


# Sarcomas del Estroma Gastrointestinal (GIST).

Rebeca Mondéjar Solís, Ramón Colomer

RUTINARIO 

RECOMENDABLE 

EVIDENCIA INSUFICIENTE 

<ul style="list-style-type: none"><li>• CD117</li><li>• N° de mitosis por 50 campos de gran aumento</li><li>• CD-34</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutaciones de c-Kit</li><li>• Mutaciones de PDGFR</li><li>• DOG1</li><li>• SDHB (en CD117 negativo))</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Expresión PDGFR</li><li>• Mutación NF1</li><li>• RAS</li><li>• BRAF</li></ul>
---	--	---

## 1.- INTRODUCCIÓN.

El GIST es el tumor mesenquimal del tubo digestivo más frecuente. Se caracteriza por presentar una morfología específica, generalmente con inmunotinción positiva para CD117 en relación habitualmente con la existencia de una mutación en el gen c-kit. La mayoría de los GIST presentan mutaciones de los genes c-kit o PDGFR-alfa (PDGFRA) .

Un correcto diagnóstico tanto histológico como funcional y molecular permite definir distintos grupos de riesgo y conocer el potencial beneficio del tratamiento con fármacos inhibidores tirosin quinasa.

La aparición de nuevas terapias diana (mesilato de imatinib, malato de sunitinib y regorafenib) ha cambiado la historia natural de la enfermedad incrementando la supervivencia tanto en enfermedad localizada como en enfermedad avanzada.

En el caso de sospecha de un tumor GIST, la muestra objeto de estudio debe fijarse en un 4% de formalina tamponada (la fijación Bouin no debe ser empleada ya que impide un correcto análisis molecular posterior).

A continuación se expondrán los estudios anatomopatológicos más importantes que deben realizarse sobre la biopsia o la pieza quirúrgica, su importancia en el diagnóstico, pronóstico y su valor predictivo de respuesta a los tratamientos dirigidos en estos pacientes.

## 2.-ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS (IHQ):

- Proteína KIT (CD 117)
- CD34
- SDHB
- DOG 1

### PROTEÍNA KIT (CD117)

KIT es una proteína transmembrana (glicoproteína) de 145 KDa que pertenece a la sub-clase III de la familia de receptores tirosin quinasa. CD117 es un epítipo localizado en el dominio extracelular del receptor KIT. El gen que codifica la síntesis de KIT es c-kit (proto-oncogen). El gen c-kit se localiza en el cromosoma 4 (4q11-12), próximo al gen del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). La molécula KIT comprende un gran dominio extracelular de unión al ligando (stem cell factor), un segmento transmembrana, un dominio yuxtamembrana intracelular y una porción intracelular con dos dominios tirosin quinasa (TC1 y TC2). Tras la unión al ligando se produce su dimerización y autofosforilación del receptor activándose su actividad tirosin quinasa causando la fosforilación de numerosas proteínas implicadas en procesos celulares que incluyen la proliferación celular, apoptosis y diferenciación celular.

### Métodos de medición

La técnica recomendada para determinar CD117 es la IHQ. Además, existe una alta tasa de correlación entre la determinación de la expresión de CD117 por IHC entre el laboratorio local y la determinación en un laboratorio central(1).

Se recomienda el empleo de anticuerpos policlonales sin desmascaramiento antigénico.

Se consideran tumores CD117 negativos aquellos que no presentan inmunotinción de CD117 o ésta es inferior al 10% de la extensión tumoral.

El 95% de los GIST expresan CD117 con patrón de tinción citoplasmática difusa. Es menos frecuente la inmunotinción de membrana o en el aparato de Golgi.

### Utilidad clínica

Tiene valor diagnóstico. La IHQ de KIT no tiene valor pronóstico ni predictivo de beneficio de terapia con inhibidores tirosin quinasa, restringiéndose su papel al diagnóstico.

En la última década se ha producido una evolución rápida en el diagnóstico y el manejo de los sarcomas y especialmente en los tumores del estroma gastrointestinal. Antes de los 80, los GIST constituían un grupo de tumores del músculo liso que se clasificaban en leiomiomas, leiomiomas y leiomioblastomas. Con el desarrollo de la inmunohistoquímica se observó que los GIST a menudo mostraban evidencia fenotípica que no correspondía a una diferenciación de músculo liso con características, en ocasiones, de diferenciación neural, mixta o fenotipos nulos. El término genérico GIST ganó un amplio uso.

La inmunohistoquímica de KIT ha llegado a ser crítica para el diagnóstico diferencial de los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal. Actualmente el diagnóstico de GIST se basa en la morfología y la inmunohistoquímica, siendo habitualmente positiva para CD117 y/o DOG 1. Por dicho motivo, en los casos con CD117 negativo y sospecha de GIST se recomienda determinar la expresión de DOG1 mediante IHQ (expresada en > 35% de los casos)(2, 3).

El 95% de los GIST son positivos para KIT, mientras que la fibromatosis desmoide, los leiomiomas, los leiomiomasarcomas y los schwannomas son mayoritariamente negativos.

Otras determinaciones IHQ como CD34, S100, actina, desmina, ALK-1, beta-catenina, cromogranina y el estudio de citoqueratinas permite el diagnóstico diferencial con otros tumores (tumores de musculo liso, nervio periférico, fibromatosis desmoide, pólipo fibroide inflamatorio, tumores neuroendocrinos o carcinomas)(4).

La mayoría de los tumores GIST CD117 negativo (5%) presentan mutación de PDGFRA o no presentan mutación ni de c-kit ni de PDGFRA (GIST wild type) siendo un muy pequeño porcentaje c-kit mutados. Existe un bajo porcentaje de tumores GIST con morfología típica y ausencia de expresión de CD117 y DOG1 sin mutación en c-kit ni PDGFR (5). Los casos con morfología atípica, CD117 negativo, DOG1 negativo con ausencia de mutaciones en c-kit y PDGFRA no deberían ser clasificados como tumores GIST.

### RECOMENDACIÓN:

*La inmunohistoquímica de KIT debe realizarse en el diagnóstico de todos los sarcomas donde se sospecha, como posibilidad, un GIST.*

## CD34

### Métodos de medición

Como método de determinación se utiliza la inmunohistoquímica. Además, existe una alta tasa de correlación entre la determinación de la expresión del CD34 por IHC entre el laboratorio local y la determinación en un laboratorio central(6).

### Utilidad clínica

CD34 es positivo en el 70-80% de estos tumores, mientras que muy pocos tumores del músculo liso son positivos(4). Es un marcador característico de las células hematopoyéticas, así como de algunas células de estirpe fibroblástica en la matriz de algunos tumores.

Los tumores GIST del esófago y del recto expresan con más frecuencia positividad para CD34 que los tumores de localización gástrica o a nivel del intestino delgado. La expresión de CD34 suele ser recíproca con la expresión de la actina del músculo liso (SMA).

La inmunohistoquímica de CD34 no tiene valor pronóstico ni predictivo en el manejo de los GIST, restringiéndose su papel al diagnóstico.

**RECOMENDACIÓN :**

*La inmunohistoquímica de CD34 debe realizarse en el diagnóstico de todos los tumores donde se sospecha como posibilidad un GIST.*

**SUCCINATO DESHIDROGENASA (SDH).**

Algunos GIST wild type (5-10% de los GIST) presentan pérdida de la subunidad B de la enzima SDH(SDHB). Este complejo enzimático que actúa en la membrana mitocondrial está implicado en funciones energéticas celulares y su déficit ocasiona un acúmulo de succinato que deriva en un aumento de los niveles de factor inducible por hipoxia (HIF). Este hecho, desencadena una sobreexpresión de algunos factores de crecimiento (IGF1 y VEGF) que intervienen en la oncogénesis.

Hasta un 40% de los tumores GIST wild type, presenta una expresión de la enzima succinato deshidrogenasa deficiente y se conocen como GIST SDH-D. Por dicho motivo, debe realizarse determinación inmunohistoquímica para SDHB en estos casos. Los pacientes SDH-D pueden tener o no una mutación del gen SDH. La detección de esta mutación permite detectar los casos asociados al síndrome hereditario con mutaciones en el gen SDH en la línea germinal (Síndrome de Carney-Stratakis) y los esporádicos no asociados a mutación germinal (Triada de Carney) (7).

Por el contrario, los pacientes que tienen GIST KIT/PDGFR mutado, en su mayoría, no tienen deterioro de la función SDH.

Dada su falta de mutaciones en los genes que codifican los receptores tirosina quinasa (KIT y PDGFRA), los GIST SDH-D muestran resistencia a la terapia con mesilato de imatinib.

Otras alteraciones, menos frecuentes, descritas en GIST wild type son la mutación de RAS, BRAF o NF1, probablemente implicadas en el proceso de oncogénesis en estos casos(8).

**Métodos de medición**

El método de cuantificación de expresión de SDHB recomendado es la IHQ.

**Utilidad clínica**

Tiene valor diagnóstico, en pacientes con GIST wild type y en los casos sindrómicos. Además, tiene valor predictivo de respuesta al tratamiento (menor beneficio de terapias diana: mesilato de imatinib).

**RECOMENDACIÓN:**

*Se recomienda realizar determinación IHQ de SDHB en tumores GIST wild type .*

**DOG 1.**

Este marcador se expresa en más del 90% de los GIST. En los casos donde la expresión de CD117 es negativa, la detección de la expresión de este marcador, mediante IHQ o PCR en tiempo real, puede ayudar a definir el diagnóstico en situaciones de duda por ausencia de expresión del resto de los posibles marcadores diagnósticos(9). El estudio de DOG1 puede incluirse en el panel inicial de estudio y está altamente recomendado en GIST CD117 negativo presentando expresión de DOG1, en este caso, hasta un 35% de los casos.

**Métodos de medición**

Como métodos de determinación se utilizan la inmunohistoquímica y la PCR en tiempo real. La técnica recomendada es la IHC.

**Utilidad clínica**

La determinación de DOG1 tiene valor diagnóstico.

**RECOMENDACIÓN:**

*Se recomienda realizar la determinación de DOG 1 mediante IHQ en tumores compatibles con GIST en ausencia de expresión de CD 117.*

**3.- ESTUDIOS MOLECULARES:**

- Mutaciones en el gen c-kit.
- Mutaciones en el gen PDGFRA.

Los tumores GIST se caracterizan por presentar mutaciones activadoras en los genes que codifican para la proteínas KIT y PDGFRA(2). El 60-85% de los GIST presentan mutación en c-kit y el 5-10% en PDGFRA. Las mutaciones que se producen en estos genes derivan en la activación constitutiva de los receptores tirosin quinasa (KIT y PDGFRA) en ausencia de ligando. Las mutaciones de c-kit y PDGFRA son mutuamente excluyentes.

El restante 10-15% de tumores que no presentan mutaciones en estos genes (c-kit o PDGFRA) se denominan GIST wild type. Probablemente, existen otras vías moleculares diferentes implicadas en la patogénesis de estos tumores.

Las mutaciones detectadas antes del inicio del tratamiento con inhibidores de tirosin quinasa se denominan mutaciones primarias afectando habitualmente a los exones 9,11,13 y 17 de c-kit y 12,14 y 18 del gen PDGFRA (ver Figura 1).

Aquellas mutaciones que aparecen durante el tratamiento se denominan mutaciones secundarias y son las responsables de la resistencia adquirida a dichas terapias. Las mutaciones secundarias más frecuentes son las de los exones 13,14,17 y 18 de c-kit y en el exón 18 de PDGFRA(10-12).

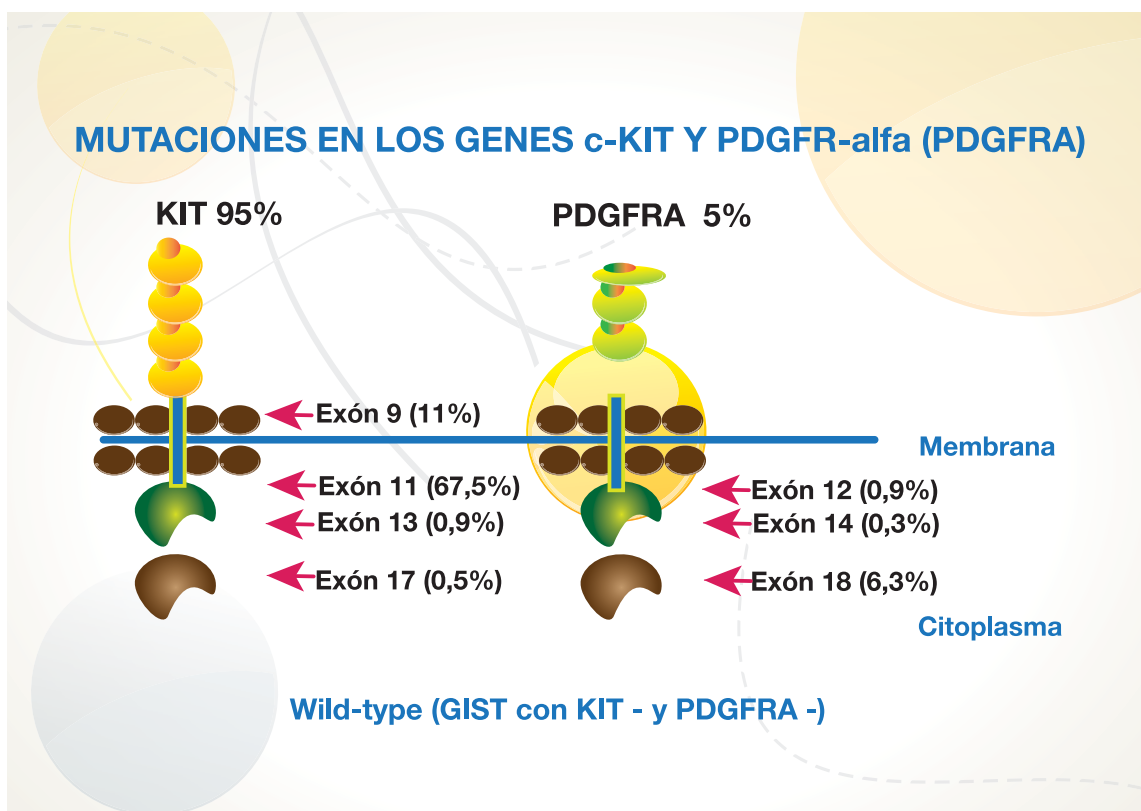


Figura 1

## MUTACIONES EN EL GEN C-KIT.

### Definición del marcador

El gen c-kit, localizado en el cromosoma 4q12, presenta un tamaño de 70 Kb con 21 exones que dan lugar a un ARNm de 5230 bp y codifica para una proteína glucosilada con actividad tirosin quinasa de 145 kDa. La proteína KIT contiene un dominio extracelular con homología a la estructura de las inmunoglobulinas, un dominio transmembrana y un dominio yuxtamembrana intracelular asociado a dos dominios TC1 y TC2.

En condiciones fisiológicas, KIT se activa tras unión a su ligando (stem cell factor). El dominio yuxtamembrana de KIT se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando. La dimerización intracelular provoca la autofosforilación de los dominios tirosin quinasa. Los dominios tirosin quinasa fosforilados interactúan con las proteínas plasmáticas iniciando el proceso de transducción de señales.

La mutación de c-kit más frecuente (70%) es la del exón 11 (dominio yuxtamembrana)(10, 13-15). Las alteraciones más frecuentes son las deleciones que afectan a los codones comprendidos entre 550 y 579, especialmente del 557-559.

Son menos frecuentes las mutaciones puntuales que afectan a los codones 557,559,560 y 576. Otras alteraciones presentes son las duplicaciones en tándem que suelen afectar a los codones entre 571 y 591.

La segunda alteración más frecuente de c-kit es la duplicación de los residuos de 502 y 503 del exón 9 (que codifica el dominio extracelular de KIT) que afecta a un 10-20% de GIST.

En menos del 5% de los casos existe una alteración de los dominios TC1 y TC2 (exones 13 y 17, respectivamente). En este caso, la alteración más frecuentemente descrita son las mutaciones puntuales en dichos exones (11, 12, 15-17).

### Método de evaluación

El análisis de las mutaciones del gen c-kit requiere amplificación por PCR de los exones con cebadores intrónicos, y una posterior reacción de secuenciación y electroforesis en gel de poliacrilamida o capilar.

### Utilidad clínica

El análisis mutacional de c-kit ayuda a confirmar el diagnóstico de GIST, si hay dudas (especialmente en ausencia de expresión de CD117 y DOG1). Además, el resultado del estudio mutacional, tiene un valor pronóstico y predictivo del beneficio de tratamiento con terapia dirigida (mesilato de imatinib y malato de sunitinib).

Como se describe anteriormente, hasta el 85% de los GIST tienen mutaciones activadoras en el gen c-kit y la mayoría (hasta un 70%) ocurren en el dominio yuxtamembrana (exón 11). Un 10-20% presentan mutaciones en el dominio extracelular (exón 9), mientras que las mutaciones en los dominios de actividad quinasa (exón 13-17) son poco frecuentes (menor al 5%).

El tratamiento de los pacientes con GIST avanzado ha cambiado con la introducción del imatinib, que ha mostrado una significativa eficacia en el tratamiento de los pacientes con enfermedad localizada y avanzada.

Más del 80% de estos pacientes experimentan una respuesta clínica objetiva al imatinib en términos de respuesta parcial o estabilización. Los pacientes que presentan la mutación más frecuente de c-kit (exón 11) presentan una mayor beneficio del tratamiento con imatinib (mayor tasa de respuesta y mayor supervivencia libre de progresión y global) que los pacientes que presentan otras mutaciones o los pacientes wild type (18, 19).



En base a los resultados de un estudio fase II y 2 ensayos fase III, en febrero de 2002, la FDA aprobó el imatinib para el tratamiento de pacientes con GIST metastásico y/o irrecesables positivos para CD117 (4). La dosis de inicio sugerida de imatinib era de 400 mg por día. No obstante, se observó un aumento en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con dosis más altas (800 mg/día) asociado a un aumento en la toxicidad. Los pacientes que presentan mutación del exón 9 de c-kit presentan un incremento significativo en la Supervivencia libre de progresión (SLP) cuando el imatinib se administra a la dosis de 800 mg diarios frente a la dosis convencional.

Sin embargo, en los tumores que presentan mutación D842V del exón 18 de PDGFRA no se observa beneficio clínico presentando resistencia primaria al tratamiento con imatinib(20-22).

En la mayoría de los casos que presentan resistencia secundaria, se ha detectado una segunda mutación en el gen KIT en adición a la mutación oncogénica primaria en el dominio quinasa, lo cual lleva a una resistencia al tratamiento con imatinib.

En algunos casos, se pueden producir múltiples mutaciones secundarias en el gen KIT, sugiriendo que la exposición a este fármaco conduce a la selección de clones resistentes(23). Los exones afectados son el exón 13, 14, 17 y 18 de c-kit, siendo la mutación del exón 17 la mutación secundaria más frecuente.

Los pacientes wild type que presentan resistencia secundaria no presentan nuevas mutaciones en KIT o PDGFRA.

Sunitinib es un inhibidor tirosin quinasa multidiana que puede inducir respuestas objetivas y controlar la enfermedad en progresión en los pacientes con GIST resistente a imatinib.

En un estudio aleatorizado en fase III frente a placebo, sunitinib aportó un claro beneficio clínico significativo en los pacientes resistentes o con intolerancia a imatinib. En los pacientes resistentes a imatinib, sunitinib mostró una mejoría significativa en la mediana de tiempo de progresión (27,3 versus 6,4 semanas) y una significativa mayor supervivencia global. La tolerancia a sunitinib fue aceptable, por lo que, en enero de 2006, recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de los tumores GIST después de la progresión de la enfermedad o de intolerancia al imatinib(24). La tasa de beneficio clínico se relacionó con el genotipo primario y secundario. Se observó un beneficio mayor en SLP en los pacientes que presentaban mutación del exón 9 de c-kit y los tumores wild type que en los tumores con mutación del exón 11 de c-kit. Además, los pacientes que desarrollaron mutaciones secundarias en el exón 13 o 14 de c-kit presentaron mayor supervivencia global y SLP que los pacientes que presentaban mutación de los exones 17 o 18, secundarias al tratamiento con imatinib(25).

Recientemente, ha sido aprobada la comercialización de un nuevo fármaco oral inhibidor tirosin quinasa (regorafenib) activo en pacientes con tumores GIST que han progresado al tratamiento previo con imatinib y sunitinib. Este fármaco ha sido aprobado tras publicarse los resultados de un estudio fase III que evaluó la eficacia del tratamiento con regorafenib frente a placebo donde se mostró beneficio significativo en SLP de 4,8 meses vs 0,9 meses con placebo(26).



## MUTACIONES EN EL GEN PDGFR-ALFA (PDGFRA).

El gen PDGFRA, localizado en el cromosoma 4q12, presenta un tamaño de 65 Kb con 23 exones que da lugar a un ARNm de 5300 bp y que codifica para una proteína glucosilada con actividad tirosin quinasa de 140 kDa. Contiene un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio yuxtamembrana intracelular asociado a dos dominios tirosin quinasa: TC1 y TC2. La activación de la proteína PDGFRA tras su unión al ligando (PDGFR) promueve la dimerización y autofosforilación del receptor en su dominio citosólico y a su vez, por transfosforilación la activación de la fofatidil- inositol 3 cinasa que interfiere en la expresión génica y el ciclo celular.

### Definición del marcador

Aunque las mutaciones en c-kit son las mas frecuentes, un 5-10% de los GIST presentan mutaciones en otro gen que codifica un receptor tirosin quinasa, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFRA). Las mutaciones de PDGFRA se localizan fundamentalmente en los exones 12 y 18, que codifican los dominios yuxtamembrana intracelular y TC2 respectivamente.

### Utilidad clínica

El análisis mutacional de mutaciones de PDGFRA ayuda a confirmar el diagnóstico de GIST, si hay dudas (especialmente en ausencia de expresión de CD117 y DOG1). Además, el resultado del estudio mutacional, tiene un valor pronóstico y predictivo del beneficio de tratamiento con terapia dirigida (imatinib y sunitinib).

Un 5-10%, presentan mutaciones en el receptor tirosin quinasa PDGFRA. La mayoría ocurren en el segundo dominio quinasa (exón 18, 85%), aunque dos tercios de estos son mutaciones puntuales D842V que se asocia a resistencia al tratamiento con imatinib. Mucho menos frecuente son las mutaciones en el exón 12 (dominio yuxtamembrana) o en el exón 14 (dominio TC1). Prácticamente la mayoría de los tumores GIST con PDGFRA mutado ocurren en el estómago, omento o mesenterio, y muestran una morfología epitelioide.

La expresión de KIT en los tumores GIST con PDGFRA mutado, a menudo, es débil, focal o enteramente negativa, lo cual puede conducir a dificultades en la confirmación de su diagnóstico sin un adecuado análisis mutacional.

Los GIST, con PDGFRA mutado (mutación distinta a la mutación de resistencia D842V del exón 18) muestran algunas similitudes con los GIST c-kit mutados presentando activación de importantes vías de transducción de señal, parecidos cambios citogenéticos y respuesta variable al tratamiento con imatinib. Por el contrario, los tumores GIST con mutación D842V en el exón 18 del gen PDGFRA no muestran respuesta a imatinib.

## Método de evaluación

El análisis de las mutaciones del gen c-kit requiere amplificación por PCR de los exones con cebadores intrónicos, posterior reacción de secuenciación y electroforesis en gel de poliacrilamida o capilar.

## OTROS ESTUDIOS:

- Número de mitosis por 50 campos de gran aumento (10mm<sup>2</sup>) de rutina

El número de mitosis por 50 campos de gran aumento (equivalente a una superficie de 10mm<sup>2</sup>) debe medirse en el área tumoral mas activa. Se cuantifica como índice mitótico bajo si es menor o igual a 5 mitosis/50hpf y alto si es mayor de 5/50hpf.

El índice mitótico permite definir la agresividad histológica tumoral. Este parámetro contribuye a decidir la mejor opción terapéutica en pacientes con tumores localizados y tiene valor pronóstico.

En los tumores GIST localizados, la localización tumoral, el tamaño del tumor, la preservación capsular así como el número de mitosis por 50 campos de gran aumento permiten definir qué pacientes se benefician de completar tratamiento con mesilato de imatinib adyuvante durante 1-3 años.

Diferentes sistemas de evaluación del riesgo de recidiva permiten establecer este beneficio valorando dichos parámetros conjuntamente.

Estos sistemas de clasificación son:

1. Índice de Fletcher: Clasifica los GIST resecados en varias categorías de riesgo de recidiva en función de tan solo dos parámetros: tamaño tumoral y número de mitosis(27).
2. Clasificación de Miettinen-Lasota: Incluye una tercera variable: la localización tumoral(28).
3. Normograma clínico: Este normograma permite predecir la supervivencia libre de recaída empleando un sistema de medición continuo empleando, entre otras variables, el número de mitosis y la localización tumoral(29, 30). Se puede acceder a su aplicación a través del siguiente enlace: <https://www.mskcc.org/nomograms/gastrointestinal>.
4. Perfil molecular: Los tumores GIST que presentan deleciones en el exón 11 (codón 557 o 558) de c-kit presentan un mayor riesgo de recaída dentro de los tres primeros años desde la cirugía. El valor de esta alteración molecular a la hora de valorar el riesgo y la terapia adyuvante con imatinib está aun por determinar(31, 32).

Ante los resultados de los estudios ACOSOG Z9001(33) y SSGXVIII/AIO(34), la guías europea y americana recomiendan valorar tratamiento adyuvante con Imatinib en pacientes con un riesgo intermedio o alto de recidiva siendo su duración de al menos 36 meses, en pacientes de alto riesgo. Además, en los pacientes portadores de la mutación D842V del exón 18 de PDGFR, no se recomienda realizar ninguna terapia adyuvante debido a la falta de sensibilidad a la terapia con imatinib de este subtipo de tumores GIST(35, 36). Por dicho motivo, un exhaustivo estudio de la pieza quirúrgica es mandatorio para un correcto abordaje terapéutico.

### RECOMENDACIONES, INFORME ANATOMÍA PATOLÓGICA (37)

1. *El diagnóstico de tumor GIST se basa en el estudio histológico (morfología) y el estudio IHQ (CD117, CD34, actina, desmina, S-100).*
2. *El informe patológico debe incluir el tamaño tumoral.*
3. *El informe patológico debe incluir el número de mitosis por 50 campos de gran aumento (10mm<sup>2</sup>).*
4. *Es recomendable que los tumores con morfología compatible con GIST CD117 negativo incluyan en el estudio la determinación de DOG1, SDH y el estudio mutacional de c-kit y PDGFRA.*
5. *Para facilitar la uniformidad y mejorar calidad del informe de anatomía patológica puede seguirse el siguiente check list: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2012/GIST\\_12protocol\\_3021.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/GIST_12protocol_3021.pdf)*
6. *Es recomendable realizar el estudio molecular sistemático (mutaciones de c-kit y PDGFRA) en todos los tumores GIST (GIST localizados y avanzados), debido a su valor pronóstico y predictivo.*

### BIBLIOGRAFÍA:

1. Yamaguchi M, Tate G, Endo Y, Miyaki M. Immunohistochemistry and c-kit gene analysis in determining malignancy in gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(53):1431-5.
2. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, De Wever I, Van Oosterom A, Hagemeijer A, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol*. 2004;202(4):430-8.
3. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437-46.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12.
5. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(7):889-94.

6. Badalamenti G, Rodolico V, Fulfaro F, Cascio S, Cipolla C, Cicero G, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol.* 2007;18 Suppl 6:vi136-40.
7. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med.* 2009;266(1):43-52.
8. Wang YM, Gu ML, Ji F. Succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2015;21(8):2303-14.
9. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol.* 2004;165(1):107-13.
10. Reichardt P, Hogendoorn PC, Tamborini E, Loda M, Gronchi A, Poveda A, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues. *Semin Oncol.* 2009;36(4):290-301.
11. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008;53(3):245-66.
12. Martin-Broto J, Rubio L, Alemany R, Lopez-Guerrero JA. Clinical implications of KIT and PDGFRA genotyping in GIST. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(10):670-6.
13. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:557-86.
14. Martin J, Poveda A, Lombart-Bosch A, Ramos R, Lopez-Guerrero JA, Garcia 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(25):6190-8.
15. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
16. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Kordek R, Nassar A, et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol.* 2000;157(4):1091-5.
17. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3329-37.
18. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9440):1127-34.
19. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1093-103.
20. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis G. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1247-53.

21. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
22. Balachandran VP, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors: who should get imatinib and for how long? *Adv Surg.* 2014;48:165-83.
23. Nishida T, Kanda T, Nishitani A, Takahashi T, Nakajima K, Ishikawa T, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Sci.* 2008;99(4):799-804.
24. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9544):1329-38.
25. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5352-9.
26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):295-302.
27. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol.* 2002;10(2):81-9.
28. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
29. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
30. Chok AY, Goh BK, Koh YX, Lye WK, Allen JC, Jr., Quek R, et al. Validation of the MSKCC Gastrointestinal Stromal Tumor Nomogram and Comparison with Other Prognostication Systems: Single-Institution Experience with 289 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3597-605.
31. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265-74.
32. CL C. Relation of tumor pathologic and molecular features after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor(GIST):Results of the intregroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol.* 2010;Suppl;Abst 10006.
33. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9669):1097-104.
34. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.

35. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
36. von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, Boles S, Bui MM, Conrad EU, 3rd, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(6):758-86.
37. Poveda A, del Muro XG, Lopez-Guerrero JA, Martinez V, Romero I, Valverde C, et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(5):883-98.