



Original

Cirugía de los tumores del estroma gastrointestinal primarios no metastásicos. Resultados del estudio GRISK

Vicente Artigas Raventós^{a,*}, Antonio López Pousa^b, Luis Ortega Medina^c,
 Álvaro Díaz de Liaño Argüelles^d, Juan Ángel Fernández Hernández^e
 y José Luis Lucena de la Poza^f

^a Unidad de Cirugía HBP/Oncológica, Servei de Cirurgia General i Digestiva, Hospital Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona

^b Servei de Oncologia Clínica, Hospital Santa Creu i Sant Pau, UAB, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^d Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España

^e Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^f Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de octubre de 2011

Aceptado el 7 de mayo de 2012

On-line el 28 de junio de 2012

Palabras clave:

Tumores del estroma

gastrointestinal

Primario

No metastásico

Cirugía

Riesgo pronóstico

Recaída y supervivencia libre

enfermedad

RESUMEN

Introducción y objetivos: La cirugía radical es el tratamiento estándar en el GIST primario localizado. Se valora una serie de GIST primarios, su tratamiento y el riesgo preestablecido de recaída tras seguimiento de los mismos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo multicéntrico y descriptivo de GIST primarios no metastásicos intervenidos entre junio de 2007 y diciembre de 2008. Se analizan las variables de mayor relevancia: localización, tamaño, índice mitótico y criterios pronóstico de recidiva NHI y AFIP y su correlación con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes. **Resultados:** Serie de 141 pacientes, edad media 65 años, con GIST de localización más frecuente en estómago (70,8%) e intestino delgado (22,9%) y con tamaño medio tumoral de 6,7 cm (0,5-35). La cirugía fue R0 en el 97,2% de los casos (abordaje laparoscópico 21,5%). Distribución según criterios de NHI/Flescher: alto (31,95) e intermedio (26,4%), y según criterios AFIP/Miettinen: alto (22,9%) e intermedio (12,5%). Tras un seguimiento medio de 20,3 meses se detectó recaída en 7,1% (10 casos) perteneciendo tan solo 2 casos al grupo de «bajo riesgo» por criterios pronóstico NHI y AFIP. La SLE a un año fue del 95,5% y a los 2 años del 91,5%.

Conclusiones: La serie mostró una alta SLE y una buena correlación con los criterios pronóstico tanto de Flescher como de Miettinen. No obstante, el riesgo de recaída varió siguiendo los criterios de NIH (intermedio/alto 58,3%) o los criterios de AFIP (intermedio/alto 35,4%) que incluyen la localización del tumor. Por ello consideramos estos últimos criterios como los más adecuados para la valoración pronóstica de riesgo de recidiva del GIST.

© 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vartigas@santpau.cat (V. Artigas Raventós).

0009-739X/\$ - see front matter © 2011 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2012.05.002>

Primary, non-metastatic gastrointestinal stromal tumour surgery: Results of the GRISK study

ABSTRACT

Keywords:

Gastrointestinal stromal tumours (GIST)
 Primary
 Non-metastatic
 Surgery
 Prognostic risk
 Recurrence and disease-free survival

Introduction and objectives: Radical surgery is the standard treatment for localised gastrointestinal stromal tumours (GIST). A series of primary GIST, their treatment and pre-established risk of recurrence after their follow-up is evaluated.

Material and methods: A retrospective, descriptive and multicentre study was conducted on primary, non-metastatic GIST operated on between June 2007 and December 2008. The variables of greater relevance were analysed, including, location, size, mitotic index, and NHI and AFIP recurrence prognostic criteria, and their correlation with the disease-free survival (DFS) of the patients.

Results: The series included 141 patients with a mean age of 65 years. The most frequent GIST location was in the stomach (70.8%) and small intestine (22.9%), and with a mean tumour size of 6.7 cm (0.5-35 cm). The surgery was R0 in 97.2% of cases (laparoscopic approach, 21.5%). The distribution according to NHI/Flescher criteria was, high (31.95%), and intermediate (26.4%), and according to AFIP/Miettinen criteria it was, high (22.9%) and intermediate (12.5%). After a mean follow-up of 20.3 months, there was a 7.1% (10 cases) recurrence, with only 2 cases belonging to the group with a «low risk» using the NHI and AFIP prognostic criteria. The DFS at one year was 95.5% and 91.5% at 2 years.

Conclusions: The series showed a high DFS and a good correlation with both the Flescher and the Miettinen criteria. However, the risk of recurrence varied according to the AFIP criteria (intermediate/high, 58.3%), or the AFIP criteria (intermediate/high, 35.4%) which included the tumour location. For this reason, we consider these latter criteria as the most adequate for assessing the prognostic risk of GIST recurrence.

© 2011 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los GIST son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo. Desde un punto de vista epidemiológico su incidencia es de 10-20 casos por millón de habitantes^{1,2}. Durante años, los GIST se han confundido con otro tipo de tumores intestinales; sin embargo su estudio inmunohistoquímico y mutacional ayuda a diferenciarlos de las neoplasias de músculo liso (leiomiomas, leiomiosarcomas) y de las derivadas de células de Schwann (schwannomas), pues estos tumores a diferencia del GIST no expresan la proteína KIT^{3,4}.

La resección quirúrgica radical es el tratamiento estándar en los pacientes con GIST primario localizado. No obstante, un porcentaje considerable de pacientes presentan una recaída de la enfermedad tras la cirugía. Por ello, todos los GIST deben ser considerados tumores potencialmente malignos, con un riesgo no despreciable de recaída y progresión metastásica tras la resección completa del tumor primario⁵.

El objetivo de este estudio se centra en analizar las características de los pacientes con GIST primarios no metastásicos operados en nuestro entorno, en conocer el tratamiento a que fueron sometidos y el grado de riesgo de progresión de la enfermedad. Así mismo, valoramos la supervivencia libre de recaída (SLR) en función de las características clínico patológicas del GIST.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico retrospectivo de GIST primarios no metastásicos sometidos a

resección quirúrgica entre junio de 2007 y diciembre de 2008. La recogida de datos se realizó en diciembre de 2009 y en diciembre de 2010 en 38 centros hospitalarios con una distribución geográfica homogénea del territorio español y con una estimación de casos incidentes superior a 3 casos/año de GIST.

El estudio fue diseñado por un equipo multidisciplinar compuesto por 4 cirujanos, un oncólogo y un patólogo, auspiciado por el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) y así mismo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Los participantes del estudio cumplieron la recogida de datos (CRD) de todos los pacientes a partir de los datos procedentes de las historias clínicas. De esta forma se analizaron variables demográficas, antecedentes y enfermedades concomitantes, métodos diagnósticos del GIST, datos relacionados con su tratamiento quirúrgico y farmacológico y datos propios del tumor respecto a su localización y estudio anatomopatológico. Los GIST se clasificaron en grupos pronóstico de riesgo según los criterios del consenso NIH⁶ y según los criterios AFIP⁷. Así mismo, se analizó la SLR de los pacientes en cada una de las categorías de las clasificaciones NIH y AFIP.

La valoración estadística (STAR versión 1.20 de Pulse Train Technology) contempla el cruce de todas las variables recogidas con aquellas que se consideraron de mayor relevancia (edad, sexo, antigüedad del diagnóstico del GIST, localización del tumor primario, tratamiento neoadyuvante, tamaño tumoral, índice mitótico, criterios NIH, criterios AFIP). Se aplicaron las curvas de Kaplan-Meier par la valoración de la SLR.

Resultados

En el estudio colaboraron 42 cirujanos de todo el país, lo que permitió recoger las características de 141 pacientes con GIST primarios no metastásicos tras resección completa de tumor. La edad media de los pacientes fue de 65 años (rango 22-85), sin diferencias respecto al sexo y con una elevada comorbilidad en el 72,9% de ellos.

La mediana del tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la cirugía fue de 2,0 meses. Predominaron los pacientes sintomáticos al diagnóstico (82,6%), siendo los principales la hemorragia digestiva alta (43,7%) y las molestias abdominales (38,7%). El diagnóstico del GIST se estableció mediante una TAC abdominal en el 91,2 y por endoscopia en el 71,5% de los casos.

La localización más frecuente del GIST fue en 102 (70,8%) casos el estómago y en 33 (22,9%) casos el intestino delgado. Finalmente, en 9 (6,3%) casos el GIST tenía el origen en otras localizaciones como el esófago en 3 casos, el duodeno en 2 casos o el recto en 4 casos. La localización gástrica más frecuente fue la curvatura mayor (42,2%) y el cuerpo del estómago (40,2%), mientras que en el intestino delgado su localización principal fue el yeyuno (75,0%). En 3 casos de GIST gástrico y en uno yeyunal, el tumor invadía órganos vecinos. (esófago, páncreas o raíz mesentérica).

Al aplicar los criterios de riesgo de recaída según el consenso NIH/Flescher el 27% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo intermedio y 31% como de riesgo alto. Al aplicar los criterios AFIP/Miettinen el 12,5% de los pacientes fueron clasificado de riesgo intermedio y el 22,9% como de riesgo alto. Finalmente, el 9,7% de los pacientes fueron inclasificables (fig. 1).

En el 100% los casos se realizó una cirugía R0, con un abordaje quirúrgico laparoscópico en 31 (21,5%) de los GIST (28 gástricos, 2 intestinales y uno esofágico). Tras el estudio anatomopatológico, la cirugía resultó R1 en 4 pacientes pues los márgenes de la pieza quirúrgica estaban afectados (3 casos de cirugía abierta y uno de cirugía laparoscópica) (tabla 1). Destaca la presencia de segundas neoplasias primarias en 24 pacientes (17%), considerándose en la mayoría de ellos como un hallazgo casual en el contexto de las exploraciones diagnósticas de la primera neoplasia. Presentaron complicaciones postoperatorias (30 días

Tabla 1 – Cirugía y Anatomía patológica

	n (%)
Tipo de cirugía (n = 144)	
R0	140 (97,2)
R1	4 (2,8)
Tipo de cirugía (n = 144)	
Urgente	14 (9,7)
Programada	130 (90,3)
Vía de abordaje quirúrgica (n = 144)	
Laparoscópica	31 (21,5)
Laparotomía	113 (78,5)
Rotura del GIST 7 (4,9)	
Espontánea	3 (42,9)
Instrumental	4 (57,1)
Linfadenectomía (n = 144)	
Sí	29 (20,1)
No	115 (79,9)
Tamaño (n = 144)	
≤ 2 cm	22 (15,3)
> 2 ≤ 5 cm	52 (36,1)
> 5 ≤ 10 cm	46 (31,9)
> 10 cm	24 (16,7)
Distancia a la que está el borde de resección (n = 97)	
Media ± DT	2,8 ± 2 cm
Mediana	2,0 cm
Rango	0,2-9,0 cm
Subtipo histológico (n = 121)	
Células fusiformes	93 (76,9)
Células epitelioides	10 (8,3)
Tipo mixto	18 (14,9)
Factor de proliferación celular Ki-67 (n = 127)	
Sí	97 (76,4)
Baja actividad proliferativa (< 10%)	59 (60,8)
Moderada actividad proliferativa (10-50%)	25 (25,8)
Alta actividad proliferativa (> 50%)	0
Sin datos	13 (13,4)
No	30 (23,6)
Índice mitótico (n = 144)	
≤ 5/50 CGA	95 (65,9)
6-10/50 CGA	27 (18,8)
> 10/50 CGA	22 (15,3)

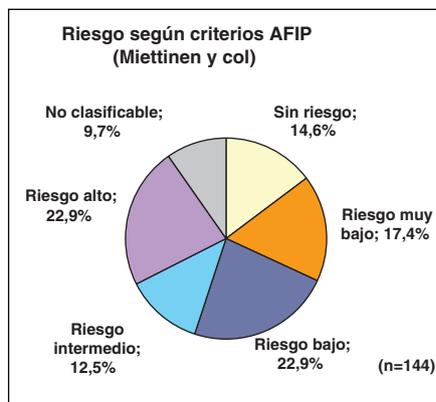
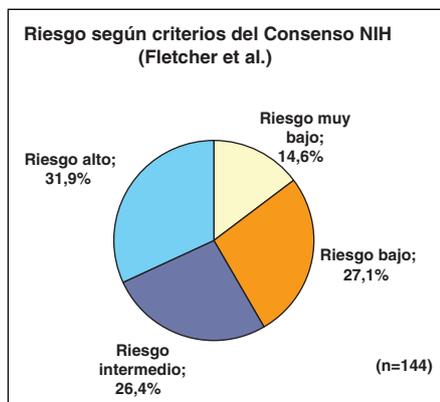


Figura 1 – Clasificación en grupos de riesgo pronóstico según criterios consenso NIH (Fletcher) y criterios AFIP (Miettinen).

postoperatorios) el 16,0% de los pacientes, siendo la infección y la dehiscencia de sutura las más frecuentes. No hubo mortalidad quirúrgica.

Los resultados de anatomía patológica se muestran en la tabla 1. La media del diámetro tumoral fue de $6,7 \pm 6$ cm con una mediana de 5,0 (0,5-35) cm. El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para CD117 (97,2%), CD34 (89,2%) y actina (31,9%), detectándose mutaciones en 10 de 14 casos estudiados, que afectaban principalmente al exón 11 de KIT. En 3 casos, aunque inicialmente se estableció diagnóstico de

presunción de GIST y se trató como tal, el diagnóstico final tras el estudio mutacional fue de leiomioma por lo que fueron descartados para el presente estudio.

Un total de 36 pacientes (25,5%) recibieron tratamiento adyuvante con imatinib (400 mg/día): 22 (61,1%) casos con riesgo alto, 10 (27,8%) casos con riesgo intermedio y 4 (1,1%) casos con riesgo bajo según los criterios del consenso AFIP. La mediana del tiempo transcurrido desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento adyuvante fue de 1,4 meses y la duración media del tratamiento fue de un año.

Tabla 2 – Situación clínica actual de los pacientes (teniendo en cuenta las variables principales del estudio GRISK)

Variables del estudio GRISK	Total (n = 141) n (%)	Seguimiento GRISK Mediana del tiempo de seguimiento 20,3 (7-31) meses		
		Libre de enfermedad (n = 115) n (%)	Recaída (n = 10) n(%)	Fallecimiento (n = 8) n(%)
Edad				
< 65 años	69 (48,9)	59 (51,3)	6 (60,0)	2 (25,0)
≥ 65 años	72 (51,1)	56 (48,7)	4 (40,0)	6 (75,0)
Sexo				
Varón	78 (55,3)	60 (52,2)	7 (70,0)	5 (62,5)
Mujer	63 (44,7)	55 (47,8)	3 (30,0)	3 (37,5)
Otros tipos de cáncer	24 (17,0)	21 (18,3)	1 (10,0)	3 (37,5)
Adherencias	32 (22,7)	20 (17,4)	8 (80,0)	3 (37,5)
Resección en bloque	32 (22,7)	20 (17,4)	8 (80,0)	2 (25,0)
Tratamiento neoadyuvante	5 (3,5)	4 (3,5)	1 (10,0)	-
Tratamiento adyuvante	36 (25,53)	30 (26,1)	1 (10,0)	2 (25,0)
Localización tumor primario				
Estómago	100 (70,9)	84 (73,0)	5 (50,0)	7 (87,5)
Intestino delgado	28 (19,9)	22 (19,1)	2 (20,0)	-
Rotura GIST	7 (5,0)	6 (5,2)	-	1 (12,5)
Recaída	10(7,0)	-	8 (80,0)	2 (20,0)
Necrosis	43 (30,5)	29 (25,2)	8 (80,0)	4 (50,0)
Factor proliferación Ki-67				
< 5%	41 (29,1)	33 (28,7)	1 (10,0)	2 (25,0)
≥ 5%	41 (29,1)	31 (27,0)	5 (50,0)	6 (75,0)
Criterios riesgo NIH				
Riesgo muy bajo	21 (14,9)	19 (16,5)	1 (10,0)	-
Riesgo bajo	38 (27,0)	33 (28,7)	1 (10,0)	2 (25,0)
Riesgo intermedio	38 (27,0)	32 (27,8)	2 (20,0)	3 (37,5)
Riesgo alto	44 (31,2)	31 (27,0)	6 (60,0)	3 (37,5)
Criterios riesgo AFIP				
Ninguno	21 (14,9)	19 (16,5)	1 (10,0)	-
Riesgo muy bajo	24 (17,0)	20 (17,4)	1 (10,0)	2 (25,0)
Riesgo bajo	33 (23,4)	29 (25,2)	-	1 (12,5)
Riesgo moderado	18 (12,8)	15 (13,0)	1 (10,0)	2 (25,0)
Riesgo alto	32 (22,7)	23 (20,0)	5 (50,0)	2 (25,0)
No clasificable	13 (9,2)	9 (7,8)	2 (20,0)	1 (12,5)
Mutación KIT exón 11	7 (5,0)	5 (4,3)	1 (10,0)	1 (12,5)
CD34 positivo	97 (68,8)	81 (70,4)	7 (70,0)	6 (75,0)
Índice mitótico				
< 5/50CGA	93 (66,0)	78 (67,8)	5 (50,0)	5 (62,5)
6-10/50CGA	27 (19,1)	24 (20,9)	-	1 (12,5)
> 10/50CGA	21 (14,9)	13 (11,3)	5 (50,0)	2 (25,0)
Tamaño tumoral				
≤ 2 cm	22 (15,6)	20 (17,4)	1 (10,0)	-
2,1-5 cm	51 (36,2)	45 (39,1)	1 (10,0)	3 (37,5)
5,1-10 cm	45 (31,9)	35 (30,4)	4 (40,0)	3 (37,5)
> 10 cm	23 (16,3)	15 (13,0)	4 (40,0)	2 (25,0)

Tras una mediana de seguimiento de 20,3 meses, 115 pacientes (81,6%) permanecieron libres de enfermedad (tabla 2) y en 10 casos no pudo evaluarse por pérdida de seguimiento. El índice de recidiva fue del 7,1% (10 casos), falleciendo 8 pacientes (5,8%). Únicamente un paciente de los 10 con recaída había sido tratado con imatinib 400 mg/día tras la cirugía. La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 11 (2-18) meses y en 6 casos hubo recidiva precoz, con una mediana de tiempo desde la cirugía de 6,7 meses, en 9 casos la recaída fue a distancia y en uno, local. En ningún caso con recidiva hubo constancia previa de rotura del GIST durante la cirugía. Solo 2 de los 10 pacientes pertenecían al grupo de bajo riesgo de recaída según los criterios NIH y AFIP. Entre las causas de fallecimiento en 2 pacientes se debieron a progresión de la enfermedad, 3 por accidentes cerebrovasculares, uno por infarto agudo de miocardio, uno por cáncer de pulmón diseminado y uno por un problema séptico postoperatorio.

La SLR (Kaplan-Meiller) al año fue del 95,5% y a los 2 años del 91,5%. En la figura 2 se expresa la correlación de la SLR y su relación según los criterios de riesgo NIH y AFIP mostrando un mayor índice de progresión en pacientes de alto riesgo en cualquiera de las 2 clasificaciones.

Discusión

Los GIST constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo. El diagnóstico se establece a partir de los síntomas secundarios a la enfermedad, siendo en el 21% de los casos un hallazgo casual y en el 10% detectado en la autopsia practicada por otro motivo. En nuestro estudio, de carácter observacional y retrospectivo, se estableció inicialmente un diagnóstico de presunción de GIST primario no metastásico en 144 pacientes sometidos a resección quirúrgica R0. Los posteriores estudios mutacionales confirmaron que en 4 pacientes el diagnóstico inicial era erróneo al tratarse de leiomiomas. Por ello, ante la presunción diagnóstica de un GIST y negatividad para el CD117 se aconseja siempre realizar un estudio mutacional completo⁸.

Las manifestaciones clínicas del GIST dependen del diámetro tumoral y de su localización. Así, los GIST de intestino delgado suelen tener un diagnóstico más tardío y peor pronóstico. La localización preferentemente gástrica, seguida de intestino delgado y un índice mitótico bajo (< 5/50 CGA) en el 65,9% de los casos, intermedio (6-10/50 CGA) en el 18,8% y alto (> 10/50 CGA) en el 15,3% de ellos fueron

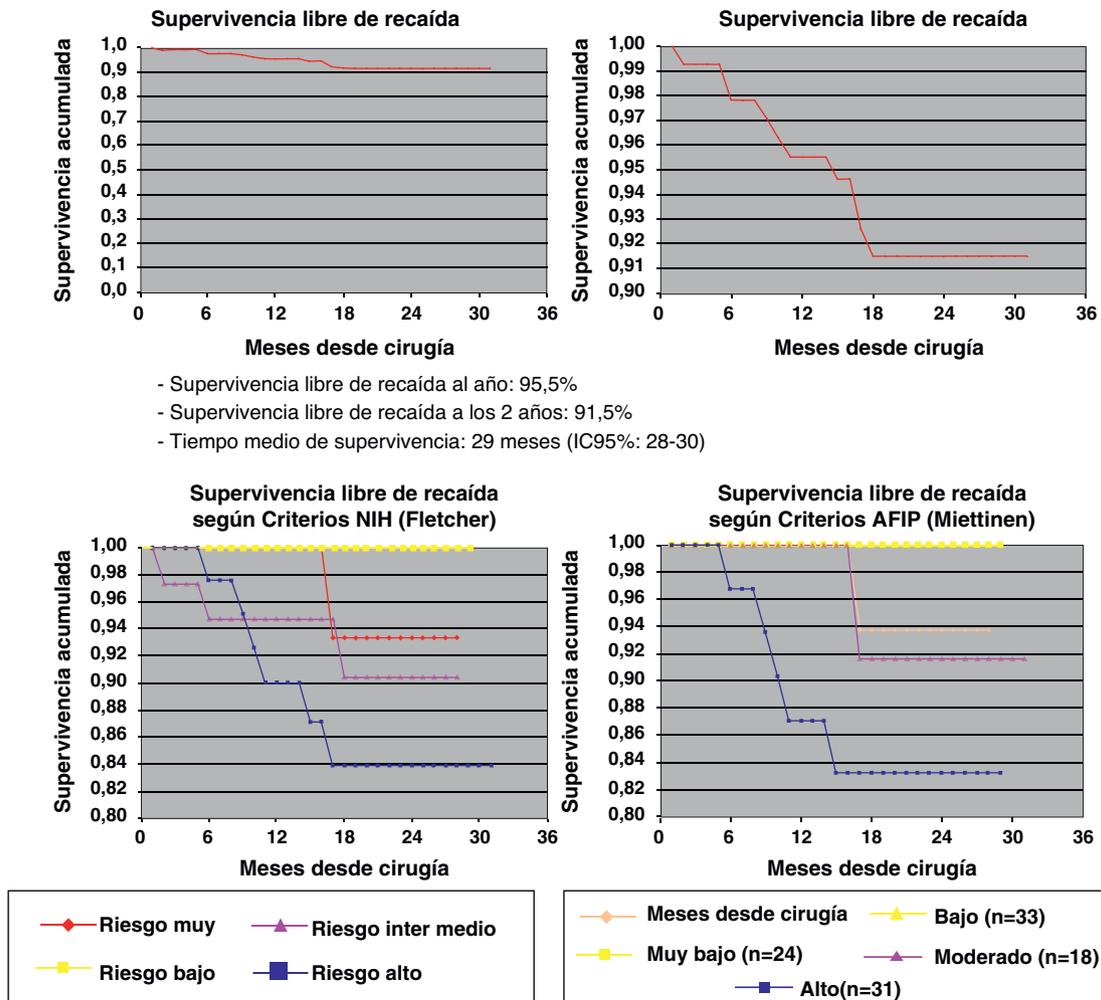


Figura 2 – Supervivencia libre de recaída.

características de la serie estudiada concordantes con lo observado en otras series publicadas⁷.

La presencia de un GIST como segunda neoplasia no debe ser considerada como infrecuente, más teniendo en cuenta que la presencia de GIST gástricos silentes es más frecuente a partir de una cierta edad, en la que es así mismo más frecuentes el desarrollo de otras neoplasias⁹. Es interesante destacar que en la serie estudiada a 26 (16,6%) pacientes se les diagnosticaron segundas neoplasias primarias en distintas localizaciones. En la mayoría de los casos, se descubrió un GIST totalmente asintomático y no relacionado con el tumor primario. Su hallazgo casual se correspondió, en la mayoría de los casos, a tumores GIST de pequeño tamaño, de localización gástrica y de bajo riesgo de recidiva. Ningún paciente de este grupo presentó recidiva de la enfermedad durante el periodo de seguimiento.

La cirugía con criterios de radicalidad quirúrgica es el tratamiento estándar de los pacientes con GIST primario localizado. En nuestra serie, la cirugía fue mayoritariamente R0 (97,2%), es decir cirugía con criterios de radicalidad quirúrgica y márgenes libres. La aplicación de técnicas quirúrgicas laparoscópicas está en la actualidad bien aceptada, siempre y cuando se cumplan criterios de radicalidad quirúrgica R0¹⁰⁻¹⁴. Así este tipo de abordaje fue empleado en el 21,5% de los pacientes de nuestra serie, siendo la mayoría de localización gástrica. Llama la atención que si bien la linfadenectomía regional no está indicada, un grupo de 28 pacientes fueran sometidos a una linfadenectomía no necesaria en el contexto del tratamiento quirúrgico del GIST¹⁵.

Los GIST son tumores potencialmente malignos por lo que los pacientes pueden presentar un riesgo significativo de recaída local y/o progresión metastásica de la enfermedad, incluso después de una resección completa del tumor⁵. En el año 2002, Fletcher et al.⁶ publican la primera estratificación de riesgo de recidiva según el consenso del National Institute of Health (NIH), basada en el tamaño e índice mitótico del GIST. Posteriormente, Miettinen et al. evalúan otros factores claves como la localización del tumor⁷. Si bien ambas clasificaciones son recomendables y de fácil uso en la práctica clínica, se confirmaba que el riesgo de recaída expresado con los criterios AFIP pondera mejor el riesgo de recidiva tumoral^{16,17}. Finalmente la introducción de los estudios mutacionales en estos tumores puede ofrecer información añadida beneficiosa tanto en el diagnóstico (especialmente en GIST c-kit negativos) como en el pronóstico. De esta manera algunos estudios sugieren un mayor riesgo de recaída en pacientes con mutaciones en exón 11 (deleción 557-558) respecto a las mutaciones del exón 9 y PDGFRA¹⁸.

En los resultados de nuestro estudio observamos como según los criterios de NIH, más del 50% de los pacientes tenían un riesgo intermedio-alto de recaída, mientras que esto sucedía en poco más de un tercio de los pacientes cuando la valoración se hacía según los criterios AFIP. El índice de recidiva detectado en nuestro estudio tras un seguimiento de 2 años fue de un 7%, específicamente en los pacientes de mayor riesgo tanto según los criterios NIH como AFIP.

El descubrimiento de imatinib mesilato como sustancia «diana» en el tratamiento del GIST ha generado durante los últimos años importantes estudios sobre su uso como adyuvante en las situaciones de elevado riesgo de recidiva^{19,20}.

Los resultados publicados tras el estudio ACOSOG Z9001 muestran un beneficio con relación a SLR tras su administración a dosis de 400 mg/día durante un año, especialmente en pacientes con riesgo moderado-alto de recidiva²¹. En este sentido, los resultados recientemente publicados del estudio SSGXVIII/AIO, que evalúa la adyuvancia con imatinib 400 mg/día durante un año versus su administración durante 3 años en tumores de alto riesgo de recidiva, confirman los datos ya comentados pues muestran una mejora estadísticamente significativa, tanto de SLR como de SG, a favor de la rama de 3 años²². Por ello parece lógico aconsejar un tratamiento adyuvante con imatinib en el GIST de riesgo intermedio-alto de recidiva. En nuestro estudio, el 25,5% de los pacientes con GIST resecaos recibieron tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/día durante una media de 12 (5-19) meses en un contexto asistencial o de ensayos clínicos.

Finalmente debemos comentar que solo el 68% de los pacientes de este estudio observacional fueron remitidos al oncólogo tras la cirugía. Las características especiales de este tumor, su riesgo de recaída y los actuales avances en los tratamientos médicos creemos que justifican su abordaje en el seno de comités oncológicos multidisciplinares, pues ello puede mejorar claramente tanto el diagnóstico como un enfoque terapéutico adecuado de estos pacientes⁸.

Conflicto de intereses

Entidad promotora: Novartis Oncology.

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

Anexo

Participantes en el estudio GRISK: Abradelo de Usera M, Alcántara Gijón F, Aranda Danso H, Bernal Jaulín J, Bibiloni Truyols M, Bustamante Montalvo M, Cáceres Alvarado N, Calle Baraja M, Castro Boix S, Cuberes Montserrat AR, Delgado Rivilla S, Farran Teixidor L, Franco Osorio JD, Galindo Galindo A, García de Polavieja Carrasco M, García Fidalgo G, García Navarro A, García Plaza G, González de Francisco T, Grande Posa L, Gutstein D, Hachem Ibrahim A, Lacueva Gómez FJ, López Pardo R, Martí Obiol R, Martín Pérez E, Martínez Alarcón M, Martínez Molina E, Miró Martín M, Morlán López MA, Osorio Aguilar J, Pérez-Ricarte Pérez P, Rufián Peña S, Ruiz del Castillo J, Sánchez Hidalgo JM, Suárez Muñoz MA, Talavera Eguizabal P, Zapata Salamé C.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;41:2868-72.
- Tryggvason G, Gislason HG, Mafusson MK, Jonasson 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;117:289-93.
3. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3813-25.
 4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function mutation of c kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-80.
 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. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl. 2:S1-29.
 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;33:459-65.
 7. 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;30:477-89.
 8. Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl. 5: v98-102.
 9. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:162-8.
 10. Beriduague R, Targarona E, Feliu X, Artigas V, Balagué C, Aldeano A, et al. Laparoscopic resection of clinically suspected gastric stromal tumors. *Surg Innovat*. 2007;13:231-7.
 11. Bedar E, Mammazza J, Schlachta CM, Poulin EC. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc*. 2006;20:500-3.
 12. Wahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World Surg*. 2006;30:28-35.
 13. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*. 2006;243:738-45.
 14. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumors of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*. 2006;139:484-92.
 15. Poveda A, Artigas V, Casado A, Cervera J, Gracia del Muro X, Lopez-Guerrero JA, et al. Guía práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2008. Grupo Español de Investigaciones en Sarcomas (GEIS). *Cir Esp*. 2011;89 Suppl. 1:1-21.
 16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23:70-83.
 17. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999;23: 82-7.
 18. 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;23:6190-8.
 19. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki RG, Demetri GD, McCarter M, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. *J.Am.Soc.Cli.Oncol. Gastrointestinal Cancers Symposium*. A-8, 2008.
 20. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom L-G, Meis-Kindblom JM, Bümming P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer*. 2007;96:1656-8.
 21. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Placebo. Controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet*. 2009;373:1097-104.
 22. Joensuu H, Ericsson M, Hatmann J, Pink D, Schütte J, Ramadoni G, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) a treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.