elaborado a partir de datos del Centro Regional de Estadística de Murcia. Padrón Municipal de Habitantes a 1 de enero de cada año. www.murciasalud.es

Es decir, el HCUVA atiende a una población mucho mayor a la oficialmente asignada, siendo muy difícil establecer criterios claros sobre qué pacientes provienen de otras áreas de salud y a cuánta población está prestando atención sanitaria realmente. En nuestra serie, al menos 34 pacientes procedían de otros centros, pero no se puede establecer a ciencia cierta el número exacto de casos.

Por otro lado, al realizar la revisión de los datos y la consulta de los mismos en el Registro de Cáncer de la Región de Murcia (RCRM), se observó que el código internacional concreto en la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) para el diagnóstico histológico de GIST es el 8936.²¹⁵ Pero debido a las múltiples localizaciones en las que puede aparecer el GIST y a la controversia en su diagnóstico hasta fechas recientes, existen GIST codificados de forma muy diversa,¹⁸¹ según se clasifiquen como neoplasias digestivas (códigos de C15 a C26, según localización), neoplasia mesenquimal de partes blandas (códigos de C45 a C49, según localización) o incluso, en ciertas ocasiones, el GIST aparece codificado como “tumor de comportamiento incierto de tejido conjuntivo” (D37 y D48). Además, la tasa de incidencia ofrecida por el RCRM del 0,33/100.000 habitantes-año, solo incluye los GIST de alto riesgo, por lo que la tasa real es esperablemente mayor y posiblemente se equipararía a la calculada en otras regiones de España y Europa, como la que publican Rubió *et al.*²⁴ y Gatta *et al.*² respectivamente, con datos entorno al 1-1,5/100.000 hab-año.

Debido a estas peculiaridades, el presente estudio no está diseñado para obtener datos objetivos y veraces sobre la incidencia real de GIST en la población de Murcia.

Tras esta breve introducción en la que hemos descrito las características de nuestro hospital, puesto que influyen de forma determinante en las de nuestros 104 pacientes, pasamos a discutir los resultados de nuestra tesis. Para una mayor claridad, hemos dividido la discusión en 6 apartados claramente diferenciados.

En un primer apartado, describimos las características de la serie general, con el objetivo de aclarar que nuestros pacientes provienen de un hospital de tercer nivel, con todos los recursos disponibles, por lo que nuestros datos se pueden comparar a otras series, siendo el tamaño de la muestra, la diferencia fundamental con el resto de publicaciones.

En segundo lugar, discutiremos las características de los GIST que presentan tumores asociados. Describiremos sus características generales, los tipos de tumores

con los que se asocian y justificaremos la importancia de la nueva clasificación temporal propuesta para estos GIST asociados.

En un tercer apartado, discutiremos las principales diferencias existentes en los GIST asociados, distinguiendo varias agrupaciones según la correlación temporal de ambas neoplasias. De tal modo que primero describiremos las diferencias entre GIST asociados frente a los no asociados. Seguidamente diferenciaremos los GIST asociados sincrónicos respecto de los metacrónicos y posteriormente haremos mención a las diferencias entre los GIST asociados según cual sea el tumor índice. Detallaremos, en estos apartados, los aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos, aspectos histológicos, estatus mutacional, riesgo pronóstico y supervivencia, de cada grupo comparado.

En un cuarto apartado, y tal vez el más importante, discutiremos los aspectos relacionados con la clasificación temporal propuesta para los GIST asociados, describiendo las principales diferencias existentes entre cada uno de los grupos identificados.

En un quinto lugar, y no menos importante, analizaremos el impacto pronóstico que tiene la asociación tumoral para el pronóstico y seguimiento del GIST. De tal forma que analizaremos, por un lado, el valor pronóstico de la propia asociación tumoral y después, las causas de *exitus* según el grupo tumoral que se trate.

Finalmente, a modo de resumen, discutiremos si la relación existente entre ambas neoplasias es o no casual. Para ello, analizaremos qué factores están implicados en la causalidad y cuáles en la casualidad y razonaremos qué nos indican los factores de riesgo identificados en el desarrollo de neoplasias asociadas.

5.1 RESPECTO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA SERIE Y SU IMPACTO EN LOS GIST ASOCIADOS

5.1.1 Aspectos epidemiológicos y clínicos

Tanto el rango de edad de los pacientes de nuestra serie (de 11 a 88 años) como la mediana de edad al diagnóstico de GIST (62,5 años) y la franja de edad con mayor incidencia (50-80 años), concuerdan claramente con las series publicadas.^{25,29,214} En nuestra serie, de los 104 casos analizados, 62 (59.6%) fueron hombres y 42 (40.4%) mujeres, con una razón hombre/mujer del 1,47. En la serie de Rubió *et al.*²⁴ de Girona, describen un ratio de 1,09, pero en la literatura general, existen series con ratios a favor de hombres y otras a favor de mujeres,²¹⁴ por lo que no existe una clara diferencia en cuanto al género. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de presentación del GIST entre hombres y mujeres (mediana de edad 60,6 años en hombres y 61 años en mujeres con un valor de $p=0.9$). De los 104 casos, solo tenemos un caso menor de 20 años (una chica de 11 años) que además estaba diagnosticada de neurofibromatosis tipo I y cuyo análisis genético del GIST no encontró mutaciones conocidas (GIST WT) por lo que coincide con lo descrito en la literatura^{31,165,167} ya que los GIST son muy raros en menores de 20 años y en estos casos suelen estar asociados a síndromes.

La sintomatología de los GIST es muy variable y está íntimamente ligada a la localización y tamaño tumoral. Los datos de nuestra serie en cuanto a las manifestaciones clínicas son muy similares a otras series publicadas.^{35-37,214} Treinta y un pacientes (29.8%) estaban asintomáticos al diagnóstico, es decir, fueron hallazgos incidentales y 73 pacientes (70.2%) manifestaron algún síntoma, lo que es casi idéntico a lo que describen Nilsson *et al.*²⁹ y Mucciarini *et al.*³⁵ En otras series, como en la de Cassier *et al.*¹ se describe casi el 100% de casos con presencia de síntomas. El síntoma más frecuente fue la hemorragia digestiva (hematemesis, melenas o rectorragia) en 29 pacientes (28.9%), dolor abdominal en 17 pacientes (16.3%) y la masa abdominal palpable en 13 casos (12.5%). Siete pacientes (6.7%) debutaron con un síncope (6 por sangrado digestivo encubierto y 1 por peritonitis por perforación) y otros 7 casos fueron

diagnosticados tras completar el estudio de una anemia hallada en una analítica realizada por astenia y síndrome constitucional.

Llama la atención que hasta el 12% de la serie presentaba una masa palpable como síntoma principal y que 39 casos (37.5% del total) iniciaron el estudio diagnóstico en los servicios de urgencia ante la gravedad de la sintomatología. Esto pone de manifiesto el amplio abanico de formas de presentación de este tumor que va desde casos totalmente asintomáticos hasta cuadros muy agudos y graves -casi el 7% de los casos debutó como síncope, bien por hemorragia masiva o secundario a peritonitis por perforación intestinal-. Otra forma de plasmar esta variedad en la presentación clínica es siguiendo la clasificación de Cananzi *et al.*¹¹⁸ Según esta clasificación, de los 104 casos de nuestra serie, 40 pacientes (38,5%) debutaron como tipo I (GIST localizado), 48 (46,2%) como tipo II (enfermedad localmente avanzada), 8 (7,7%) pacientes como tipo III (GIST metastásico resecable) y otros 8 casos (7,7%) como GIST irresecable al diagnóstico.

El 75% de los pacientes asintomáticos (23 pacientes de los 31 asintomáticos) fueron diagnosticados del GIST como hallazgo intraoperatorio. Es decir, hasta un 22% de GIST en la serie global fue diagnosticado de forma incidental durante otro tipo de cirugía: 12 casos durante cirugías por otra neoplasia sincrónica y 9 casos durante otro tipo de cirugías (3 colecistectomías, 2 histerectomías, 1 hemoperitoneo por politraumatismo, 1 cirugía de la obesidad, 1 esplenectomía, 1 una hernia estrangulada) y 2 casos en donantes hepáticos. Cinco casos diagnosticados durante controles de otras neoplasias previas, 2 casos en pruebas diagnósticas de otras enfermedades (infección urinaria y neumonía) y 1 caso hallado en una necropsia (*exitus* por isquemia intestinal masiva).

El caso de los tumores asintomáticos posee una especial relevancia desde un punto de vista epidemiológico, pues la incidencia real del GIST es difícil de calcular ya que, estos casos asintomáticos, pasan desapercibidos hasta que son diagnosticados como hallazgos incidentales. Por otro lado, se desconoce la historia natural de estos tumores asintomáticos y de pequeño tamaño. Algunos autores²¹⁶⁻²¹⁸ defienden que, a pesar de ser de pequeño tamaño y bajo potencial maligno, podrían conllevar un

porcentaje no despreciable de progresión y metástasis, estableciendo una importante distinción entre tumores <1cm (microGIST) y tumores de 1 a 2cm²¹⁹ Otros en cambio, basándose en la gran diferencia en las cifras de incidencia al contabilizar o no dichos GIST incidentales,^{29,158} defienden que estos pequeños tumores serían, en su mayoría, lesiones autolimitadas y supondrían una entidad diferente del GIST agresivo, puesto que en la mayoría de los casos regresaría espontáneamente.

Centrándonos en la localización tumoral, el estómago fue, con 49 casos (47.1%), la localización más frecuente en nuestra serie, seguido de los 26 casos (25%) localizados en intestino delgado. Seis casos (5,8%) en duodeno, 5 en recto (4,8%), 2 en esófago (1,9%) y 1 caso en colon. Otras localizaciones del GIST y que podrían corresponder a GIST extradigestivos (E-GIST), fueron: 1 caso localizado en tabique recto-vaginal, 1 caso localizado en retroperitoneo y 3 casos en los que la masa invadía el mesenterio sin poder determinar de forma clara en qué tramo de intestino se originaba debido a su gran tamaño. Finalmente, nombrar los 10 casos (9.6%) en los que el GIST estaba diseminado con metástasis ya desde el diagnóstico. Esto concuerda en rasgos generales con la mayoría de series publicadas,^{17,25,30} que además describen hasta un 5% de casos con localización extradigestiva (E-GIST) que suelen aparecer en mesenterio, epiplón, tabique recto-vaginal o retroperitoneo.^{13,33,34}

En cuanto al tamaño tumoral, en nuestra serie encontramos un amplio rango, similar también a lo publicado por otros autores, que va desde el tumor más pequeño, de 0.2cm (el único caso de GIST de colon en nuestra serie, que corresponde a un hallazgo incidental durante una hemicolectomía por ADC de colon), a un caso en el que el tumor medía 48cm de tamaño máximo (de localización gástrica, en un paciente que consultaba por dolor abdominal y masa palpable). Al agrupar los datos de manifestación clínica con la localización y tamaño tumoral, se aprecia cómo los casos asintomáticos son claramente más pequeños y de localización más frecuentemente gástrica respecto a los casos con manifestaciones clínicas. Esto concuerda con los hallazgos de otros autores que, como veremos más adelante, concluyen que la incidencia real de GIST (sobre todo gástricos y de pequeño tamaño) es mucho más elevada de la publicada, debido precisamente al hecho de ser silentes y diagnosticarse de forma incidental durante la realización de otras pruebas diagnósticas para otras patologías o durante autopsias o

intervenciones quirúrgicas.^{29,35,36} Nilsson *et al.*²⁹ en 2005 estimaron que el 21% de los casos eran diagnosticados de forma incidental (en nuestra serie este porcentaje llega al 29.8%) y hasta un 10% eran hallazgos *postmortem* (nosotros describimos 1 solo caso pero coincidimos en que es gástrico y de pequeño tamaño, 0.5cm).

Esta distribución por localización, sintomatología y tamaño tumoral de los GIST de nuestra serie, vuelve a resaltar cómo las características del hospital influyen de forma determinante en las características de la muestra obtenida. A su vez, dado que nuestros datos son similares a los de otros autores, nuestra serie es perfectamente comparable con las series publicadas, diferenciándose de éstas, básicamente en cuanto al tamaño muestral.

Siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales de la ESMO y la NCCN,^{79,81} se realizó biopsia preoperatoria en los tres escenarios indicados (tumores irreseccables, necesidad de tratamiento con intención neoadyuvante y duda diagnóstica respecto a otras neoplasias). En total, se biopsiaron de forma preoperatoria 28 pacientes (26.9%). De estos, en 12 casos (42.9% de los biopsiados), la muestra se obtuvo mediante endoscopia digestiva, 8 casos (28.6%) mediante punción guiada por TC, 4 casos (14.2%) mediante punción guiada por ecoendoscopia, 2 casos mediante punción guiada por ecografía y 2 casos de biopsia quirúrgica (origen rectal). De las 28 biopsias preoperatorias, en solo 2 casos (7%) no se pudo llegar a diagnóstico concluyente debido a material insuficiente (1 caso de GIST gástrico obtenida por endoscopia digestiva alta y el otro caso correspondía a un GIST duodenal con muestra obtenida mediante ecoendoscopia), lo cual indica un muy buen resultado, ya que se ha descrito hasta un 35% de biopsias no diagnósticas.²²⁰ Además, a pesar de que se realizaron las biopsias con todos los abordajes posibles, no se registró ningún caso de hemorragia ni perforación intestinal. Esto, sumado a la alta tasa de biopsias diagnósticas obtenidas (93%) resalta la importancia de realizar estos procedimientos y tratar estos pacientes en centros de referencia y por personal especializado.

Con el objetivo de intentar predecir el potencial maligno y el riesgo de recidiva de los GIST, se han publicado diferentes escalas de riesgo en función de diversas variables como el tamaño tumoral, la localización y el índice mitótico. Las escalas más

utilizadas y consensuadas son la de la AFIP (criterios Miettinen)¹⁰³ y la del NIH (criterios de Fletcher),³⁴ modificados posteriormente por Joensuu *et al.*¹⁰⁸ al añadir localización tumoral y la rotura tumoral como factor pronóstico. Al agrupar nuestros casos según los criterios de Miettinen,¹⁰³ vemos que 27 pacientes (26%) se etiquetaron como de muy bajo riesgo, 21 (20,2%) como riesgo bajo, 15 (39,4%) como riesgo moderado y 41 (39,4%) como alto riesgo. Si aplicamos los criterios de Fletcher modificados,¹⁰⁸ debido a los criterios diferentes en cuanto al número de mitosis y al considerar, en esta clasificación, el escenario de rotura tumoral, existen diferencias en el 25% de los casos. Siguiendo este esquema, 20 pacientes (19,2%) serían de muy bajo riesgo, 18 (19,3%) de riesgo bajo, 17 (16,3%) con riesgo moderado y 49 (47,11%) con riesgo alto. Esto evidencia que los criterios modificados del NIH (Fletcher/Joensuu) tienden a clasificar a los pacientes en grupos de riesgo mayor que los criterios del AFIP (Miettinen). Así, en siete casos se pasó de riesgo muy bajo a bajo, en ocho casos de bajo a moderado y en nueve casos de moderado a alto. Tan solo en tres pacientes el riesgo fue menor usando esta clasificación (un caso de riesgo bajo a muy bajo y dos casos de alto riesgo a moderado). Por lo que, dado que los pacientes indicados para recibir tratamiento adyuvante son los de alto riesgo, usar la clasificación del NIH modificada podría representar una ventaja al evitar casos infraestadificados.

5.1.2 Aspectos relacionados con el tratamiento

En la enfermedad primaria localizada, el tratamiento de elección de los GIST es la cirugía con resección completa y márgenes microscópicos libres (R0).^{80,81,115} Dadas las características propias de estos tumores, se deben cumplir una serie de principios básicos en cuanto a la técnica quirúrgica, como son: la necesidad de resección completa con márgenes microscópicos negativos (R0), para lo cual no se precisan márgenes amplios ni es necesaria la linfadenectomía puesto que no metastatizan por esta vía (salvo en GIST pediátricos). Por otro lado, sí resulta fundamental evitar la rotura tumoral para evitar recidivas y realizar una exploración completa de la cavidad abdominal (hígado, epiplón y pared de todo el tracto digestivo) para descartar otros implantes o neoplasias adicionales. Estos principios quirúrgicos, sumados a las distintas formas de presentación y localización tumoral dan como resultado el hecho de que no existe una sola técnica estandarizada para reseccionar estas neoplasias. Se pueden realizar técnicas

muy diferentes, desde pequeñas resecciones en cuña que logran márgenes libres, hasta grandes resecciones multiviscerales por afectación de varios órganos. Estos principios no contraindican la cirugía laparoscópica, pero ésta debe realizarse cumpliendo las mismas bases y por personal especializado para evitar sobre todo la ruptura tumoral. Aunque se hayan descrito casos de cirugías en localizaciones complejas como duodeno o recto, de forma satisfactoria mediante laparoscopia,¹²⁵⁻¹²⁷ este abordaje debe reservarse para tumores menores de 5cm y de localización accesible, sobre todo gástricos, por el riesgo de rotura tumoral.^{81,115} También se ha descrito la resección endoscópica con buenos resultados pero, por el momento, sólo se recomienda en casos muy seleccionados (en nuestra serie describimos 1 caso gástrico de 1cm con resección con márgenes microscópicamente afectos, R1). Nuevamente, las características del hospital conllevan particularidades en la muestra obtenida, en este caso en cuanto al tipo de tratamiento.

De los 104 casos registrados, se realizó cirugía en 98 pacientes. Dos pacientes no llegaron a operarse por enfermedad diseminada, 1 caso se resecó mediante endoscopia digestiva y los 3 casos que restan fueron GIST gástricos incidentales en los que sólo se realizó toma de biopsia para diagnóstico: uno hallado durante una necropsia (*exitus* por otra etiología) y dos hallados durante extracciones hepáticas en posibles donantes. De los 98 operados, 88 pacientes (89,9%) se abordaron mediante cirugía abierta y 10 casos (10,2%) mediante abordaje laparoscópico. De éstos, 5 eran GIST gástricos de menos de 5cm (1 caso con bordes microscópicamente afectos, R1), 3 casos de GIST de intestino delgado también de pequeño tamaño, 1 caso de GIST incidental en colon durante hemicolectomía por ADC sincrónico y 1 caso de GIST rectal de 7cm (amputación abdomino-perineal, con bordes afectos, R1). Estos casos operados por laparoscopia respetan las indicaciones actuales de las principales guías^{81,87,115} para este tipo de abordaje, como son el haber sido realizadas por cirujanos con amplia experiencia en laparoscopia, la extracción de la pieza con bolsa protectora y el hecho de ser tumores menores de 5cm localizados en estómago o intestino. El caso de GIST rectal de 7 cm excede dichas indicaciones pero no fue, realmente, una resección por laparoscopia, sino un abordaje mixto: laparoscopia para la disección del recto alto y cirugía abierta para completar la amputación.

En cuanto al procedimiento quirúrgico realizado, lo más frecuentemente fue la resección en cuña, realizada en 34 pacientes (34,7%), bien gástrica o bien en intestino delgado. El segundo procedimiento en frecuencia fue la resección de intestino delgado en 30 casos (30,6%). Se realizaron 14 gastrectomías subtotales y 12 resecciones multiviscerales. Cuatro amputaciones de recto y 3 resecciones de colon (2 hemicolectomías por laparoscopia, una por GIST de colon y una por GIST en válvula ileocecal y una resección segmentaria de colon por GIST de gran tamaño localizado en mesentérico). Finalmente, se realizó también una resección transanal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del tipo de resección según los márgenes, ni con el tipo de abordaje, ni según el procedimiento realizado, por lo que, siguiendo correctamente los criterios quirúrgicos para los GIST, existe una gran variedad de técnicas quirúrgicas que aportan resultados satisfactorios.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días ($\pm 18,1$ días), con un rango que osciló entre 0 días (resección por endoscopia) y 120 días de ingreso (se trataba de un paciente con resección de GIST duodenal que tuvo postoperatorio tórpido con dehiscencia, siendo finalmente *exitus*). Los pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica tuvieron una mediana de estancia menor que los de cirugía abierta, con 5,3 días frente a 17,9 días ($p=0.037$). Esto evidencia la ventaja de la laparoscopia para reducir la estancia y las complicaciones, pero debemos volver a resaltar la importancia de seleccionar correctamente los casos puesto que el 30% de los pacientes operados por laparoscopia tuvieron márgenes microscópicamente afectos.

Dado que la mayoría de GIST presentan una mutación activadora en el receptor KIT y que imatinib bloquea esta activación, el descubrimiento de la aplicación del imatinib en el tratamiento del GIST en 2001 por parte de Joensuu *et al.*²¹ supuso una revolución. Además de mostrar extraordinarias respuestas de la enfermedad, el tratamiento con este fármaco suele presentar buena tolerancia y pocos efectos secundarios por lo que su uso se aceptó y se extendió rápidamente tras los estudios de De Matteo *et al.*¹³⁵ Joensuu *et al.*¹³⁶ y Casali *et al.*¹³⁷ Primero para enfermedad metastásica, después como tratamiento adyuvante y por último, basado en la alta tasa de respuesta, se inició su uso neoadyuvante con intención de reducir el tamaño tumoral y reducir así la morbimortalidad quirúrgica.^{63,139}

En nuestra serie, solo 8 pacientes (7,7%) recibieron tratamiento con imatinib antes de la cirugía (la mayoría en los últimos años, que ha sido cuando se han consensuado sus indicaciones). En 4 casos el tratamiento fue con intención neoadyuvante, esto es, para reducir el tamaño tumoral y conseguir una cirugía con menor morbilidad. En los otros 4 casos, el GIST se presentó desde el diagnóstico con metástasis, por lo que se prefiere usar el término “tratamiento preoperatorio”, mejor que “neoadyuvancia”. Dado que el tiempo medio hasta la aparición de resistencias a imatinib es de aproximadamente 2 años¹⁰¹ y que a partir de los 9 meses no se observan respuestas al tratamiento de nueva aparición,¹⁴⁰ la mayoría de las series abogan por la cirugía entre 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento neoadyuvante. En nuestra serie, la mediana de tiempo hasta la cirugía para los pacientes con neoadyuvancia fue de 8 meses y la dosis usada fue 400 mg/día. Pese a que, por lo general, es un fármaco bien tolerado y con escasos y leves efectos secundarios, cabe destacar el caso de 1 paciente que tuvo que suspender el tratamiento al mes del inicio por edema cerebral grave, que revirtió con tratamiento apropiado. El paciente presentaba un GIST rectal y el estudio genético de dicho tumor no evidenció mutaciones en los exones más frecuentes de *c-kit* y *PDGFR α* , pero dada la buena respuesta al tratamiento que había presentado este paciente, es esperable que exista una mutación en un receptor tirosina quinasa no encontrada. En este caso, se ha solicitado la secuenciación masiva mediante secuenciación de nueva generación (NGS) para intentar localizar dicha mutación.

En cuanto al tratamiento postquirúrgico, 44 pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa tras la cirugía. También a dosis de 400 mg/día, salvo en los casos con mutación en exón 9 de *c-KIT* que doblaron la dosis a 800 mg/día debido a la resistencia observada en estos casos. En 31 casos se pautó el tratamiento con intención adyuvante, esto es, con intención profiláctica para disminuir el riesgo de recidiva tumoral y en 13 casos se pautó como tratamiento de enfermedad residual tras la cirugía. El tiempo de tratamiento fue variable debido a los cambios en las actualizaciones de las guías y consensos. Seis pacientes con enfermedad residual sobrepasaron los 3 años de tratamiento por respuestas mantenidas, llegando hasta los 10 años de tratamiento en un paciente en concreto, con buena tolerancia y estabilidad de la enfermedad. Varios pacientes recibieron tratamientos con otras líneas (sunitinib o

regorafenib) tras evidenciar resistencia a imatinib y progresión de su enfermedad. Estos casos presentaron mayores efectos secundarios y evoluciones más tórpidas. El análisis y descripción de estos casos con líneas de tratamiento secundarias no ha sido tan completo por no ser el objetivo de la presente tesis.

5.1.3 Aspectos relacionados con la histología tumoral y análisis mutacional

Los GIST suelen mostrar un patrón de crecimiento expansivo, aunque en casos de comportamiento más agresivo también presentan crecimiento infiltrativo. A nivel microscópico suelen identificarse áreas heterogéneas con focos de hemorragia, quistificación, necrosis y células en proceso de mitosis, sobre todo en GIST de alto riesgo. Según la celularidad predominante, pueden mostrar un patrón histológico fusocelular, epitelioide o mixto.⁴⁰⁻⁴⁵ Coincidiendo con la mayoría de series publicadas, el tipo celular predominante en nuestra serie, fue el fusiforme con 74 casos (72.5%), seguido del patrón mixto con 20 casos (19.6%). Por último, 8 casos (7.6%) mostraron patrón epitelioide. En 2 casos no se informaba del tipo histológico en el informe de anatomía patológica. En cuanto a la presencia de necrosis y ulceración mucosa, estos hallazgos fueron más frecuentes en tumores de gran tamaño y, por tanto, en pacientes con síntomas.

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) usadas en este estudio permitieron llegar al diagnóstico de certeza de GIST con los criterios descritos en el apartado de material y métodos. Al usar marcadores con una sensibilidad y especificidad cercana al 100% y ser criterios *sine qua non* para establecer el diagnóstico de GIST, no se pretende realizar ninguna comparativa con esta tinción y simplemente cabe enumerar las características de los 2 casos que fueron CD117 negativos. Uno fue un varón de 76 años con GIST rectal de 7,5cm y 4 mitosis por 50CGA con patrón fusocelular. El otro caso fue un hallazgo incidental durante una extracción hepática, el GIST era gástrico, de 2,2cm, patrón mixto y con 1 mitosis por 50CGA en un varón de 77 años. Ambos casos mostraron mutaciones en exón 12 de PDGFR α .

En el caso del marcador Ki67, éste se estudió en 75 casos de nuestra serie. Ki-67 es una fosfoproteína nuclear relacionada con la reorganización de la cromatina, por lo

que determina la actividad proliferativa celular. Se expresa en todas las células en cualquier fase del ciclo celular, excepto en la fase G0 (fase quiescente de la célula), así que constituye un marcador del potencial de las células hacia la división mitótica.⁴⁰ Tras la tinción inmunohistoquímica con este marcador, se obtiene un recuento de núcleos positivos (activos) en forma de porcentaje, indicando el índice de proliferación celular. En el caso del GIST existe una buena correlación de la inmunohistoquímica para este marcador con el número de mitosis por lo que se han publicado varios estudios analizando el valor pronóstico de este marcador. Los 75 casos estudiados con este marcador, presentaron datos muy dispares entre ellos pero, tal y como se muestra en las figura 43 y figura 44, al comparar el valor de Ki-67 frente al índice mitótico, se observa una clara correlación entre ambos, de tal forma que concuerda con lo publicado por otros autores.^{40,47,54}

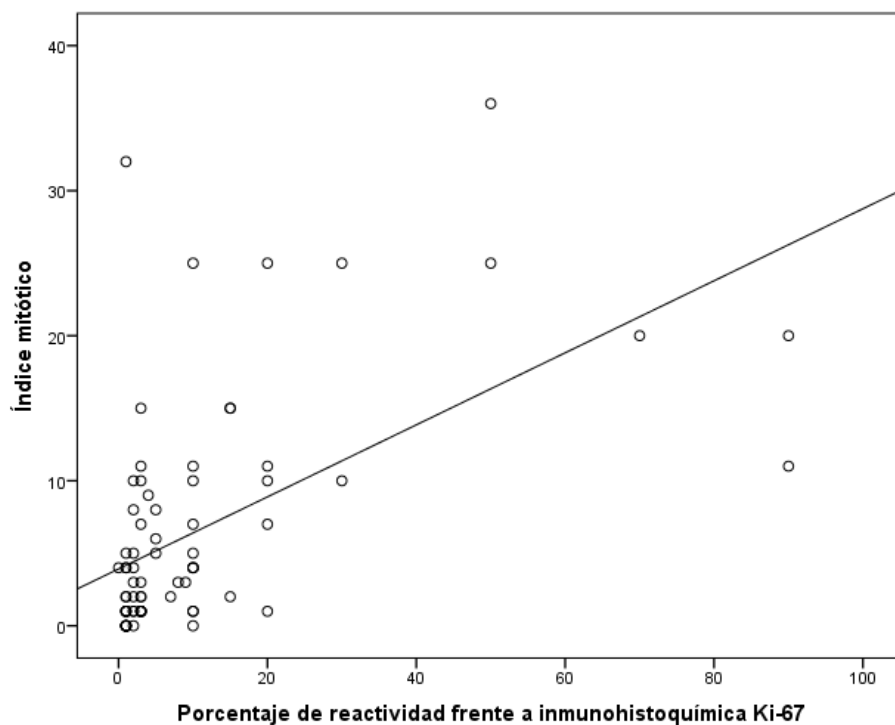


Figura 43. Representación gráfica de la relación entre el índice mitótico y el porcentaje de reactividad frente a inmunohistoquímica para Ki-67. Se aprecia una relación significativa ($r=0.556$, valor $p<0.001$), de tal forma que a mayor valor de ki-67, mayor índice mitótico.

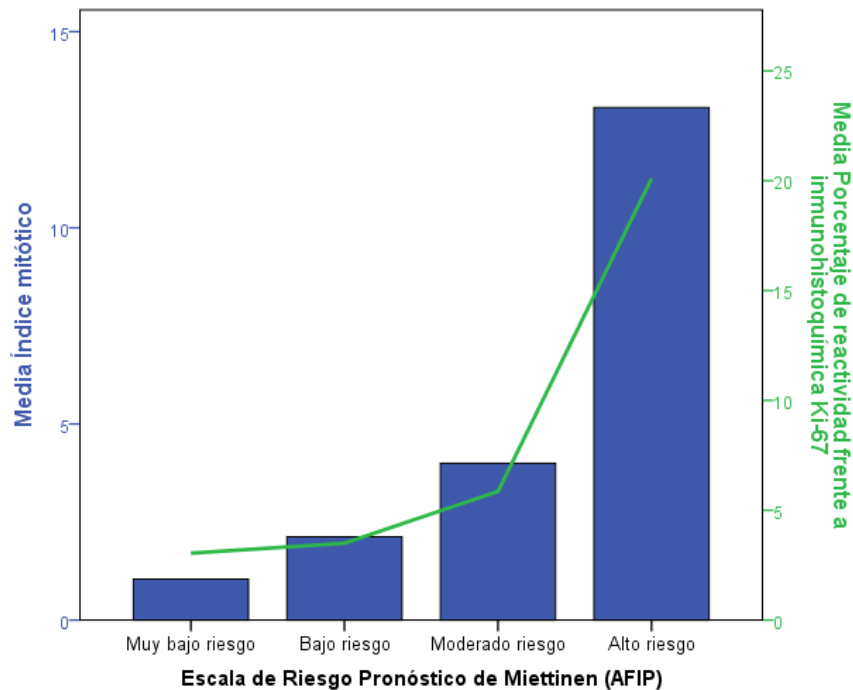


Figura 44. Representación gráfica de la relación entre el índice mitótico, la positividad a ki-67 y los grupos de riesgo de la escala de Miettinen.

Pasamos a discutir ahora los hallazgos en cuanto al análisis mutacional. El receptor de membrana KIT, descrito por Yarden *et al.*¹⁹ en 1987, es un receptor celular transmembrana tirosina quinasa tipo III. Estos receptores tirosina quinasa tipo III se caracterizan por ser unas proteínas transmembrana con actividad enzimática, capaz de desencadenar una cascada bioquímica intracelular, que pondrá en marcha la mitosis celular. Normalmente, este receptor está inactivo salvo que reciba estímulo externo del ligando. Las mutaciones en los protooncogenes que codifican estas proteínas conllevan cambios conformacionales en los receptores que mantendrán activada la cascada de señalización para el crecimiento celular. El receptor KIT está presente en las células intersticiales de Cajal, que son las células precursoras de los GIST^{14,18} y en 1998, Hirota *et al.*¹⁸ publicaron el primer artículo sobre la ganancia de función debidas a mutaciones en el receptor KIT en GIST. La proteína KIT está codificada por el protooncogén *c-kit*, localizado en el cromosoma 4 (4q11-q12)²⁰ y presenta mutaciones en el 75-80% de los casos de GIST.⁵⁵ De los 21 exones que contiene el protooncogén *c-kit*⁵⁶ los más importantes son el exón 9, el 11, el 13 y el 17 que es donde se producen la mayoría de mutaciones.

De las 104 muestras tumorales obtenidas, se pudo realizar el análisis genético en 89 casos (85,9%). Las restantes 15 muestras fueron consideradas como no válidas para estudio genético, bien por estar el ADN degradado o bien por tener insuficiente cantidad de tejido. Se localizaron mutaciones en *c-kit* en 61 casos de los 89 analizados (68.5%), siendo la mutación en el exón 11 la más frecuente con 53 pacientes (86.9% de los *c-kit* y 59.5% del total), seguida de la mutación en el exón 9 en 8 casos (13.1% de los *c-kit* y 8.9% del total). En nuestra serie no se encontró ninguna mutación sobre los exones 13 y 17, que son los exones menos frecuentes según otras revisiones. Todo esto en consonancia con lo descrito por otros autores^{46,55}

En cuanto al pronóstico, sí se observan diferencias entre las distintas mutaciones similares a las descritas en la literatura, en cambio, posiblemente debido al tamaño muestral, estas diferencias no obtuvieron significación estadística en nuestra serie. Al igual que publican otros autores,^{46,55,59} los casos con mutación en exón 11 de *c-kit* mostraron una elevada supervivencia global pero con una supervivencia libre de recaída muy inferior, lo cual indica una alta tasa de recidivas pero buen pronóstico general debido a buena respuesta a imatinib. En cambio, los pacientes con mutaciones en exón 9 de *c-kit*, mostraron una menor supervivencia tanto global como libre de recaída. Además, tal y como describen otros autores^{55,60} la mutación en exón 9, a diferencia de todas las demás, se presenta con menor frecuencia en estómago (ningún caso en nuestra serie) respecto a intestino delgado, colon o recto (6 casos, 0 y 1 en nuestra serie, respectivamente).

$PDGFR\alpha$, es también un receptor tirosina quinasa del grupo III, muy similar a KIT tanto en estructura como en mecanismo de acción. Las mutaciones en $PDGFR\alpha$, con una frecuencia del 10-15% aproximadamente, son las más comunes en los GIST con ausencia de mutación en *c-kit*^{22,23,55,63} y ambas mutaciones son mutuamente excluyentes. En nuestra serie encontramos 12 casos de los 89 (13.4%) con mutaciones en $PDGFR\alpha$. En 9 casos (75% de los $PDGFR\alpha$ y 10% del total) existía mutación en el exón 18 y en 3 casos (25% de los $PDGFR\alpha$ y 3.4 % del total) presentaban mutaciones en exón 12. No se encontró ningún caso con mutación en exón 14. Al igual que en las series descritas,^{55,65} los GIST con $PDGFR\alpha$ mutado de nuestros datos tienen un comportamiento biológico de baja malignidad (localización predominantemente gástrica, pequeño tamaño y bajo

índice mitótico). También muestran menor riesgo de recidiva que las mutaciones *c-kit*, salvo en los casos D482V, que es la mutación más frecuente del exón 18 (5-7% del total de GIST,^{55,66} 10% en nuestra serie) y que confiere resistencia al imatinib.⁵⁷ Por otro lado, suelen tener una histología tipo epileliode o mixta,⁶⁴ en cambio, en nuestra serie estos casos son más frecuentemente fusocelulares (75%) y epitelioides (25%).

Tras el descubrimiento de la mutación en el exón 11 de KIT, a finales de los años 90 todo tumor que no tuviera esta mutación se consideraba GIST salvaje o wild-type (WT). Pocos años después se descubrieron las mutaciones en los exones 9, 13 y 17 de KIT y en 2003 fue descrita la mutación en PDGFR α por lo que se acordó cambiar la definición de GIST WT: se consideraron WT todos los GIST negativos para mutaciones en PDGFR α o KIT (doble WT). Recientemente se han descubriendo diversas mutaciones que generan ganancias o pérdidas de función diferentes a *c-kit* y PDGFR α , como por ejemplo BRAF, RAS o SDH⁷⁰⁻⁷⁵ pero para la presente tesis no se analizaron dichas mutaciones, por no ser estudios rutinarios en el HCUVA. Así pues, los 16 casos de GIST WT descritos en este estudio (18% del total de muestras válidas), corresponden a GIST sin evidencia de mutaciones en *c-kit* ni PDGFR α , es decir, GIST doble WT, o preferiblemente nombrados como GIST WT para receptores tirosina quinasa (RTK-WT).⁵⁵ Mostraron una distribución por localización con predilección por estómago e intestino delgado, con una supervivencia global superior a cualquier otra mutación y una supervivencia libre de recaída de las más altas.

5.2 RESPECTO DE LOS TUMORES ASOCIADOS AL GIST

5.2.1 Incidencia de las neoplasias asociadas

Dejando a un lado los pacientes con síndromes que predisponen a sufrir múltiples neoplasias, la mayoría de GIST se desarrollan de forma esporádica y sin asociación con otros tumores. Estos casos de GIST asociados a otras neoplasias primarias habían sido descritos en la literatura como casos aislados y anecdóticos. En el año 2000, Maiorana *et al.*²²¹ publican una serie con una incidencia del 11.5% de GIST gástricos sincrónicos en pacientes con otras neoplasias primarias también gástricas (sobre todo adenocarcinomas). Tras este estudio, otros autores publican varias series respecto a dicha asociación tumoral, todas ellas recogidas por la revisión de Agaimy *et al.*¹⁷⁴ en 2006, e iniciándose un interés creciente en la literatura científica, más importante en los últimos años, con series que publican un importante porcentaje de pacientes con GIST asociado a otras neoplasias primarias (tanto antes como después del GIST). Los artículos publicados muestran una incidencia de estos tumores asociados entorno al 20%, pero con series que muestran datos muy variables que oscilan entre el 9% y casi el 40%.¹⁷⁴⁻¹⁸⁶ En nuestra serie, 32 pacientes fueron diagnosticado de al menos otra neoplasia primaria distinta al GIST. Esto supone el 30,7% de nuestros pacientes, mostrando una incidencia de las más altas, con datos muy similares a los de Kramer *et al.* (31.9%)¹⁷⁵ o Rodriquenz *et al.* (36%)¹⁸⁵ –además, esta última serie contabiliza también los tumores benignos– y lejos del 9% y 10% publicados por Agaimy *et al.*¹⁷⁴ y Smith *et al.*¹⁸³ respectivamente. Dos pacientes de nuestra serie desarrollaron 2 neoplasias primarias distintas, además del GIST por lo que en total, se han analizado 34 neoplasias asociadas.

Basándonos en el artículo publicado por Lai *et al.*¹⁸⁶ comparamos las frecuencias y tipos de tumores asociados en nuestra serie, frente a la población general, tal y como se muestra en la siguiente página (figura 45), pudiendo apreciar las diferencias existentes. Así, en los hombres, la neoplasia de pulmón pasa de ser la 2ª en frecuencia en la población general a la 4ª en la serie estudiada e intercambiando su posición con la neoplasia de colon, que supone la 2ª más frecuente en los pacientes con GIST. Otras neoplasias que escalan posiciones significativamente en cuanto a su frecuencia respecto

a la población general en hombres son las leucemias y los tumores de laringe y de páncreas. En cuanto a las mujeres, lo más llamativo es la ausencia de neoplasias ginecológicas (útero-ovarios) en nuestra serie, respecto de la población general. El resto de diferencias hay que tomarlas con mucha cautela dados los escasos casos existentes en nuestra muestra –quitando el caso de tumores de mama, solo existe un caso para cada tumor-. En la serie de Lai *et al.*¹⁸⁶ a pesar de tener una muestra mucho mayor (749 pacientes) y en una población geográficamente muy distante (Taiwan), también describen diferencias en cuanto a la frecuencia de aparición de tumores respecto de la población general, incluso con diferencias mucho más importantes.

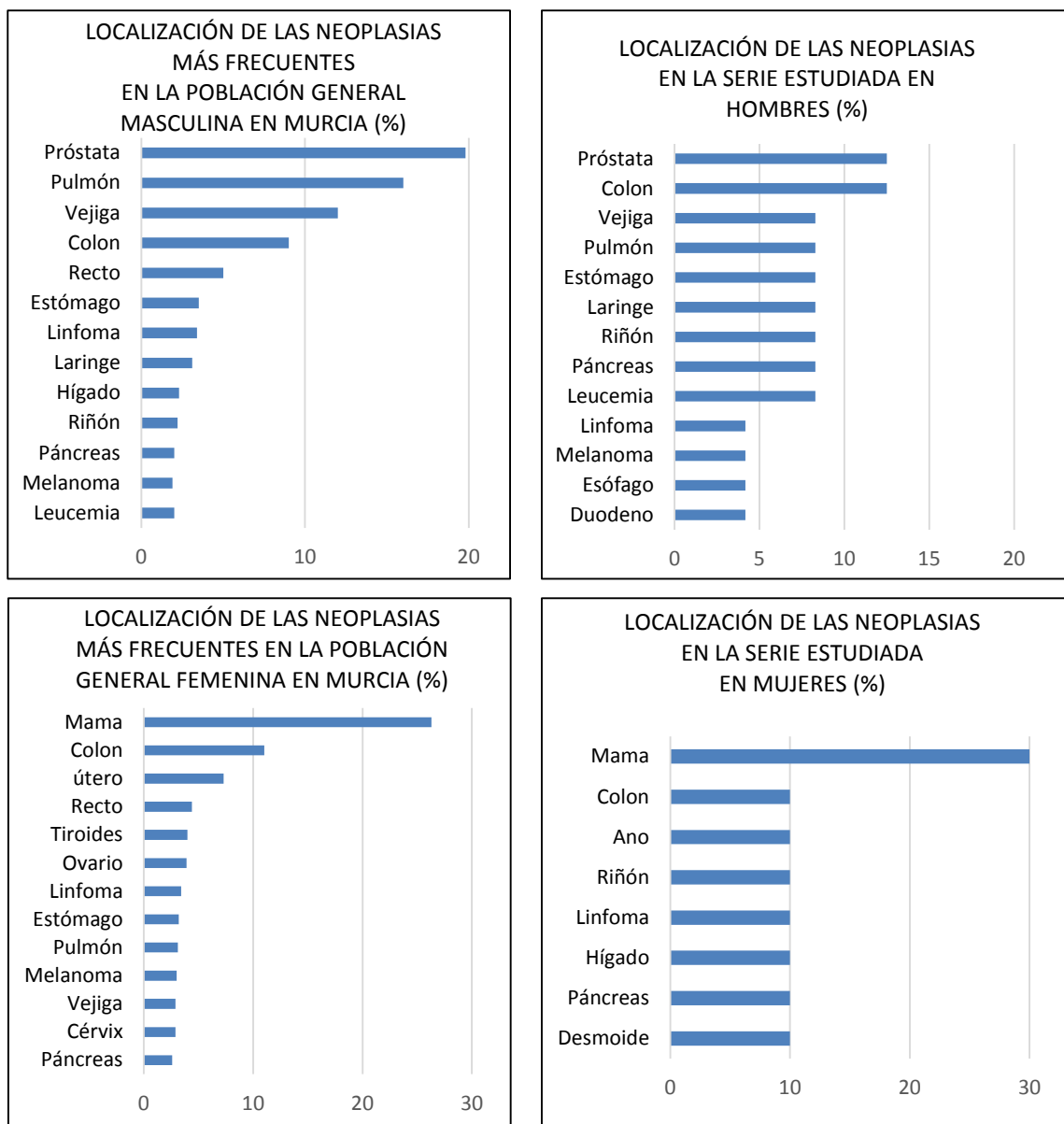


Figura 45. Comparativa de las neoplasias más frecuentes según sexo y localización anatómica, en la población general de la Región de Murcia frente a la serie estudiada. Fuente: Registro de Cáncer de la Región de Murcia.²¹⁰

Para calcular el riesgo relativo de desarrollar otra neoplasia en pacientes que tienen ya un GIST o viceversa, basándonos en el artículo que publican los americanos Murphy *et al.*¹⁸¹ con la base de datos del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results program* de EEUU), se calculó la razón de tasas de incidencia (RTI), tal y como describimos en el apartado de material y métodos. Murphy *et al.*¹⁸¹ cifran este riesgo en 1,66 IC95% [1,52-1,81] en pacientes con un GIST previo y en 1,44 IC95% [1,33-1,55] en los pacientes en los que el GIST se diagnostica durante el seguimiento de otro primario previo. En nuestro análisis, los hombres presentan, de forma global, un riesgo relativo de 2.42 IC95% [1.55-3.59] y las mujeres un 2.05 IC95% [0.98-3.78]. Pese a que la mayoría de neoplasias estudiadas muestran un mayor riesgo de aparecer en pacientes con GIST respecto de la población general, este aumento del riesgo es estadísticamente significativo sólo en determinados casos (tabla 30 y tabla 31, página 117). En los hombres, se aprecia más riesgo de tumores de laringe antes del GIST, tumores de páncreas sincrónicos y linfomas y neoplasias de próstata diagnosticados después del GIST, siendo los linfomas las neoplasias con mayor riesgo de aparecer. En mujeres, fueron los sarcomas de partes blandas antes del GIST los que mostraron más riesgo frente a la población general. Existen diferencias sustanciales con el artículo americano, no tanto en las cifras absolutas de razón de tasas, que podrían explicarse por la gran diferencia de tamaño muestral entre ambas series, sino en cuanto a cuáles son los tumores que tienen más riesgo de aparecer y cuándo (antes, después o sincrónicos con el GIST). Otras razones que pueden explicar estas diferencias entre ambos artículos son que en el estudio americano no distinguen entre hombres y mujeres y que además, estos autores crean, únicamente, dos grupos según la relación temporal (antes y después del GIST). Según nuestros datos, los hombres presentan un riesgo mayor y estadísticamente significativo en cuanto a desarrollar neoplasias de laringe antes del GIST, tumores de páncreas sincrónicos con el GIST y tumores de próstata o linfomas después del GIST, siendo los linfomas la neoplasia con mayor riesgo de desarrollarse. Los datos de las mujeres evidencian que, a pesar de presentar un riesgo elevado de desarrollar otras neoplasias de forma global, dado el pequeño tamaño muestral, solo se logra significación estadística en cuanto al riesgo de haber sido diagnosticadas de un tumor de tejido conectivo antes del GIST.

Estos datos que demuestran una mayor incidencia de neoplasias en pacientes con GIST y una distribución de sus frecuencias distinta a la población general, tanto en nuestra serie como en otras,^{181,186} defienden la teoría de que los pacientes con GIST estarían predispuestos a desarrollar otras neoplasias, reforzando así, la hipótesis de que el GIST es un tumor centinela y que existe una etiopatogenia común con ciertas neoplasias asociadas.

Para los casos en los que la neoplasia asociada aparece después del GIST, es totalmente correcto aplicar la incidencia de estas neoplasias asociadas, puesto que aparecen de *novo*. En cambio, para los casos en los que la neoplasia asociada se diagnosticó antes que el GIST, lo correcto sería, tal y como hacen Murphy *et al.* usar datos de prevalencia de las neoplasias asociadas, ya que éstas no aparecen de *novo*, no son incidentes, sino prevalentes. Con el objetivo de disminuir este sesgo y puesto que no se dispone de cifras objetivas de prevalencia, en los casos con diagnóstico de neoplasia asociada diagnosticada previa al GIST, se realizó el cálculo para obtener la RTI con la incidencia de GIST, tal y como describimos en el apartado de pacientes y método. Además, puesto que ciertos autores²⁵⁻²⁹ como Kawanowa, Agaimy o Nilsson entre otros, plantean que la incidencia real de GIST es mucho mayor a la publicada (incluso cientos de veces), se plantearon tres posibles escenarios: a) la incidencia de 0,33/100000 habitantes-año propuesta por el RCM²¹³ b) la máxima incidencia publicada, en torno a 2/100000 hab-año según la revisión de Søreide *et al.*²¹⁴ y c) la incidencia teórica, en base a datos de hallazgos incidentales en autopsias, propuesta por Nilsson *et al.* (0.2% de todas las autopsias, es decir 200/100000 hab-año).²⁹ De tal forma que se puede apreciar cómo al usar los datos de incidencia calculados por el RCM o por cualquiera de las distintas series publicadas,^{2,24,43,210,214} encontramos unos riesgos relativos de desarrollar un GIST, desproporcionadamente elevados. En cambio, al aplicar la incidencia teórica que publican Nilsson *et al.*²⁹ (cientos de veces mayor a las anteriores), obtenemos unos riesgos mucho más cercanos al valor nulo que representa el 1 (estos resultados los podemos ver en la tabla 32, página 119). Es decir, aplicando las tasas de incidencia de series, como las de Agaimy *et al.*²⁹ o Nilsson *et al.*¹⁵⁴ que contabilizan los hallazgos incidentales, los casos de GIST esperados se asemejarían bastante a los casos observados. Esto plantea la hipótesis de que existen muchos GIST de pequeño tamaño

con comportamiento poco o nada agresivo, incluso autolimitados, obligándonos a distinguirlos de los tumores verdaderamente malignos o al menos, de los clínicamente significativos.

5.2.2 Localización de las neoplasias asociadas y relación temporal con el GIST

En nuestra serie, las neoplasias asociadas más frecuentes fueron las localizadas en el tracto digestivo con 9 casos de 34 (26.4%), siendo el colon el lugar predominante, seguido del estómago. En segundo lugar, las localizadas en sistema genitourinario (riñón-vejiga-próstata) con 8 casos (23.5%), predominando las de próstata y vejiga. Estas dos localizaciones más frecuentes, coinciden de forma importante en la mayoría de series publicadas.¹⁷⁴⁻¹⁸⁶ Es importante resaltar que dichas neoplasias suponen dos de las más frecuentes en la población general. Las otras neoplasias asociadas en nuestra serie fueron 4 casos (11.7%) de neoplasias hematopoyéticas, las mismas que hepatobiliopancreáticas. Tres neoplasias (8.8%) de mama, 2 en laringe y 2 en pulmón, 1 melanoma en piel torácica, 1 tumor desmoide de pared y 1 angiomioliposarcoma renal. Estos últimos tipos de tumores asociados son más variables en las diferentes series publicadas, debido posiblemente a su menor incidencia, pero con similitud en rasgos generales.

Si bien, como acabamos de ver, existe consenso casi unánime, en cuanto a la localización más frecuente de las neoplasias asociadas a los GIST, la variabilidad entre las distintas series es muy importante cuando se analiza la relación temporal entre GIST y neoplasia asociada, ofreciendo, a veces, datos totalmente contrarios. En series como las de Hechtman *et al.*¹⁸² o Panduregan *et al.*¹⁸⁰ describen que lo más frecuente es diagnosticar el GIST en pacientes con otra neoplasia previa. Es decir, el tumor asociado sería el tumor índice al ser el primero en aparecer. Rodriquenz *et al.*¹⁸⁵ también describe que es más frecuente diagnosticar primero la otra neoplasia como tumor índice (20%) que al revés, pero el escenario más frecuente en su serie, con hasta el 63% de casos, es el hallazgo sincrónico de ambas neoplasias. Nuestros datos coinciden con los de Rodriquenz en cuanto a que lo más frecuente fueron los tumores sincrónicos (41% de nuestros hallazgos), pero a diferencia de éste y de los anteriores autores, en nuestra

serie es más frecuente que el GIST sea el tumor índice (35% de casos) a que lo sea la neoplasia asociada (23%). Es decir, nuestra serie muestra datos muy similares a los de Agaimy *et al.*¹⁷⁴ Lai *et al.*¹⁸⁶ y Gonçalvez *et al.*¹⁷⁹

A este respecto, la figura 46 muestra de una forma muy gráfica y clara, la latencia entre ambas neoplasias. Se puede apreciar como, según nuestros datos, el diagnóstico de la neoplasia asociada muestra una distribución campaniforme con pico de frecuencia centrado en los casos sincrónicos. Es decir, el diagnóstico de la neoplasia asociada es más frecuente en torno a 5 años antes o después del GIST y es menos probable cuanto más nos alejamos del diagnóstico de éste.

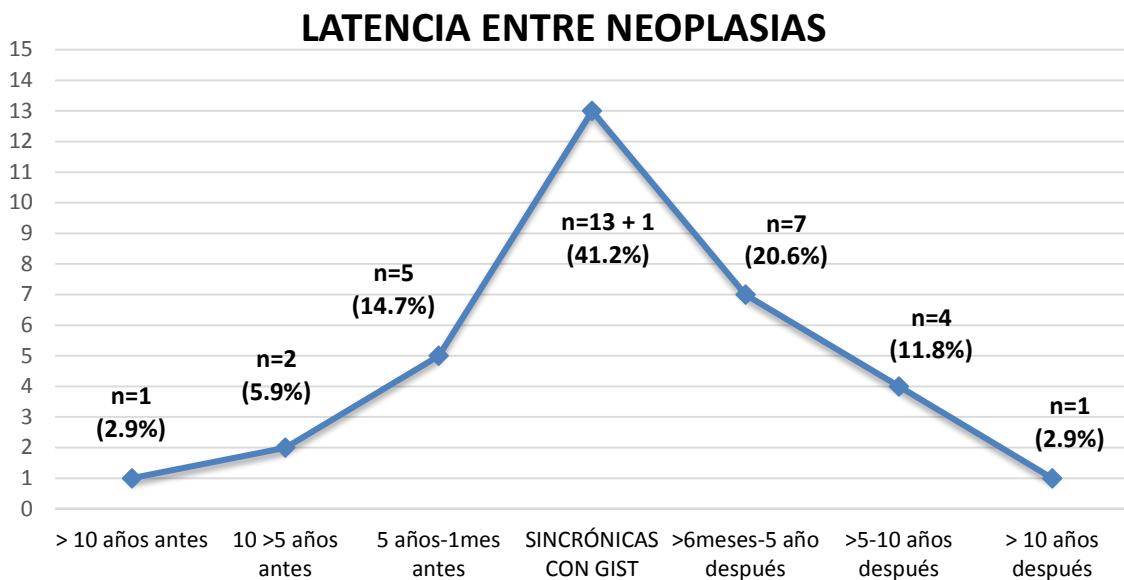


Figura 46. Representación gráfica de la latencia entre diagnóstico de GIST y la neoplasia asociada. Los tres primeros puntos de la izquierda corresponden a los 8 casos de GA2m (la neoplasia asociada se diagnosticó antes del GIST), el punto central corresponde a los 14 casos en los que ambas neoplasias diagnosticadas de forma sincrónica (13 GA2 (el tumor índice fue la neoplasia asociada) +1 GA1s (el tumor índice fue el GIST)) y los tres puntos de la derecha corresponden a los 12 casos de GA1m (la neoplasia asociada se diagnosticó después del GIST).

Este hallazgo es muy parecido al publicado por Murphy *et al.*¹⁸¹ y tiene una enorme relevancia por varios motivos. En primer lugar, pone de manifiesto que la distribución respecto a la latencia de ambos tumores está muy lejos de ser aleatoria, pudiéndose distinguir, al menos tres franjas temporales claramente definidas (antes del GIST, sincrónicos con el GIST y después del GIST). En segundo lugar, al analizar qué tumores asociados son los que se diagnostican en cada franja temporal, tal y como se

muestra en la tabla 41, se puede apreciar que los tumores asociados sincrónicos son, en su inmensa mayoría, de origen digestivo, por lo que puede poner de manifiesto un sesgo de observación; incluso en los casos que no eran neoplasias digestivas, el GIST fue diagnosticado durante pruebas de estadiaje (un caso de neoplasia de pulmón) o de forma intraoperatoria (un caso de neoplasia renal). Por otro lado, reforzaría la hipótesis de que el GIST puede ser un tumor centinela y puede incrementar el riesgo de otras neoplasias, como defienden autores como Murphy o Rodriquenz.^{181,185} En consecuencia, estaría justificado intensificar la vigilancia de estos pacientes en los primeros años, no sólo para localizar recaídas del GIST sino para descartar la presencia de otras neoplasias asociadas. De tal forma que durante el seguimiento de pacientes con GIST, estaría indicado preguntar por síntomas de posibles neoplasias genitourinarias y hematológicas (que son las más frecuentes en estos pacientes), como puedan ser hematuria o adenopatías, así como pedir pruebas complementarias para dichas neoplasias con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz.

Relación temporal entre neoplasias	Localización de la neoplasia asociada n (%)
Neoplasia antes del GIST n=8 (23,6%)	-Genitourinario, 2 (25%) -Mama, 2 (25%) -Laringe, 2 (25%) -Tracto digestivo, 1 (12,5%) -Pared abdominal (tumor desmoide), 1 (12,5%)
Ambos tumores sincrónicos n=14 (41,1%)	-Tracto digestivo, 8 (57,1%) -Hígado y páncreas, 4 (28,6%) -Genitourinario, 1 (7,1%) -Pulmón, 1 (7,1%)
Neoplasia después del GIST n=12 (35,3%)	-Genitourinario, 5 (41,7%) -Sistema hematopoyético, 4 (33,3%) -Mama, 1 (8,3%) -Pulmón, 1 (8,3%) -Piel (melanoma), 1 (8,3%)

Tabla 41. Localización de las neoplasias asociadas según sea su diagnóstico antes, sincrónico o después del GIST.

5.2.3 Propuesta de una nueva clasificación basada en la relación temporal entre ambas neoplasias

Tal y como hemos ido viendo, en la mayoría de series publicadas, se utilizan 2 criterios para clasificar los GIST asociados y describir así las características de cada grupo:

- a) según se presenten de forma sincrónica o metacrónica con otras neoplasias
- b) según cual sea el tumor índice (el GIST o la neoplasia asociada)

En series como las de Hechtman *et al.*¹⁸² o Murphy *et al.*¹⁸¹ usan ambos criterios para clasificar los tumores, pero tienden a obviar el tumor índice en los casos sincrónicos, por lo que se establecen solo 3 grupos (tumor asociado antes del GIST / ambos tumores sincrónicos / tumor asociado después del GIST). Otras series, en cambio, usan solo un criterio de los nombrados. Es el caso de la serie de Du *et al.*¹⁸⁴ que se basa en la sincronía o no de la asociación, o la de Panduregan *et al.*¹⁸⁰ que se centra en cuál de las dos neoplasias se presenta como tumor índice.

Estas diferencias evidencian que no existe una clasificación consensuada para los casos de GIST asociados, lo cual dificulta el análisis en profundidad de las características específicas de cada grupo, así como poder comparar las distintas series de forma homogénea. Por este motivo, es importante proponer una clasificación que agrupe los distintos casos de forma consensuada, con el objetivo de poder establecer criterios comunes para futuros estudios. En este aspecto, la clasificación propuesta por Fernández *et al.*¹¹⁹ establece 4 grupos claramente diferenciados, teniendo en cuenta los dos criterios nombrados y usados en el resto de series. Se orienta así, el eje principal de la presente tesis: describir las características concretas de cada grupo, para justificar y validar dicha clasificación, al demostrar que agrupa los casos con características epidemiológicas, clínicas, histológicas y pronósticas diferentes.

Los grupos definidos en la clasificación propuesta son los siguientes:

- GA1s**: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada diagnosticada de forma sincrónica, durante el estadiaje o en la cirugía del GIST.
- GA1m**: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada diagnosticada de forma metacrónica, pasados al menos 6 meses desde el diagnóstico de GIST.
- GA2s**: GIST sincrónico incidental, diagnosticado durante el estadiaje o cirugía de un tumor asociado.

-GA2m: GIST metacrónico, diagnosticado pasados al menos 6 meses desde el diagnóstico de la neoplasia asociada.

5.3 DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS SEGÚN SU RELACIÓN TEMPORAL

5.3.1 ¿Qué diferencia a los GIST asociados de los GIST no asociados?

La primera propuesta para discutir los datos obtenidos consiste en desarrollar las diferencias entre los GIST asociados a otras neoplasias (GA) y los GIST no asociados (GNA). Los GA fueron, comparados con los GNA, más frecuentemente asintomáticos y con menor riesgo pronóstico, fundamentalmente por presentar menor índice mitótico. A pesar de esto, fallecieron con más frecuencia, pero no por el GIST sino debido a la neoplasia asociada.

La incidencia de GIST asociados comunicada en la literatura es muy variable según las distintas series,^{158,175,183,185,214} con cifras que oscilan entre el 4,5% y el 33%. En nuestra serie encontramos un 30,7% de GA, de los cuales, el 68,8% fueron varones y el 31,3% mujeres, frente al 55,6% y 44% en los GNA. Por lo que el ratio hombre/mujer fue mayor en los GA, si bien las diferencias no son estadísticamente significativas. En cuanto a la edad, el pico de incidencia del GIST se situó entre los 51-60 años en los GNA y en los 71-80 años en los GA, estas diferencias, con datos muy similares a los publicados por otros autores,^{180,182,184,185} no resultaron estadísticamente significativas en el análisis de nuestros datos con el modelo univariante pero, tal y como discutiremos más adelante, sí se puede evidenciar asociación entre la edad y la presencia de GA, en el modelo multivariante.

Las mayoría de series publicadas,^{158,181,180,182,184,185,158,181} describen los GA, como más frecuentemente asintomáticos y de pequeño tamaño, en clara diferencia con los GIST no asociados (GNA) (sintomáticos y de mayor tamaño).^{29,189} También en nuestra serie, los GA fueron más frecuentemente asintomáticos frente a los GNA (56,3% vs 18,1%, $p < 0.001$). El hecho de que los GA sean más frecuentemente asintomáticos, se basa en que son, más pequeños que los GNA y con mayor frecuencia gástricos. Pero la

diferencia más importante entre ambos grupos fue que los GA mostraron un índice mitótico menor respecto a los GNA (4.2 ± 5.9 vs 8.2 ± 11 , $p=0.016$).

En cuanto a las variables relacionadas con el tratamiento, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Tal vez, lo único a señalar fue que, puesto que los GA son de menor tamaño, hubo más resecciones en cuña y menos resecciones multiviscerales en los GA frente a los GNA. A pesar de esto, la estancia hospitalaria fue casi idéntica en ambos grupos, al igual que el resto de variables de este apartado.

Vemos claramente cómo todos los hallazgos están íntimamente relacionados, de tal forma que el tamaño tumoral y la localización están ligados al índice mitótico, la sintomatología y el tipo de procedimiento realizado. Esto puede parecer obvio en un primer momento, pero tiene una enorme importancia puesto que las diferencias en dichas variables, están íntimamente relacionadas al pronóstico tumoral. A su vez, puesto que no todos los GA son iguales, estas diferencias resultan más evidentes, no tanto al diferenciar entre GNA vs GA sino al agrupar los pacientes según la clasificación propuesta, tal y como discutiremos más adelante.

Al analizar el estado mutacional vemos que, si bien es cierto que existe más proporción de mutaciones en exón 11 de *c-kit* (64.3% frente a 57.4%) y más de casos WT (21.4% frente a 16.4%) en GA frente a GNA, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ningún caso, siendo hallazgos similares a los descritos en la serie de Hethcman *et al.*¹⁸² En la serie de Rodriquenz *et al.*¹⁸⁵ con una muestra similar a la nuestra en cuanto a número de pacientes y frecuencia de neoplasias asociadas, sí describen diferencias significativas a favor de *c-kit*, sobre todo en el exón 11, en los GA.

Al aplicar las escalas de estratificación de riesgo pronóstico, se aprecian diferencias tanto con los criterios de Fletcher modificados como con los de Miettinen. En cambio, sólo se evidencian diferencias estadísticamente significativas con estos últimos, del modo que los GA son de riesgo más bajo que los GNA, por lo general. Esto puede hacernos pensar que los GA tienen mejor supervivencia global, pero es justo lo contrario. La supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años es de 87,1%, 68,2%, 63,6% y 50% frente a 91%, 84%, 75% y 57,1% en los GNA. Es decir, los GA fallecen antes que los GNA, pero debido a la neoplasia asociada (66,7%) y no al GIST (8,3%). Esto, sumado a que los GA

suelen tener mejor pronóstico hace que la SLR sea mayor que en los GNA (93%, 88%, 75% y 67% frente a 83%, 64%, 59% y 55%). Más adelante discutiremos estos hallazgos en profundidad.

5.3.2 ¿Qué diferencia a los GIST asociados sincrónicos de los metacrónicos?

En este apartado, discutiremos las diferencias entre los GIST asociados sincrónicos (GAs) frente a los metacrónicos (GAm). Los GAs fueron más pequeños, más frecuentemente asintomáticos y de riesgo pronóstico mucho menor que los GAm. A pesar de esto, los GAs fallecen en mayor proporción y antes que los GAm, debido nuevamente a diferencias en la etiología del *exitus*.

La inmensa mayoría de los GAs fueron GIST asintomáticos localizados en el aparato digestivo de forma incidental durante otras intervenciones o pruebas en pacientes con otra neoplasia sincrónica. No hubo diferencias significativas en las variables relacionadas con el tratamiento, pero sí es muy importante puntualizar lo que detallamos a continuación. Ante un hallazgo incidental de un GAs, la primera cuestión es replantear la estrategia quirúrgica pensada inicialmente, con el objetivo de prestar la mejor opción terapéutica en ambos tumores. Esto sucedió en el 57% de los sincrónicos (8 casos), siendo en la mayoría de casos (75%) una resección gástrica en cuña la técnica quirúrgica añadida y en el 25% una resección intestinal con anastomosis, sin que se produjeran complicaciones por estos gestos añadidos. Esta situación es exactamente igual al escenario de hallazgo de GIST asintomático intraoperatorio durante el transcurso de una cirugía programada no oncológica, por ejemplo una colecistectomía, un by pass gástrico o una funduplicatura de Nissen. En los restantes 6 casos de GAs no se realizó cambio en la técnica prevista ya que el tumor se encontraba en la propia pieza quirúrgica y hallado a posteriori durante el estudio histopatológico, siendo en la mayoría de casos, microGIST menores de 1cm. Volvemos a estar ante un escenario similar al de hallazgo incidental de GIST, en esta ocasión en una pieza no tumoral (p.e. gastrectomía tubular por obesidad o hallazgo en autopsia). Es decir, ante un hallazgo intraoperatorio

de GIST durante cualquier otra cirugía, la resección con márgenes libres (bien en cuña o con resección más anastomosis) es la técnica de elección a realizar y ésta puede hacerse con escaso riesgo añadido y, en la mayoría de casos, sin necesidad que convertir a cirugía abierta para conseguir R0. La imposibilidad de precisar el potencial maligno de estas lesiones exclusivamente por su aspecto macroscópico; y la posibilidad de que en el seguimiento sea confundida con una recidiva local o metástasis del tumor primario obligan a adoptar esta actitud.^{176,189,222} En cambio, dadas las características habituales de los GIST incidentales (pequeño tamaño, bajo riesgo y localización más frecuentemente gástrica) si la adición de cualquier gesto quirúrgico incrementara de forma importante el riesgo de complicaciones frente a la cirugía del tumor asociado (que es el que marcará el pronóstico), se puede optar por diferir la cirugía sobre el GIST y realizar seguimiento del mismo como recomiendan ciertos autores.²²³ Por ejemplo, si la resección de un GIST gástrico incidental durante una cirugía por patología maligna de estómago puede comprometer la integridad del remanente gástrico e incrementar el riesgo de dehiscencia podría estar justificada la opción de seguimiento y cirugía posterior.

En cuanto a la histología tumoral, Nuestros datos son muy similares a los descritos en otras series como en las de Du *et al.* Lin *et al.* o Hechtman *et al.*^{182,184,187} Los GAs, al ser de menor tamaño que los metacrónicos (2,2cm \pm 1,9cm, frente 9,3cm \pm 8,1cm, $p=0.008$), tienen también menor presencia de necrosis y ulceración mucosa. Además, muestran la mitad de mitosis que los GAm (2.6 vs 5.3). Esta última diferencia descrita, a pesar de no lograr significación estadística, sí es muy relevante clínicamente, puesto que el índice mitótico está estrechamente relacionado con el pronóstico. En cuanto a la localización tumoral del GIST, en nuestra serie apenas encontramos diferencias. Concretamente, fueron gástricos el 57% de los sincrónicos y el 50% de los metacrónicos. Du *et al.*¹⁸⁴ publican una diferencia entre sincrónicos y metacrónicos mucho mayor (91% frente a 73%), en cambio, nosotros encontramos mayores diferencias en la localización tumoral al agrupar los casos según el tumor índice, como veremos en el siguiente apartado.

Otro punto donde también se aprecian diferencias importantes es en la localización del tumor asociado. La mayoría de las neoplasias asociadas en los casos

sincrónicos fueron de origen digestivo (57% ADC del tracto digestivo y 28.6% en hígado o páncreas) en cambio, en los metacrónicos, las neoplasias se localizaron en muy diversos sitios (genitourinarias 33%, sistema hematopoyético 16.7%, mama 16.7%, ORL 11%, etc) y, curiosamente solo hubo un 5.6% de ADC en tracto digestivo ($p < 0.001$). Esto tiene una enorme relevancia puesto que la relación entre ambos tumores puede ser casual o causal, en función de la correlación temporal entre ambos. Tal y como veremos más adelante, los casos sincrónicos tienen, en nuestra opinión, más argumentos a favor de una relación casual y los metacrónicos, a favor de una posible causa o factor predisponente común.

El estudio mutacional, mostró una mayor frecuencia de mutaciones en el exón 11 de *c-kit* en los GAs (73% vs 53%) y una mayor frecuencia de WT en los GAs (30% vs 13%), siendo estos resultados muy similares a los publicados en la serie de Hechtman *et al.*¹⁸² La serie de Rodriquez *et al.*¹⁸⁵ no establece división dentro de los GA, por lo que no podemos realizar comparaciones con ésta.

En cuanto al riesgo pronóstico, sí existen muchas e importantes diferencias entre los GAs y los GAM. Los GAs, al ser más pequeños y con menor índice mitótico, fueron de riesgo mucho más bajo, que los GAM, tanto si aplicamos los criterios de Miettinen como los de Fletcher modificados. En cambio, presentan una mortalidad mucho mayor que los GAM. Esto es, tal y como ya hemos visto previamente, debido a que fallecen en su inmensa mayoría por la neoplasia asociada, hasta el punto que no hubo ningún *exitus* debido al GIST en los sincrónicos. El hecho de que ningún caso sincrónico presentara recidiva del GIST, frente al 33% de recidivas en los metacrónicos, concuerda de forma importante con los datos anteriores, ya que los GIST sincrónicos son de mejor pronóstico pero con peor supervivencia global.

5.3.3 ¿Qué diferencias existen entre los GIST asociados, según cuál sea la neoplasia que se presente como tumor índice?

Nos centramos ahora en la comparativa de los datos, según cuál de las dos neoplasias (tumor asociado o GIST) es el que se presenta en primer lugar y actúa de tumor índice. Recordamos que los casos con el GIST como tumor índice los

denominamos como GA1 y los casos en los que el tumor índice es la neoplasia asociada, GA2.

En este apartado, encontramos diferencias en prácticamente las mismas variables que en otras ocasiones, de tal forma que los GA2 fueron más frecuentemente asintomáticos, más pequeños y con mejor pronóstico en cuanto al GIST que los GA1. En cambio, tienen menor supervivencia global. Esto es, nuevamente, por que fallecen con mayor frecuencia por la neoplasia asociada que los tipo 1.

El 91,7% de los GA1 presentaron síntomas, frente a sólo el 15% de los tipo 2 ($p=0.02$). En cuanto al tamaño, los GA1 fueron el grupo de mayor tamaño, con una media de 10.4cm, seguidos de los GNA con 8.4cm y muy por encima de los 3.6cm de media en los GA2 ($p=0.013$). Además, los GA1 presentaron una menor localización gástrica (33% vs 66%) y un mayor índice mitótico (5.8 vs 3.2), por lo que fueron el grupo con mayor riesgo según escalas de Miettinen ($p<0.001$) y Fletcher ($p=0.005$). Al analizar las mutaciones genéticas, los GA1 suelen tener mutado más frecuentemente el exón 11 de *c-kit* que los GA2 (80% vs 55.6%) aunque sin significación estadística.

En cuanto a la neoplasia asociada, los GA2, tienden a desarrollar la neoplasia asociada en el tracto digestivo (40%), hígado y páncreas (20%), a diferencia de los GA1 que la desarrollan con más frecuencia en el sistema genitourinario (41,7%) o hematopoyético (25%) ($p<0.001$). De esto derivan, nuevamente, importantes consideraciones en cuanto a recomendaciones de seguimiento a pacientes con GIST y en cuanto a la posible etiopatogenia casual o causal de la asociación tumoral, que desarrollaremos más adelante.

Si comparamos los datos que acabamos de ver con los anteriores, se aprecia que los GAs se asemejan por sus características a los GA2 y los GA1 son más parecidos a los GAm. Esto tiene una explicación muy simple: la inmensa mayoría de GIST sincrónicos son tipo 2 y la inmensa mayoría de GIST tipo 1 son metacrónicos. Pero, subyacente a esta simple explicación, es importante destacar que tanto la agrupación por sincrónicos o metacrónicos, como la agrupación según cuál sea el tumor índice, al ser clasificaciones dicotómicas, no evidencian las diferencias existentes en los grupos creados. Diferencias debidas por ejemplo, a que el 38% de casos de GA2 son metacrónicos en vez de

sincrónicos o a que el caso sincrónico del tipo 1, a pesar de representar un caso aislado, tiene características muy diferentes al resto de casos. Es por tanto básico, subdividir aún más los GA siguiendo ambos criterios de forma conjunta.

5.4 PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN TEMPORAL DE LOS GIST ASOCIADOS. DIFERENCIAS ENTRE LOS 4 GRUPOS.

Tal y como acabamos de ver, las características de los GIST asociados a otros tumores difieren mucho al agruparlos atendiendo a su secuencia temporal y a cuál de las dos neoplasias sea el tumor índice, por lo que la mejor opción es la combinación de ambos criterios, estableciendo 4 grupos, tal y como proponen Fernández *et al.*¹¹⁹ Los resultados completos del análisis de nuestros datos al aplicar dicha clasificación, se detallan en la página 141.

Atendiendo a esta clasificación, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en las variables ya descritas anteriormente como fueron: la sintomatología, el tamaño tumoral, la localización del GIST y de la neoplasia asociada, el riesgo pronóstico, etiología del *exitus* y supervivencia global y libre de recaída. Además, ciertas variables como el tamaño o la localización del GIST, mostraron diferencias más importantes al aplicar esta clasificación, que al agrupar siguiendo sólo uno de los criterios (secuencia temporal o tumor índice).

De los cuatro grupos, el que presentó mayores diferencias respecto al resto fue el GA2s, siendo además, el grupo con mejor pronóstico respecto del GIST. En cambio, estos pacientes tienen la peor supervivencia global, ya que fallecen por la neoplasia asociada. Dada la relevancia clínica de las diferencias en cuanto al pronóstico y supervivencia de los distintos grupos, desarrollamos este apartado en el siguiente punto de forma más completa.

El GIST fue gástrico en el 71% de los GA2s, el 61.5% de los GA2m y el 36.4% de los GA1m, frente al 44% de los GNA ($p=0.038$). Este hallazgo debe su explicación a que el estómago es, por un lado, el lugar donde más frecuentemente asientan los GIST en general y por otro lado, representa una región anatómica fácil de explorar, tanto

durante una intervención quirúrgica por otra neoplasia diagnosticada previamente, como en estudios de endoscopia o autopsias. En cuanto al tamaño tumoral, los GA2s fueron los más pequeños ($2\text{cm} \pm 1.9\text{cm}$), seguidos de los GA2m y GA1m, siendo estos últimos de mayor tamaño medio que los GNA ($p < 0.05$). Estas dos variables están íntimamente ligadas a la sintomatología, por lo que, los GA2s fueron también los que se presentaron como asintomáticos hasta en un 92%. Otra forma de analizar estos parámetros de forma conjunta es mediante la clasificación de Cananzi *et al.*¹¹⁸ Siguiendo esta clasificación, los GA1m presentaban a su diagnóstico, estadíos más avanzados que los demás grupos, incluyendo los GNA ($p < 0.05$).

La distribución de las neoplasias asociadas, mostró diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0.001$), entre los distintos grupos. En este punto, lo más llamativo fue que todas las neoplasias del sistema hematopoyético y la inmensa mayoría de las genitourinarias se diagnosticaron en los GA1m, la inmensa mayoría de tumores del aparato digestivo en los GA2s (ningún caso en los GA1m) y todas las neoplasias ORL en los GA2m. La explicación más probable de estos hallazgos supone establecer diferencias en la relación etiológica entre ambas neoplasias. Por un lado, el hecho que los GA2s se asocien más frecuentemente con neoplasias digestivas, apoya la existencia de una relación meramente casual: los casos GA2s se definen como hallazgos incidentales de un GIST durante una cirugía por otra neoplasia, así pues, si la neoplasia asociada es de origen digestivo, es más fácil poder diagnosticar un GIST puesto que éstos aparecen más frecuentemente en dicha localización. Por otro lado, en el caso de los GA1m y GA2m, desaparece la posibilidad de hallazgo casual durante la otra intervención. Esto, sumado a la localización determinada de la neoplasia asociada según la relación temporal con el GIST, podría apoyar la existencia una etiología común entre ambas, no aclarada.

Por último, es importante describir el caso de GA1s que, aunque representa un solo paciente y no es posible ni correcto realizar comparaciones con el mismo, muestra características de mal pronóstico (índice mitótico 20, tamaño mayor de 4cm y localización recto-vaginal) a pesar de ser sincrónico, lo que justificaría situarlo en un grupo diferente a los GA2s. Esto es una nueva muestra de que la clasificación propuesta, segrega mejor los grupos al combinar ambos criterios.

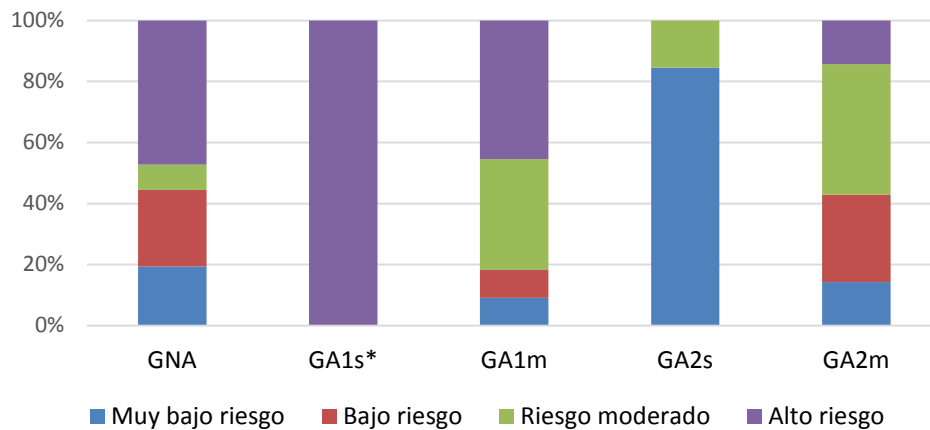
Por todo lo visto, se refuerza la hipótesis de que, tanto el tumor índice como la secuencia temporal en la presentación de ambos tumores, predisponen a características tumorales concretas de los GIST por lo que la clasificación propuesta tiene sentido real en cuanto a que crea grupos diferenciados desde el punto de vista clínico.

5.5 IMPACTO PRONÓSTICO DE LA ASOCIACIÓN TUMORAL EN EL GIST

La revisión de los datos disponibles en la literatura proporciona escasa y contradictoria información respecto del impacto pronóstico que la asociación de otra neoplasia posee en la supervivencia de estos pacientes. En series como la de Panduregan *et al.*¹⁸⁰ no existen diferencias en cuanto a la supervivencia en los GA frente a los GNA. En cambio, para otros autores como Kramer *et al.*¹⁷⁵ o Lin *et al.*¹⁸⁷ los pacientes con GA tienen una menor supervivencia, debido al tumor asociado y no al GIST. Incluso en la serie de Phan *et al.*¹⁸⁸ se llega a describir mayor supervivencia en pacientes con tumores asociados, salvo que esta asociación sea múltiple. Sin embargo, sí existe consenso en cuanto a que las características de la neoplasia más agresiva serán las que determinen el pronóstico general del paciente.

En la figura 47, mostramos la distribución de casos según el riesgo pronóstico, tanto según los criterios de Miettinen como con los de Fletcher modificados. De tal forma que, los GA1m se distribuyen de una forma proporcionalmente similar a los GNA. En cambio, los GA2s muestran mayor porcentaje de tumores de muy bajo riesgo, sin encontrar ni un solo caso de GIST de alto riesgo. Los GA2m quedan en término medio. Esto sucede en ambas escalas pronósticas y con diferencias estadísticamente significativas, incluso con valores de $p < 0.001$. Es decir, los 4 grupos propuestos muestran diferencias entre sí, en cuanto al de riesgo pronóstico, aplicando las escalas más consensuadas en la literatura. Tal y como hemos descrito en los apartados anteriores, estas diferencias se deben a las características histológicas del GIST en los diferentes grupos, que son las que determinan el pronóstico (tamaño, localización e índice mitótico).

Porcentaje de casos en cada grupo según el riesgo pronóstico en escala de AFIP



Porcentaje de casos en cada grupo según el riesgo pronóstico en escala del NIH

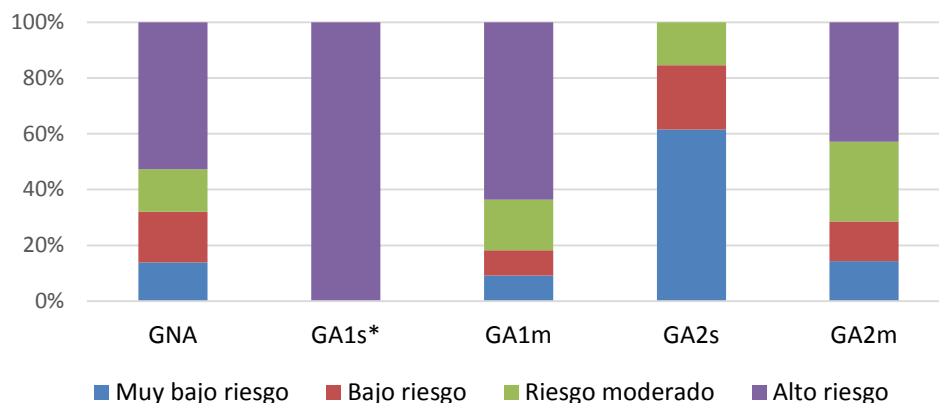


Figura 47. Representación gráfica del porcentaje de casos en cada grupo de los propuestos en la presente tesis doctoral, siguiendo las escalas de riesgo pronóstico más utilizadas. Imagen superior, escala del *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP). Imagen inferior, escala con criterios del *National Institutes of Health* (NIH). El grupo marcado con * contiene un solo caso. GNA, GIST no asociado. GA, GIST asociado. s, sincrónico. m, metacrónico.

Por otro lado, tras el análisis de supervivencia, resumido en la figura 48, se aprecian importantes diferencias en la supervivencia global (SG) a 1, 3, 5 y 10 años entre los diferentes grupos. Lo más llamativo, es ver como a los 5 años, el 100% de los GA2m sigue vivo, en cambio, a los 3 años ya ha fallecido el 73% de los GA2s. Es decir, los GA2s, que eran los de mejor pronóstico respecto del GIST, son los que muestran un peor pronóstico global, ya que fallecen antes que cualquier otro grupo.

Estos datos concuerdan claramente con el análisis de la supervivencia libre de recaída (SLR) de los GIST. En este análisis, se produce una inversión en la curva de supervivencia, del modo que los GA2s pasan a ser los que menos recaídas tienen (ninguna) reforzando, de forma coherente, los resultados obtenidos. A su vez, al analizar estos mismos datos centrándonos en la etiología del *exitus*, no existe ningún *exitus* debido al GIST en los GA2s, y éstos fallecen en un 87,5% por la neoplasia asociada. Los GA2s no desarrollan recidivas ya que, además de ser GIST de buen pronóstico, no tienen tiempo material puesto que fallecen por la neoplasia asociada en pocos años.

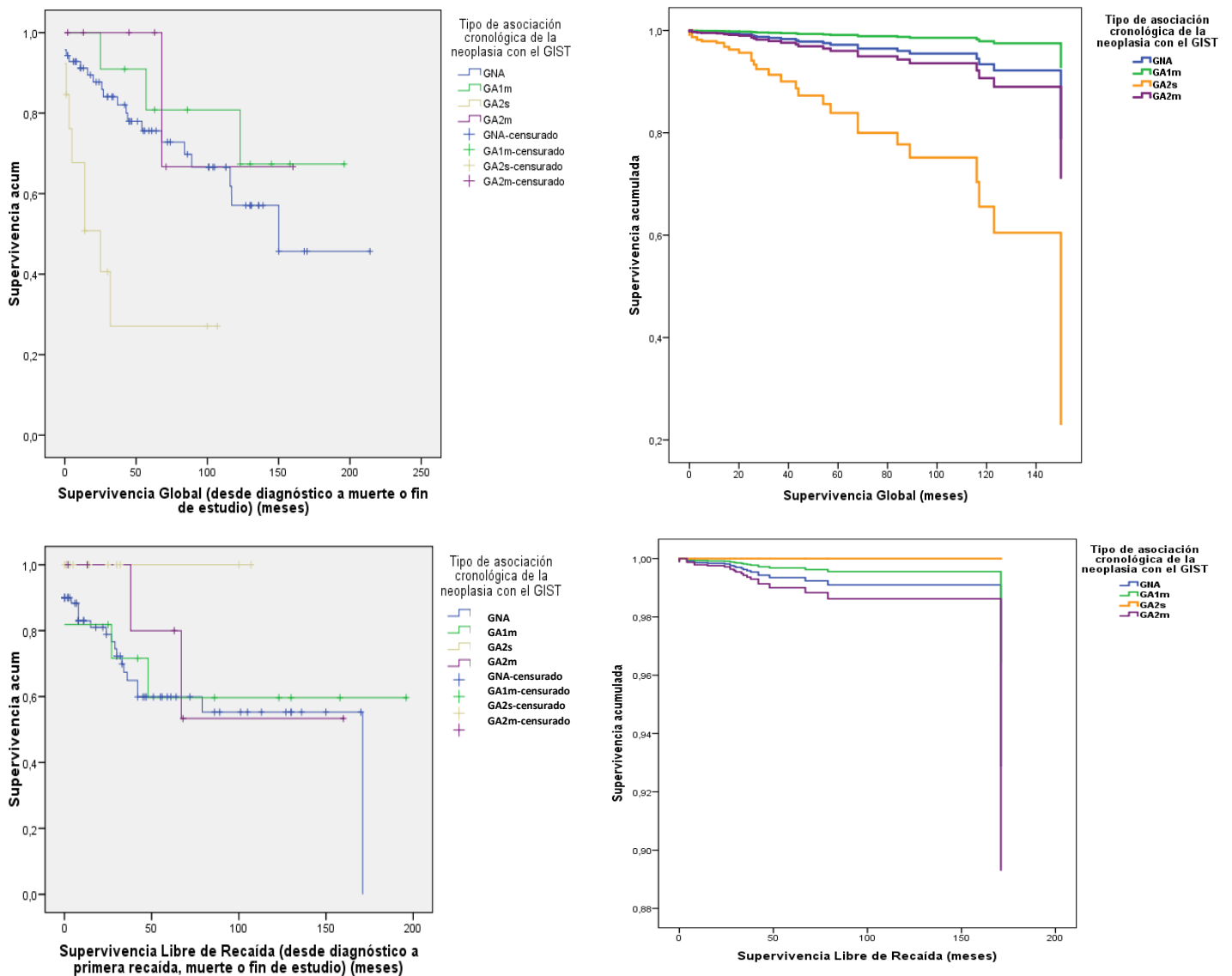


Figura 48. Análisis de supervivencia de los diferentes grupos estudiados. Las gráficas superiores se refieren a la supervivencia global y las inferiores a la supervivencia libre de recaída del GIST. Las gráficas de la izquierda, (sombreadas de gris) se obtuvieron mediante Kaplan Meier y las derechas, mediante regresión de Cox, ajustada por otras variables con valor pronóstico. Los diferentes grupos GNA, GA1m, GA2s y GA2m corresponden a los descritos en la clasificación de Fernández *et al.*¹¹⁹

Estos últimos apartados descritos, son la muestra más clara de que la clasificación propuesta tiene valor pronóstico. Las características de los GIST asociados a otras neoplasias son diferentes según se presenten ambos tumores de forma sincrónica o metacrónica y también según cuál de los dos sea el tumor índice, por lo que la clasificación descrita distingue mejor entre los diferentes grupos de GA ya que combina ambos factores (latencia y tumor índice) para crear 4 grupos diferenciados.

Visto el enorme impacto que posee el diagnóstico de otro tumor asociado y puesto que los pacientes con GIST tienen un riesgo aumentado de desarrollar otras neoplasias, no sólo según nuestros datos sino también en otras series publicadas,^{181,186} debemos conocer cuáles son los tumores asociados más frecuentes según su relación temporal con el GIST, con el objetivo de modificar, a través del diagnóstico temprano, su impacto pronóstico. Respecto de las neoplasias sincrónicas o de las diagnosticadas antes del GIST, poco podemos hacer o recomendar, a parte de las pautas a seguir en los hallazgos incidentales. En cambio, el hecho de que los pacientes diagnosticados de GIST tengan un mayor riesgo de desarrollar otras neoplasias concretas, apoya la hipótesis que defienden algunos autores como Rodriquenz *et al.*¹⁸⁵ consistente en que el GIST puede ser un tumor centinela, lo que conlleva importantes pautas de seguimiento para estos pacientes. En base a esto, durante el seguimiento del GIST, además de recomendar las pruebas complementarias para el diagnóstico de recidivas o metástasis, se recomienda también, la realización de ciertas pruebas con la intención de diagnosticar de forma precoz las neoplasias asociadas. Así, incluso en pacientes asintomáticos, se recomienda realizar de forma periódica:^{175,181,208} revisión urológica para descartar neoplasias de próstata, vejiga y riñón; endoscopia digestiva por el riesgo de carcinoma de esófago y carcinoma colorrectal; TC torácico dada la incidencia de neoplasias de pulmón y, por último, puesto que el GIST rara vez metastatiza vía linfática y que la incidencia de linfomas está incrementada, siempre debemos sospechar ese diagnóstico ante cualquier adenopatía de reciente aparición. Según nuestros datos, tras un diagnóstico de GIST, los hombres mayores de 60 años, son los que presentan mayor riesgo de desarrollar otras neoplasias, sobre todo de origen hematológico y genitourinario. Así, recomendaríamos exploración física y pruebas complementarias anuales, enfocadas a dichos diagnósticos (búsqueda de adenopatías, hemograma completo, analítica de

orina, determinación del antígeno prostático específico (PSA) y valoración urológica o hematológica si precisa). Estas recomendaciones se deberían extender al menos 10 años tras el diagnóstico de GIST, siendo más estrictos y reforzando dicha vigilancia en los primeros años, puesto que es entonces cuando ese aumento de incidencia de otras neoplasias es mayor, tanto según nuestros datos como en la serie de Murphy *et al.*¹⁸¹

Es decir, la clasificación propuesta, podría servir para implementar e intensificar el tratamiento en el tumor con mayor riesgo, así como mejorar el seguimiento y orientar la petición de pruebas complementarias buscando, además de recaídas del primer tumor, el diagnóstico precoz de nuevas neoplasias asociadas en los casos en que ésta sea más probable.

5.6 CAUSALIDAD VS CASUALIDAD. FACTORES IMPLICADOS

Llegados a este punto, quedan descritas las características diferenciadas entre los grupos de la clasificación propuesta, así como su valor pronóstico. Por último quedaría por discutir si la asociación entre ambas neoplasias se debe simplemente a una casualidad o si existe una etiopatogenia común entre ambas neoplasias.

La causalidad se define en epidemiología como el estudio de la relación etiológica entre una exposición y un efecto. Demostrar esta relación causa-efecto es complicado puesto que en biología existen múltiples factores intercurrentes, no del todo conocidos. Además, se deben cumplir una serie de requisitos y no sólo unos criterios estadísticos. Los modelos de causalidad descritos por Bradford Hill^{160,161} y Rothman^{162,163} son los más consensuados y utilizados. En nuestros hallazgos se cumplen algunos de estos criterios, como que existe una fuerte asociación estadística en el desarrollo de otras neoplasias tras el diagnóstico de GIST, que existe una secuencia temporal lógica o que otros autores han publicado datos similares. En cambio, son criterios más bien teóricos y no matemáticos, por lo que su aplicación puede estar interpretada de forma poco rígida. Además, en medicina y en biología en general, establecer una causa única para un determinado efecto, en nuestro caso una neoplasia, no sólo es difícil, si no poco frecuente y poco útil en la realidad clínica. Lo más frecuente es que una neoplasia sea producida por múltiples causas, por lo que más que establecer una causa-efecto única y directa, describiremos los diversos factores que apoyan la hipótesis de la causalidad así como los que apuntan hacia una relación fruto de la casualidad.

Empezando por los factores implicados en la existencia de una relación meramente casual entre el GIST y la neoplasia asociada, vemos que uno de los argumentos con mayor peso es la alta incidencia de GIST en la población general. Si tenemos en cuenta la alta frecuencia de microGIST gástricos (< de 1cm) descubiertos de forma casual durante la realización de pruebas diagnósticas por otras patologías, durante el transcurso de cualquier cirugía o en autopsias,^{25-29,190} es esperable que la incidencia real de GIST sea, significativamente más elevada de lo descrito en la literatura,

sobre todo en cuanto a GIST de muy bajo riesgo (pequeño tamaño y localización gástrica), llegando a ser, según algunos autores^{25-29,190} en torno al 20% de la población mayor de 50 años. Esto supondría que los GIST son cientos de veces más frecuentes de lo esperado (20% frente a 0,5-2/100.000habitantes-año)^{2,24,43,214} y evidenciaría que la inmensa mayoría de microGIST incidentales no tienen comportamiento agresivo y hasta puede que sean autolimitados,²¹⁷ obligándonos a distinguirlos de los GIST con verdadero comportamiento neoplásico, para determinar la mejor opción terapéutica en cada caso. Como hemos visto previamente, en el análisis de la razón de tasas de incidencia, nuestros datos apoyarían esta hipótesis en los casos con neoplasia previa al GIST y sobre todo en los casos de GIST sincrónicos, que suelen ser gástricos y de pequeño tamaño. De esta forma, al calcular el riesgo de desarrollar un GIST usando tasas de incidencia más elevadas (similares a los estudios de hallazgos incidentales), los casos esperados se asemejan bastante a los observados, por lo que dicha asociación estaría justificada simplemente en base a que los GIST son más frecuentes de lo descrito.

Otro punto a favor de que esta asociación sea casual, es el hecho de que los pacientes con GA tienen una edad mayor que los pacientes con GNA. La media de edad al diagnóstico en los GA está por encima de los 60-70 años, es decir, unos 10 años por encima de la media en los GNA. Otros autores como Kramer *et al.*¹⁷⁵ y Smith *et al.*¹⁸³ también describen diferencias estadísticas en cuanto a una mayor edad de presentación en los GA, tanto en nuestro estudio como en la mayoría de series publicadas. Es conocido que a mayor edad, mayor posibilidad de desarrollar otras neoplasias, siendo la 6ª década, además, un rango de edad en el que muestran su pico de incidencia muchas de las neoplasias asociadas.^{175,181} Además, hemos visto también cómo en nuestro modelo multivariante la edad se mostraba como factor de riesgo para el desarrollo de un GA (OR=1.06 (IC95%: 1.06-1.11)). Esto puede resultar lógico ya que a mayor edad, mayor probabilidad de desarrollar neoplasias, lo que no es tan lógico es que ese riesgo sea tan débil. Dicho de otra forma, si no existieran otros factores, bien de asociación causal o bien tipo sesgos de confusión, sería esperable una mayor fuerza de asociación en el binomio edad-riesgo de neoplasias.

Directamente relacionado con la mayor edad en los GA, está el hecho de que la supervivencia frente a un primer tumor es cada vez mayor debido a las mejoras en los

tratamientos de cualquier neoplasia. Es obvio que a mayor supervivencia, mayor edad y ya hemos visto en el punto anterior que la edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar nuevas neoplasias. Esto es así, tanto si el tumor índice es la neoplasia asociada como, debido al descubrimiento del imatinib, en el caso de que sea el GIST. Por esto último, en nuestro análisis multivariante, observamos que el uso de imatinib también mostró un efecto significativo y directo (OR = 8,62, $p = 0,021$), mostrando un posible aumento de la probabilidad de presentar un GA. Es decir, el uso de imatinib, más que tener una relación de carcinogénesis directa, propuesta también por otros autores como Phan *et al.* o Tatsuo Kanda.^{159,188} se mostraría como factor de riesgo en base a que su uso conlleva mayor supervivencia y a mayor supervivencia mayor riesgo de GA, como defienden Giuliani *et al.*¹⁹⁵ Muchos autores defienden que no existe riesgo por el imatinib, como se ha podido demostrar en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con este fármaco.^{207,224} Por otro lado, es llamativo la fuerza de dicha asociación (OR=8,62), por lo de forma similar a lo que sucede con la edad como factor de riesgo en nuestro modelo multivariante, en ausencia de otros factores de riesgo, sería esperable un riesgo asociado al uso de imatinib menor.

Otro de los puntos fuertes en la hipótesis de la casualidad es el denominado sesgo de detección o de seguimiento. Cuando un paciente es diagnosticado de una neoplasia, se somete a mayor control, seguimiento y número de pruebas complementarias por lo que aumenta la probabilidad de hallazgos patológicos. Este punto quedaría reforzado, según nuestros datos, en el caso de los GA2s, dado que son GIST diagnosticados de forma casual durante una intervención por una neoplasia en el tracto digestivo, por lo que queda expuesta la zona donde se desarrollan la mayoría de los GIST. En cambio, en los GAM, las neoplasias se localizaron en muy diversos sitios (genitourinarias 33%, sistema hematopoyético 16.7%, mama 16.7%, ORL 11%, etc) y, curiosamente solo hubo un 5.6% de ADC en tracto digestivo ($p < 0.001$). Por lo que en los casos metacrónicos, esta teoría del sesgo de observación tiene menos peso.

Pasamos ahora a discutir los factores implicados en una relación de causalidad entre el GIST y la neoplasia asociada. Es decir, con una base etiopatogénica común. Si bien es cierto que con los datos de nuestro estudio no se puede demostrar ninguna relación casual concreta entre ambas neoplasias, existen argumentos para pensar que, además de la mera casualidad, puede existir cierto componente de relación causal.

El principal argumento que apoyaría la hipótesis de algún factor etiológico común o una predisposición de estos pacientes, es el hecho de que tanto en nuestra serie como en la de Murphy *et al.*¹⁸¹ se ha calculado, en base a la razón de tasas de incidencias, el riesgo relativo de desarrollar otra neoplasia primaria adicional, siendo este riesgo mayor en los pacientes con GIST, respecto de la población general. Otras series como la Kalmar *et al.*¹⁹¹ o Stratakis¹⁹² también defienden estos hallazgos. Además, la distribución de las neoplasias asociadas en cuanto a su frecuencia, no sigue el mismo orden en estos pacientes que en la población general.

En cuanto a los argumentos que dan peso a la hipótesis de la existencia de algún agente carcinogénico común en los casos de neoplasias múltiples, se han propuesto diversas teorías, como la presencia de *H. pilory* como factor desencadenante de linfomas MALT y GIST.¹⁹⁷ También está descrito el uso de ciertos compuestos como las nitrosoguanidinas o el dimetilbenzantraceno, como factor común de adenocarcinomas y sarcomas gástricos en presencia de ácido acetilsalicílico.^{193,194,198}

Otro punto a favor de la causalidad, sería el desarrollo de nuevas neoplasias como efecto secundario de ciertas quimioterapias, por ejemplo, imatinib. No tanto por el sesgo de seguimiento que se produce por aumentar la supervivencia, como hemos visto anteriormente, sino a un posible efecto carcinógeno directo del fármaco como se ha demostrado en roedores.^{159,182,195,205,206} También en nuestra serie, tras el análisis multivariante, hemos encontrado una posible asociación con el uso de imatinib, tal y como hemos descrito. Sin embargo, esto está muy discutido con argumentos como que, los pacientes con LMC tratados con este fármaco no sufren ningún incremento del riesgo de sufrir neoplasias secundarias.^{207,208} Más aún, la incidencia de LMC estaría infraestimada pues el imatinib provocaría la remisión hematológica de LMC no diagnosticada.³¹

Por lo que respecta a la existencia de rutas oncogénicas comunes para ambos tipos tumorales, se ha evidenciado la existencia de mutaciones en KIT, PDGFR α y NF-1. Estos defectos pueden observarse en la leucemia mieloide tanto aguda como crónica, en los tumores de células germinales, en el carcinoma microcítico de pulmón, en el cáncer de mama y en el colorrectal.^{199–203} De igual forma, se ha descrito una relación genética entre neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera, la mielofibrosis o la trombocitopenia esencial, y el GIST. Estas neoplasias, y en particular la policitemia vera, se relaciona en más del 95% de los casos con la mutación somática de JAK2^{V617F}, ruta de señalización que puede ser activada por KIT y PDGFR α .^{31,204} Au *et al.*²²⁵ proponen una posible mutación de los protooncogenes *c-kit* y *c-met* en pacientes con GIST asociado a carcinoma papilar de riñón, en un mecanismo similar al que se da en el síndrome de neoplasias endocrinas múltiple. Por el contrario, en la serie de Lai *et al.*¹⁸⁶ no logran evidenciar ninguna mutación genética relacionada en casos de GIST asociado a cáncer colo-rectal, a pesar de haber estudiado más de 400 genes implicados.

Por todo lo discutido en este apartado, no podemos concluir que la relación entre ambas neoplasias sea debida a una causa común o a una simple casualidad. Lo más lógico es pensar que esta asociación sea multifactorial y coexistan factores de ambas hipótesis, tal y como mostramos en la tabla 42. En base a nuestros datos, en el grupo de GA2s dicha asociación es casi con toda seguridad casual, debido al sesgo de observación y a una mayor incidencia real del GIST. En cambio, en los otros grupos, cobra más peso la hipótesis de una asociación con una base etiopatogénica común, sobre todo en el caso de los GA1m. Nuevamente, estaría justificada la clasificación propuesta con el objetivo de agrupar mejor a los pacientes con GA y ayudar a estudiar con mayor profundidad las posibles etiologías subyacentes.

ARGUMENTOS A FAVOR DE CADA HIPÓTESIS	
CASUALIDAD	CAUSALIDAD
Incidencia de GIST posiblemente mayor de la descrita	Mayor incidencia de otras neoplasias en pacientes con GIST respecto a la población general
Edad de los pacientes más elevada	Diferente distribución de las neoplasias asociadas en cuanto a su frecuencia respecto a la población general
Mayor supervivencia frente a la primera neoplasia por mejora en los tratamientos	Posibles agentes carcinogénicos (imatinib u otras quimioterapias, radiaciones ionizantes, H. Pilory, nitrosoguanidas ...)
Sesgo de seguimiento y observación	Posibles rutas oncogénicas comunes
GA2s	GA1m

Tabla 42. Resumen de los principales argumentos que defienden la hipótesis de casualidad y causalidad en la relación etiológica entre ambas neoplasias. En la última fila se indica el grupo con más argumentos a favor de cada hipótesis.

5.7 RESUMEN Y CONSIDERACIONES FINALES

Una vez estudiadas todas las variables y discutidos todos los resultados respecto de lo publicado hasta la fecha, pasamos a describir, a modo de resumen, los puntos clave del estudio.

La mayoría de los GIST se presentan de forma aislada, en pacientes que no presentan, ni lo harán en un futuro, otras neoplasias. Pero existe un determinado porcentaje de pacientes que desarrollan múltiples neoplasias a lo largo de su vida, siendo una de ellas un GIST. Dicho de otra forma, se ha visto que los pacientes con GIST pueden presentar una mayor probabilidad de desarrollar otras neoplasias. La etiología de esta asociación tumoral no ha sido establecida por el momento. Es más, en la literatura publicada no se ha podido corroborar que esta asociación tenga una base común o que, simplemente, sea fruto de la casualidad. Tras el análisis de nuestros datos, existen argumentos a favor y en contra de ambas hipótesis, por lo que tampoco podemos confirmar que dicha asociación sea causal o que se deba a mera casualidad.

Lo que sí podemos afirmar es que las características de estos GIST asociados (GA) a otras neoplasias, son diferentes a las de los GIST no asociados (GNA). Los GA son, en líneas generales, más pequeños, con menor potencial maligno y más frecuentemente asintomáticos. Y lo que es más importante, no todos los GA son iguales. Existen importantes diferencias al agruparlos según se presenten ambos tumores de forma sincrónica o metacrónica y según cuál de los dos tumores sea el primero en aparecer. De esta forma, se crean los siguientes cuatro grupos:

-GA1s: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada diagnosticada de forma sincrónica, durante el estadiaje o en la cirugía del GIST.

-GA1m: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada diagnosticada de forma metacrónica, pasados al menos 6 meses desde el diagnóstico de GIST.

-GA2s: GIST sincrónico incidental, diagnosticado durante el estadiaje o cirugía de un tumor asociado.

-GA2m: GIST metacrónico, diagnosticado pasados al menos 6 meses desde el diagnóstico de la neoplasia asociada.

Esta clasificación agrupa a los pacientes con GA en 4 conjuntos con características propias y diferentes entre sí, que se resumen en la tabla 43 y tabla 44. Conlleva valor pronóstico en los grupos creados y puede reforzar la indicación de ciertas pruebas complementarias, tanto para mejorar el seguimiento del GIST como para un diagnóstico precoz de potenciales neoplasias asociadas.

A su vez, esta clasificación propone consensuar criterios para posteriores estudios con GIST asociados a otras neoplasias.

	GNA 72 (68%)	GA 34 (32%)			
		GA2m 8 (24%)	GA2s 13 (38%)	GA1s 1 (3%)	GA1m 12 (35%)
Variables cuantitativas					
Edad al diagnóstico de GIST	++	+++	+++++	++++	+
*Tamaño tumoral del GIST	++++	+++	++	+	+++++
Índice mitótico	++++	+++	+	+++++	++
*Supervivencia libre de recidiva	++	+	++++	n.d.	+++
*Supervivencia Global	+++	++	+	n.d.	++++

Tabla 43. Resumen de las características de variables cuantitativas de los cuatro grupos propuestos de GIST asociados (GA), respecto de los GIST no asociados (GNA). El número de + indica mayor valor medio de la variable analizada. Las variables señaladas con * mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). n.d. no datos suficientes.

	GNA 72 (68%)	GA 34 (32%)			
		GA2m 8 (24%)	GA2s 13 (38%)	GA1s 1 (3%)	GA1m 12 (35%)
Variables clínicas					
Sexo	H	H	M	M	H
*Síntoma principal	Hemorragia digestiva	Asintomático incidental	Asintomático incidental	Masa rectal palpable	Hemorragia digestiva
Escenario de presentación (Cananzi)	Localmente avanzado	Localizado	Localizado	Localmente avanzado	Metastásico reseccable
Variables relacionadas con el tratamiento					
Neoadyuvancia	No	No	No	Sí	No
Adyuvancia	No	Sí	No	Sí	Sí
Técnica quirúrgica realizada	Resección intestinal y anastomosis	Resección en cuña	Resección en cuña	Resección multivisceral	Resección intestinal y anastomosis
Variables histopatológicas y genéticas					
*Localización	Estómago	Estómago	Estómago	Tabique rectovaginal	Estómago
Patrón histológico	Fusiforme	Fusiforme	Fusiforme	Mixto	Fusiforme
Necrosis	No	No	No	Sí	No
Ulceración	No	No	No	Sí	No
Análisis genético mutacional	Exón 11c-Kit	Exón 9 c-Kit	Exón 11 c-Kit	Exón 11c-Kit	Exón 11c-Kit
Variables relacionadas con el pronóstico					
*Escala de Riesgo AFIP	Alto	Moderado	Muy bajo	Alto	Alto
*Escala de Riesgo NIH	Alto	Alto	Muy bajo	Alto	Alto
Recaída o recidiva	No	No	No	No	No
Exitus	No	No	Sí	No	No
*Etiología del exitus	No exitus o exitus por GIST	No exitus	Neoplasia asociada	n.d.	Variable
*Localización de la neoplasia asociada	-	Variable	Aparato digestivo	Aparato digestivo	Sistema genitourinario o hematopoyético

Tabla 44. Resumen de las características de variables cualitativas de los cuatro grupos propuestos de GIST asociados (GA), respecto de los GIST no asociados (GNA). Para cada grupo, se presenta la opción más frecuente de cada variable. H, hombre. M, mujer. Las variables señaladas con * mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). n.d. no datos suficientes.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Tras el análisis de los datos recopilados y en base a todo lo expuesto en la presente tesis doctoral, podemos concluir que:

- 1) La clasificación propuesta de pacientes con GIST asociados a otra neoplasia primaria en función de su secuencia temporal, crea 4 grupos con características clínicas e histopatológicas claramente diferenciadas cuando se comparan frente a ellos mismos y frente a los GIST no asociados a otros tumores.
- 2) Dicha clasificación conlleva valor pronóstico, puesto que otorga diferente supervivencia global y supervivencia libre de recidiva a los pacientes de cada grupo.
- 3) Con los datos obtenidos y tras revisar la literatura publicada, no se pueden establecer las causas de dicha asociación tumoral, existiendo puntos a favor de una asociación causal y puntos a favor de una asociación meramente casual.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, Scoazec J-Y, Bringuier P-P, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer*. 2010 Jul 13;103(2):165–70.
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493–511.
3. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer*. 1962;15(2):400–9.
4. Appleman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). *Cancer*. 1976 Aug;38(2):708–28.
5. Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Beahrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer*. 1978 Sep;42(3):1375–84.
6. Welsh RA, Meyer AT. Ultrastructure of gastric leiomyoma. *Arch Pathol*. 1969 Jan;87(1):71–81.
7. Weiss RA, Mackay B. Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol*. 1981;2(3):231–40.
8. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983 Sep;7(6):507–19.
9. Herrera GA, Pinto de Moraes H, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci*. 1984 Mar;29(3):275–84.
10. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med*. 1986 Apr;110(4):309–16.
11. Traweek ST, Kandalaft PL, Mehta P, Battifora H. The human hematopoietic progenitor cell antigen (CD34) in vascular neoplasia. *Am J Clin Pathol*. 1991 Jul;96(1):25–31.
12. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse R V. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*. 1994 Aug;25(8):766–71.
13. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1109–18.
14. Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 1995 Jan 26;373(6512):347–9.
15. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998 May;152(5):1259–69.

16. Min K-W, Sook Seo I. Intestinal cells of Cajal in the human small intestine: immunochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol.* 2003;27(2):67–78.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol.* 2003;54(1):3–24.
18. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998 Jan 23;279(5350):577–80.
19. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987 Nov;6(11):3341–51.
20. d'Auriol L, Mattei MG, Andre C, Galibert F. Localization of the human c-kit protooncogene on the q11-q12 region of chromosome 4. *Hum Genet.* 1988 Apr;78(4):374–6.
21. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1052–6.
22. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003 Jan 31;299(5607):708–10.
23. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology.* 2003 Sep;125(3):660–7.
24. Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MRR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):144–8.
25. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet (London, England).* 2013 Sep 14;382(9896):973–83.
26. Abraham SC, Krasinskas AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Wu T-T. “Seedling” mesenchymal tumors (gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas) are common incidental tumors of the esophagogastric junction. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1629–35.
27. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jan;31(1):113–20.
28. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006 Dec;37(12):1527–35.
29. Nilsson B, Bümbling 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 - A population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):821–9.

30. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):265–74.
31. Burgoyne AM, Somaiah N, Sicklick JK. Gastrointestinal stromal tumors in the setting of multiple tumor syndromes. *Curr Opin Oncol*. 2014 Jul;26(4):408–14.
32. Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Feb;23(1):15–34.
33. Kim K-H, Nelson SD, Kim D-H, Choi KU, Kim SJ, Min K-W, et al. Diagnostic relevance of overexpressions of PKC- θ and DOG-1 and KIT/PDGFR α gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors: a Korean six-centers study of 28 cases. *Anticancer Res*. 2012 Mar;32(3):923–37.
34. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002 May;33(5):459–65.
35. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230.
36. Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, Iannicelli E, Pillozzi E, Romiti A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. *World J Surg Oncol*. 2011;9:13.
37. Huang H, Liu Y-X, Zhan Z-L, Liang H, Wang P, Ren X-B. Different sites and prognoses of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of 187 cases. *World J Surg*. 2010 Jul;34(7):1523–33.
38. Bucher P, Villiger P, Egger J-F, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly*. 2004 Mar 20;134(11–12):145–53.
39. Yu Q-X, He Z-K, Wang J, Sun C, Zhao W, Wang B-M. Clinical presentations of gastric small gastrointestinal stromal tumors mimics functional dyspepsia symptoms. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 7;20(33):11800–7.
40. Calabuig Fariñas S. Significado clínico-patológico de las mutaciones de los genes C-KIT y PDGFRA en tumores del estroma del tracto gastrointestinal. [Tesis doctoral]. Valencia: Servicio de publicaciones de la Universidad de Valencia; 2010.
41. Fernández Orellana R. Estudio de las mutaciones de los genes C-KIT y PDGFRA y la expresión de miRNAs en una serie de tumores estromales del tracto gastrointestinal de la CSPT. Correlación entre los hallazgos moleculares y la evolución clínica. [Tesis doctoral]. Sabadell: Departamento de ciencias morfológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
42. Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas. 2ª edición. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009.

43. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001 Jan;438(1):1–12.
44. Ortega L. Tumor del estroma gastrointestinal. Puesta al día. *Rev Esp Patolo*. 2015;48(1):35–40.
45. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466–78.
46. Martin-Broto J, Martínez-Marín V, Serrano C, Hindi N, López-Guerrero JA, Ramos-Asensio R, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP–SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clin Transl Oncol*. 2016;
47. Dabbs DJ. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 4th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014.
48. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005 Jan;29(1):52–68.
49. Novelli M, Rossi S, Rodríguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2010 Aug;57(2):259–70.
50. Ardeleanu C, Arsene D, Hinescu M, Andrei F, Gutu D, Luca L, et al. Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009 Oct;17(5):413–8.
51. Espinosa I, Lee C-H, Kim MK, Rouse B-T, Subramanian S, Montgomery K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2008 Feb;32(2):210–8.
52. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CDM. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009 Mar;33(3):437–46.
53. Miettinen M, Wang Z-F, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1401–8.
54. Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*. 2003 Aug;43(2):118–26.
55. Barnett CM, Corless CL, Heinrich MC. Gastrointestinal Stromal Tumors. Molecular Markers and Genetic Subtypes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(5):871–88.
56. Vandenbark GR, de Castro CM, Taylor H, Dew-Knight S, Kaufman RE. Cloning and structural analysis of the human c-kit gene. *Oncogene*. 1992 Jul;7(7):1259–66.

57. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23):4342–9.
58. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by cancer and leukemia group B and southwest oncology gr. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360–7.
59. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6190–8.
60. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):399–415.
61. Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z, Mandiyan V, Lax I, Schlessinger J. Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor. *Cell*. 2007 Jul 27;130(2):323–34.
62. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1247–53.
63. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):42–7.
64. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest*. 2006 Jan;86(1):94–100.
65. Emile JF, Brahimi S, Coindre JM, Bringuier PP, Monges G, Samb P, et al. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Med Oncol*. 2012 Sep;29(3):1765–72.
66. Dibb NJ, Dilworth SM, Mol CD. Switching on kinases: oncogenic activation of BRAF and the PDGFR family. *Nat Rev Cancer*. 2004 Sep;4(9):718–27.
67. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer*. 2011 Dec;11(12):865–78.
68. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 10;23(23):5357–64.

69. Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, Patterson J, Presnell A, Ramachandran A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2012 Aug 15;18(16):4375–84.
70. Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, Ohashi A, Nishida T, Kitamura Y, et al. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol*. 2004 Jan;202(1):80–5.
71. Daniels M, Lurkin I, Pauli R, Erbstösser E, Hildebrandt U, Hellwig K, et al. Spectrum of KIT/PDGFR α /BRAF mutations and Phosphatidylinositol-3-Kinase pathway gene alterations in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Cancer Lett*. 2011 Dec 15;312(1):43–54.
72. Agaram NP, Wong GC, Guo T, Maki RG, Singer S, Dematteo RP, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008 Oct;47(10):853–9.
73. Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile J-F, et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 2010 Jan;133(1):141–8.
74. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg RA, de Bruyn EMCA, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):764–71.
75. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*. 2008 Jan;16(1):79–88.
76. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc*. 2005 Aug;62(2):202–8.
77. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007 Jul;5 Suppl 2:S1-29.
78. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol*. 2008 Dec 15;98(8):588–93.
79. National Comprehensive Cancer Network. Soft tissue sarcoma. NCCN Guidelines. 2016.
80. Fernández JA, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Cir Esp*. 2010;88(2):69–80.

81. European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Supplement 3):iii21-iii26.
82. Franco MC, Schulz RT, Maluf-Filho F. Opinion: How to manage subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract? *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Dec 10;7(18):1262–7.
83. Salah W, Faigel DO. When to puncture, when not to puncture: Submucosal tumors. *Endosc ultrasound*. 2014 Apr;3(2):98–108.
84. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jul;37(7):856–62.
85. Poveda A, Rivera F, Martín J. SEOM guidelines for gastrointestinal stromal sarcomas (GIST). *Clin Transl Oncol*. 2012;14(7):536–40.
86. Kalkmann J, Zeile M, Antoch G, Berger F, Diederich S, Dinter D, et al. Consensus report on the radiological management of patients with gastrointestinal stromal tumours (GIST): Recommendations of the German GIST Imaging Working Group. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):126–35.
87. Poveda A, Martinez V, Serrano C, Sevilla I, Lecumberri MJ, de Beveridge RD, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016 Dec 28;18(12):1221–8.
88. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelegas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009 Sep;18(3):379–83.
89. Rimondini A, Belgrano M, Favretto G, Spivach A, Sartori A, Zanconati F, et al. Contribution of CT to treatment planning in patients with GIST. *Radiol Med*. 2007 Aug;112(5):691–702.
90. Choi H. Imaging modalities of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011 Dec;104(8):907–14.
91. Otomi Y, Otsuka H, Morita N, Terazawa K, Furutani K, Harada M, et al. Relationship between FDG uptake and the pathological risk category in gastrointestinal stromal tumors. *J Med Invest*. 2010 Aug;57(3–4):270–4.
92. Park J-W, Cho C-H, Jeong D-S, Chae H-D. Role of F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Gastric GIST: Predicting Malignant Potential Preoperatively. *J Gastric Cancer*. 2011 Sep;11(3):173–9.
93. Ronellenfitch U, Wängler B, Niedermoser S, Dimitrakopoulou-Strauss A, Hohenberger P. Importance of PET for surgery of gastrointestinal stromal tumors. *Der Chir Zeitschrift für alle Gebiete der Oper Medizin*. 2014 Jun;85(6):493–9.
94. Tokumoto N, Tanabe K, Misumi T, Fujikuni N, Suzuki T, Ohdan H. The usefulness of preoperative ¹⁸F-FDG positron-emission tomography and computed tomography for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Dig Surg*. 2014;31(2):79–86.

95. Banks KP, Song WS. Role of positron emission tomography-computed tomography in gastrointestinal malignancies. *Radiol Clin North Am.* 2013 Sep;51(5):799–831.
96. Williams A, Gutzeit A, Germer M, Pless M. PET-Negative Gastrointestinal Stromal Tumors. *Case Rep Oncol.* 2013;6(3):508–13.
97. Woodall CE, Brock GN, Fan J, Byam JA, Scoggins CR, McMasters KM, et al. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg.* 2009 Jul;144(7):670–8.
98. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan;231(1):51–8.
99. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Jan;24(1):298–302.
100. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002 Nov;3(11):655–64.
101. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):620–5.
102. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):626–32.
103. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70–83.
104. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):265–74.
105. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer.* 2008 Feb 1;112(3):608–15.
106. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - The impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2011 Oct;37(10):890–6.
107. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J cancer.* 2005 Nov 1;117(2):289–93.

108. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008 Oct;39(10):1411–9.
109. Goh BKP, Chow PKH, Yap W-M, Kesavan SM, Song I-C, Paul PG, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol.* 2008 Aug;15(8):2153–63.
110. Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. Risk Assessment and Adjuvant Therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(5):809–904.
111. 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. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045–52.
112. Rossi S, Miceli R, Messerini L, Bearzi I, Mazzoleni G, Capella C, et al. Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(11):1646–56.
113. Bischof DA, Kim Y, Behman R, Karanicolas PJ, Quereshy FA, Blazer DG, et al. A nomogram to predict disease-free survival after surgical resection of GIST. *J Gastrointest Surg.* 2014 Dec;18(12):2123–9.
114. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–4.
115. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Conrad EU, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jun;14(6):758–86.
116. Belfiori G, Sartelli M, Cardinali L, Tranà C, Bracci R, Gesuita R, et al. Risk stratification systems for surgically treated localized primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Review of literature and comparison of the three prognostic criteria: MSKCC Nomogram, NIH-Fletcher and AFIP-Miettinen. *Ann Ital Chir.* 86(3):219–27.
117. Gronchi A. Risk stratification models and mutational analysis: Keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):884–92.
118. Cananzi FCM, Judson I, Lorenzi B, Benson C, Mudan S. Multidisciplinary care of gastrointestinal stromal tumour: A review and a proposal for a pre-treatment classification. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Nov;39(11):1171–8.
119. Fernández Hernández J, Olivares Ripoll V, Parrilla Paricio P. Asociación de tumores del estroma gastrointestinal con otros tumores primarios. Propuesta de una nueva clasificación. *Med Clin.* 2016;147(9):405–9.
120. Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2009 Jun;96(6):567–78.

121. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Ströbel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010 Dec;97(12):1854–9.
122. Fernández JA, Parrilla P. Tratamiento quirúrgico del GIST avanzado en la era del imatinib. *Cir Esp*. 2009;86(1):3–12.
123. Fernández A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(10):723-726-729.
124. Raut CP, Ashley SW. How I do it: surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg*. 2008 Sep;12(9):1592–9.
125. Corcione F, Pirozzi F, Sciuto A, Galante F, Bracale U, Andreoli F. Laparoscopic pancreas-preserving subtotal duodenectomy for gastrointestinal stromal tumor. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2013 Jun;22(3):187–90.
126. López Pardo R, Mira Vázquez A, Cuevas del Pino D, Toral Guinea P, Krasniqui G. Stromal tumors of the jejunum and obscure gastrointestinal bleeding. Use of minimally invasive techniques in three cases. *Cirugía española*. 2007 Nov;82(5):301–4.
127. Nakamura T, Ihara A, Mitomi H, Kokuba Y, Sato T, Ozawa H, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum resected by laparoscopic surgery: report of a case. *Surg Today*. 2007;37(11):1004–8.
128. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jul;35(7):739–45.
129. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):176–84.
130. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux C Le, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006 Dec;13(12):1596–603.
131. Katz D, Segal A, Alberton Y, Jurim O, Reissman P, Catane R, et al. Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Drugs*. 2004 Jul;15(6):599–602.
132. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(4):412–9.
133. Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X, Calabuig S, López-Pousa A, Del Muro JG, et al. Role of Surgery in Patients with Recurrent, Metastatic, or Unresectable Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Sensitive to Imatinib: A Retrospective Analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep;22(9):2948–57.
134. Ford SJ, Gronchi A. Indications for surgery in advanced/metastatic GIST. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:154–67.

135. Dematteo RP, Ballman K V, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2009 Mar 28;373(9669):1097–104.
136. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1265–72.
137. Casali P, Le Cesne A, Poveda A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Imatinib failure-free survival (IFS) in patients with localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with adjuvant imatinib (IM): The EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:(suppl; abstr 10500).
138. Martínez-Marín V, Maki RG. Knowns and Known Unknowns of Gastrointestinal Stromal Tumor Adjuvant Therapy. *Gastroenterol Clin NA*. 2016 Sep;45(3):477–86.
139. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, Bauer S, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol*. 2013 Sep;20(9):2937–43.
140. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*. 2007 Mar;245(3):347–52.
141. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2006 Oct 14;368(9544):1329–38.
142. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. *Clin Cancer Res*. 2012 Jun 1;18(11):3170–9.
143. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J cancer*. 2011 Jul 1;129(1):245–55.
144. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2013 Jan 26;381(9863):295–302.
145. Serrano C, George S. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 May;6(3):115–27.
146. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472–80.

147. Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In: Reimer G, editor. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch fur Studierende and Artze. Berlin: Auflage; 1889.
148. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358–414.
149. Moerthel C. Multiple primary malignant neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 1977;17:429–66.
150. Demandante CGN, Troyer D a, Miles TP. Multiple primary malignant neoplasms: case report and a comprehensive review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):79–83.
151. Liu Z, Liu C, Guo W, Li S, Bai O. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors. *PLoS One*. 2015;10(5):2–9.
152. Gursel B, Meydan D, Özbek N, Ozdemir O, Odabas E. Multiple primary malignant neoplasms from the black sea region of Turkey. *J Int Med Res*. 2011;39(2):667–74.
153. Yoon JW, Lee SH, Ahn BK, Baek SU. Clinical characteristics of multiple primary colorectal cancers. *Cancer Res Treat*. 2008 Jun;40(2):71–4.
154. Rheingold S, Neugut A, Meadows A. Secondary cancers: Incidence, risk factors, and management. In: Bast RC Jr, Krufe D, Pollock R editores. Ho-F, editor. *Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton, Ontario, British Columbia: Decker; 2000.
155. Zheng W, Deitz AC, Campbell DR, Wen WQ, Cerhan JR, Sellers T a, et al. N-acetyltransferase 1 genetic polymorphism, cigarette smoking, well-done meat intake, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(3):233–9.
156. Lioka Y, Tsuchida A, Okubo K, Ogiso M, Ichimiya H, Saito K, et al. Metachronous triple cancers of the sigmoid colon, stomach, and esophagus: report of a case. *Surg Today*. 2000;30(4):368–71.
157. Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS. Coexistence of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and malignant neoplasms of different origin: prognostic implications. *Int J Surg*. 2014;12(5):371–7.
158. Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumours in patients with other-type cancer: a mere coincidence or an etiological association? A study of 97 GIST cases. *Zeitschrift für Gastroenterol*. 2005 Sep;43(9):1025–30.
159. Kanda T. Criminal or bystander : imatinib and second primary malignancy in GIST patients. *Chin J Cancer Res*. 2013 Oct;25(5):490–2.
160. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58:295–300.
161. Hill AB. The environment and disease: association or causation? 1965. *J R Soc Med*. 2015 Jan;108(1):32–7.
162. Rothman KJ. Causes. *Am J Epidemiol*. 1976;104(6):587–92.

163. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. Vol. 95, *American Journal of Public Health*. 2005.
164. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):834–43.
165. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006 Jan;30(1):90–6.
166. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol*. 2005 Apr;18(4):475–84.
167. Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am J Surg Pathol*. 2005 Jun;29(6):755–63.
168. Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*. 1977 Jun 30;296(26):1517–8.
169. Zhang L, Smyrk TC, Young WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010 Jan;34(1):53–64.
170. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*. 2002 Mar 1;108(2):132–9.
171. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998 Aug;19(4):323–4.
172. Peña-Irún A, Villa-Puente M, García-Espinosa R, Cavadas-López A. Familial gastrointestinal stroma tumor due to mutation in exon 13 (K642E) of the KIT gene. *Med clínica*. 2012 Nov 3;139(11):512–3.
173. Campbell T, Felsten L, Moore J. Disappearance of lentigines in a patient receiving imatinib treatment for familial gastrointestinal stromal tumor syndrome. *Arch Dermatol*. 2009 Nov;145(11):1313–6.
174. Agaimy A, W?nsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):120–9.
175. Kramer K, Wolf S, Mayer B, Schmidt SA, Agaimy A, Henne-Bruns D, et al. Frequency, spectrum and prognostic impact of additional malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Neoplasia*. 2015;17(1):134–40.
176. Sevinc A, Seker M, Bilici A, Ozdemir NY, Yildiz R, Ustaalioglu BO, et al. Co-existence of gastrointestinal stromal tumors with other primary neoplasms. *Hepatogastroenterology*. 58(107–108):824–30.

177. Yan Y, Li Z, Liu Y, Zhang L, Li J, Ji J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors and gastric adenocarcinomas. *Tumour Biol.* 2013 Apr;34(2):919–27.
178. Adim SB, Filiz G, Kanat O, Yerci O. Simultaneous occurrence of synchronous and metachronous tumors with gastrointestinal stromal tumors. *Bratisl lekárske List.* 2011;112(11):623–5.
179. Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadao M, Vilhena B, Romano S, et al. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol.* 2010;19(4):140–3.
180. Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: A study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010 Oct;21(10):2107–11.
181. Murphy JD, Ma GL, Baumgartner JM, Madlensky L, Burgoyne AM, Tang CM, et al. Increased risk of additional cancers among patients with gastrointestinal stromal tumors: A population-based study. *Cancer.* 2015;121(17):2960–7.
182. Hechtman JF, DeMatteo R, Nafa K, Chi P, Arcila ME, Dogan S, et al. Additional Primary Malignancies in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Clinicopathologic Study of 260 Patients with Molecular Analysis and Review of the Literature. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(July 2014):7–13.
183. Smith MJ, Smith HG, Mahar AL, Law C, Ko YJ. The impact of additional malignancies in patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2016;139(8):1744–51.
184. Du J, Shen N, He H-S, Fu X-L, Wang J-Z, Mao C-Z. Synchronous gastrointestinal cancer and gastrointestinal stromal tumors: a single-institution experience. *World J Surg Oncol.* 2016 Dec 29;14(1):130.
185. Rodriquenz MG, Rossi S, Ricci R, Martini M, Larocca M, Dipasquale A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) and second malignancies: A novel “sentinel tumor”? A monoinstitutional, STROBE-compliant observational analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(38):e4718.
186. Lai B-R, Wu Y-T, Kuo Y-C, Hsu H-C, Chen J-S, Chen T-C, et al. Targeted ultra-deep sequencing unveils a lack of driver-gene mutations linking non-hereditary gastrointestinal stromal tumors and highly prevalent second primary malignancies: random or nonrandom, that is the question. *Oncotarget.* 2016 Oct 4;7(50):83270–7.
187. Lin M, Lin J-X, Huang C-M, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, et al. Prognostic analysis of gastric gastrointestinal stromal tumor with synchronous gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 2014;12:25.
188. Phan K, Martires K, DE K, Gaddipati K, Xavier M. The incidence of second primary malignancies after gastrointestinal stromal tumor before and after the introduction of imatinib mesylate. *Transl Cancer Res.* 2014;3(2):152–9.
189. Liszka Ł, Zielińska-Pajak E, Pajak J, Gołka D, Huszno J, Zielińska-Pajak E, et al. Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. *J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):641–9.
190. Zhou Y, Wu X-D, Shi Q, Jia J. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor,


- esophageal and gastric cardia carcinomas. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):2005–8.
191. Kalmár K, Tornóczy T, Pótó L, Illényi L, Kalmár Nagy K, Kassai M, et al. Gastrointestinal stromal tumours in a single institute: is there an association to other gastrointestinal malignancies? *Magy sebészet*. 2004 Oct;57(5):251–6.
 192. Stratakis CA. And the GIST is: When one has a GIST, think of an association! *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2871–3.
 193. Sugimura T, Fujimura S, Baba T. Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res*. 1970 Feb;30(2):455–65.
 194. Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. The effects of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in combination with stress, aspirin, or sodium taurocholate. *Cancer*. 1984 Mar 1;53(5):1088–92.
 195. Giuliani J, Bonetti A. The Occurrence of Gastrointestinal Stromal Tumors and Second Malignancies. *J Gastrointest Cancer*. 2015 Dec;46(4):408–12.
 196. Ponti G, Luppi G, Martorana D, Rossi G, Losi L, Bertolini F, et al. Gastrointestinal stromal tumor and other primary metachronous or synchronous neoplasms as a suspicion criterion for syndromic setting. *Oncol Rep*. 2010 Feb;23(2):437–44.
 197. Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P. Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a *Helicobacter pylori*-infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Sep;17(9):1033–6.
 198. Shitkov KG, Talalaeva A V. Gastric sarcomas induced in rats by DMBA and cellophane. *Vopr Onkol*. 1979;25(8):62–5.
 199. Miettinen M, Kraszewska E, Sobin LH, Lasota J. A nonrandom association between gastrointestinal stromal tumors and myeloid leukemia. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):645–9.
 200. Kumar S, Kumar S, Bakshi S De, Sengupta S, Ghosh S, Jindal R. Synchronous gastric stromal tumor and cecal adenocarcinoma. *Indian J Gastroenterol*. 24(4):169–70.
 201. Melis M, Choi EA, Anders R, Christiansen P, Fichera A. Synchronous colorectal adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Int J Colorectal Dis*. 2007 Feb;22(2):109–14.
 202. Nagai K, Matsumura Y, Nomura J, Inui M, Tagawa T. A case of double cancer involving oral malignant melanoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005 May;34(3):328–30.
 203. Mrzljak A, Košuta I, Škrtić A, Kardum-Skelin I, Vrhovac R. Metachronous gastrointestinal stromal tumor and acute leukemia after liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: is there a link? *Case Rep Oncol*. 2013 Jan;6(1):163–8.
 204. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452–66.

205. Kanda T, Ishikawa T, Hirota S, Yajima K, Kosugi S, Ohashi M, et al. Prospective observational study of imatinib therapy in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up and second malignancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Jul;42(7):578–85.
206. Giuliani J, Bonetti A. Gastrointestinal stromal tumors and second primary malignancies before and after the introduction of imatinib mesylate. *Chin J Cancer Res*. 2013 Oct;25(5):486–7.
207. Verma D, Kantarjian H, Strom SS, Rios MB, Jabbour E, Quintas-Cardama A, et al. Malignancies occurring during therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for chronic myeloid leukemia (CML) and other hematologic malignancies. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4353–8.
208. Giuliani J, Marzola M, Indelli M, Aliberti C, Sartori S, Lanza G, et al. Gastrointestinal stromal tumors and other malignancies: a case series. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(4):634–7.
209. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. 9ª edición. Barcelona: Elsevier; 2015.
210. Chirlaque M, Tortosa J, Valera I, Párraga E, Salmerón D, Navarro C. Incidencia de cáncer en la Región de Murcia. Periodo 2008-2009. *Bol epidemiol Murcia*. 2014;34(782):103–7.
211. Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol X. [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013 [fecha de acceso 10 Ene 2017]. Disponible en: <http://ci5.iarc.fr>
212. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Standard incidence ratio and confidence limits. [Internet] Bethesda (EEUU); 2016 [fecha de acceso enero 2017]. Disponible en:


[//seer.cancer.gov/seerstat/WebHelp/Standardized_Incidence_Ratio_and_Confidence_Limits.htm](http://seer.cancer.gov/seerstat/WebHelp/Standardized_Incidence_Ratio_and_Confidence_Limits.htm).
213. Fernández Hernández JA, Martínez Marín V, editors. Tumores del estroma gastrointestinal. GIST. Manejo multidisciplinar en el siglo XXI. Murcia: Diego Marín; 2017.
214. 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. Vol. 40, *Cancer Epidemiology*. 2016.
215. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. International Classification of Diseases for Oncology. Third Edit. World Health Organization, editor. Geneva; 2013.
216. Shen C, Chen H, Yin Y, Chen J, Han L, Zhang B, et al. Endoscopic Versus Open Resection for Small Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e376.
217. Kanda T. Is a “wait-and-see” policy the best for small gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST)? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar 16;1:1–1.

218. Coe TM, Fero KE, Fanta PT, Mallory RJ, Tang C-M, Murphy JD, et al. Population-Based Epidemiology and Mortality of Small Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors in the USA. *J Gastrointest Surg.* 2016 Jun 29;20(6):1132–40.
219. Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, Pastrello C, Gallina G, Marzotto A, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol.* 2010 Oct;34(10):1480–91.
220. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;20(6):818–24.
221. Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, Adriana Fano R. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 May;124(5):682–6.
222. Ferreira SS, Werutsky G, Toneto MG, Alves JM, Piantá CD, Breunig RC, et al. Synchronous gastrointestinal stromal tumors (GIST) and other primary cancers: Case series of a single institution experience. *Int J Surg.* 2010;8(4):314–7.
223. Chan CHF, Cools-Lartigue J, Marcus VA, Feldman LS, Ferri LE. The impact of incidental gastrointestinal stromal tumours on patients undergoing resection of upper gastrointestinal neoplasms. *Can J Surg.* 2012 Dec 1;55(6):366–70.
224. Helbig G, Bober G, Seweryn M, Wichary R, Tukiendorf A, Sedlak L, et al. Occurrence of secondary malignancies in chronic myeloid leukemia during therapy with Imatinib mesylate-single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7(1):1–5.
225. Au WY, Ho KM, Shek TW. Papillary renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a unique association. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2004 May;15(5):843–4.

ANEXO



Servicio
Murciano
de Salud



Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"
Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. Antonio Piñero Madrona, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,

INFORMA

Se ha recibido para evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, el siguiente estudio:


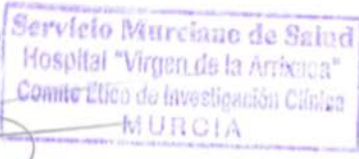
Título: TUMORES ESTROMALES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (GIST) ASOCIADOS A OTRAS NEOPLASIAS PRIMARIAS. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y GENÉTICAS. PROPUESTA DE UNA NUEVA CLASIFICACIÓN.

Investigador: Vicente Jesús Olivares Ripoll

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Consideramos que dadas las características del estudio de referencia, éste no plantea problemas éticos que precisen evaluación por parte de este Comité.

Murcia, 6 de febrero de 2017

Fdo. Dr. Antonio Piñero

Anexo 1. Certificado del comité ético de investigación clínica.

VARIABLES	DESCRIPCIÓN
VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS	
Edad	Años del paciente en el momento del diagnóstico
Sexo	Varón / Mujer
Clínica del GIST	Asintomático (hallazgo incidental) / anemia a estudio / hemorragia digestiva (hematemesis, melenas, rectorragia o sangre oculta en heces) / masa abdominal palpable / dolor abdominal / otros síntomas
Tumor palpable a la exploración	Sí /no.
Presentación clínica según indicación quirúrgica	Urgente / Programada
Presentación clínica según la clasificación de Cananzi ¹¹⁸	Tipo I: GIST localizada. Tipo II: GIST localmente avanzada Tipo III: GIST metastásica resecable Tipo IV: GIST irreseccable
VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	
Tratamiento preoperatorio con inhibidores de la tirosina quinasa	Sí / No. En caso afirmativo; dosis diaria en miligramos, tiempo de tratamiento en meses.
Fecha de cirugía	Fecha de la primera cirugía del GIST o fecha de diagnóstico en los casos no quirúrgicos.
Tipo de cirugía	Abierta / Laparoscópica
Técnica quirúrgica realizada	Resección parcial en cuña / Gastrectomía total o subtotal / resección segmentaria de intestino delgado / resección de colon / amputación de recto (incluimos aquí la resección anterior baja y la resección transanal) / resección multivisceral (resección, tanto parcial como total, de más de un órgano)
Estancia hospitalaria	Días de ingreso desde la intervención hasta el alta hospitalaria
Tratamiento postoperatorio con inhibidores de la tirosina quinasa	Sí / No. En caso afirmativo; fármaco, dosis (mg/día) y tiempo (meses)

VARIABLES RELACIONADAS CON LA HISTOLOGÍA

Biopsia preoperatoria	Sí / No. En caso afirmativo se consideró el tipo de abordaje y resultado (positivo para GIST o no)
Localización GIST	esófago / estómago / duodeno / intestino delgado / colon / recto / metastásico o diseminado / otros
Tamaño GIST	Diámetro máximo del GIST, medido en centímetros
Índice mitótico	Número total de mitosis, seleccionando de forma aleatoria 50 campos de gran aumento en muestras teñidas con hematoxilina-eosina
Necrosis tumoral	Sí / no
Ulceración mucosa	Sí / no
Histología tumoral	Epiteloide / Fusiforme / mixta
Tipo de resección según anatomía patológica	- Resección completa con márgenes libres (R0) - Enfermedad tumoral residual microscópica, márgenes afectados en La anatomía patológica (R1) - Enfermedad tumoral residual macroscópica (R2)

INMUNOHISTOQUÍMICA

CD34	Positivo / negativo
CD117	Positivo / negativo
DOG-1	Positivo / negativo
Ki67	% de núcleos teñidos

ANÁLISIS MUTACIONAL

Análisis mutacional	-c-KIT: exón 9 / exón 11 / exón 13 / exón 17 - PDGFR α : exón 12 / exón 14 / exón 18 D482V / exón 18 otras mutaciones diferentes a D482V -WT (si no se encontraron mutaciones)
----------------------------	--

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO PRONÓSTICO

Escala del NIH (criterios de Fletcher)	muy bajo riesgo / bajo riesgo / riesgo intermedio / alto riesgo
34,108	
Escala de la AFIP (criterios de Miettinen)	muy bajo riesgo / bajo riesgo / riesgo intermedio / alto riesgo
103	

ASOCIACIÓN CON OTRAS NEOPLASIAS

OTRAS NEOPLASIAS ASOCIADAS

Concepto de GIST asociado a otras neoplasias	Se consideró como GIST asociado (GA) aquellos casos con diagnóstico de otra tumoración maligna de cualquier etiología y localización, excluyendo los cánceres de piel no melanoma (por ejemplo el carcinoma basocelular; debido a su alta prevalencia, baja repercusión clínica y escaso potencial maligno) así como las tumoraciones benignas.
Localización del tumor asociado	Sistema urinario (riñón-vejiga-Próstata) / mama / tracto digestivo / hígado y páncreas / sistema hematopoyético / otorrinolaringología / pulmón / otras localizaciones
Histología y estadiaje de la neoplasia asociada	Histología y estadiaje TNM de la neoplasia asociada.
Intervalo temporal entre neoplasias	Tiempo en meses entre ambas neoplasias
Clasificación cronológica de la asociación	Según la clasificación de Fernández <i>et al.</i> ¹¹⁹ -GA1s: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada sincrónica, diagnosticada durante estadiaje del GIST o hallazgo intraoperatorio -GA1m: Diagnóstico de GIST primero. Neoplasia asociada metacrónica, diagnosticada durante las revisiones del GIST -GA2s: GIST sincrónico incidental, diagnosticado durante el estadiaje del tumor asociado o intraoperatoriamente -GA2m: GIST metacrónico diagnosticado durante las revisiones del tumor asociado
Tasas de incidencia	Tasas de incidencia según el Registro de Cáncer de Murcia, para cada tumor asociado. Ajustadas por sexo

VARIABLES RELACIONADAS CON LA SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Recaída o recidiva del GIST	Sí / No. En caso afirmativo; localización, tiempo en meses hasta la aparición
Metástasis del GIST	Sí / No. En caso afirmativo; localización, tiempo en meses hasta la aparición
Exitus	Sí / No. Etiología del mismo Etiología del mismo (GIST / Tumor asociado / otras causas)
SLR	Supervivencia Libre de Recidiva (SLR): se contabilizó en meses desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta el diagnóstico de la primera recaída de enfermedad, <i>exitus</i> o fecha de finalización del seguimiento
SG	Supervivencia Global (SG): se contabilizó en meses desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta la finalización del seguimiento o fecha de <i>exitus</i> , si lo hubiere
Estado actual	Estado del paciente en cuanto al GIST u otra neoplasia asociada, a fecha del último seguimiento (libre de enfermedad / enfermedad residual estable / progresión de enfermedad / <i>exitus</i>)

Tabla 45. Variables analizadas y descripción resumida de las mismas.