

GRISK

Estudio



Características de los
pacientes con GIST (tumor
del estroma gastrointestinal)
primarios no metastásicos
operados en España”
(Estudio GRISK)

RESULTADOS



GEIS
GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN EN SARCOMAS



INDICE

1. PRESENTACIÓN	03
2. OBJETIVOS	04
3. METODOLOGÍA	07
4. RESULTADOS	08
4.1 Distribución muestral	08
4.2 Datos demográficos, antecedentes y enfermedades concomitantes	10
4.3 Diagnóstico del GIST	11
4.4 Tratamiento del GIST	14
4.5 Datos relacionados con el tumor	21
4.6 Factores de riesgo pronóstico	26
5. CONCLUSIONES	34
6. REFERENCIAS	36
7. ANEXOS	37
Listado de participantes	38
Casos no evaluables	39
Casos con segundas neoplasias primarias	40
Resultados encuesta de opinión médica	41
Cuestionario utilizado	44

1. PRESENTACIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente del tubo digestivo. Históricamente, el GIST ha sido una entidad patológica mal caracterizada, diagnosticada a menudo de forma errónea como un tumor de la musculatura lisa; esta falta de conocimiento complicó los trabajos epidemiológicos para cuantificar su incidencia y prevalencia, e interfirió en el desarrollo de paradigmas terapéuticos óptimos.

El descubrimiento por *Hirota et al*¹ de que la mayoría de los GIST presentan mutaciones activadoras en el protooncogen KIT, el cual codifica para el receptor del *stem cell factor* (c-KIT o CD 117), con actividad tirosín kinasa y crucial en diversos procesos celulares como el crecimiento la apoptosis, la quimiotaxis y la proliferación celular, así como el hallazgo sobre la sensibilidad de estos tumores a inhibidores de la TK como el mesilato de imatinib (MI) (*ST1571, Glivec: Novartis Pharma*)², representan dos acontecimientos que han introducido cambios radicales no sólo en el manejo clínico del GIST sino también en el conocimiento de la biología del este tumor.

Estudios epidemiológicos realizados tanto en países europeos como en Estados Unidos coinciden en que la incidencia del GIST es de unos 10-20 casos por millón de habitantes^{3,4}. En la mayoría de los casos el diagnóstico se establece a partir de los síntomas secundarios a la enfermedad como sangrado o molestias abdominales, en el 21% de los casos se diagnostica como un hallazgo casual y en el 10% de los casos el tumor se detecta en la autopsia practicada por otro motivo.

La cirugía es el tratamiento estándar de los pacientes con GIST primario localizado. No obstante, un porcentaje considerable de pacientes presentan una recaída de la enfermedad tras la cirugía. Todos los GIST son potencialmente malignos y algunos pacientes presentan un riesgo significativo de recaída y progresión metastásica de la enfermedad incluso después de una resección completa del tumor⁵. Una precisa estratificación del riesgo de los GIST es clave para seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante.

En el año 2002 se publica la estratificación de riesgo según el consenso del NIH, cuyo sistema de clasificación se basa en el tamaño tumoral y el índice mitótico⁶; sin embargo, se está evaluando el papel de otros factores pronóstico clave como la localización del tumor primario y el estatus mutacional^{7,8}. La necesidad de una correcta estratificación de riesgo cada vez es más importante desde la introducción de imatinib.

Imatinib esta siendo ahora investigado como terapia adyuvante en pacientes con GIST primario resecable. Hasta el 50% de los pacientes tras resección completa del tumor recaen, y se observa una supervivencia a los 5 años del 50% aproximadamente. Esto ha originado el desarrollo de diferentes estudios multicéntricos para valorar el papel de imatinib en la prevención de la recidiva⁹.

El 19 de Diciembre de 2008 *Glivec* recibió en Estados Unidos la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) como primer tratamiento de pacientes adultos tras resección completa del GIST c-kit (CD117) positivo.

Con este estudio se ha querido recabar información sobre las características de los pacientes con GIST operados en España, estratificados en función del riesgo definido por los factores anteriormente mencionados, para poder incrementar el conocimiento sobre los factores de riesgo pronóstico, claves para el correcto abordaje de estos tumores, así como concienciar de la importancia del enfoque multidisciplinar con los especialistas en cirugía, anatomía patológica, radiodiagnóstico y oncología como clave para un correcto manejo del GIST.

2. OBJETIVOS

El objetivo fue realizar un estudio retrospectivo para recoger las características de los pacientes con GIST primario no metastásicos operados en España y correlacionar sus resultados con las clasificaciones de estratificación de riesgo del consenso del NIH 2002 (Fletcher y col.) y los criterios AFIP (Miettinen y col.). Se recogieron datos sobre las características clínicas, métodos de diagnóstico, factores pronóstico con estratificación de riesgo y tratamiento realizado en cada caso, incluyendo el abordaje quirúrgico y en determinados casos, farmacológico.

El estudio ha permitido disponer de una "foto fija" sobre las características de los GIST primarios no metastásicos, operados en nuestro país. Además, ha servido para incrementar el conocimiento sobre los factores de riesgo con el fin de potenciar la importancia del abordaje multidisciplinar en el tratamiento del GIST, donde es clave el papel conjunto de patólogos, cirujanos, oncólogos y especialistas en diagnóstico por imagen.

Objetivos específicos: Se recogieron y analizaron los siguientes datos:

Datos demográficos, antecedentes y enfermedades concomitantes:

- Edad.
- Sexo.
- Enfermedades concomitantes importantes.
- Historia familiar de GIST.

Datos relacionados con el diagnóstico:

- Fecha de diagnóstico patológico del GIST.
- Fecha de inicio del primer síntoma.
- Signos y síntomas al diagnóstico.
- Técnicas y procedimientos de diagnóstico empleados.

Datos relacionados con el tratamiento:

- Neoadyuvancia:
 - Tratamiento administrado (imatinib/otros).
 - Fecha de inicio y fin.
 - Respuesta al tratamiento neoadyuvante.
 - Medición de la respuesta.
- Cirugía:
 - Fecha de la intervención quirúrgica.
 - Cirugía con criterios de radicalidad.
 - Tipo de cirugía, Vía de abordaje quirúrgica, Tipo de exploración.
 - Diseminación peritoneal, Metástasis hepáticas.
 - Rotura del GIST.
 - Adherencias.
 - Linfadenectomía.
 - Evolución post-operatoria.

- Adyuvancia:
 - Tratamiento administrado (imatinib/otros).
 - Fecha de inicio y fin.
- Recaída de la enfermedad:
 - Sí / No.
 - Tipo de recaída (local / a distancia).
 - Fecha de la recaída.

Datos relacionados con el tumor:

- Localización del tumor primario.
- Estudio anatomopatológico:
 - Diámetro tumoral.
 - Bordes.
 - Distancia a la que está el borde de resección.
 - Subtipo histológico.
 - Necrosis tumoral.
 - Factor de proliferación celular Ki-67.
 - Índice mitótico.
 - Estudio inmunohistoquímico.
 - Estudio de mutaciones.

Factores de riesgo y clasificación:

- Criterios consenso NIH (Fletcher y colaboradores).
- Criterios NIH modificados (Huang y colaboradores).
- Criterios AFIP (Miettinen y colaboradores).
- Criterios AFIP modificados (Bryan y colaboradores).

Opiniones y valoraciones del cirujano con el propósito de conocer como percibe su papel dentro del abordaje multidisciplinar de los Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

- Con respecto a los criterios utilizados para categorizar los grupos de riesgo.
- Con respecto al conocimiento sobre el tratamiento neoadyuvante, quirúrgico y adyuvante.
- Con respecto a las tendencias de futuro y las mejoras necesarias.

Criterios consenso NIH (Fletcher y colaboradores)⁶

Criterios consenso NIH	
	Tamaño, índice mitótico
Riesgo muy bajo	< 2 cm, < 5/50 CGA
Riesgo bajo	2-5 cm, < 5/50 CGA
Riesgo intermedio	< 5 cm, 6-10/50 CGA
	5-10 cm, < 5/50 CGA
Riesgo alto	> 5 cm, > 5/50 CGA
	> 10 cm, cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño > 10/50 CGA

Criterios NIH modificados (Huang y colaboradores)¹⁰

Criterios NIH modificados	
	Tamaño, índice mitótico
Riesgo nivel I	≤ 5 cm, < 5/50 CGA
Riesgo nivel II	< 5 cm, 6-10/50 CGA
	5-10 cm, < 5/50 CGA
Riesgo nivel III	≤ 5 cm, > 10/50 CGA
	5-10 cm, 6-10/50 CGA
	> 10 cm, < 5/50 CGA
Riesgo nivel IV	> 5 cm, > 10/50 CGA

Criterios AFIP según Miettinen y colaboradores⁸

Estratificación del riesgo de los GIST primarios según índice mitótico, tamaño y localización					
Parámetros del tumor		Riesgo de Progresión*			
Índice mitótico	Tamaño	Gástrico	Duodeno	Yeyuno/Ileon	Recto
≤ 5/50 CGA	≤ 2 cm	Ninguno (%)	Ninguno (%)	Ninguno (%)	Ninguno (%)
≤ 5/50 CGA	> 2 ≤ 5 cm	Muy bajo (1,9%)	Bajo (4,3%)	Bajo (8,3%)	Bajo (8,5%)
≤ 5/50 CGA	> 5 ≤ 10 cm	Bajo (3,6%)	Moderado (24%)	Datos insuficientes	Datos insuficientes
≤ 5/50 CGA	> 10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
> 5/50 CGA	≤ 2 cm	Ninguno	Alto	Datos insuficientes	Alto (54%)
> 5/50 CGA	> 2 ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
> 5/50 CGA	> 5 ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto (85%)	Datos insuficientes	Datos insuficientes
> 5/50 CGA	> 10 cm	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

* Riesgo de progresión definido como metástasis basado en el seguimiento a largo plazo de 1055 GIST gástricos, 629 GIST en intestino delgado, 144 GIST en duodeno y 111 GIST en recto.

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio de tipo retrospectivo, no intervencionista sobre una muestra de pacientes con GIST primarios no metastásicos operados en España y con las siguientes características técnicas:

- **Muestra y Criterios de inclusión:** pacientes con GIST primarios no metastásicos operados entre junio del 2007 y diciembre del 2008. El proceso de distribución y recogida de datos se realizó entre los meses de junio de 2008 y enero de 2009.
- **Recogida de datos:** Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (se adjunta en el anexo) conteniendo los apartados definidos en el capítulo de objetivos y que fue el instrumento de recogida de datos. Este cuaderno de recogida de datos fue cumplimentado por el cirujano para cada caso.

Además, se incluyó un cuestionario de opinión del médico para conocer las valoraciones de los cirujanos respecto de la clasificación de grupos de riesgo, así como su conocimiento sobre el tratamiento neoadyuvante y adyuvante (en función de la evidencia científica actual).

- **Monitorización.** *Sociología y Comunicación* efectuó una monitorización parcial del estudio consistente, a través de visitas individualizadas, en la recogida y control "in situ" de los cuadernos de recogida de datos; verificación de los criterios de inclusión y de la calidad de los datos. Una vez recogidos los cuadernos de recogida de datos, estos pasaron un proceso de control de calidad (depuración y verificación de respuestas), que supuso en ocasiones volver a contactar con el cirujano.
- **Análisis estadístico:** Los cuadernos de recogida de datos fueron grabados y tratados estadísticamente. Se aplicó un programa de tabulación de datos que permitió el cruce de todas las variables del cuaderno de recogida de datos con aquellas que se consideraron de mayor significación. Los resultados dieron los efectivos absolutos y las distribuciones de frecuencias más los estadísticos necesarios (medias, desviaciones, intervalos, etc.). Se aplicaron los test de significación estadística (χ^2 , t de Student, etc.) para la comparación entre variables. Se consideraron valores "estadísticamente significativos" aquellos cuyo nivel de confianza fue del 95%, es decir, un error alfa inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Los resultados han sido analizados, resumidos y reflejados a través de cuadros y gráficos en el presente informe.

Miembros del Comité Científico:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| ● Dr. Antonio López Pousa. | Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona |
| ● Dr. Vicente Artigas Raventos. | Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. |
| ● Dr. Álvaro Díaz de Liaño. | Hospital Virgen del Camino, Pamplona. |
| ● Dr. Juan Ángel Fernández Hernández. | Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. |
| ● Dr. Jose Luis Lucena de la Poza. | Hospital Puerta de Hierro, Madrid. |
| ● Dr. Luis Ortega Medina | Hospital Clínico San Carlos, Madrid |

Entidad promotora y coordinación general: Novartis Oncology.

Logística, monitorización y análisis estadístico: Sociología y Comunicación S.L.

Auspicio: Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

4. RESULTADOS

4.1 Distribución muestral

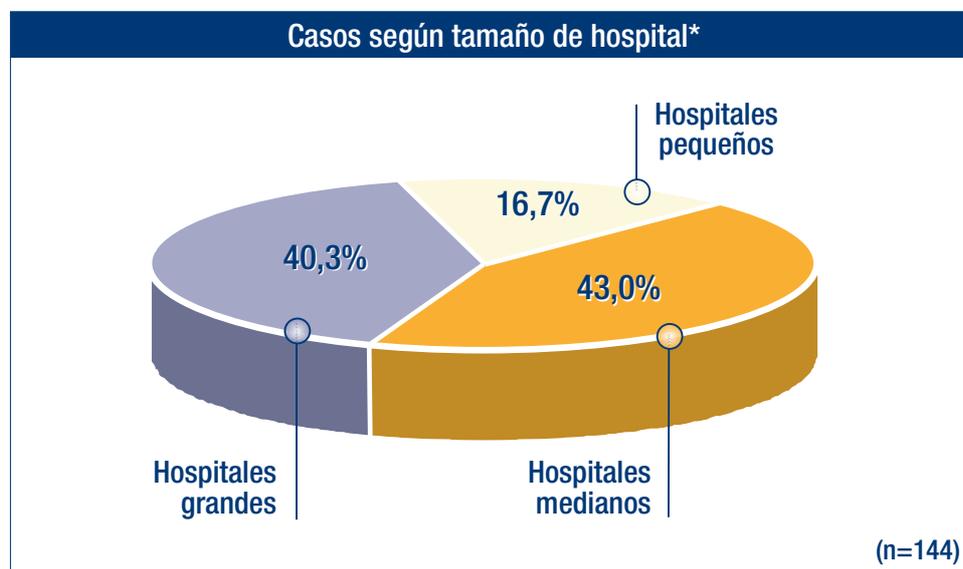
Se recogieron datos de 151 casos con GIST (tumor del estroma gastrointestinal) operados entre junio del 2007 y diciembre del 2008.

El análisis estadístico se realizó con **144 casos** con GIST primario no metastásico. Se excluyeron del análisis 7 pacientes por tener diseminación peritoneal en el momento de la cirugía.

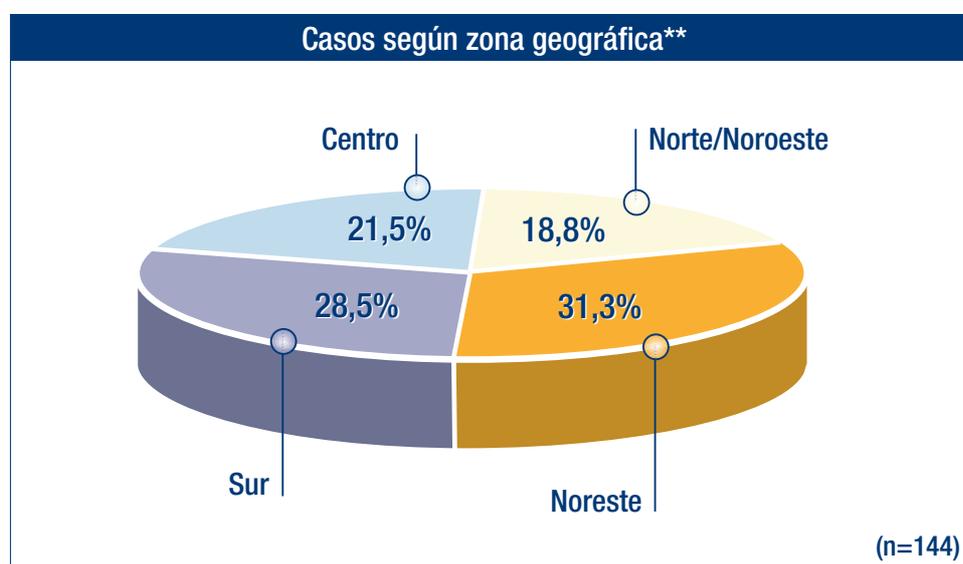
En el estudio han participado 42 investigadores y 38 centros a nivel nacional y la distribución de reclutamiento por Comunidades Autónomas es la siguiente:

Reclutamiento por Comunidades Autónomas	n	%
Andalucía	26	18,0
Cataluña	25	17,3
Madrid	22	15,2
Galicia	14	9,7
Comunidad Valenciana	11	7,6
Castilla León	6	4,2
Extremadura	6	4,2
Aragón	5	3,5
Murcia	5	3,5
Asturias	5	3,5
Islas Canarias	4	2,8
País Vasco	4	2,8
Islas Baleares	4	2,8
Castilla-La Mancha	3	2,1
Cantabria	2	1,4
Navarra	2	1,4
TOTAL	144	100,0

Los hospitales fueron seleccionados según su distribución por Comunidad Autónoma y tamaño del hospital (datos obtenidos del *Ministerio de Sanidad y Consumo y del Catálogo Nacional de Hospitales 2007*). Posteriormente se ha ponderado en esa distribución los hospitales “grandes” bajo la hipótesis de que los GIST se operan en mayor medida en estos centros.



* *Hospitales pequeños: < 500 camas; Hospitales medianos: 500-1000 camas; Hospitales grandes: > 1000 camas.*



** **Zona geográfica:**

- Norte/Noroeste: Galicia, País Vasco, Navarra, Asturias, Cantabria.
- Noreste: Aragón, Cataluña, Comunidad Valenciana, Islas Baleares.
- Sur: Murcia, Islas Canarias, Andalucía, Extremadura.
- Centro: Comunidad de Madrid, Castilla y León, Castilla La Mancha.

4.2 Datos demográficos, antecedentes y enfermedades concomitantes

Edad	n	%
≤ 45 años	13	9,0
46-65 años	60	41,7
> 65 años	71	49,3
Media	64,2 años	
Mediana	64,7 años	
Rango	22-85 años	
Sexo	n	%
Varones	79	54,9
Mujeres	65	45,1
Enfermedades concomitantes importantes* (n=105)	n	%
Enfermedades vasculares**	56	53,3
Enfermedades endocrinas / metabólicas***	33	31,4
Otros tipos de neoplasias	24	22,9
Enfermedades digestivas	14	13,3
Enfermedades cardíacas	14	13,3
Enfermedades urológicas / renales	14	13,3
Enfermedades psiquiátricas	6	5,7
Otras****	25	23,8
Historia familiar de GIST	n	%
Sí	-	-
No	144	100,0

* Opciones de respuesta múltiples.

** Incluye mayoritariamente HTA (49,5%).

*** Incluye mayoritariamente diabetes (21,0%).

**** Incluye mayoritariamente enfermedades hepáticas, oculares y reumáticas.

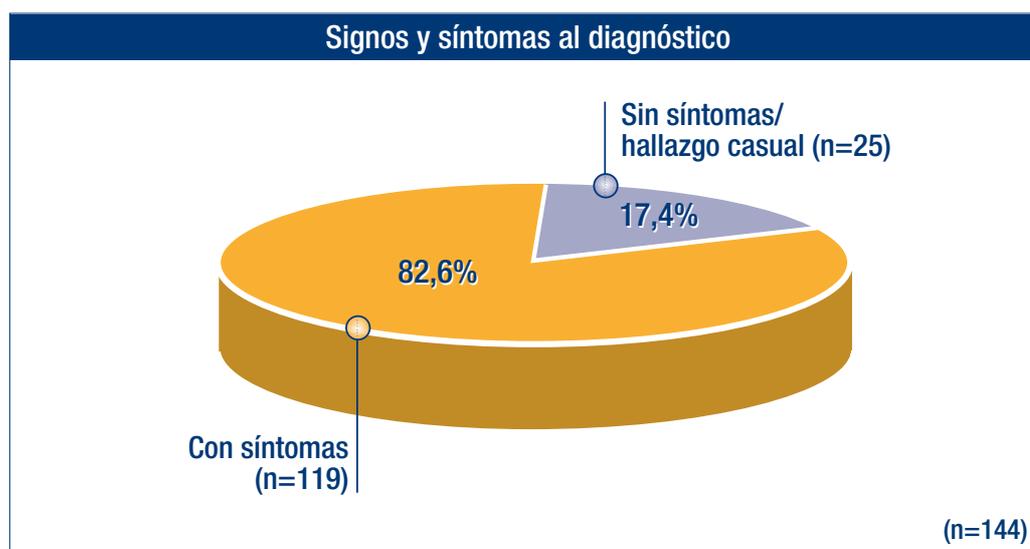
La muestra estudiada corresponde a pacientes de edad avanzada, siendo raros antes de los 45 años, sin diferencias respecto al sexo, destacando la hipertensión arterial y la diabetes como enfermedades más prevalentes. Es interesante destacar que un 24,3% (n=26) de los pacientes presentan segundas neoplasias primarias en las siguientes localizaciones: cáncer de cabeza y cuello, cáncer próstata, cáncer endometrio, adenocarcinoma de sigma, carcinoma esófago, carcinoma laringe, carcinoma ductal pancreático, cáncer vejiga, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, melanoma. En un anexo se detallan las características de los pacientes con segundas neoplasias primarias.

4.3 Diagnóstico del GIST

4.3.1. Tiempo transcurrido desde el inicio del primer síntoma hasta el diagnóstico patológico del GIST

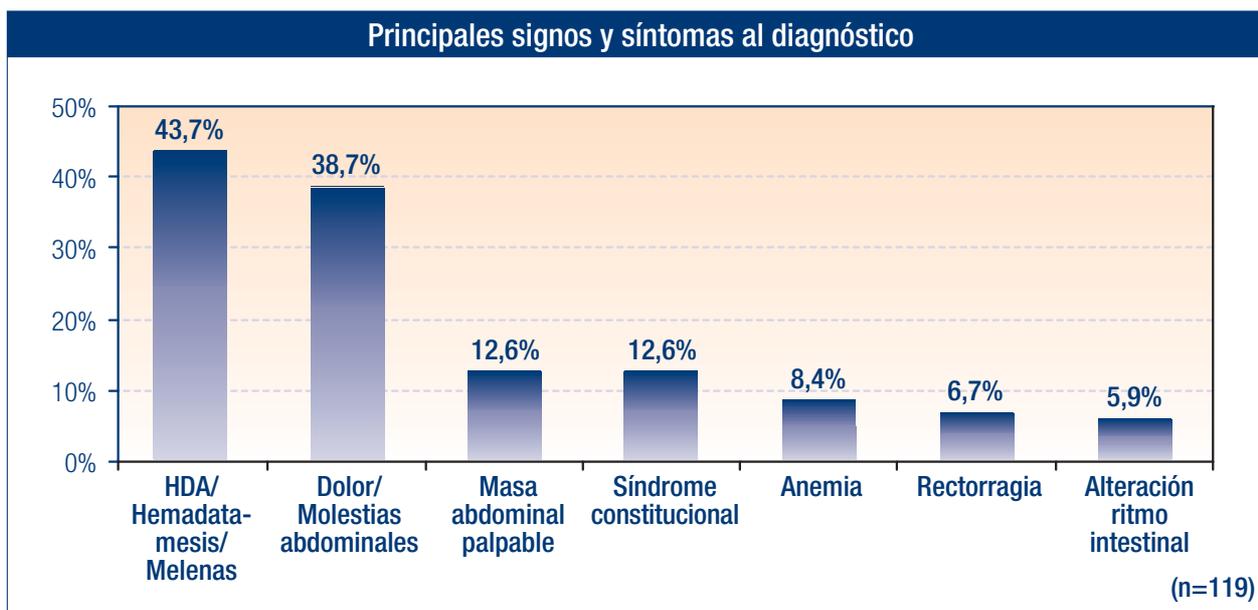
Tiempo hasta el diagnóstico patológico desde el primer síntoma	% (n=109)
< 2 meses	40,3
2-3 meses	24,8
4-6 meses	15,6
> 6 meses	19,3
TOTAL	100,0
Media	5,3 meses
Mediana	2,0 meses
Rango	0-55 meses

4.3.2. Signos y síntomas al diagnóstico



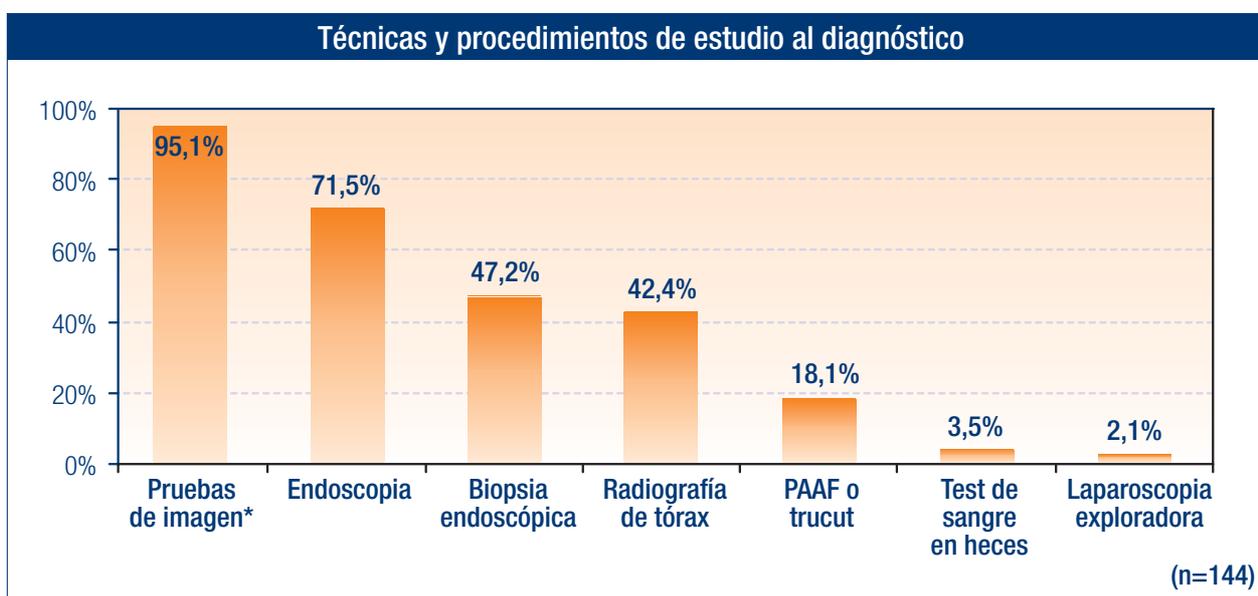
Opciones de respuesta múltiple.

Predominan los pacientes sintomáticos, los signos/síntomas más frecuentes descritos al diagnóstico son hemorragia digestiva alta, hematemesis, melenas y dolor o molestias abdominales.



Otros signos y síntomas que fueron especificados con una frecuencia inferior al 5% fueron: Anorexia/Adelgazamiento, astenia, síndrome febril, síncope, ictericia, náuseas/vómitos, peritonitis.

4.3.3. Técnicas y procedimientos de estudio empleados al diagnóstico



Opciones de respuesta múltiple.

* Se especifican en cuadro anexo.

En prácticamente la totalidad de los pacientes se utilizaron pruebas de imagen para establecer el diagnóstico (patológico o no) del GIST. La prueba de imagen mayoritariamente utilizada fue la tomografía computarizada (TC). Cabe destacar la elevada proporción de pacientes en los que se realiza biopsia endoscópica. Se emplearon una media de 3 pruebas de imagen para realizar el diagnóstico (mínimo 1 prueba; máximo 8 pruebas).

Pruebas de imagen empleadas	% (n=137)
TC	91,2
Eco-endoscopia digestiva*	41,6
Ecografía abdominal	30,7
TEGD	29,9
RMN	8,8
PET	3,6
Otras**	10,2

Opciones de respuesta múltiple.

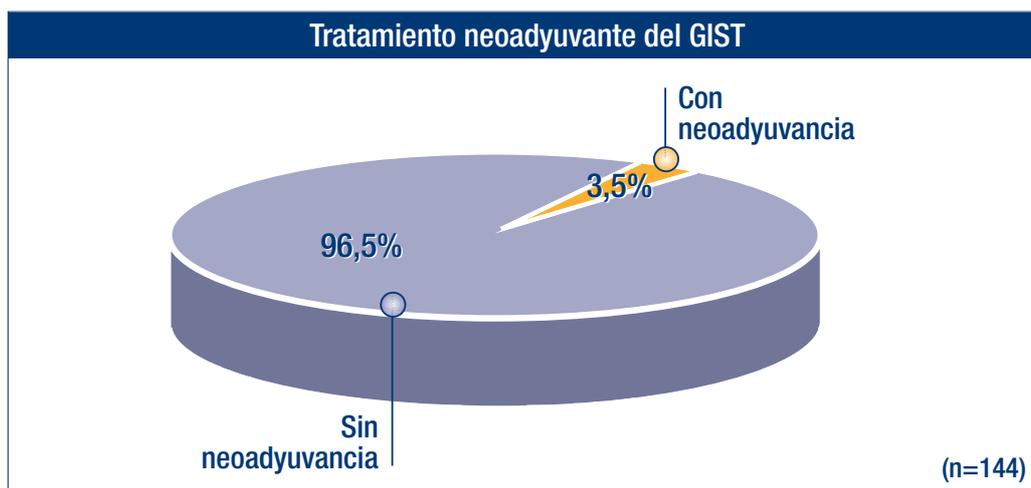
* El tipo de eco-endoscopia digestiva fue principalmente alta.

** Otras pruebas de imagen que se utilizaron con una frecuencia inferior al 5% fueron: cápsula endoscópica, PET/TC, angiografía, enteroscopia doble balón.

4.4 Tratamiento del GIST

4.4.1. Tratamiento neoadyuvante del GIST

Únicamente 5 pacientes (3,5%) recibieron tratamiento neoadyuvante con imatinib 400 mg/d durante un tiempo medio de 3,2 meses, obteniéndose en 2 casos respuesta parcial, en 2 casos enfermedad estable y en 1 caso progresión de la enfermedad. La localización del tumor primario fue estómago (2 casos) y recto (3 casos).



Duración del tratamiento neoadyuvante	n (%)
2-3 meses	3 (60,0)
4-6 meses	2 (40,0)
TOTAL	5 (100,0)
Media	3,2 meses
Mediana	3,0 meses
Rango	2-4 meses

Respuesta al tratamiento neoadyuvante	n (%)
Respuesta parcial	2 (40,0)
Enfermedad estable	2 (40,0)
Progresión de la enfermedad	1 (20,0)
TOTAL	5 (100,0)

Medición de la respuesta al tratamiento neoadyuvante	n (%)
PET	2 (40,0)
TC	4 (80,0)
RMN	1 (20,0)

Opciones de respuesta múltiple.

De los 5 casos con tratamiento neoadyuvante, 4 casos (80%) se clasifican como riesgo intermedio y 1 caso (20%) como riesgo alto según los criterios del consenso NIH (Fletcher y colaboradores). Según los criterios AFIP (Miettinen y colaboradores) 2 casos (40%) se clasificaron como riesgo bajo, 1 caso (20%) como riesgo alto y en 2 casos (40%) no se pudieron clasificar. Esto se debe a que las series de Miettinen no tenían suficientes casos para definir el riesgo de progresión (definida como recaída metastásica) de estos pacientes, aunque por la localización no gástrica ya se considera que tienen un mayor riesgo⁸.

Tabla detallada de casos con tratamiento neoadyuvante:

Caso	Sexo	Edad	Localización tumor primario	Tamaño tumoral	Índice mitótico	Riesgo Fletcher	Riesgo Miettinen
1	Mujer	76 años	Estómago	6 cm	0/50 CGA	Intermedio	Bajo
2	Varón	50 años	Recto bajo	7 cm	2/50 CGA	Intermedio	Datos insuf.
3	Mujer	75 años	Estómago	6 cm	0/50 CGA	Intermedio	Bajo
4	Varón	54 años	Recto bajo	8 cm	4/50 CGA	Intermedio	Datos insuf.
5	Varón	42 años	Recto bajo	12,5 cm	>10/50 CGA	Alto	Alto

Caso	Sexo	Edad	Localización tumor primario	Duración tratamiento	Respuesta	Cirugía
1	Mujer	76 años	Estómago	2,5 meses	RP	Exeresis en cuña
2	Varón	50 años	Recto bajo	4 meses	EE	Op. Miles
3	Mujer	75 años	Estómago	4 meses	RP	Exeresis en cuña
4	Varón	54 años	Recto bajo	3,5 meses	EE	Op. Miles
5	Varón	42 años	Recto bajo	2 meses	PE	Resec. Ant. Ultrabaja

4.4.2. Cirugía del GIST

Se ha calculado la diferencia entre la fecha de cirugía del GIST y la fecha de inicio del primer síntoma sin tener en cuenta los 5 casos con tratamiento neoadyuvante. Los tiempos resultantes son:

Tiempo desde inicio del primer síntoma hasta la cirugía	% (n=104)
< 2 meses	51,0
3-6 meses	28,8
> 6 meses	20,2
TOTAL	100,0
Media	5,5 meses
Mediana	2,0 meses
Rango	0-55 meses

Datos de la cirugía	n (%) (n=144)
Bordes. Tipo de cirugía	
R0	140 (97,2)
R1	4 (2,8)
R2	0
Tipo de cirugía	
Urgente	14 (9,7)
Programada	130 (90,3)
Vía de abordaje quirúrgica	
Laparoscópica*	31 (21,5)
Abierta	113 (78,5)
Laparotomía media	88 (77,9)
Laparotomía subcostal	17 (15,0)
Otras	8 (7,1)
Rotura del GIST	
Sí	7 (4,9)
Espontánea	3 (42,9)
Instrumental	4 (57,1)
No	137 (95,1)
Adherencias	
Sí	32 (22,2)
Con resección en bloque	30 (93,7)
Sin resección en bloque	2 (6,3)
No	112 (77,8)
Linfadenectomía	
Sí	29 (20,1)
No	115 (79,9)
Evolución postoperatoria (30 primeros días)	
Sin complicaciones	121 (84,0)
Complicaciones	23 (16,0)
Éxito	0

* Existe 1 caso en el que se realizó una conversión laparotómica (n=1, 0,7%)

En los 144 casos GIST se realizó cirugía con criterios de radicalidad.

Tipo de cirugía R1 (n=4): vía de abordaje quirúrgica abierta en 3 casos y laparoscópica en 1 caso.

Vía de abordaje quirúrgica abierta (n=113): 111 pacientes (97,3%) R0 y 2 pacientes (2,7%) R1. La media de la distancia a la que está el borde de resección es de 3,1 cm.

Vía laparoscópica (n=31): Localización: 28 estómago (90,3%), 2 intestino delgado (6,5%), 1 esófago (3,2%). Tamaño medio: 4,8 cm (1,0-13,0 cm)

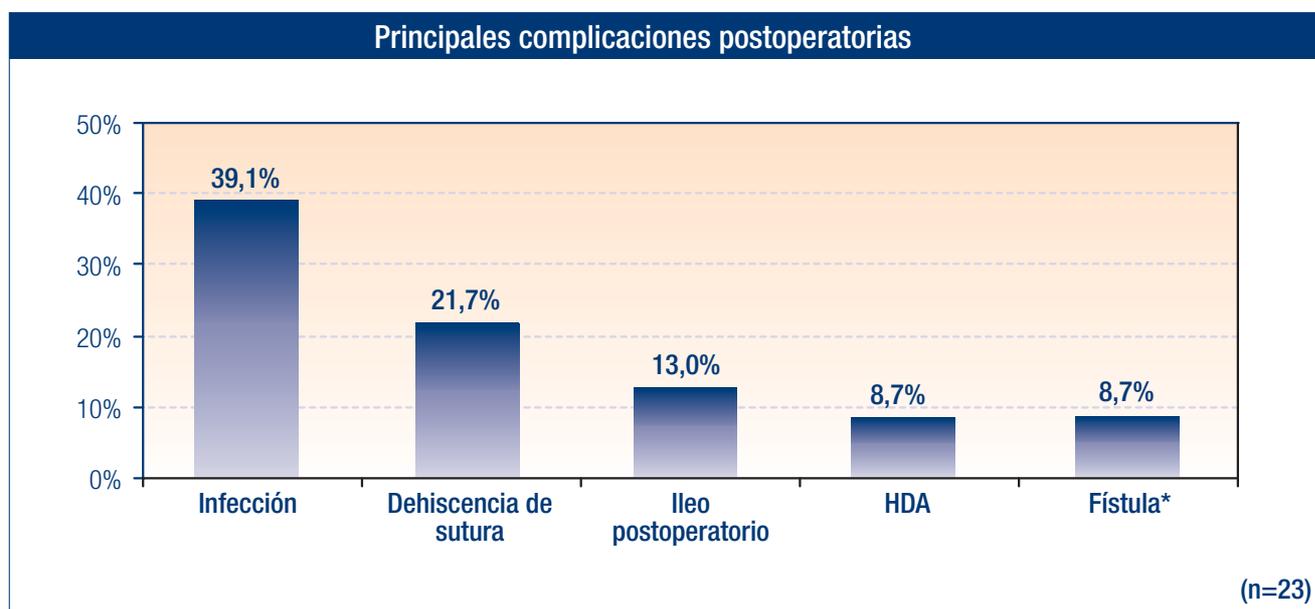
Rotura del GIST (n=7): espontáneas (n=3, todas urgentes), instrumentales (n=4 se incluye tabla detallada a continuación)

Linfadenectomía (n=29): Localización 19 estómago (65,5%), 6 intestino delgado (20,7%), 3 recto (10,3%), 1 duodeno (3,4%).

Tabla detallada roturas instrumentales:

Caso	Sexo	Edad	Vía abordaje quirúrgica	Localización tumor primario	Tamaño
1	Varón	29 años	Laparoscópica + abierta (reintervención)	Estómago	5 cm
2	Varón	54 años	Abierta	Estómago	13 cm
3	Varón	56 años	Abierta	Recto bajo	0,6 cm
4	Mujer	69 años	Abierta	Yeyuno	5 cm

En los 30 primeros días tras la cirugía, 23 pacientes (16%) presentaron complicaciones, siendo la infección la complicación más frecuente.



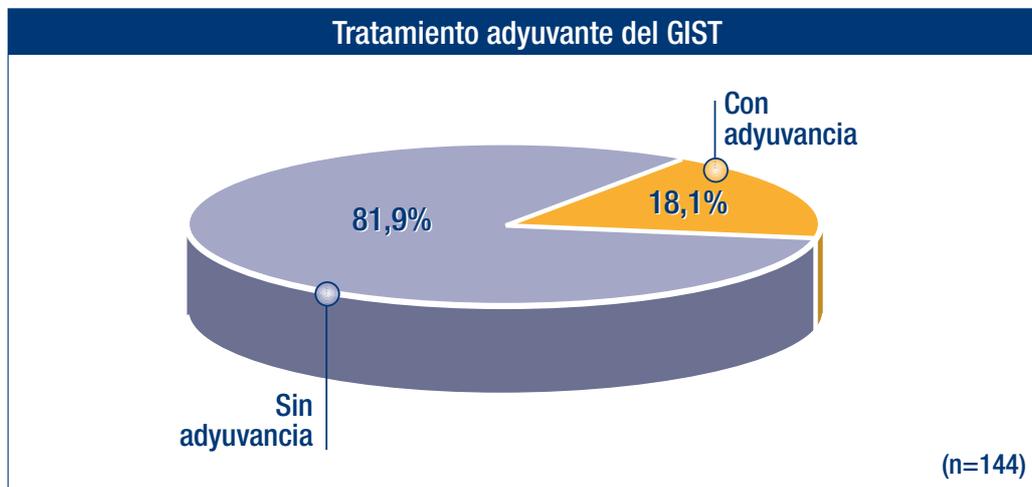
Opciones de respuesta múltiple

* Fístula pancreática (1 caso), fístula duodenal (1 caso con localización del GIST en duodeno).

Otras complicaciones postoperatorias que se presentaron con una frecuencia inferior al 5% fueron: evisceración, trombosis portal, hemoperitoneo, insuficiencia respiratoria.

4.4.3. Tratamiento adyuvante del GIST

Recibieron tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/d 26 pacientes (18,1%).



Se ha determinado el tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la fecha de inicio del tratamiento adyuvante.

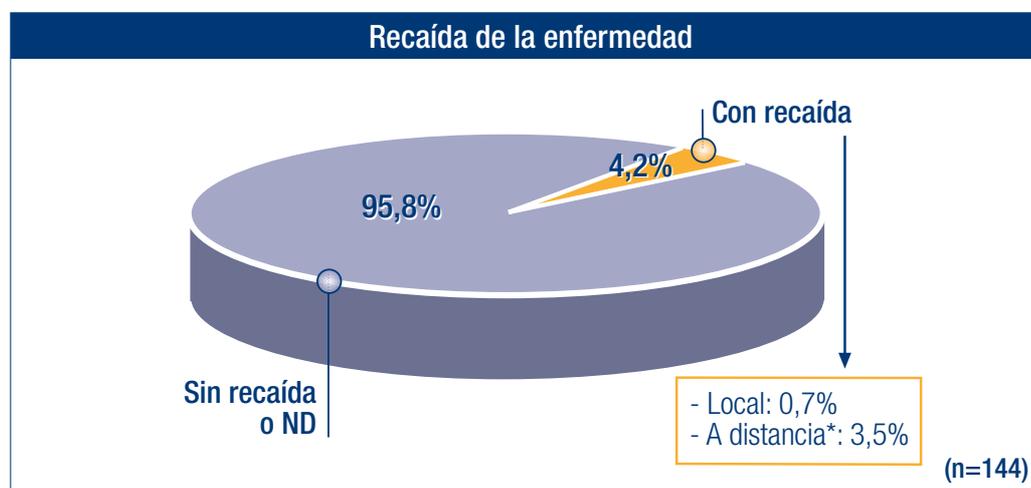
Tiempo desde cirugía hasta inicio tratamiento adyuvante	% (n=26)
< 2 meses	46,2
2-3 meses	46,2
Sin datos	7,4
TOTAL	100,0
Media	1,4 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	0-3 meses

De los 26 casos con tratamiento adyuvante, 18 casos (69,2%) se clasifican como riesgo alto, 7 casos (26,9%) como riesgo intermedio y 1 caso con GIST en duodeno (3,9%) como riesgo bajo según los criterios del consenso NIH (Fletcher y colaboradores).

Estos 26 casos continúan en la actualidad con el tratamiento adyuvante.

4.4.4. Recaída de la enfermedad

Hasta la fecha de recogida de datos (diciembre de 2008) en 6 pacientes (4,2%) hubo recaída de la enfermedad.



* Localización a distancia: peritoneo (2 casos), hígado (2 casos), peritoneo e hígado (1 caso). En 12 pacientes (8,3%) no está determinado si hubo recaída de la enfermedad, son los casos no disponibles o ND.

Recaída de la enfermedad	% (n=144)
Local	1 (0,7)
A distancia	5 (3,5)
Peritoneo	2 (1,4)
Hígado	2 (1,4)
Peritoneo e hígado	1 (0,7)

Se ha determinado el tiempo transcurrido desde la fecha de cirugía hasta la fecha de recaída.

Tiempo hasta recaída de la enfermedad	% (n=6)
< 3 meses	1 (16,7)
3-6 meses	3 (50,0)
≥ 6 meses	2 (33,3)
TOTAL	6 (100,0)
Media	6,7 meses
Mediana	4,0 meses
Rango	2-17 meses

En ninguno de estos pacientes se produjo rotura del GIST durante la intervención quirúrgica, pero sí se detectaron adherencias en 5 de los 6 casos, por lo que se les realizó resección en bloque.

Tabla detallada de recaídas:

Caso	Sexo	Edad	Localización tumor primario	Tipo de recaída	Tamaño tumoral	Índice mitótico	Riesgo Fletcher	Riesgo Miettinen
1	V	54 años	Int. Delgado	M. hepáticas	5,4 cm	3/50 CGA	Intermedio	Datos insuf.
2	V	58 años	Recto	Peritoneo	5,5 cm	5/50 CGA	Intermedio	Datos insuf.
3	M	82 años	Estómago	M. hepáticas	10,0 cm	>10/50 CGA	Alto	Alto
4	M	45 años	Estómago	M. hepáticas y peritoneo	9,0 cm	>50/50 CGA	Alto	Alto
5	M	76 años	Estómago	Peritoneo	30,0 cm	>30/50 CGA	Alto	Alto
6	V	81 años	Estómago	Local	21,0 cm	4/50 CGA	Alto	Intermedio

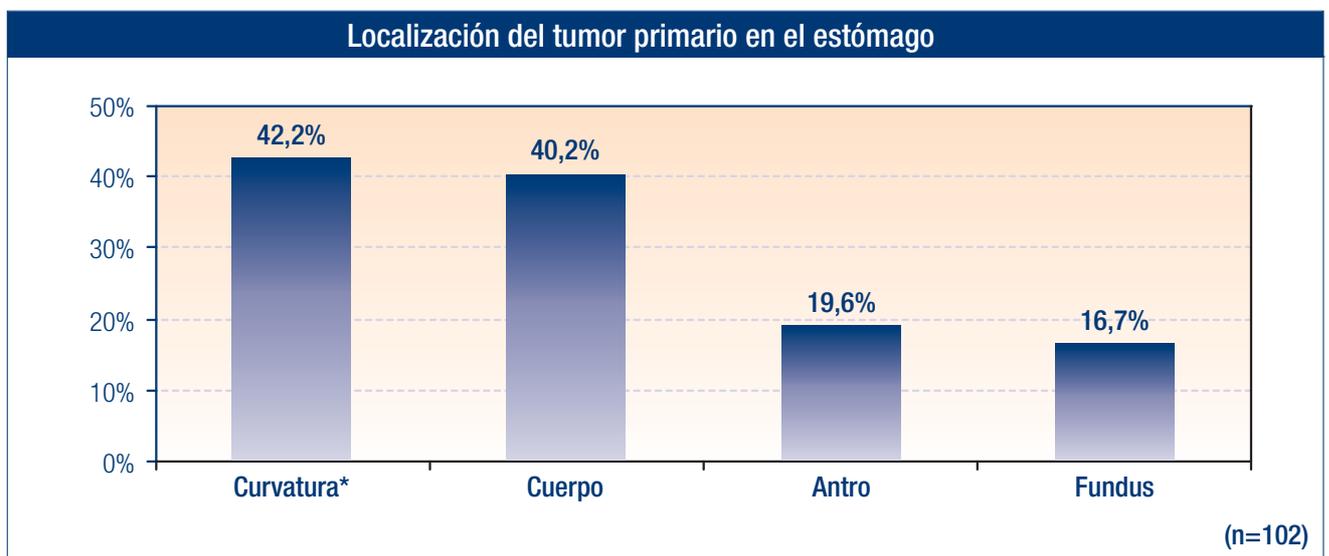
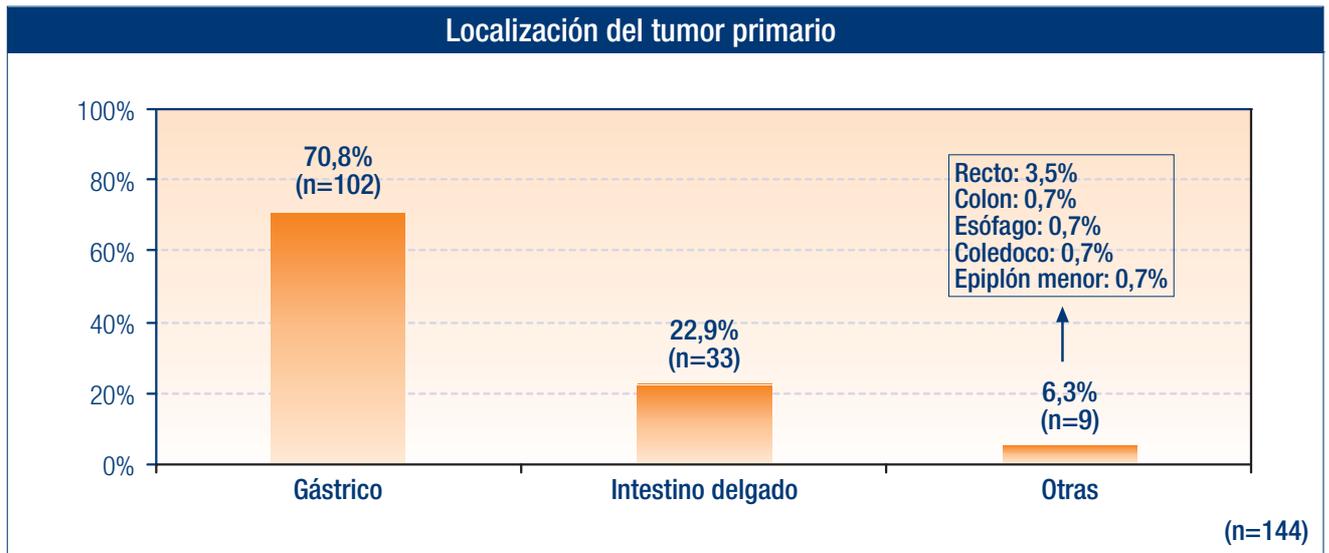
De los 6 casos con recaída de la enfermedad, 2 casos (33,3%) se clasificaron como de riesgo intermedio y 4 casos (66,7%) como de riesgo alto según los criterios Consenso NIH (Fletcher y colaboradores)⁶. Por los criterios AFIP según Miettinen y colaboradores⁸ se clasificó 1 caso (16,7%) como de riesgo intermedio, 3 casos (50,0%) de riesgo alto y 2 casos (33,3%) no se pudieron clasificar. Esto se debe a que las series de Miettinen no tenían suficientes casos para definir el riesgo de progresión (definida como recaída metastásica) de estos pacientes, aunque por la localización no gástrica ya se considera que tienen un mayor riesgo⁸.

De los 6 casos con recaída de la enfermedad, ningún caso tuvo tratamiento neoadyuvante ni adyuvante.

4.5 Datos relacionados con el tumor

4.5.1. Localización del tumor primario

En este estudio, la localización más frecuente fue a nivel gástrico (70,8%) seguido de intestino delgado (duodeno, yeyuno e ileon) (22,9%) y en menor proporción en otras localizaciones (6,3%). De todos los pacientes con localización gástrica, en 3 casos el tumor invadió otras localizaciones (esófago, extensión al páncreas y epiplón). En los pacientes con localización del GIST en intestino delgado, en 1 caso el tumor invadió otra localización (mesenterio).



Opciones de respuesta múltiple.

* Curvatura mayor o menor.

A nivel gástrico las localizaciones más frecuentes del tumor primario fueron en la curvatura (42,2%) y en el cuerpo del estómago (40,2%), mientras que en el intestino delgado, la localización principal fue en el yeyuno (75%).

4.5.2. Estudio anatomopatológico

Estudio Anatomopatológico			
Diámetro tumoral (n=144)	n (%)	Subtipo histológico (n=121)	n (%)
≤ 2 cm	22 (15,3)	Células fusiformes	93 (76,9)
> 2 - ≤ 5 cm	52 (36,1)	Células epitelioides	10 (8,3)
> 5 - ≤ 10 cm	46 (31,9)	Tipo mixto	18 (14,9)
> 10 cm	24 (16,7)	Necrosis tumoral (n=134)	n (%)
Media	6,7 cm	Sí	45 (33,6)
Madiana	5,0 cm	Porcentaje necrosis < 50%	14 (31,1)
Rango	0,5-35,0 cm	Porcentaje necrosis > 50%	5 (11,1)
Bordes. Tipo de cirugía (n=144)	n (%)	Sin datos	26 (57,8)
R0	140 (97,2)	No	89 (66,4)
R1	4 (2,8)	Factor de proliferación celular Ki-67 (n=127)	n (%)
R2	0	Sí	97 (76,4)
Distancia a la que está el borde de resección (n=97)	n (%)	Baja actividad proliferativa (< 10%)	59 (60,8)
≤ 1 cm	27 (27,8)	Moderada actividad proliferativa (10-50%)	25 (25,8)
2 cm	30 (30,9)	Alta actividad proliferativa (> 50%)	0
3 cm	17 (17,5)	Sin datos	13 (13,4)
> 3 cm	23 (23,7)	No	30 (23,6)
Media	2,8 cm	Índice mitótico (n=144)	n (%)
Madiana	2,0 cm	≤ 5/50 CGA	95 (65,9)
Rango	0,2-9,0 cm	6-10/50 CGA	27 (18,8)
		> 10/50 CGA	22 (15,3)
		Estudio de mutaciones (n=144)	n (%)
		Sí	11 (7,6)
		No	133 (92,4)

En las siguientes variables del estudio anatomopatológico no se ha especificado el dato por no detallarse en los informes de anatomía patológica:

- Distancia a la que está el borde de resección: sin datos un 32,6%
- Subtipo histológico: sin datos un 16,0%
- Necrosis tumoral: sin datos un 6,9%
- Factor de proliferación celular Ki-67: sin datos un 11,8%

Diámetro tumoral e Índice Mitótico según la localización

Diámetro tumoral	Total (n=144)	Localización			
		Gástrico (n=102)	Yeyuno/Ileon (n=28)	Duodeno (n=5)	Recto (n=5)
≤ 2 cm	15,3	13,7	17,9	0	20,0
>2 ≤ 5 cm	36,1	35,3	42,9	40,0	0
> 5 ≤ 10 cm	31,9	34,3	25,0	40,0	60,0
> 10 cm	16,7	16,7	14,3	20,0	20,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Media (cm)	6,7	7,1	5,7	7,2	6,7
Mediana (cm)	5,0	5,0	5,0	7,0	6,0
Índice mitótico	Total (n=144)	Gástrico (n=102)	Yeyuno/Ileon (n=28)	Duodeno (n=5)	Recto (n=5)
≤ 5/50 CGA	65,9	63,7	60,7	100,0	80,0
6-10/50 CGA	18,8	19,6	25,0	0	0
> 10/50 CGA	15,3	16,7	14,3	0	20,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

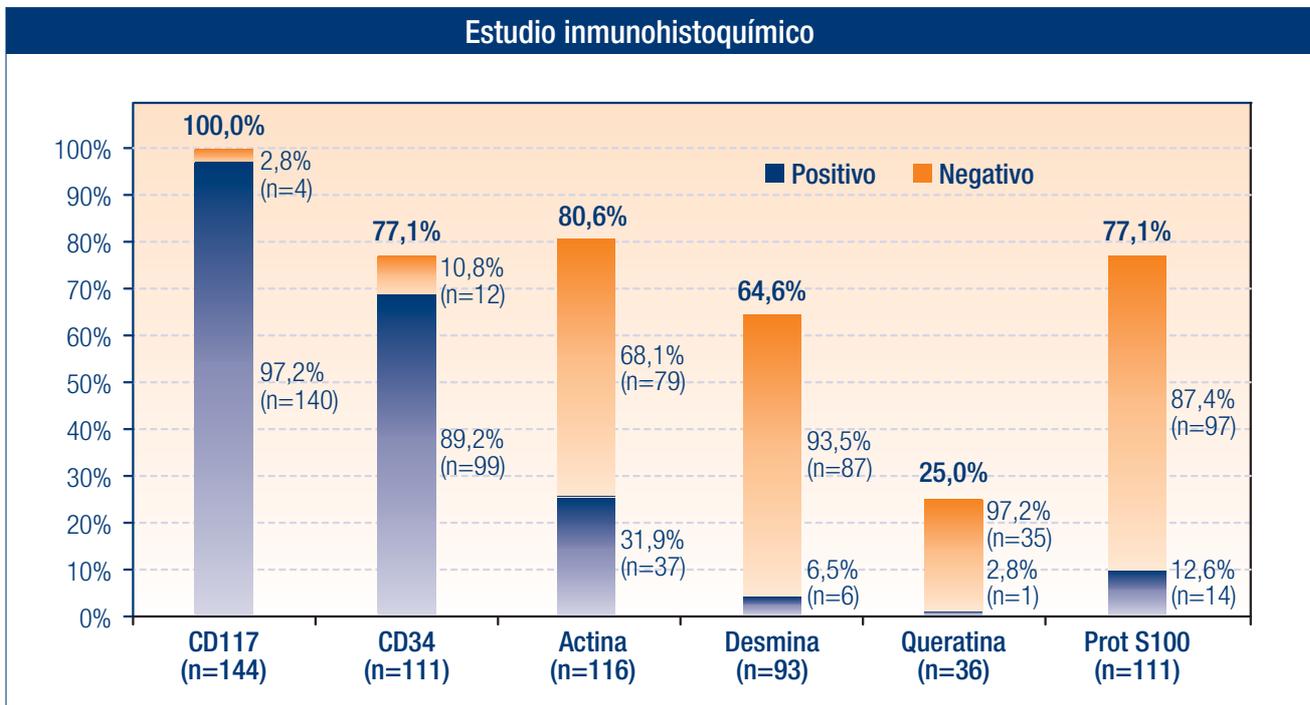
No se detectaron diferencias estadísticas en el tamaño de los GIST ni en el número de mitosis según su localización (estómago y yeyuno/ileon).

Diámetro tumoral e Índice Mitótico según la localización

Localización tumor primario	Total (n=144)	Presencia	
		Con síntomas (n=119)	Sin síntomas (n=25)
Gástrico	70,8	71,4	68,0
Yeyuno/ileon	19,4	17,6	28,0
Duodeno	3,5	4,2	0
Otros	6,3	6,8	4,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0
Diámetro tumoral	Total (n=144)	Con síntomas (n=119)	Sin síntomas (n=25)
≤ 2 cm	15,3	9,2	44,0
>2 ≤ 5 cm	36,1	37,0	32,0
>5 ≤ 10 cm	31,9	33,6	24,0
>10 cm	16,7	20,2	-
TOTAL	100,0	100,0	100,0
Media (cm)	6,7	7,4	3,5
Mediana (cm)	5,0	6,0	3,0
Índice mitótico	Total (n=144)	Con síntomas (n=119)	Sin síntomas (n=25)
≤ 5/50 CGA	65,9	60,6	92,2
6-10/50 CGA	18,8	21,8	4,0
>10/50 CGA	15,3	17,6	4,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0

Además del análisis de cada variable de forma independiente presentado en la tabla anterior, se ha realizado un análisis multivariable (regresión logística), obteniéndose con un poder de predicción de un 85,7% que la única variable que influye en la presencia o no de síntomas es el diámetro tumoral ($p < 0,05$); esto es, a mayor diámetro tumoral mayor presencia de síntomas.

Estudio inmunohistoquímico



Se ha realizado estudio inmunohistoquímico en todos los pacientes.

Prácticamente la totalidad de los pacientes presentan positividad para CD117 y para CD34. Los marcadores inmunohistoquímicos más representativos de estos GIST son CD-117, CD34 y actina. Generalmente negativos para desmina, la positividad para queratina y proteína S-100 es rara. Estos resultados se correlacionan bastante con las series de Miettinen según la cual un 95% de los GIST son c-Kit positivos, de un 80-85% de los GIST gástricos y un 50% de los GIST de intestino delgado son positivos para CD-34 y aproximadamente un 20% de los GIST gástricos y un 35% de los GIST de intestino delgado son positivos para actina⁸.

De los 36 casos en los que se realizó el marcador queratina, 17 casos (47,2%) disponen de biopsia endoscópica al diagnóstico. De los 68 casos en los que se realizó biopsia endoscópica, en 17 casos (25%) se realizó el marcador queratina, que puede ser útil en la toma endoscópica para descartar carcinoma poco diferenciado.

De los 4 casos con negatividad en CD117, 1 caso realizó estudio mutacional presentando mutación Kit en el exón 11. De otro caso el estudio mutacional está en curso. En los 2 casos restantes tras la confirmación de la negatividad para CD117 y con los resultados del estudio mutacional se ha concluido que realmente el diagnóstico de ambos tumores es de leiomioma, aunque en el momento de la recogida de datos se había establecido el diagnóstico de presunción de GIST y se derivaron al oncólogo para su seguimiento. Desde el punto de vista de la anatomía patológica se constata que en la actualidad siguen existiendo, aunque cada vez menos, casos diagnosticados erróneamente. Por este motivo hay que subrayar que es obligado realizar estudio mutacional de aquellos casos con diagnóstico de presunción de GIST pero que muestran negatividad para el CD117. Los casos fueron recogidos en el estudio porque cumplían los criterios de inclusión en el momento del tratamiento quirúrgico de los pacientes. Se ha decidido no excluirlas porque el estudio GRISK pretende analizar el estado de la situación del diagnóstico y tratamiento quirúrgicos del GIST primario no metastásico en España.

Únicamente se realizó estudio de mutaciones en 11 pacientes (7,6%) correspondientes a 7 centros, resultando positivas en 10 pacientes. Las mutaciones KIT afectan principalmente al exón 11.

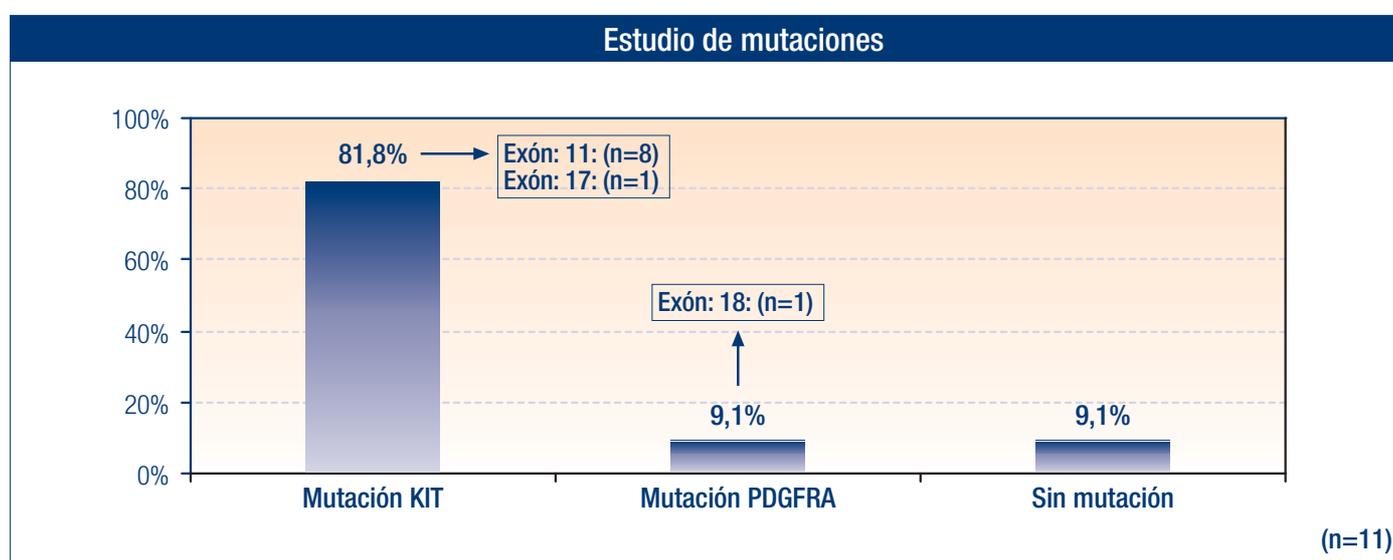


Tabla detallada de mutaciones:

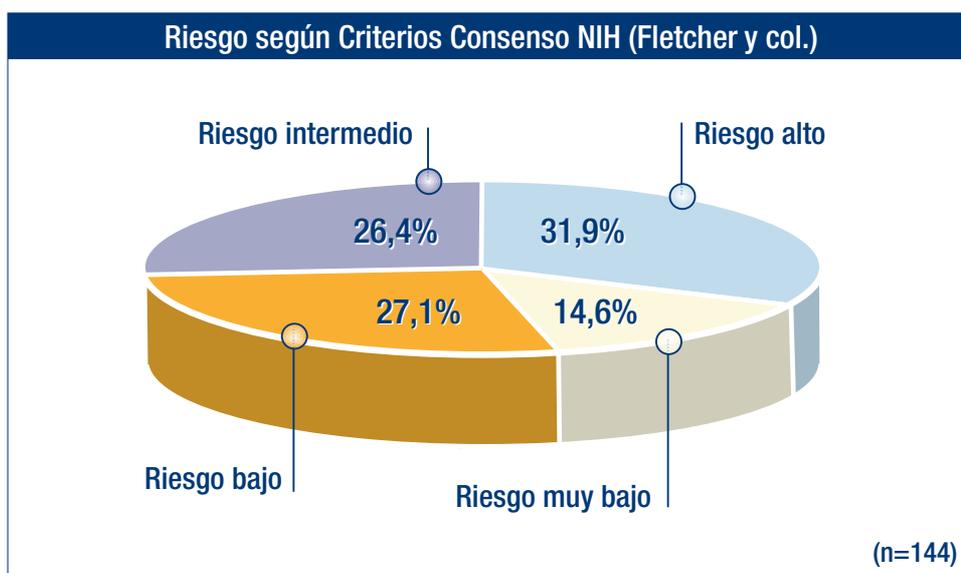
Caso	Sexo	Edad	Mutación	Exón	Localización tumor primario	Riesgo Fletcher	Riesgo Miettinen	Adyuvancia	Recaída
1	M	57 años	KIT	11	Estómago	Alto	Alto	Sí	No
2	V	51 años	KIT	11	Recto	Intermedio	-	No	No
3	V	43 años	Sin mutación		Recto	Alto	Alto	No	No
4	V	74 años	KIT	11	Estómago	Intermedio	Intermedio	Sí	No
5	V	63 años	PDGFRA	18	Estómago	Alto	Alto	Sí	No
6	M	71 años	KIT	11	Estómago	Intermedio	Bajo	No	No
7	M	76 años	KIT	17	I. delgado	Alto	Alto	No	No
8	V	77 años	KIT	11	Estómago	Intermedio	Bajo	No	No
9	V	58 años	KIT	11	Estómago	Intermedio	Bajo	No	No
10	M	45 años	KIT	11	Estómago	Alto	Alto	No	Sí
11	V	74 años	KIT	11	Estómago	Bajo	Muy bajo	No	No

4.6 Factores de riesgo pronóstico

4.6.1 Criterios Consenso NIH (Fletcher y colaboradores)⁶

Siguiendo los criterios de **Criterios Consenso NIH**, se clasifica el riesgo en función del tamaño tumoral y el índice mitótico como principales factores de riesgo. Se establecen las siguientes categorías del riesgo de progresión de la enfermedad:

Riesgo Fletcher	Tamaño e índice mitótico	n (%)
Riesgo muy bajo	< 2 cm, < 5/50 CGA	21 (14,6)
Riesgo bajo	2-5 cm, < 5/50 CGA	39 (27,1)
Riesgo intermedio	≤ 5 cm, 6-10/50 CGA 5-10 cm, < 5/50 CGA	38 (26,4)
Riesgo alto	> 5 cm, > 5/50 CGA > 10 cm, any mitotic index Any size > 10/50 CGA	46 (31,9)
TOTAL		144 (100,0)



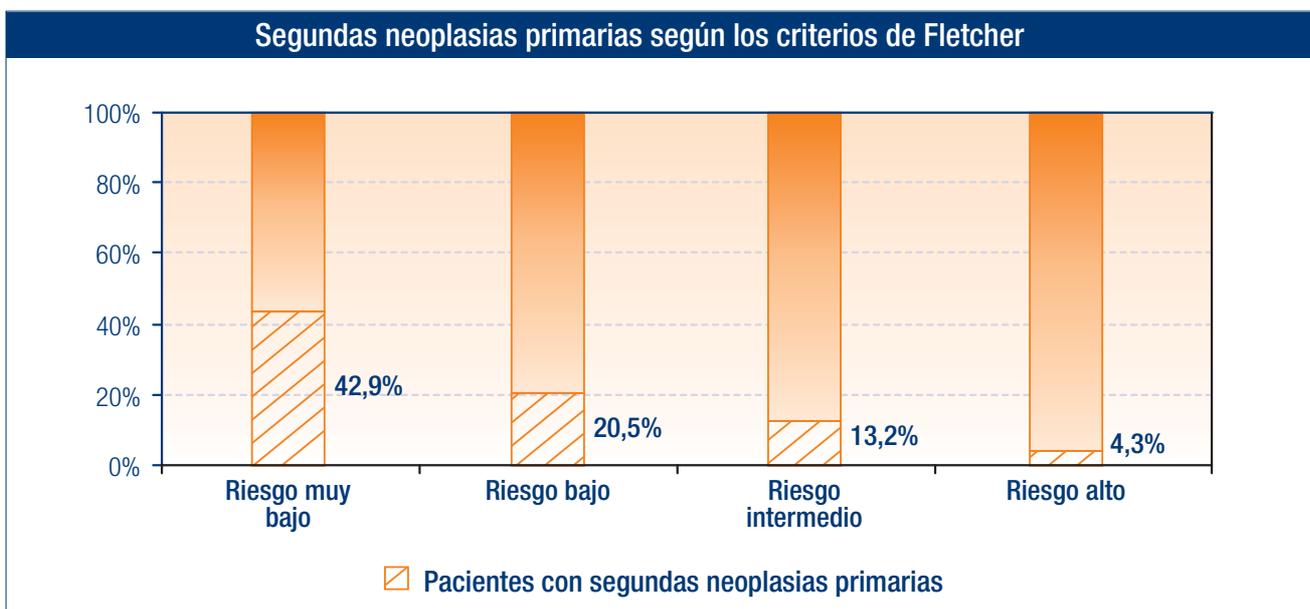
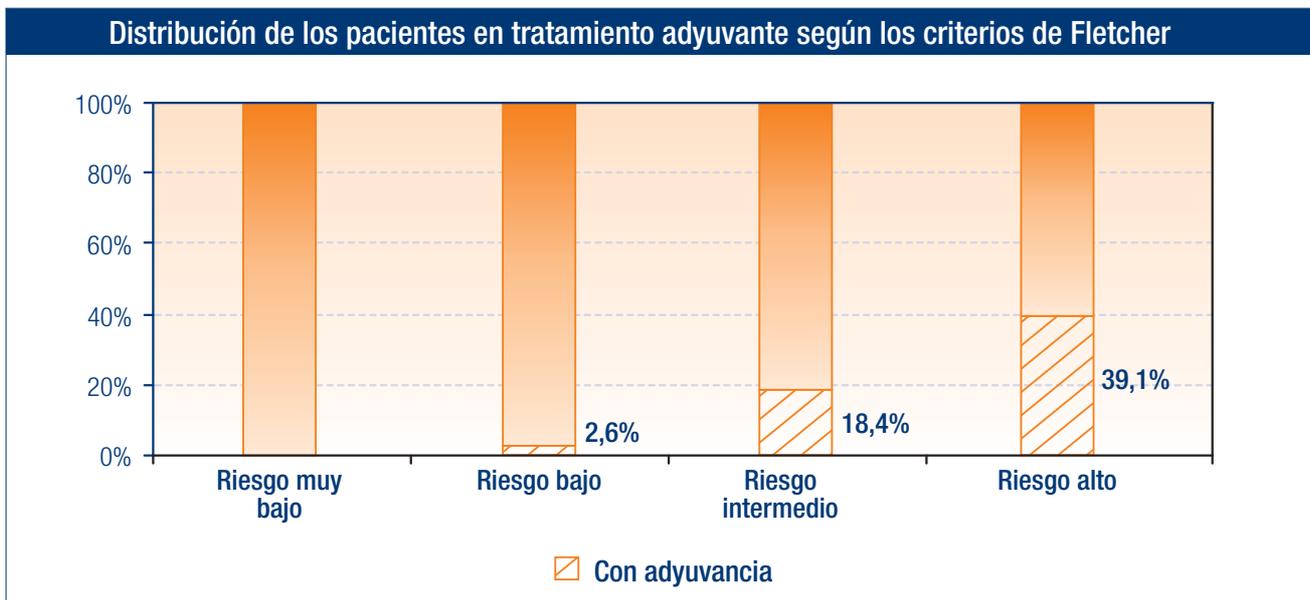
Casi un tercio de la muestra estudiada, se considera de alto riesgo según los Criterios Consenso NIH (Fletcher y colaboradores), siendo en más de la mitad de los casos, de riesgo intermedio-alto.

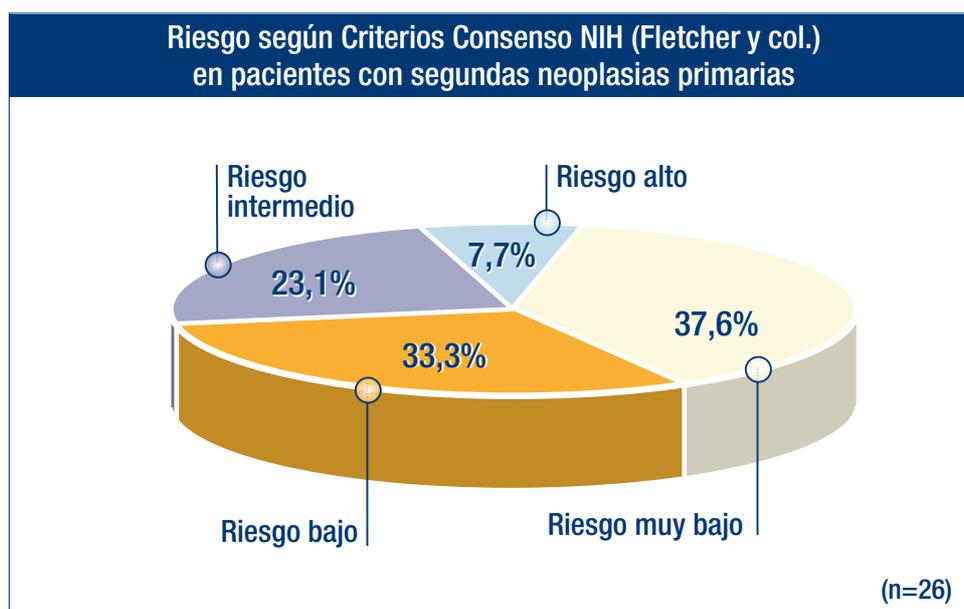
Riesgo Fletcher	Total (n=144)	Subtipo celular			Necrosis tumoral		Factor de proliferación celular Ki-67	
		Células fusiformes (n=93)	Células epitelioides (n=10)	Tipo mixto (n=18)	Con Necrosis (n=45)	Sin Necrosis (n=89)	< 10 % (n=59)	≥ 10 % (n=25)
	%	%	%	%	%	%	%	%
Riesgo muy bajo	14,6	17,2	0	16,7	4,4	18,0	15,3	4,0
Riesgo bajo	27,1	24,7	10,0	22,2	6,7	40,4	30,5	8,0
Riesgo intermedio	26,4	28,0	30,0	38,9	26,7	27,0	28,8	32,0
Riesgo alto	31,9	30,1	60,0	22,2	62,2	14,6	25,4	56,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Negrita: $p < 0,05$ diferencias estadísticamente significativas.

El índice proliferativo Ki-67, de reciente uso en GIST, es referido como indicador de mal pronóstico¹¹. Tanto la presencia de necrosis tumoral como el factor de proliferación celular Ki-67 se asocian con un comportamiento maligno. En este estudio se observa que los pacientes con subtipo celular epitelioides, con necrosis y con factor de proliferación Ki-67 $\geq 10\%$ presentan mayor riesgo de progresión de la enfermedad según los Criterios Consenso NIH (Fletcher y colaboradores). No obstante, serán necesarios nuevos estudios que permitan establecer el porcentaje exacto del índice proliferativo Ki-67, debido a la gran variabilidad de porcentajes en diferentes trabajos publicados¹².

De los 46 pacientes (31,9%) con riesgo alto según los Criterios Consenso NIH (Fletcher y colaboradores), el 39,1% (n=18) de los pacientes iniciaron tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/d.





En el 70,9% de los pacientes que presentan segundas neoplasias primarias, el riesgo de progresión fué bajo o muy bajo.

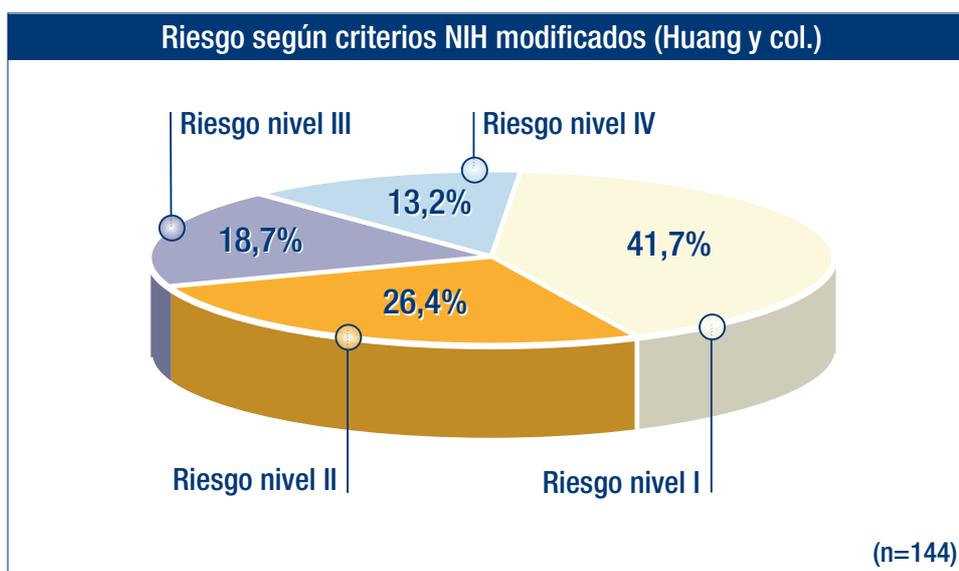
Riesgo Fletcher	Con segundas neoplasias primarias (n=24)	Sin segundas neoplasias primarias (n=120)
	n (%)	n (%)
Riesgo muy bajo	9 (37,6)	12 (10,0)
Riesgo bajo	8 (33,3)	31 (25,8)
Riesgo intermedio	5 (20,8)	33 (27,5)
Riesgo alto	2 (8,3)	44 (36,7)

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los pacientes con y sin segundas neoplasias primarias en relación con los criterios del consenso NIH (Fletcher y colaboradores) .

4.6.2 Criterios NIH modificados (Huang y colaboradores)¹²

Siguiendo los criterios de Fletcher modificados, el tamaño tumoral y el índice mitótico se siguen considerando como los principales factores de riesgo. La diferencia con los criterios de Fletcher radica en que los pacientes de “*riesgo muy bajo*” y “*riesgo bajo*” se agrupan en el “*riesgo nivel I*”, el “*riesgo intermedio*” se denomina “*riesgo nivel II*”. Se considera riesgo altamente letal aquellos con diámetro tumoral >5cm e índice mitótico >10/50 CGA y se denomina “*riesgo nivel IV*”. El resto de pacientes que son “*riesgo alto*” según Fletcher se denomina “*riesgo nivel III*”.

Riesgo NIH Modificado	Tamaño e índice mitótico	n (%)
Riesgo nivel I	≤ 5 cm, < 5/50 CGA	60 (41,7)
Riesgo nivel II	< 5 cm, 6-10/50 CGA 5-10 cm, < 5/50 CGA	38 (26,4)
Riesgo nivel III	≤ 5 cm, > 10/50 CGA 5-10 cm, 6-10/50 CGA > 10 cm, < 5/50 CGA	27 (18,7)
Riesgo nivel IV	> 5 cm, > 10/50 CGA	19 (13,2)
TOTAL		144 (100,0)



4.6.3 Criterios AFIP (Miettinen y colaboradores)⁸

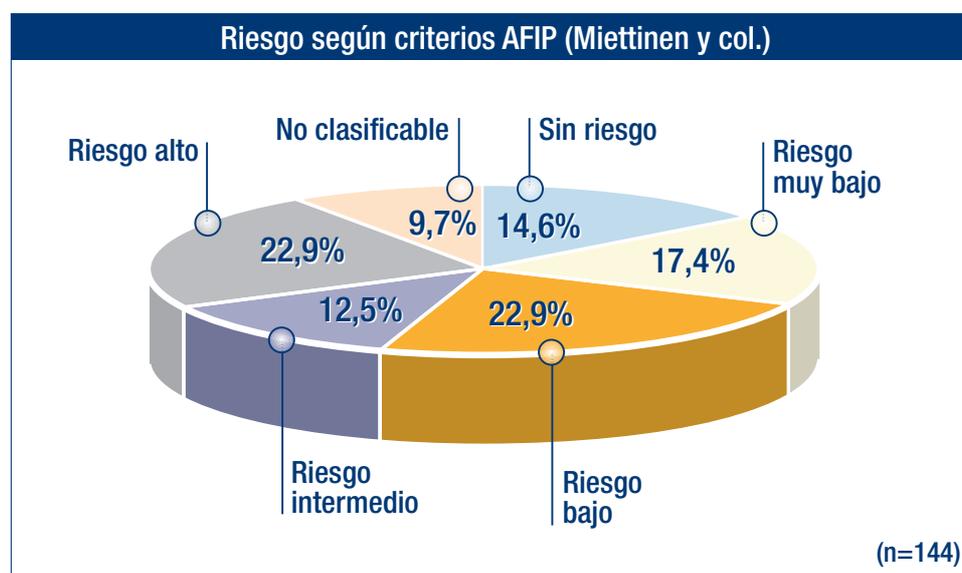
En la clasificación del riesgo de progresión según los criterios AFIP (Miettinen y colaboradores) se tiene en cuenta la localización tumoral además del tamaño y el índice mitótico, observando que localizaciones no gástricas tienen un peor pronóstico.

Miettinen propone su clasificación de riesgo de metástasis tras resección de tumor primario en base al seguimiento a largo plazo de 1055 GIST gástricos, 629 GIST en intestino delgado, 144 GIST en duodeno y 111 GIST en recto.

El porcentaje de riesgo de progresión se define como metástasis o muerte relacionada con el tumor; riesgo alto comprendido entre 34%-90%, riesgo moderado entre 10%-24%, riesgo bajo de 1,9%-8,9%. Y señala que en los GIST con un comportamiento agresivo, la metástasis frecuentemente se desarrolla en el 1er o 2º año tras la resección aparentemente microscópica.

Los resultados muestran el porcentaje del riesgo de recaída; así puede clasificarse en ningún riesgo, riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto.

Parámetros del tumor		Riesgo de progression según Miettinen				n (%)
Índice mitótico	Tamaño	Estómago (n=102)	Duodeno (n=5)	Yeyuno/Ileon (n=28)	Recto (n=5)	
≤ 5/50 CGA	≤ 2 cm	Ninguno: 13 (12,7)	Ninguno: 1 (20,0)	Ninguno: 5 (17,9)	Ninguno: 1 (20,0)	
≤ 5/50 CGA	> 2 ≤ 5 cm	Muy bajo: 25 (24,5)	Bajo: 2 (40,0)	Bajo: 10 (35,7)	Bajo: 0	
≤ 5/50 CGA	> 5 ≤ 10 cm	Bajo: 21 (20,6)	Intermedio: 1 (20,0)	Datos insuf: 2 (7,1)	Datos insuf: 3 (60,0)	
≤ 5/50 CGA	> 10 cm	Intermedio: 6 (5,9)	Alto: 1 (20,0)	Alto: 0	Alto: 0	
> 5/50 CGA	≤ 2 cm	Ninguno: 1 (1,0)	Alto: 0	Datos insuf: 0	Alto: 0	
> 5/50 CGA	> 2 ≤ 5 cm	Intermedio: 11 (10,8)	Alto: 0	Alto: 2 (7,1)	Alto: 0	
> 5/50 CGA	> 5 ≤ 10 cm	Alto: 14 (13,7)	Alto: 0	Datos insuf: 5 (17,9)	Datos insuf: 0	
> 5/50 CGA	> 10 cm	Alto: 11 (10,8)	Alto: 0	Alto: 4 (14,3)	Alto: 1 (20,0)	



Riesgo Miettinen	n (%)
Sin riesgo	21 (14,6)
Riesgo muy bajo	25 (17,4)
Riesgo bajo	33 (22,9)
Riesgo intermedio	18 (12,5)
Riesgo alto	33 (22,9)
No clasificable*	14 (9,7)
TOTAL	144 (100,0)

* En 14 casos no se dispone de información suficiente para su clasificación de riesgo según Miettinen. Son localizaciones no gástricas lo cual ya le confiere mayor riesgo por lo probablemente sean de alto riesgo o intermedio.

Tabla detallada de casos no clasificables:

Caso	Localización tumor primario	Tamaño tumoral (cm)	Índice mitótico (CGA)
1	Yeyuno	> 5 ≤ 10	≤ 5/50
2	Recto	> 5 ≤ 10	≤ 5/50
3	Recto	> 5 ≤ 10	≤ 5/50
4	Yeyuno	> 5 ≤ 10	> 5/50
5	Ileon	> 5 ≤ 10	> 5/50
6	Esófago	> 2 ≤ 5	≤ 5/50
7	Yeyuno	> 5 ≤ 10	> 5/50
8	Ileon	> 5 ≤ 10	> 5/50
9	Colon	> 10	≤ 5/50
10	Yeyuno	> 5 ≤ 10	≤ 5/50
11	Recto	> 5 ≤ 10	≤ 5/50
12	Yeyuno	> 5 ≤ 10	> 5/50
13	Ligamento gastrohepático	> 2 ≤ 5	≤ 5/50
14	Coledoco	≤ 2	≤ 5/50

Riesgo Miettinen	Total (n=144)	Subtipo celular			Necrosis tumoral		Factor de proliferación celular Ki-67	
		Células fusiformes (n=93)	Células epitelioides (n=10)	Tipo mixto (n=18)	Con Necrosis (n=45)	Sin Necrosis (n=89)	< 10 % (n=59)	≥ 10 % (n=25)
Sin riesgo	14,6	17,2	0	16,7	44,4	18,0	15,3	8,0
Riesgo muy bajo	17,4	16,1	10,0	11,1	4,4	25,8	23,7	4,0
Riesgo bajo	22,9	22,6	10,0	33,3	15,6	29,2	27,1	8,0
Riesgo intermedio	12,5	11,8	30,0	5,6	15,6	9,0	16,9	20,0
Riesgo alto	22,9	21,5	30,0	27,8	44,4	10,1	13,6	44,0
Inclasificable	9,7	10,8	20,0	5,6	15,6	7,9	3,4	16,0
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

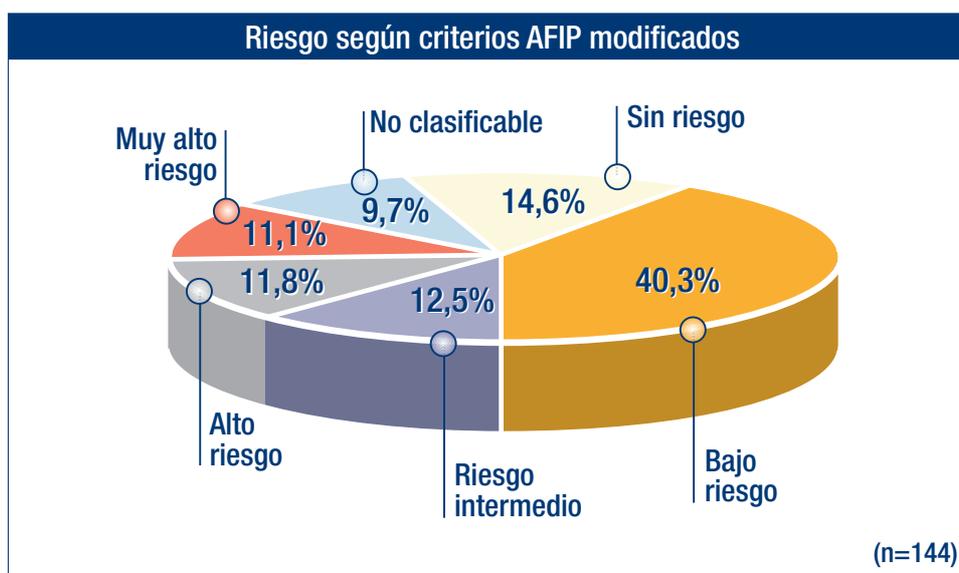
Negrita: $p < 0,05$ diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con subtipo celular epitelioides, con necrosis y con factor de proliferación Ki-67 $\geq 10\%$ presentan mayor riesgo de progresión de la enfermedad según los criterios de Miettinen ($p < 0,05$)

4.6.3 Criterios AFIP modificados¹³

De acuerdo a la propuesta publicada por Brian et al¹³, los criterios AFIP modificados clasifican a los pacientes en bajo riesgo (engloba muy bajo y bajo riesgo de los criterios AFIP), riesgo intermedio, alto riesgo (excepto > 10 cm; > 5/50CGA), y muy alto riesgo (> 10 cm; > 5/50CGA).

RIESGO AFIP MODIFICADO	n (%)
Sin riesgo	21 (14,6)
Bajo riesgo	58 (40,3)
Riesgo intermedio	18 (12,5)
Alto riesgo	17 (11,8)
Muy alto riesgo	16 (11,1)
No clasificable	14 (9,7)
TOTAL	144 (100,0)



5. CONCLUSIONES

La estudio GRISK ha contado con la colaboración de 42 cirujanos de todo el país, lo que ha permitido recoger las características de los pacientes con GIST primarios no metastásicos tras resección completa del tumor, incluyéndose 144 casos. Se trata de pacientes de edad avanzada, sin diferencias respecto al sexo, con elevada comorbilidad. Los signos y síntomas predominantes que se observaron al diagnóstico fueron la hemorragia digestiva alta, hematemesis, melenas y molestias abdominales. Se utilizaron principalmente pruebas de imagen para establecer el diagnóstico del GIST, como la tomografía computarizada (TC) o la endoscopia.

Los GIST se encuentran localizados fundamentalmente en el estómago y en el intestino delgado. Los pacientes que presentaban signos o síntomas al diagnóstico, tenían GIST de mayor tamaño y con mayor número de mitosis. En cuanto al estudio inmunohistoquímico, la mayoría de los pacientes presentaron positividad para CD117 y para CD34.

Además, se observa que los pacientes con subtipo celular epiteliode, con necrosis tumoral y con factor de proliferación celular Ki-67 $\geq 10\%$ presentan mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Por otra parte, también cabe destacar como en los pacientes que presentan segundas neoplasias primarias, el riesgo de progresión es más bajo (riesgo muy bajo o bajo: 70,9%).

En general, existe buena adherencia por parte de los patólogos a las guías GEIS de GIST¹⁴. El informe patológico debe incluir no sólo el tamaño, el nº de mitosis / 50 CGA y la localización, sino también el estado de los bordes, el tipo celular y la presencia de necrosis. Se debe hacer inmunohistoquímica con CD-117, CD34, actina, desmina, proteína S-100 y Ki-67. El estudio mutacional se realizó en un bajo porcentaje de casos (7,6%) es imprescindible realizar estudio mutacional en aquellos casos en los que se detecta negatividad para c-kit, para confirmar el diagnóstico de GIST.

La cirugía es el tratamiento estándar de los pacientes con GIST primario localizado. No obstante, un porcentaje considerable de pacientes presentan una recaída de la enfermedad tras la cirugía. Algunos pacientes presentan un riesgo significativo de recaída y progresión metastásica de la enfermedad incluso después de una resección completa del tumor⁵. Por eso, un seguimiento estrecho de estos pacientes con GIST primario tras resección completa así como una precisa estratificación del riesgo es clave para seleccionar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante. La cirugía mayoritariamente fue R0, basada en cirugía radical para conseguir márgenes libres. Se evidencia un porcentaje cada vez más importante de cirugía laparoscópica, especialmente el GIST a nivel gástrico. Por otro lado se siguen realizando linfadenectomías innecesarias en un porcentaje importante de pacientes.

El tratamiento neoadyuvante para el GIST fue infrecuente. Sin embargo, tras la cirugía, un porcentaje importante de pacientes inició tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/d*, sobre todo en los casos que presentaban un mayor riesgo de progresión. Todos ellos actualmente siguen en tratamiento.

En el año 2002 se publica la estratificación de riesgo según el consenso del NIH⁶, cuyo sistema de clasificación se basa en el tamaño tumoral y el índice mitótico⁶; sin embargo, se está evaluando el papel de otros factores pronóstico clave como la localización del tumor primario y el estatus mutacional^{7,8}.

Con este estudio se ha incrementado el conocimiento sobre los factores de riesgo pronóstico observándose que, siguiendo los criterios del consenso NIH (Fletcher y colaboradores), casi un tercio de los pacientes pertenecen al grupo de alto riesgo (32%), siendo en más de la mitad de los casos, de riesgo intermedio-alto (58%).

* La indicación de imatinib como terapia adyuvante en GIST está actualmente en investigación. El 19 de Diciembre de 2008 Glivec recibió en Estados Unidos la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) como primer tratamiento de pacientes adultos tras resección completa del GIST c-kit (CD117) positivo. En España aún no está aprobado imatinib como terapia adyuvante.

Miettinen propone su clasificación de riesgo de metástasis tras resección de tumor primario en base al seguimiento a largo plazo de 1055 GIST gástricos, 629 GIST en intestino delgado, 144 GIST en duodeno y 111 GIST en recto. Como factores pronóstico clave además del índice mitótico y tamaño tiene en cuenta la localización, observando que localizaciones no gástricas tienen un peor pronóstico respecto a las localizaciones gástricas. Según esta clasificación sólo los GIST de <2cm con índice mitótico <5/50CGA parecen permanecer libres de metástasis en los estudios de seguimiento, todas las demás categorías incluyen riesgo de metástasis⁸. Además, en los GIST con un comportamiento agresivo, la metástasis frecuentemente se desarrolla en el primer o segundo año tras la resección aparentemente completa⁸.

Se han correlacionado los 144 casos incluidos en este estudio según la clasificación AFIP (Miettinen y colaboradores) resultando un 35% el riesgo moderado-alto. No obstante, con esta clasificación un 9,7% de los casos, en las series estudiadas por Miettinen no hubo suficientes datos para clasificar este grupo de pacientes, estos casos corresponden a localizaciones no gástricas, por lo que estos casos deben ser evaluados, teniendo en cuenta el peor pronóstico que supone la localización no gástrica⁸. Tomando esta consideración, la correlación con el riesgo alto-moderado propuesta por Miettinen con los pacientes de este estudio sería de un 45%.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes con GIST tras resección completa del tumor primario, es clave una correcta y precisa clasificación del riesgo. En este sentido, este estudio prevé el seguimiento de estos 144 casos a lo largo del año 2009. El riesgo de progresión difiere entre las clasificaciones, que podrán ser validadas con los datos de seguimiento.

El tratamiento adyuvante (actualmente en investigación), podría contribuir a reducir el riesgo de recaída de los pacientes con GIST primario tras resección completa que tengan un riesgo significativo.

6. REFERENCIAS

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishigmo S et al. Gain of function mutation of c kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279: 577-80.
2. Christopher L. Corless, Jonathan A. Fletcher, Michael C. Heinrich. *Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *J. Clinical Oncolog*. 2004; 22 (18): 3813-3825.
3. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Caspaire M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005; 41: 2868-2872.
4. Tryggvason G, Gislason HG, Mafnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003; teh Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117: 289-293.
5. 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2007; 5; Supplement 2: S-1-29.
6. Fletcher C, Berman J, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002; 33: 459-465.
7. 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; 23: 6190-6198.
8. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 477-489.
9. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007; Abstract N° 10079.
10. Hsuan-Ying Huang, Chien-Feng Li, Wen-Wei Huang, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumours: A subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007; 141:748-756.
11. Ozguç H, Yilmazlar T, Yerci O, et al. Análisis of prognostic and inmunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potencial. *J Gastrointest Surg* 2005;9(3):418-29.
12. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 5):S37-8.
13. Brian K. P 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. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15:2153-2163.
14. Poveda et al. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2008. *Clinical and Translational Oncology* 2008. ISSN:1699-048X.

7. ANEXOS

Listado de participantes

Casos no evaluables

Casos con segundas neoplasias primarias

Resultados encuesta de opinión médica

Procedencia de los pacientes con GIST

Criterios para categorizar los grupos de riesgo

Práctica clínica diaria - Toma de decisiones

Cuestionario utilizado

Listado de participantes

Nombre del investigador	Hospital	Provincia
Abradelo de Usera, Manuel	Hospital Doce de Octubre	Madrid
Alcántara Gijón, Federico	Hospital Virgen del Rocío	Sevilla
Aranda Danso, Humberto	Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Artigas Raventos, Vicenç	Hospital Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Bernal Jaulín, Joaquín	Hospital Miguel Server	Zaragoza
Bibiloni Truyols, Miguel	Hospital Son Dureta	Mallorca
Bustamante Montalvo, Manuel	Hospital Clínico Universitario de Santiago	A Coruña
Cáceres Alvarado, Nieves	Hospital Xeral Cíes de Vigo	Pontevedra
Calle Baraja, Miguel	Hospital de Cruces	Vizcaya
Castro Boix, Sandra	Hospital General Vall d'Hebrón	Barcelona
Cuberes Montserrat, Ana Rosa	Hospital de Móstoles	Madrid
Delgado Rivilla, Salvador	Hospital Clínico y Provincial	Barcelona
Díaz de Liaño Argüelles, Alvaro	Hospital Virgen del Camino	Navarra
Farran Teixidor, Leandre	Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Fernández Hernández, Juan Angel	Hospital Universitario Virgen Arrixaca	Murcia
Franco Osorio, Juan de Dios	Hospital Juan Grande de Jerez	Cádiz
Galindo Galindo, Antonio	Hospital de Valme	Sevilla
García de Polavieja Carrasco, Manuel	Hospital Marqués de Valdecilla	Cantabria
García Fidalgo, Gregorio	Hospital de Mérida	Badajoz
García Navarro, Ana	Hospital Virgen de las Nieves	Granada
García Plaza, Gabriel	Hospital Insular de Las Palmas	Gran Canaria
González de Francisco, Tomás	Complejo Asistencial de León	León
Grande Posa, Luis	Hospital del Mar	Barcelona
Gutstein, Dan	Hospital Clínico Virgen de la Victoria	Málaga
Hachem Ibrahim, A. Nizar	Hospital de Tortosa	Tarragona
Lacueva Gómez, Francisco Javier	Hospital General de Elche	Alicante
López Pardo, Rafael	Hospital Virgen de la Salud	Toledo
López Pousa, Antonio (oncólogo)	Hospital Santa Creu i Sant Pau	Barcelona
Lucena de la Poza, Jose Luis	Hospital Puerta de Hierro	Madrid
Martí Obiol, Roberto	Hospital Clínico Universitario de Valencia	Valencia
Martín Pérez, Elena	Hospital de la Princesa	Madrid
Martínez Alarcón, Manuel	Complejo Hospitalario de Pontevedra	Pontevedra
Martínez Molina, Enrique	Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Miró Martín, Mónica	Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Morlán López, Miguel Angel	Hospital Virgen de la Salud	Toledo
Ortega Medina, Luis (patólogo)	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Osorio Aguilar, Javier	Hospital Mutua de Terrassa	Barcelona
Pérez-Ricarte Pérez, Pedro	Hospital Central de Asturias	Asturias
Rufián Peña, Sebastián	Hospital Reina Sofía	Córdoba
Ruiz del Castillo, Juan	Hospital Arnau de Vilanova	Valencia
Sánchez Hidalgo, Juan Manuel	Hospital Reina Sofía	Córdoba
Suárez Muñoz, Miguel Ángel	Hospital Carlos Haya	Málaga
Talavera Eguizabal, Pablo	Hospital Clínico San Carlos	Madrid
Zapata Salamé, Carlos	Hospital de Granollers	Barcelona

Casos no evaluables

Sexo	Edad	Localización tumoral	Disemin. peritoneal	Tipo de cirugía	Tto. adyuvante	Recaída	Tamaño tumoral	Índice mitótico	Riesgo Fletcher	Riesgo Miettinen
Varón	64	Intestino delgado ¹	Sí	R1	Sí. Imatinib 400	Hígado y masa pélvica	21	40	Alto	Alto
Varón	75	Intestino delgado ²	Sí	R1	Sí. Imatinib 400	Peritonéo y estómago	35	7	Alto	Alto
Varón	74	Intestino delgado ³	Sí	R0	No	No	18	4	Alto	Alto
Varón	90	Intestino delgado ⁴	Sí	R2	No	ND	7	>10	Alto	-
Mujer	73	Intestino delgado	Sí	R2	Sí. Imatinib 400	No	13	15	Alto	Alto
Varón	67	Colon	Sí	R0	No	ND	20	>5	Alto	-
Varón	80	Estómago	Sí	R2	No	ND	2	>5	Intermedio	Sin riesgo

¹ *Implante satélite en intestino delgado.*

² *Posible lesión en mesocolon.*

³ *Implante pared gástrica.*

⁴ *Tumoración que infiltra intestino delgado y cúpula vesical con implantes peritoneales.*

Ninguno de estos casos recibió tratamiento neoadyuvante para el GIST. La vía de abordaje quirúrgica utilizada en todos los casos fue laparotomía media

Casos con segundas neoplasias primarias

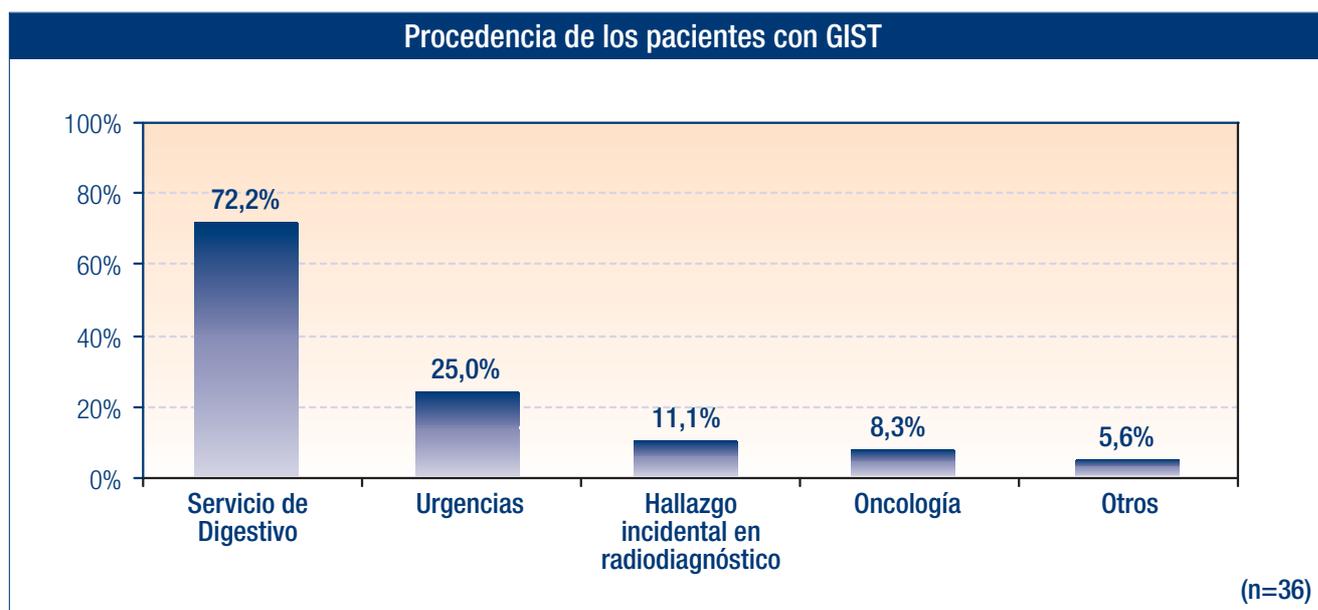
Caso	Sexo	Edad	Tipo de segunda neoplasia primaria	Tratamiento de segunda neoplasia primaria	Sincrónico con GIST	Localización GIST	Tto. adyuvante	Recaída	Tamaño tumoral (cm)	Índice mitótico (CGA)
1	V	70	Cáncer de laringe	Resección con láser de la cuerda vocal izquierda	NO	Estómago	NO	NO	3	≤ 5/50
2	V	81	Neoplasia próstata	Diagnóstico en 1997. Sólo trat. hormonal	NO	Intestino delgado	NO	ND	3,5	≤ 5/50
3	V	58	Carcinoma prostático	Rt radical en 2005	NO	Recto	NO	Sí: Peritoneo	5,5	≤ 5/50
4	V	66	Adenocarcinoma de colon	Folfox. GIST hallazgo casual	Sí	Estómago	NO	NO	3	≤ 5/50
5	M	56	Cáncer de endometrio	Histerectomía en 2004	NO	Estómago	NO	NO	4,7	≤ 5/50
6	V	66	Carcinoma ductal pancreático	Duodenopancreatectomía (whipple). Trat. Adyuvante. GIST hallazgo casual	Sí	Intestino delgado	NO	NO	6	6-10
7	V	83	Carcinoma próstata	Dco 2005. Tto hormonal	NO	Estómago	NO	NO	6	6-10
8	M	78	Cáncer gástrico	Xelox (2 ciclos). Linfadenectomía D2 por cáncer gástrico. GIST hallazgo casual	Sí	Estómago	NO	NO	0,5	≤ 5/50
9	M	73	Cáncer gástrico	Xelox. Linfadenectomía D2 por cáncer gástrico. GIST hallazgo casual	Sí	Estómago	NO	NO	0,8	≤ 5/50
10	V	82	Adenocarcinoma de sigma	Cirugía. GIST hallazgo casual	Sí	Intestino delgado	NO	NO	2	≤ 5/50
11	V	72	Carcinoma escamoso laringe		NO	Estómago	NO	ND	3,3	≤ 5/50
12	V	61	Neoplasia vejiga	Diagnóstico en 11/07. Tratado con BCG. Tras intervención gástrica: 2 resecciones transuretrales de tumor vesical no infiltrante	Sí	Estómago	NO	NO	1,8	≤ 5/50
13	V	74	Cáncer microcítico pulmón	Detectado en el preoperatorio del GIST. Tras cirugía del GIST se dio Qt pero ya tenía metástasis y falleció	Sí	Estómago	NO	NO	5	≤ 5/50
14	M	75	Cáncer de mama	Operada en 2007. Diagnóstico GIST en 2008	NO	Estómago	NO	NO	1,7	≤ 5/50
15	M	43	Cáncer de mama	(Qt+Rt): Tto. Neoadyuvante: 5-Fu+Adriamicina y Ciclofosfamida desde 02/2007 a 11/2008	Sí	Intestino delgado	NO	NO	6	≤ 5/50
16	V	75	Cáncer de próstata	Prostatectomía radical	NO	Estómago	NO	NO	0,8	≤ 5/50
17	V	63	Cáncer de células renales + próstata	Nefrectomía + Prostatectomía radical	NO	Estómago	NO	NO	9	≤ 5/50
18	V	58	Melanoma	Hallazgo casual GIST al hacer preoperatorio para ganglio centinela de melanoma	Sí	Estómago	NO	NO	5	≤ 5/50
19	M	71	Cáncer de mama	Cirugía conservadora + Rt años antes	NO	Estómago	NO	NO	6,5	≤ 5/50
20	V	60	Carcinoma epidermoide laringe	Recidiva de su carcinoma laringeo	Sí	Estómago	NO	NO	2	≤ 5/50
21	M	78	Cáncer de mama	Cirugía	NO	Estómago	NO	NO	5	≤ 5/50
22	V	67	Cáncer de próstata	Cirugía años antes	NO	Estómago	Sí	NO	5	6-10
23	V	51	Neoplasia esófago	Esofagogastroplastia (02/04/08). GIST 04/04/08. Necrosis: coloplastia (10/04/08). Éxito por progresión de neoplasia esófago.	Sí	Estómago	NO	ND	1,2	≤ 5/50
24	M	68	Cáncer gástrico	Dco en 2000	NO	Coledococo	NO	NO	1	≤ 5/50

Resultados encuesta de opinión médica

Se recogieron y analizaron 36 encuestas de opinión a cirujanos para conocer la opinión sobre el abordaje terapéutico de los pacientes con GIST y sobre las mejoras que considera necesarias.

Procedencia de los pacientes con GIST

La procedencia más frecuente de los pacientes con GIST vistos en los servicios de cirugía son derivados de los servicio de Digestivo.

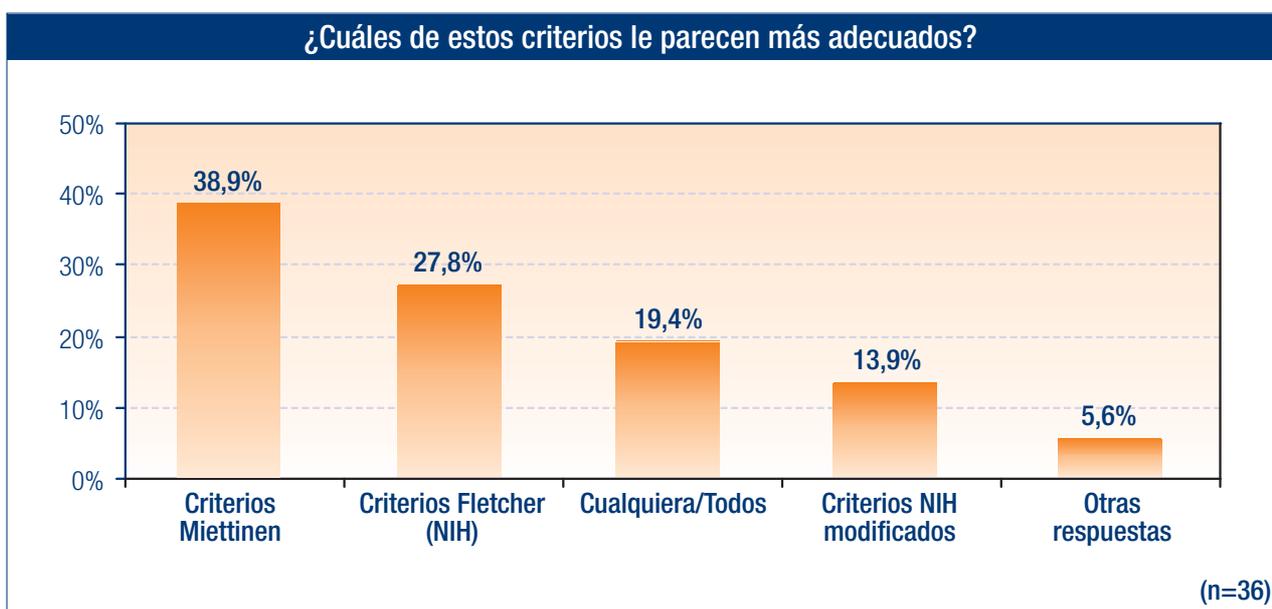
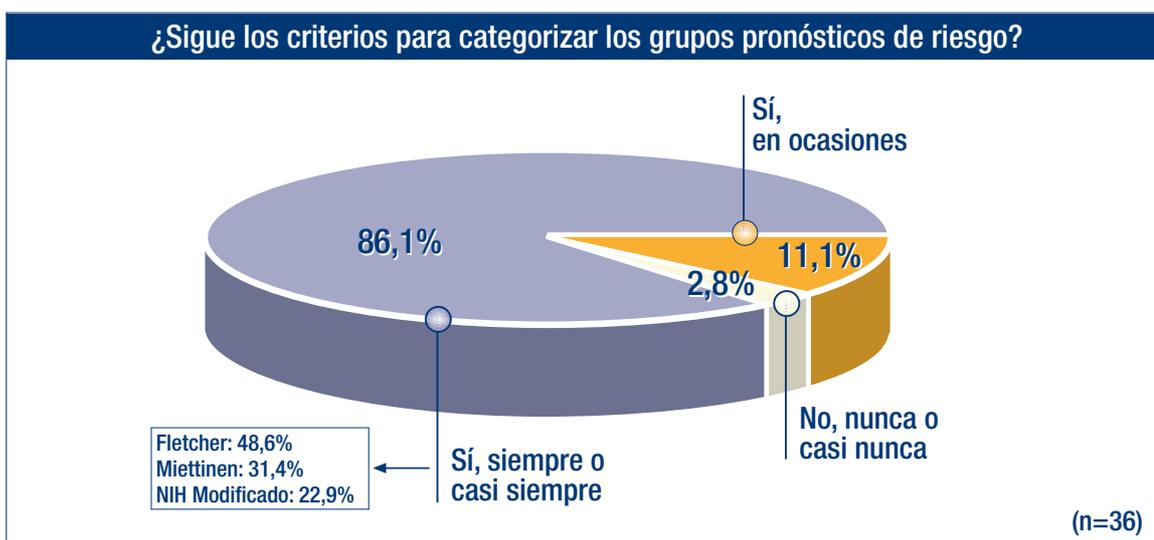


Opciones de respuesta múltiple.

Criterios para categorizar los grupos de riesgo

En general, los cirujanos conocen los distintos criterios utilizados para categorizar los grupos de riesgo, aunque hay que destacar que el 11% y el 14% dicen no conocer alguno de ellos. La mayoría los sigue “*siempre o casi siempre*”.

¿Sigue los criterios para categorizar los grupos pronósticos de riesgo? (n=36)	NIH Fletcher	NIH Modificados	Miettinen
	(%)	(%)	(%)
Sí	77,8	63,9	66,7
Sí, pero sólo parcialmente	8,3	19,4	19,4
No	11,1	11,1	13,9
Sin datos	2,8	5,6	-
TOTAL	100,0	100,0	100,0



Opciones de respuesta múltiple.

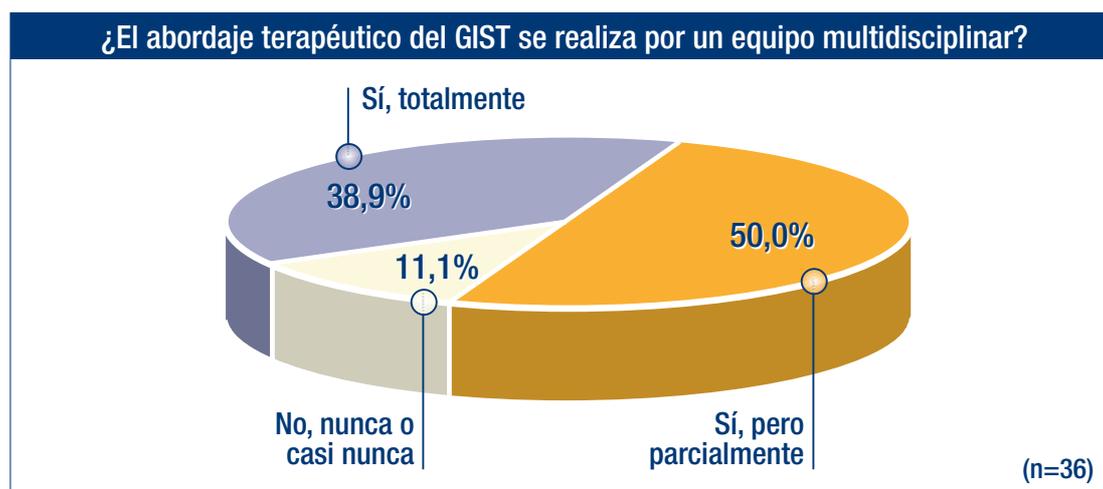
Práctica clínica diaria - Toma de decisiones

En la práctica clínica diaria, el cirujano junto con el oncólogo son los que toman la decisión de iniciar el tratamiento. No obstante, en algunos centros participa el equipo multidisciplinar experto en sarcomas. En cuanto al tratamiento quirúrgico lo decide sólo el cirujano o junto con el oncólogo. Para el tratamiento adyuvante suele ser el cirujano junto con el oncólogo quienes toman la decisión. No obstante, un porcentaje importante indica que es sólo el oncólogo quien lo decide.

Práctica clínica diaria - Toma de decisiones (n=36)	¿Quién decide iniciar el tto. neoadyuvante?	¿Quién decide iniciar el tto. quirúrgico?	¿Quién decide iniciar el tto. adyuvante?
El cirujano	-	47,2	-
El oncólogo	5,6	-	30,6
El cirujano junto con el oncólogo	72,2	41,7	50,0
El equipo multidisciplinar en sarcomas*	22,2	11,1	19,4
TOTAL	100,0	100,0	100,0

* Radiodiagnóstico, patólogo, cirujano y oncólogo

En casi la totalidad de los centros (89%), se realiza total o parcialmente el abordaje terapéutico de los GIST por un equipo multidisciplinar experto en sarcomas. Lo constituyen expertos en radiodiagnóstico, patólogos, cirujanos y oncólogos.



Aspectos de mejora

Los cirujanos consideran necesarios los siguientes aspectos de mejora en relación con la patología GIST, demandando mejoras en cuanto a la coordinación entre servicios, y el diagnóstico y tratamiento de los GIST.

Aspectos a mejorar	% (n=36)
La coordinación entre servicios y especialidades	69,4
La mejora de los tratamientos farmacológicos	66,7
La detección temprana del GIST	58,3
La calidad del diagnóstico	36,1
El control y seguimiento del paciente	36,1
Los recursos para la investigación científica	27,8
Los recursos formativos	2,8
Las dotaciones profesionales (plazas, etc)	2,8

Opciones de respuesta múltiple.

Cuestionario utilizado



003

Cuestionario de Recogida de Datos

“Características de los Pacientes con GIST (Tumor del Estroma Gastrointestinal) Primarios No Metastásicos Operados en España”

PRESENTACIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente (sarcomas) del tubo digestivo. Históricamente, el GIST ha sido una entidad patológica mal caracterizada, diagnosticada a menudo de forma errónea como un tumor de la musculatura lisa; esta falta de conocimiento complicó los trabajos epidemiológicos para cuantificar su incidencia y prevalencia, e interfirió en el desarrollo de paradigmas terapéuticos óptimos.

El hallazgo de la actividad del mesilato de imatinib en GIST, un inhibidor selectivo de la actividad tirosina quinasa de KIT, ha cambiado el pronóstico de estos pacientes con enfermedad avanzada. En la actualidad tiene lugar una investigación muy activa en todos los campos relacionados con esta enfermedad.

Estudios epidemiológicos realizados tanto en países europeos como en Estados Unidos coinciden en que la incidencia de GIST es de unos 10-20 casos por millón de habitantes (según la definición actual y ampliamente aceptada de GIST). En la mayoría de los casos el diagnóstico se establece a partir de los síntomas secundarios a la enfermedad como sangrado o molestias abdominales, en el 21% de los casos se diagnostica como un hallazgo casual y en el 10% de los casos el tumor se detecta en la autopsia practicada por otro motivo.

La cirugía es el tratamiento estándar de los pacientes con GIST primario localizado. No obstante, un porcentaje considerable de pacientes presentan una recaída de la enfermedad. Actualmente, los principales factores de riesgo son el tamaño tumoral y el índice mitótico (Fletcher y cols., 2000); sin embargo, se está evaluando el papel de otros factores pronóstico como la localización del tumor primario y el estado mutacional.

Esta encuesta quiere recabar información sobre las características de los pacientes con GIST operados en España, estratificados en función del riesgo definido por los factores mencionados anteriormente.

INSTRUCCIONES

CRITERIO DE INCLUSIÓN DE PACIENTES. Pacientes con GIST (tumor del estroma gastrointestinal) primarios no metastásicos operados entre junio del 2007 y diciembre del 2008.

PERIODO DE RECOGIDA DE DATOS. Se realizará entre los meses de junio a diciembre de 2008. El cuestionario debe ser cumplimentado por el cirujano.

Como regla general a lo largo del cuestionario usted tendrá sólo que anotar un aspa en la respuesta elegida. En otros casos deberá introducir un dato específico en el campo correspondiente. Por favor no deje preguntas sin responder. Si no dispone de información para contestar la pregunta, anótelo o rellene la casilla con “no disponible” o “no aplicable” según corresponda. Algunas de las preguntas admiten una respuesta múltiple. Si lo desea, puede cumplimentar este cuestionario de manera electrónica, para lo cual debe contactar con *Sociología y Comunicación*.

CONFIDENCIALIDAD. Toda la información de este cuestionario es tratada exclusivamente como agregados estadísticos y nunca individualmente a lo cual estamos obligados legal y profesionalmente. El médico anotará en una hoja de control separada, que queda en su poder, el nº del cuestionario junto con las iniciales del paciente, a efectos de corrección de datos. Toda esta documentación se anexa en la carpeta.



Cuestionario utilizado



1. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL CIRUJANO¹

Apellidos Nombre

Teléfono de contacto e-mail

Hospital Provincia

¹Datos confidenciales requeridos exclusivamente a efectos del control y seguimiento de la encuesta. LEY ORGÁNICA 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (B.O.E. 14-12-99); Modificada por Ley 62/2003, de 30 de diciembre (B.O.E31/12/2003).

²Los datos que nos facilita serán incorporados a un fichero de datos automatizado propiedad de SOCIOLOGIA Y COMUNICACION, S.L., debidamente inscrito en el Registro General de Protección de Datos. Si lo desea, Vd. puede ejercitar los derechos de oposición, acceso, rectificación y/o cancelación en virtud de lo previsto en la L.O. 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, dirigiendo la oportuna solicitud a la C/ LA MASÓ, 2, oficina 3, 28034, de Madrid.

2. DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTECEDENTES Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES

- Edad: años
- Sexo: Varón Mujer
- Enfermedades concomitantes importantes:
- Historia familiar de GIST: Sí No

3. DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO DEL GIST

- Fecha de diagnóstico patológico del GIST: día / mes / año
- Fecha de inicio del primer síntoma: mes / año

- **SIGNOS Y SÍNTOMAS:** Sin síntomas, hallazgo casual
 - Dolor / Molestias abdominales
 - HDA / Hematemesis / Melenas
 - Masa abdominal palpable
 - Alteración ritmo intestinal
 - Síndrome constitucional
 - Rectorragia
 - Otros:

● TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO EMPLEADOS:

- Test de sangre en heces: Sí No
- Biopsia endoscópica: Sí No
- PAFF o Tru-cut: Sí No Especificar:
- Pruebas de imagen: Sí No
 - TC
 - PET
 - PET / TC
 - RMN
 - Endoscopia
 - Eco-Endoscopia digestiva
 - TEGD
 - Ecografía abdominal
 - Angiografía
 - Radiografía de tórax
 - Otras:

- Laparoscopia exploradora: Sí No
 - Fecha: día / mes / año



Cuestionario utilizado



4. DATOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DEL GIST

● **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE:** Sí No

Inhibidores de la tirosin-kinasa → Inicio: día / mes / año Fin: día / mes / año

Imatinib Dosis de inicio: mg Dosis final: mg

Otros: Dosis de inicio: mg Dosis final: mg

● Respuesta al tratamiento neoadyuvante:

Respuesta Completa Respuesta Parcial Enfermedad Estable Progresión de la Enfermedad

● ¿Cómo se ha medido la respuesta?

PET TC RMN Otros:

● **CIRUGÍA**

● Fecha de la intervención quirúrgica: día / mes / año

● ¿Cirugía con criterios de radicalidad?: Sí No

● Tipo de cirugía: Urgente Programada

● Vía de abordaje quirúrgica: Laparoscópica → HANDPORT: Sí No

Abierta → ¿Cuál?:

● Tipo de exploración: Completa Abdominal

● Diseminación peritoneal: Sí No

● Metástasis hepáticas: Sí No

→ ¿Biopsias?: Sí No

● Rotura del GIST: Sí No

→ Espontánea Instrumental

● Adherencias: Sí No

→ ¿Resección en bloque?: Sí No

● Linfadenectomía: Sí No

→ Especificar:

● Evolución postoperatoria: (30 primeros días)

Sin complicaciones

Complicaciones mayores:

Éxitus

● **TRATAMIENTO ADYUVANTE:** Sí No

Inhibidores de la tirosin-kinasa → Inicio: día / mes / año Fin: día / mes / año

Imatinib Dosis de inicio: mg Dosis final: mg

Otros: Dosis de inicio: mg Dosis final: mg

Otros:

● **RECAÍDA DE LA ENFERMEDAD:** Sí No ND

→ Fecha de recaída: día / mes / año

● Tipo de recaída: Local A distancia

→ Localización: Hígado Peritoneo Pulmón

Otras:



Cuestionario utilizado



5. DATOS RELACIONADOS CON EL TUMOR

● LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO:

- | | | | | | |
|--|-------|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Esófago | → | <input type="checkbox"/> 1/3 superior | <input type="checkbox"/> 1/3 medio | <input type="checkbox"/> 1/3 inferior | <input type="checkbox"/> Yuxtacardial |
| <input type="checkbox"/> Estómago | → | <input type="checkbox"/> Fundus | <input type="checkbox"/> Cuerpo | <input type="checkbox"/> Antro | <input type="checkbox"/> Curvatura (mayor, menor) |
| <input type="checkbox"/> Intestino delgado | → | <input type="checkbox"/> Yeyuno | <input type="checkbox"/> Ileon | | |
| <input type="checkbox"/> Colon | → | <input type="checkbox"/> Derecho | <input type="checkbox"/> Transverso | <input type="checkbox"/> Izquierdo | |
| <input type="checkbox"/> Recto | → | <input type="checkbox"/> Alto | <input type="checkbox"/> Medio | <input type="checkbox"/> Bajo | |
| <input type="checkbox"/> Otra: | | | | | |

● ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO:

● Diámetro tumoral: cm

● Bordes. Tipo de cirugía: R0
 R1 → ¿Re-escisión? Sí No
 R2

● Distancia a la que está el borde de resección: cm

● Subtipo histológico: Células fusiformes
 Células epitelioides
 Células mixtas

● Necrosis tumoral: Sí No
 → Porcentaje: %

● Factor de proliferación celular Ki-67: Sí No
 → Porcentaje: %

● Índice mitótico: /50 hpf

● Estudio inmunohistoquímico: Sí No

- | | | |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> CD117: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> CD34: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> Actina: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> Desmina: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> Queratina: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |
| <input type="checkbox"/> Proteína S-100: | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo |

● Estudio de mutaciones: Sí No

- | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Mutación KIT: | <input type="checkbox"/> Exón 11 | <input type="checkbox"/> Exón 9 |
| | <input type="checkbox"/> Exón 13 | <input type="checkbox"/> Exón 17 |
| <input type="checkbox"/> Mutación PDGFRA: | <input type="checkbox"/> Exón 12 | <input type="checkbox"/> Exón 14 |
| | <input type="checkbox"/> Exón 18 | |
| <input type="checkbox"/> WildType | | |



AUSPICIO:

