



## **EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA I MOLECULAR DELS TUMORS ESTROMALS GASTROINTESTINALS A TARRAGONA I GIRONA.**

**Jordi Rubió i Casadevall**

**Dipòsit Legal: T 1365-2015**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Facultat de Medicina i Ciències de la Salut  
Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques  
UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Tesi doctoral:**

**“EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA I  
MOLECULAR DELS TUMORS ESTROMALS  
GASTROINTESTINALS A TARRAGONA I  
GIRONA”**

**JORDI RUBIÓ i CASADEVALL**

**Dirigida pel Dr. Joan Lluís Borràs i Balada**

**Abril 2015**

Tesi per articles:

**Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain.** J. Rubió, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miró, L. Vilardell, J. Gironès, X. Hernandez-Yagüe, A. Codina-Cazador, L. Bernadó, A. Izquierdo, R. Colomer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144-148.

Factor d'impacte: **4.819** (any 2014)

**Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study.** J. Rubió-Casadevall, J. L. Borràs, C. Carmona, A. Ameijide, G. Osca, L. Vilardell, A. Izquierdo, J. Galceran, R. Marcos-Gragera. *Clin Trasl Oncol* 2014; 16: 660-667.

Factor d'impacte: **1.600** (any 2014)

**Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study.** J. Rubió-Casadevall, J.L. Borràs, M.C. Carmona-Garcia, A. Ameijide, A. Gonzalez-Vidal, J. Galceran, M.R. Ortiz, R. Bosch, F. Riu, D. Parada, E. Martí, J. Miró, J. J. Sirvent, R. Marcos-Gragera. *World Journal of Surgical Oncology* 2015; 13:47-56.

Factor d'impacte: **1.200** (any 2014)

*Al meu pare, que ben segur avui voldria ser aquí...*

### **Breu resum de la tesi doctoral:**

Aquesta tesi és un estudi epidemiològic sobre els Tumors Estromals Gastrointestinals (GIST) basat en la publicació de tres articles.

El descobriment al 1999 d'una mutació activadora en el gen anomenat c-KIT portà a determinar aquesta característica com identificativa d'aquest tipus de tumor que, per haver rebut diferents nomenclatures, no havia estat registrat prèviament com a entitat pròpia en els Registres Poblacionals de Càncer.

L'objectiu principal ha estat analitzar l'epidemiologia d'aquesta neoplàsia en els Registres de Càncer de Tarragona i Girona. S'han reclassificat tots els tumors mesenquimàtics gastrointestinals usant immunohistoquímica i segons criteris diagnòstics avui consensuats i determinant en base poblacional les mutacions del gen c-KIT i del gen PDGFR-alpha.

Les conclusions són: els GIST no eren registrats amb total exhaustivitat, atès que es perdien casos de potencial maligne incert a més de la utilització de nomenclatures diferents. La incidència (taxa bruta) del període 2001-2005 és de 1.18 casos per cada 100.000 habitants/any a Tarragona i 1.36 a Girona. La taxa ajustada és de 0.75 i 0.80 respectivament. La supervivència relativa a 5 anys (període 1994-2001) dels GIST varia del 21.4% al 97% entre els grups de baix o alt risc de comportament agressiu. L'anàlisi de les tendències no demostra un increment significatiu en la incidència. El perfil mutacional poblacional és similar al descrit en series no poblacionals, excepte en la mutació de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha, més present en GIST gàstrics i de baix risc. Per últim, els pacients amb GIST tenen un risc augmentat de presentar una segona neoplàsia respecte a la població general

*Esta tesis es un estudio epidemiológico sobre los Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST) basado en la publicación de tres artículos.*

*El descubrimiento en 1999 de una mutación activadora en el gen c-KIT llevó a definir esta característica como identificativa de este tipo de tumor, que por haber recibido diferentes nomenclaturas no había sido registrado como entidad propia en los Registros Poblacionales de Cáncer.*

*El objetivo principal ha sido analizar la epidemiología de esta neoplasia en los Registros de Cáncer de Tarragona y Girona. Se han reclasificado todos los tumores mesenquimales gastrointestinales usando inmuohistoquímica y según criterios diagnósticos hoy consensuados y determinando en base poblacional las mutaciones del gen c-KIT y del gen PDGFR-alpha.*

*Las conclusiones son: los GIST no eran registrados con total exhaustividad, dado que se perdían casos de potencial maligno incierto y se utilizaban nomenclaturas diferentes. La incidencia ( tasa bruta) de los GIST en el período 2001-2005 es de 1.18 casos por cada 100.000 habitantes / año en Tarragona y 1.36 en Girona. La tasa ajustada es de 0.75 i 0.80 respectivamente. La supervivencia relativa a 5 años (período 1994-2001) de los GIST varía del 21.4% al 97% entre los grupos de bajo y alto riesgo de comportamiento agresivo. El análisis de tendencias no muestra incremento significativo en la incidencia. El perfil mutacional poblacional es similar al descrito en series no poblacionales, salvo en la mutación del exón 18 del gen PDGFR-alpha, más presente en GIST gástricos y de bajo riesgo. Por último, los pacientes con GIST tienen mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en relación a la población general.*

*This thesis is an epidemiological study of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) based on the publication of three research articles.*

*The discovery in 1999 of an activating mutation in the c-KIT gene in GIST, led to finally define this type of tumour, which had received different nomenclatures in the past and had not been correctly recorded in Cancer Registries.*

*The main objective was to define the epidemiology of this neoplasm in Tarragona's and Girona Cancer Registries. All gastrointestinal mesenchymal tumours were reclassified using immunochemistry and modern diagnostic criteria and the population-based mutational profile about c-KIT and PDGFR-alpha genes were identified.*

*The conclusions are: GIST were not registered with total completeness, given that cases of uncertain malignancy were lost and morphological terms changed. The crude incidence rate of GIST in the period 2001-2005 was 1.18 cases per 100,000 inhabitants / year in Tarragona and 1.36 in Girona. Adjusted rates were 0.75 and 0.80 respectively. The 5-year relative survival (period 1994-2001) of GIST of low and high risk of aggressive behaviour ranged from 21.4% to 97%. The temporal trends of incidence analysis did not show a significant increase. The population-based mutational profile was similar to that described in other non-population-based studies, except in those with mutation of exon 18 of the gene PDGFR-alpha, more frequent in gastric and low risk GIST. Finally, patients with GIST had an increased risk of being diagnosed with a second neoplasm compared to the general population.*

<b><u>INDEX</u></b>	<b><u>pàg.</u></b>
<b>Capítol 1: JUSTIFICACIÓ</b>	<b>9</b>
<b>Capítol 2: INTRODUCCIÓ</b>	
<b>2.1: Evolució de la nomenclatura</b>	<b>11</b>
<b>2.2: Característiques histològiques i moleculars</b>	<b>14</b>
<b>2.3: Factors pronòstics i classificació de risc</b>	<b>17</b>
<b>2.4: Bases del diagnòstic i tractament</b>	<b>23</b>
<b>2.5: Primers estudis epidemiològics sobre incidència i supervivència</b>	<b>29</b>
<b>Capítol 3: HIPÒTESIS</b>	<b>32</b>
<b>Capítol 4: OBJECTIUS</b>	<b>33</b>
<b>Capítol 5: MATERIAL I MÈTODES</b>	
<b>5.1: Registre i classificació</b>	<b>35</b>
<b>5.2: Anàlisi immunohistoquímica i mutacional</b>	<b>38</b>
<b>5.3: Anàlisi estadística</b>	<b>39</b>
<b>Capítol 6: DESENVOLUPAMENT I RESULTATS</b>	
<b>6.1: Epidemiologia descriptiva i anàlisi de la incidència i supervivència dels GIST</b>	<b>42</b>
<b>6.2: Anàlisi de la tendència de la incidència i supervivència dels GIST</b>	<b>47</b>
<b>6.3: Anàlisi de la distribució del perfil molecular dels GIST</b>	



<i><b>  i la seva correlació amb els factors pronòstics i la   supervivència</b></i>	<b>52</b>
<i><b>  6.4: Anàlisi del risc de segones neoplàsies en pacients   diagnosticats de GIST</b></i>	<b>57</b>
<b>Capítol 7: DISCUSSIÓ</b>	<b>59</b>
<b>Capítol 8: CONCLUSIONS</b>	<b>66</b>
<b>ÍNDIX DE TAULES I FIGURES</b>	<b>67</b>
<b>ÍNDIX D'ABREVIATURES</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>71</b>
<b>RELACIÓ D'ARTICLES I ALTRES PUBLICACIONS</b>	<b>87</b>
<i><b>Publicacions amb factor d'impacte i constituents de tesi     doctoral</b></i>	
<i><b>Altres publicacions i activitats relacionades</b></i>	
<i><b>Beques concedides per a la realització dels estudis</b></i>	
<b>COL·LABORADORS</b>	<b>92</b>
<b>AGRAÏMENTS</b>	<b>94</b>
<b>ANNEX: PUBLICACIONS</b>	<b>96</b>

## **CAPÍTOL 1: JUSTIFICACIÓ**

Interpreto tot el que m'ha dut fins la presentació d'aquesta tesi doctoral més com un camí que com una fita. Camí que s'ha anat fent ample a mida que caminava i que es va iniciar en petits i estrets senderis.

Aquest camí s'inicià al Servei d'Oncologia de l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, on vaig anar a raure per a la meva formació MIR i vaig trobar tot l'equip de professionals que em va formar com a metge especialista i, per tant, va fonamentar tota la visió professional que avui dia tinc. Complementàriament a aquesta formació oncològica, vaig tenir la sort de tenir-ne també en epidemiologia del càncer, treballant en els anys 1999 i 2000 en el Registre del Càncer de Tarragona, aleshores gestionat des de la Lliga Contra el Càncer de les Comarques de Tarragona i Terres de l'Ebre. En aquesta època vaig adquirir la base de la sistemàtica que fa que coneguem en base poblacional les estadístiques del càncer. Es pot dir que aquesta ha estat, a més de la participació en la investigació clínica de fàrmacs, la meva àrea d'investigació, la que he anat conreant en les meus anys de professional.

Aquesta línia de recerca s'ha continuat amb la col·laboració quasi constant amb el Registre de Càncer de Girona des del moment que vaig traslladar a aquesta ciutat el meu exercici com a oncòleg mèdic, a l'Institut Català d'Oncologia.

Els Registres de Tarragona i Girona són la base del coneixement epidemiològic del Càncer de Catalunya i cabdals per a veure l'evolució poblacional de l'impacte d'aquest tipus de malalties.

A l'any 2001 la millora en el coneixement d'un tipus de neoplàsia fins aleshores poc estudiada, va fer variar molts conceptes en oncologia: el concepte de la mutació per explicar la patogènia tumoral, el concepte del tractament diana sobre aquest error de base genètica, a més donat via oral, i el concepte de la mesura diferent de la resposta tumoral. El medicament

revolucionari fou, fins i tot, portada de la revista americana *Time*. La patologia era el Tumoral Estromal Gastrointestinal o GIST.

No fou massa més tard que em vaig adonar de que no s'havia mai analitzat l'epidemiologia d'aquest "nou" tumor i va ser el punt de sortida que m'ha dut a mi i als professionals del Registre del Càncer de Girona i Tarragona a ser un dels primers equips en publicar-la i dels que més han aprofundit en aquest estudi.

I així, la meva línia d'investigació personal és centrada en l'epidemiologia, i la dels GIST ha estat la que m'ha ocupat en major part i m'ha dut a publicar els tres articles que formen aquesta tesi i a fer altres activitats que també recullo en aquest manuscrit, com ara un capítol d'una monografia especialitzada, una ponència en un congrés internacional i pòsters en congressos nacionals o internacionals en col·laboració amb el Registre del Càncer de Girona i el *Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)* sobre l'epidemiologia descriptiva o molecular dels GIST.

Per això, la meva formació clínica i epidemiològica i viure el moment històric del naixement de les teràpies diana en el càncer, de les quals les desenvolupades en GIST foren l'espurna que va encendre el foc, m'han dut a recórrer aquest camí. Potser l'he caminat de forma lenta, en tant he dut d'equipatge tota la meva activitat assistencial diària, però ha estat enriquidor, formatiu i penso útil al coneixement científic en aquesta àrea oncològica.

## **CAPÍTOL 2: INTRODUCCIÓ**

### **2.1: Evolució de la nomenclatura**

El tipus de tumor que avui anomenem Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) ha rebut diferents nomenclatures al llarg del temps [Dei Tois AP, 2003]. Fou a la dècada dels anys quaranta quan es definiren les neoplàsies mesenquimàtiques del tracte digestiu com derivades de cèl·lules de la musculatura llisa d'aquest i foren classificades com a "*Leiomiomes*", "*Leiomioblastomes*", terme definit per Arthur Purdy Stout [Stout AP, 1962], o "*Leiomiosarcomes*".

L'adveniment de la microscòpia electrònica va revelar que moltes d'aquestes entitats no posseïen característiques ultra-estructurals de múscul llis, pel que aquest fenotip histològic va quedar orfe de nom fins que en 1983 Mazur i Clark defineixen el terme "*Tumor Estroma*", que abastà a partir d'aleshores tant tumors amb un fenotip miogen com neural o mixt d'ambdós [Mazur MT et al, 1983]. Aquests autors, basant-se també en la positivitats immunohistoquímica a S-100, en varen postular el seu possible origen en el plexe nerviós mioentèric.

Poc després es va definir un subgrup d'aquests tumors que posseïen una diferenciació neuronal del sistema autònom i es van denominar inicialment "*Plexosarcoma*" [Herrera et al, 1984] i posteriorment "*Tumor Gastrointestinal de Nervi Autonòmic*" (*Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors, GANT*) [Walker P et al, 1986; Lauwers GY et al, 1993]. La constatació que prop de dos terços d'aquests tumors expressaven immunohistoquímicament CD34, va permetre pensar en un marcador identificatiu [Miettinen M et al, 1995], malgrat que la poca especificitat d'aquest va condicionar el seu ús en la pràctica diagnòstica regular.

A principis de la dècada dels anys 90 es va observar l'expressió de la proteïna KIT en cèl·lules mare hematopoètiques, melanòcits, mastòcits i en les cèl·lules intersticials de la musculatura del tracte gastrointestinal descrites per Santiago Ramón y Cajal el 1893 i que funcionen com el seu marcapassos. Aquesta proteïna es detectava en immunohistoquímica amb el marcador CD117. El 1998, el grup de Hirota va descriure que els GIST posseïen mutacions activades del proto-oncogen c-KIT i l'expressió de la proteïna KIT anómala com a mecanisme causal de la neoplàsia [Hirota S et al, 1998]. Com a conseqüència, es va proposar l'expressió de KIT com el seu més específic i sensible marcador fenotípic i es van definir els GIST com un grup de neoplàsies mesenquimàtiques de tub digestiu amb diferenciació morfològica de cèl·lules intersticials de Cajal que expressen KIT. Arran de la constatació d'aquestes característiques, també es va proposar el terme "*Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor*" (GIPACT), però GIST va prevaldre [Kindblom LG et al, 1998]. Es va observar també que els GANT tenien el mateix perfil fenotípic i, per tant, van ser considerats la mateixa entitat.

Així doncs, fins finals del segle XX, la nomenclatura, etiopatogènia i classificació pronòstiga dels actuals GIST havia estat subjecte de força controvèrsia [De Saint Auban N et al, 1998].

L'abril del 2001, atesos els avenços terapèutics en el tractament dels avui anomenats GIST i la disparitat de nomenclatures, es va celebrar un "workshop" en el marc del *National Institute of Health* (NIH) dels Estats Units (USA) per arribar a un consens sobre la metodologia diagnòstica i la classificació pronòstiga dels GIST. A la publicació final [Fletcher CDM et al, 2002], es va determinar que els GIST eren tumors on la mutació activadora del gen c-KIT tenia un paper fonamental en la patogènesi i per tant, l'anàlisi i identificació per immunohistoquímica de la proteïna anómala com a marcador era necessària per al diagnòstic.

Es va contemplar però que fins a un 5% de GIST podien no expressar aquesta proteïna, sovint degut a les limitacions de la mostra o tècniques

diagnòstiques, sent però considerats com a tals en base a uns inequívocs trets histològics. Altres marcadors característics de GIST i que podien ajudar en el diagnòstic eren el CD34 o l'actina de múscul llis (SMA). També es definiren tres tipus de fenotips histològics, els GIST "spindle cell" o fusocel·lular, els epiteloïdes i els mixtes.

Posteriorment la *European Society of Medical Oncology (ESMO)* va organitzar el març del 2004 una reunió d'experts on es varen ratificar els criteris diagnòstics i classificatoris, a més d'ésser consensuada la conducta terapèutica [Blay JY et al, 2005]. En aquesta reunió, s'apuntà ja un millor pronòstic per als GIST gàstrics i la possibilitat d'incloure els estudis mutacionals en el procés diagnòstic.

El terme Tumor Estromal Gastrointestinal no és recollit en la Classificació Internacional de Malalties per Oncologia (ICD-O), el sistema de codificació de les neoplàsies utilitzat en els Registres Poblacionals de Càncer, fins la seva tercera versió, publicada l'any 2000 [Fritz A et al, 2000]. Per això, aquestes neoplàsies havien estat registrades anteriorment amb nomenclatures tals com leiomioma, leiomioblastoma, leiomiosarcoma, sarcoma epiteloïde o simplement sarcoma no especificat ("not otherwise specified", abreujat NOS) que es contemplaven en les dues primeres edicions de ICD-O. Tot i que existia el terme sarcoma estromal (codi 8930/3), aquest s'utilitzava sols en sarcomes endometrials. A la ICD-O-3 es contemplen els termes "tumor de l'estroma gastrointestinal" benigne o no especificat (8936/0 i 8936/1) i "sarcoma de l'estroma gastrointestinal" (8936/3). Amb aquesta nomenclatura, els patòlegs havien de classificar segons trets morfològics el criteri de benignitat o malignitat, fet que van canviar posteriorment amb la classificació de risc amb quatre categories.

Els tumors diagnosticats pels patòlegs com benignes no han estat recollits en molts Registres de Càncer, versats només en patologia maligna. Encara avui és tema de debat registrar aquells GIST de baix o molt baix risc o descartar-los en tant puguin aproximar-se més a ser un tumor benigne que un

veritablement maligne. També es fa difícil decidir si són codificats amb el cinquè dígit de l'ICD-O-3, que defineix el comportament, amb /0 (benigne) o /1 (incert).

## 2.2: Característiques histològiques i moleculars

Els GIST es poden trobar en tot el tracte gastrointestinal però es localitzen sobretot a l'estómac (60-70%) i budell prim (20-30%) sent en altres localitzacions com esòfag, colon i recte i àrees relacionades amb el tracte digestiu com el mesenteri o l'omentum, menys freqüents (<5%) [Miettinen et al, 2001].

En el diagnòstic histològic dels GIST es diferencien tres variants : la fusocel·lular , que correspon al voltant del 70% del total, l'epiteloide, un 20-25% i la mixta, un 5-10%. Altres formes, atípiques i més anaplàstiques, són rares [Miettinen et al, 2002].

Els GIST amb diferenciació fusocel·lular estan formats per cèl·lules allargades, uniformes i disposades en fascicles paral·lels o ondulats. Són de citoplasma pàl·lid i eosinòfil, semblants a les musculars llises i la tendència fibril·lar els dona un aspecte sincicial. El nucli és oval amb cromatina laxa i nuclèol poc prominent i freqüentment amb vacuoles paranuclears. L'estroma és escàs, però poden haver-hi àrees hialines i focus mixoides. La vascularització capil·lar és fina i poden haver-hi fenòmens de transformació quística, especialment en GIST de major mida.

En els GIST amb diferenciació epiteloide les cèl·lules adopten una disposició més poligonal, el citoplasma és més acidòfil i els nuclis més rodons, cosa que recorda els tumors epitelials. No se n'ha descrit, però, un comportament més maligne o diferent a la variant fusocel·lular i fou aquest subgrup els que s'anomenaren inicialment leiomioblastoma [Miettinen et al, 2001]. En els GIST de tipus mixt trobem en el mateix tumors àrees epiteloides i

fusiformes, no havent-se observat, però, un comportament diferent als tipus purs.

En el diagnòstic histològic dels GIST és un criteri quasi imprescindible la positivitat en el marcador immunohistoquímic CD117, anticòs front a la proteïna KIT, característica d'aquests tumors i present en el 95% de casos. També ho és a les cèl·lules de Cajal i els seus precursors "stem cell". Aquesta tinció és generalment intensa, citoplasmàtica i membranosa tot i que en alguns tumors la tinció és en forma d'acumulacions perigolgianes i tenen la citoplasmàtica menys intensa.

Es contemplà a la reunió de consens del *NIH* del 2002 que un 5% dels GIST amb característiques morfològiques clares, puguin no expressar immunotinció per CD117 i, per tant, ser considerats KIT negatius. Això es podria explicar per problemes tècnics com ara biòpsies amb poc material on l'anticòs marcador es distribuís malament en el teixit, mala fixació del tumor en formol, excessiu calor en l'elaboració del bloc de parafina o emmagatzemament massa perllongat d'aquest. També són possibles els veritables negatius, degut per exemple a noves mutacions que bloquegin l'expressió de la proteïna o manca de mutació del gen c-KIT però amb una altra mutació, com del gen Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), que activi la cascada tirosinquinasa anòmala.

Altres marcadors immunohistoquímics que contribueixen al diagnòstic histològic dels GIST són la positivitat per a CD34, present en el 60-70% de casos, l'actina de múscul llis (SMA) en el 30-40%, la proteïna S-100 en el 5% i més rarament la desmina, en el 1-2% [*Fletcher CDM et al, 2002*]. També darrerament s'ha postulat útil la immunotinció d'una proteïna transmembrana comú en GIST, utilitzada sobretot en aquells amb baixa tinció per CD117 o KIT negatiu, anomenada DOG-1 ("Discovered on GIST-1") [*Liegl B et al, 2009*].

La característica dels GIST és la sobreexpressió de la proteïna KIT, codificada pel proto-oncogen c-KIT que es localitza en el braç llarg del cromosoma 4 (4q12), està constituït per 21 exons en una regió de 70 kilobases.



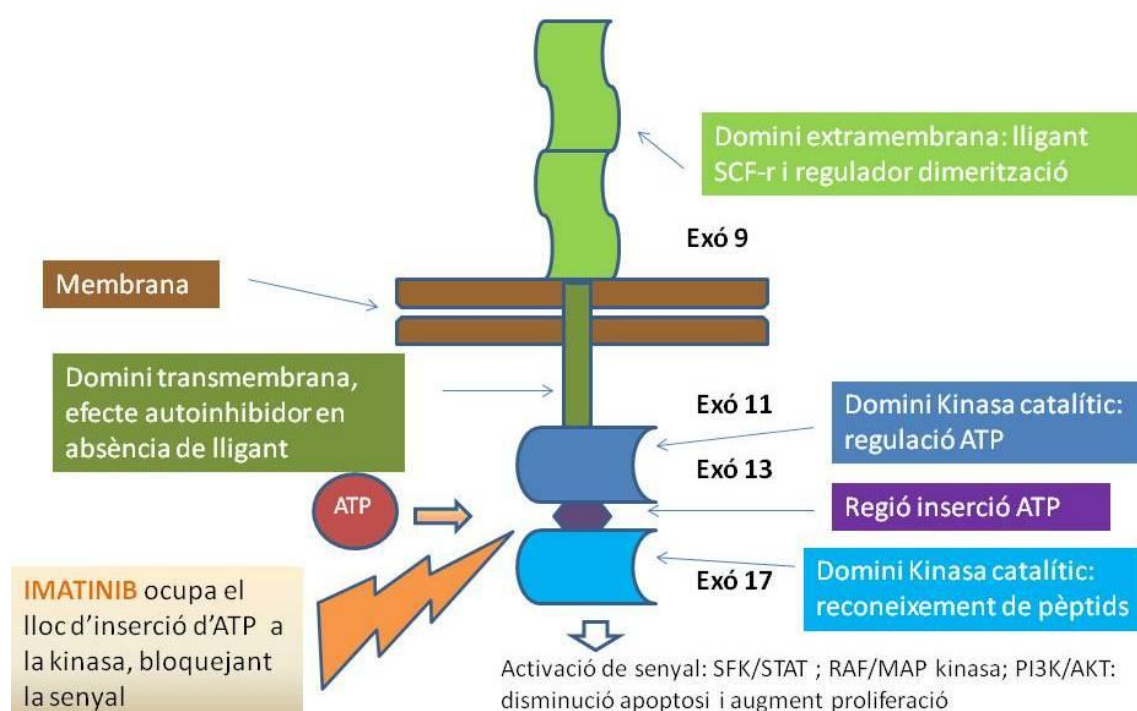
KIT és una proteïna transmembrana de 145 kD que serveix de receptor del “stem cell factor” (SCF-r) i té activitat tirosinquinasa. Està també relacionada amb altres receptors com PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$  i el receptor del factor estimulador de colònies de macròfags 1 (MCS1R). Aquests receptors tenen estructuralment un domini extracel·lular d'unió al lligant, un transmembrana i un intracitoplasmàtic on es troba l'activitat tirosinquinasa (figura 1). La unió extracel·lular del lligant al SCF-r duu a la dimerització de les molècules KIT i l'activació dels dominis tirosinquinasa intracitoplasmàtics. Aquestes fosforitzen residus de tirosina que fan d'unió de diferents proteïnes citoplasmàtiques que desencadenen una sèrie de vies traducció de senyals que intervenen en la proliferació, adhesió, diferenciació i apoptosi cel·lular [Corless CL et al, 2004].

En els GIST, mutacions en el gen c-KIT fan que la funció tirosinquinasa de la proteïna KIT estigui permanentment activada en absència de lligant activador extern [Hirota S et al, 1998]. Aquestes mutacions s'han descrit especialment en 4 exons, el 11,9,13 i 17. La freqüència de cada mutació pot variar segons les series consultades, sobretot si s'usen per a la seva determinació tècniques sobre teixit fresc criopreservat o sobre teixit parafinat. La mutació de l'exó 11 es la més freqüent, al voltant del 60-65% i són sobretot de tres tipus: les delecions, que solen afectar els codons entre el 550 i el 560, les mutacions puntuals, generalment afectant els codons 557,559,560 i 576 i les duplicacions de codons, menys freqüents. La mutació de l'exó 9 es troba entre el 13-15% i la més freqüent correspon a la inserció de nucleòtids que duen la duplicació dels aminoàcids Ala<sup>501</sup> i Tyr<sup>502</sup>. Aquesta mutació, en pacients que no tenen la de l'exó 11, és de predomini en GIST intestinals i s'ha vist que els pacients portadors són més resistents a l'ús d'imatinib [Corless CL et al, 2004]. Menys comuns són les mutacions de l'exó 13, entre el 2 i 4% i la de l'exó 17, inferior al 1% però que s'ha vist, com a mutació adquirida, associada a la resistència a imatinib, fàrmac usat en GIST com teràpia diana.

En un terç dels GIST que no expressen o ho fan dèbilment immunohistoquímica positiva per KIT, s'ha trobat la implicació d'un altre receptor tirosinquinasa, el PDGFR- $\alpha$  i s'han descrit mutacions activadores

en el gen que el codifica, generalment excloents a la mutació de KIT [Heinrich MC et al, 2003]. Aquestes mutacions s'han descrit en tres exons del gen PGDFR-alpha: el 18, present en el 6% del total de GIST i menys comuns la del 12 (1%) i la del 14 (0.2%) [Corless CL et al, 2004]. Finalment, en un 10-15% dels GIST no es detecta cap mutació ens els dos gens descrits, son els que anomenem GIST "wild-type" o fenotip salvatge.

**Figura 1: Estructura molecular de la proteïna KIT amb dominis funcionals, exons relacionats i mecanisme d'actuació de IMATINIB**



### 2.3: Factors pronòstics i classificació de risc

Prèviament a la introducció del tractament dels GIST amb imatinib, es distingien tres tipus de tumors: els clarament agressius, que constituïen la tercera part dels diagnòstics, amb capacitat d'invasió local i de metastatitzar, especialment a fetge i peritoneu (rarament, en menys del 6% de cassos, a pulmó, os o ganglis limfàtics); els tumors de comportament més incert i per últim, un subgrup quasi benignes [Miettinen M et al, 1999].

La mida tumoral, el número de mitosis i la localització, en favor dels gàstrics i duodenals respecte jejunal, ileals o de colon, esdevingueren factors pronòstics clars i independents en els primers estudis en GIST previs a l'ús de teràpies efectives [Emory TS et al, 1999] i posteriors [De Matteo RP et al, 2008]. Els GIST amb mitosis en número inferior a 5 en 50 camps de gran augment (CGA) tenien una supervivència global a 10 anys al voltant del 80% mentre que els que en tenien més de 10 no arribaven al 20% [Lin SC et al, 2003; Wong NA et al, 2003].

En estudis retrospectius, la mida tumoral i el número de mitosis, es varen definir desde bon principi relacionats amb la resectabilitat tumoral, incompleta en el 54% dels tumors de més de 10 centímetres [Lin SC et al, 2003], i aquesta amb la supervivència, que baixava al 50% als 5 anys en cirurgia amb tumor macroscòpic residual (R2) i es mantenia en quasi el 90% en cirurgia amb marges lliures (R0) [Gouveia AM et al, 2008].

En el "workshop" d'abril del 2001 del NIH de USA [Fletcher CDM et al, 2002], es va establir una classificació pronòstica basada en les dues característiques tumorals que fins aleshores s'havien vist més influïen en el devenir dels pacients: el diàmetre tumoral i el nombre de mitosis en 50 CGA. Així s'establiren 4 grups:

- el de molt baix risc de comportament agressiu, tumors de menys de 2 cm de diàmetre i menys de 5 mitosis per 50 CGA.
- els de baix risc, de 2 a 5 cm de diàmetre i menys de 5 mitosis per 50 CGA.
- els de risc intermedi, de menys de 5 cm i entre 5 i 10 mitosis per 50 CGA o de 5 a 10 cm però menys de 5 mitosis.
- els d'alt risc, tumors de més de 5 cm i més de 5 mitosis o més de 10 cm independentment del nombre de mitosis o més de 10 mitosis per 50 CGA amb qualsevol mida (taula 1).

Clínicament s'hi afegia un cinquè grup que és el dels tumors diagnosticats inicialment metastàtics, en els quals la determinació de la mida tumoral i mitosis

podia no ésser necessària o determinada donada la ja manifesta agressivitat i malignitat.

Una nova classificació es va plantejar al 2006, promoguda dels patòlegs del *Armed Force Institute of Pathology (AFIP)*, on es diferenciava la localització i s'establia un millor pronòstic per als GIST gàstrics [Miettinen M et al, 2006]. En aquesta, però, per poc número de casos, algunes condicions no permetien classificar els GIST (taula 2).

A la primera classificació dels GIST del *NIH* es va fer una subclassificació del grup d'alt risc (taula 1) i una estratificació per nivell posteriorment [Huang HY et al, 2007]. La localització, gàstrica o no-gàstrica i la ruptura tumoral en l'acte quirúrgic també foren incloses en la modificació de la classificació de *NIH* del 2008 [Joensuu H et al, 2008].

**Taula1: Classificació dels GIST en grups de risc de comportament agressiu de National Institutes of Health (NIH) de USA de 2002**

<i>Risc de comportament agressiu</i>	<i>Nivell</i>	<i>Mida</i>	<i>Número de mitosis per 50 CGA (camps de gran augment)</i>
<b>MOLT BAIX</b>	<b>Nivell I</b>	<b>&lt;2 cm</b>	<b>&lt;5</b>
<b>BAIX</b>	<b>Nivell I</b>	<b>2- 5 cm</b>	<b>&lt;5</b>
<b>INTERMIG</b>	<b>Nivell II</b>	<b>&lt; 5 cm</b>	<b>6-10</b>
<b>INTERMIG</b>	<b>Nivell II</b>	<b>5-10 cm</b>	<b>&lt; 5</b>
<b>ALT</b>	<b>Nivell III</b>	<b>&gt; 5 m</b>	<b>6-10</b>
<b>ALT</b>	<b>Nivell III</b>	<b>&gt;10 cm</b>	<b>&lt;5</b>
<b>ALT</b>	<b>Nivell III</b>	<b>&lt;5 cm</b>	<b>&gt;10</b>
<b>ALT</b>	<b>Nivell IV</b>	<b>&gt;5 cm</b>	<b>&gt;10</b>

NOTA: la columna blava correspon a la modificació per nivells de Huang et al. 2007

**Taula 2: Classificació del risc individual de progressió després del diagnòstic primari de GIST segons AFIP (United States Armed Forces Institute of Pathology)**

MIDA	MITOSIS	estòmac	duodè	ileum/jejú	colorrectal
<2	<5/50 CGA	Cap	Cap	Cap	Cap
>2 i <5	<5/50 CGA	Molt baix	Baix	Baix	Baix
>5 i <10	<5/50 CGA	Baix	Moderat	*	*
>10	<5/50 CGA	Moderat	Alt	Alt	Alt
<2	>5/50 CGA	*	*	*	
>2 i <5	>5/50 CGA	Moderat	Alt	Alt	Alt
>5 i <10	>5/50 CGA	Alt	Alt	Alt	Alt
>10	>5/50 CGA	Alt	Alt	Alt	

NOTA: les cel·les amb \* corresponen a situacions amb pocs casos per a poder fer una correcta determinació pronòstica segons autor. La atribució de risc final sovint es fa amb coherència amb altres localitzacions o classificacions però pot ser discutible. Els GIST de menys de 2 cm i menys de 5 mitosis per 50 Camps de Gran Augment (CGA) els autors no els atribueixen cap risc de recidiva.

**Taula 3: Comparativa de classificació dels GIST segons AFIP (United States Armed Forces Institute of Pathology) i National Institutes of Health (NIH)**

MIDA	MIT	Gàstric AFIP	Gàstric NIH	Duodè AFIP	Duodè NIH	Ileum-jejú AFIP	Ileum-jejú NIH	Colon-recte AFIP	Colon-recte NIH
<2	<5	Cap	<b>MB</b>	Cap	<b>MB</b>	Cap	<b>MB</b>	Cap	<b>MB</b>
>2 <5	<5	MB	<b>B</b>	B	<b>B</b>	B	<b>B</b>	B	<b>B</b>
>5<10	<5	B	<b>I</b>	*	<b>I</b>	M	<b>I</b>	*	<b>I</b>
>10	<5	M	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>
<2	>5	*	<b>I (n)</b>	*	<b>I (n)</b>	*	<b>I (n)</b>	A	<b>I (n)</b>
>2 <5	>5	M	<b>I (n)</b>	A	<b>I (n)</b>	A	<b>I (n)</b>	A	<b>I (n)</b>
>5<10	>5	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>
>10	>5	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>	A	<b>A</b>

MB: molt baix ; B: baix ; I: Intermedi (NIH) ; M: moderat (AFIP) ; A: Alt  
 (n): nota: més de 10 mitosis per 50 CGA ja es consideraria ALT RISC

Avui coexisteixen les dues classificacions, *NIH i AFIP*, constituint l'estadiatge més utilitzat en GIST [Goh BK et al, 2008]. En la taula 3 es recullen les diferències entre ambdues.

La classificació TNM de la *International Union Against Cancer (UICC)*, la més usada en Oncologia, no inclou l'estadiatge dels GIST fins la seva 7ena edició [Sobin LH et al, 2010]. En ella, la classificació es basa en la mida tumoral per la T i l'afectació nodal per N, poc freqüent en GIST. L'índex mitòtic sols es contempla en la gradació histològica, no sent incorporada en la pròpia classificació, pel que no ha estat comunament usada.

A partir de les classificacions existents i dels trets pronòstics més rellevants, s'han creat també nomogrames per establir els risc de recidiva dels GIST, informació cabdal per a l'anàlisi de la supervivència per estadi i prendre la decisió de fer o no tractament adjuvant [Gold JS et al, 2009]

Diferències pronòstiques entre morfologies cel·lulars, fusiformes, epiteloides o mixtes, malgrat haver estat publicades en algun estudi retrospectiu [Huang HY et al, 2007] no han pogut ser corroborades en estudis extensos, així com la necrosi tumoral [Gouveia AM et al, 2008].

L'índex de proliferació Ki-67 s'ha analitzat en un estudi poblacional fet a Suècia [Nilsson B et al, 2005] i proposat com pronòstic independent en GIST. En aquest estudi es va definir un índex obtingut amb el sumatori de coeficients aplicats a la mida tumoral i a l'índex proliferatiu màxim basat en Ki-67, amb menor supervivència estadísticament significativa en aquells pacients amb índex superior a 7 respecte els que el tenien inferior.

La pròpia negativitat de l'expressió immunohistoquímica de la mutació del c-KIT, els GIST KIT negatius que s'han descrit poden ser el 5%, ha estat postulada com a factor negatiu per a supervivència enfront els GIST KIT positius [Lee HC et al, 2008].

Altres estudis immunohistoquímics o determinats per tècniques de biologia molecular amb possible paper pronòstic en GIST localitzat són la pèrdua d'expressió de la proteïna p16INK4 [Schneider-Stock R et al, 2003], la positivitat de la tinció DOG1 [Sözutek D et al, 2014] o l'alta expressió de S-100 [Perez D et al, 2007].

L'estudi de les mutacions característiques dels GIST ha dut també a establir el seu paper tant com a factor pronòstic com predictiu de resposta al tractament amb imatinib. Així, les mutacions "missense" del exó 11 del gen c-KIT s'han descrit poden ser de millor pronòstic que les d'altres tipus en el mateix exó o les d'altres exons [Singer S et al, 2002] o les delecions dels codons 557-558 també del gen c-KIT, que indiquen pitjor supervivència [Martin J et al, 2005 ; Martin-Broto J et al, 2010]

El tipus de mutació s'ha correlacionat també amb la resposta el tractament amb imatinib mesilate (IM), indicació de primera línia en malaltia metastàtica i en adjuvència. Els pacients amb GIST disseminat i mutació de l'exó 11 del gen c-KIT tenen millor probabilitat de resposta a IM que els pacients amb mutació d'exó 9 o gen "wild-type" (WT) [Heinrich MC et al, 2008], amb percentatges del 71.7% en el primer subgrup de pacients respecte el 44.4% i 44.6% en els altres dos. La mutació D482V del exó 18 del gen PGDFR-alpha és característicament resistent al IM [Heinrich MC et al, 2003]. El perfil mutacional està relacionat tant amb la resistència inicial a IM com amb la secundària, després de l'ús d'aquest, fet en el que es descriuen també segones mutacions en altres exons del gen c-KIT com el 13,14 o 17 [Heinrich MC et al, 2003]. Així, també s'ha plantejat donar una dosi inicial de tractament amb IM diferent segons el tipus de mutació, amb objectiu d'obtenir major resposta amb 800 mg de IM en comptes de la més estàndard de 400mg [Debiec-Rychter M et al, 2006].

El coneixement dels principals factors pronòstics i la seva correlació amb la supervivència i la correcta classificació dels GIST ha estat motiu d'extensa investigació dels professionals dedicats al tractament d'aquesta patologia, de la que coneixem la seva història natural des de fa pocs anys, arran dels avenços

que han permès la seva correcta definició. Els estudis poblacionals o de grans series de pacients, tant en època anterior com posterior a l'ús del IM, han estat i seguiran sent cabdals en tot aquest coneixement.

## **2.4: Bases del diagnòstic i tractament**

El diagnòstic clínic més habitual dels pacients amb GIST és a partir d'una hemorràgia digestiva alta o dolor abdominal [Lin SC et al, 2003 ; Mucciarini C et al, 2007], però fins al 21% poden ser asimptomàtics, troballes en el diagnòstic d'altres patologies [Nilsson B et al, 2005].

La tomografia axial computeritzada (TAC) és la principal eina diagnòstica en els GIST, tot i que poden també ser útils l'ecografia i la ressonància nuclear magnètica (RNM), aquesta darrera especialment en tumors de localització pelviana i en la valoració de l'extensió mesentèrica [Benshimon D et al, 2009]. L'ecografia endoscòpica pot ser també utilitzada tant per avaluar els GIST esofàgics, gàstrics o rectals, donada la seva naturalesa submucosa i especialment en els de petita mida, com per a guiar una biòpsia dirigida [Lau S et al, 2004]. Una altra prova d'imatge altament útil en l'avaluació dels GIST, la tomografia d'emissió de positrons (PET) ha evolucionat paral·lelament al coneixement d'aquesta patologia tumoral. Aquests tumors poden característicament assolir resposta tumoral sense una clara disminució de diàmetre de les lesions diana, que es fa visible en la TAC com un procés de quistificació, pel que la PET en aquests casos avalua millor aquesta remissió tumoral en mesurar la resposta metabòlica associada a la morfològica.

L'edat mitjana al diagnòstic dels pacients amb GIST és al voltant dels 69 anys [Nilsson B et al, 2005 ; Mucciarini C et al, 2007]. S'han descrit però també GIST (<2%) en edat pediàtrica, de presentació generalment multinodular, gàstrics, de diferenciació epiteloide i en un 90% "wild-type" [Corless CL et al, 2004].



S'han reportat famílies portadores de mutacions heretables de KIT o PDGFR-alpha i també associacions sindròmiques com ara la Neurofibromatosi Múltiple tipus I, on es descriu hiperplàsia de les cèl·lules intersticials de Cajal i múltiples petits GIST intestinals o el síndrome de Carney, que inclou condrosarcomes pulmonars, paragangliomes i GIST sobretot gàstrics, de lent creixement i WT [Corless CL et al, 2008].

Els GIST són neoplàsies resistents a la quimioteràpia convencional, amb respostes inferiors al 10% a les antraciclins o la ifosfamida, el fàrmacs més actius en sarcomes [Blanke CD et al, 2001; De Pas T et al, 2003] o altres fàrmacs de desenvolupament més recent com la temozolamida [Trent JC et al, 2003] o la trabectedina [Blay JY et al, 2004]. La raó és la sobreexpressió de proteïnes de membrana relacionades amb la resistència a citostàtics [Plaat BEC et al, 2000].

La història natural d'aquest tipus de tumor canvià al febrer del 2002 amb l'aprovació per la *Food and Drug Administration* (FDA) dels USA i posterior comercialització del mesilat d'imatinib (STI571, Gleevec/Glivec, Novartis Pharma, Basel, Switzerland). L'imatinib (IM) és un bloquejant de la unió de la molècula d'adenosín trifosfat (ATP) a diferents quinases activades de forma permanent en diferents tipus de càncer, com la KIT i PDGFR-alpha, activades en GIST, o la ABL, activada en la leucèmia mieloide crònica i la ARG. Aquest bloqueig (figura 1) impedeix l'activació de diferents vies de senyals citoplasmàtiques que duen a l'augment de proliferació cel·lular o disminució de l'apoptosi [Tuveson DA et al, 2001]. La seva indicació és bàsicament en aquest tipus de tumors. El seu ús, malgrat és en neoplàsies de baixa incidència, incidí en els fonaments de la oncologia per la seva efectivitat i per tractar-se d'una de les primeres teràpies diana i, a més, d'administració oral.

La mesura de resposta dels GIST al tractament amb inhibidors de tirosinquinasa és diferents al tradicionalment emprat en altres tumors, en les que generalment es fa en funció de la variació dels diàmetres màxims de les lesions diana i segons els criteris RECIST ("Response Evaluation Criteria in Solid Tumors") [Therasse P et al, 2000]. En GIST, a més de la variació en

diàmetre, és criteri de resposta la disminució de densitat del tumor mesurada en unitats Hounsfield. Des de 2006 s'ha establert una nova metodologia per valorar la resposta tumoral en GIST anomenada criteris de Choi [Choi H et al, 2007], a l'hora que també en altres patologies tumorals s'ha definit criteris diferents per valorar l'eficàcia terapèutica de les noves teràpies diana [Krajewski KM et al, 2014]. L'establiment d'aquest criteris [Benjamin RS et al, 2007], s'ha també recolzat en l'ús del PET [Choi H et al, 2004]. No van ser, però, usats en els primers estudis clínics amb imatinib, pel que la resposta a aquest fàrmac si mesuram amb criteris Choi és major que la definida amb RECIST.

El tractament dels GIST localitzats és fonamentalment quirúrgic, sigui oberta o laparoscòpica [Novitsky YW et al, 2006], no sent necessària la limfadenectomia per la poca probabilitat de disseminació ganglionars que tenen aquests tumors [Blay JY et al, 2005] i intentant assolir sempre ressecció amb marges lliures o R0 [Pisters PW et al, 2010]. La ruptura tumoral, espontània o en el transcurs de la cirurgia, es considera disseminació tumoral dins la cavitat peritoneal, és factor de mal pronòstic i ha de fer plantejar, a més de considerar altres factors, el tractament adjuvant [Blay JY et al, 2005].

El tractament dels GIST amb imatinib en malaltia metastàtica s'inicià amb la publicació en una revista d'alt impacte mèdic, *New England Journal of Medicine*, del cas d'una pacient afectada de GIST, tractada amb èxit amb aquest fàrmac i avaluada amb PET [Joensuu H et al, 2001]. Posteriorment es va desenvolupar un assaig fase I on s'establiren les dosis actives [van Oosterom AT et al, 2001] i un fase II aleatoritzat on es comparava la dosi de 400 mg d'imatinib diari front 600 mg [Demetri GD et al, 2002]. Amb aquest darrer estudi l'imatinib aconseguí l'aprovació per a tractament en aquests tumors per les agències reguladores dels medicaments a Estats Units i Europa, la FDA i la *European Medicines Agency (EMA)*, a dosis de 400 mg oral una vegada al dia. En tant doblar la dosi a 800 mg diaris aconseguí un 2% de resposta i interval llarg a la progressió (81 dies) en els pacients refractaris a 400 mg, aquesta maniobra terapèutica es convertí en la segona línia estàndard en aquests pacients [Zalberg JR et al, 2005], en absència de altres fàrmacs en aquest posicionament terapèutic.

Els dos principals estudis aleatoritzats en GIST compararen tractament amb IM en dues dosis: 400 mg front 800 mg diaris. El primer fou sota la direcció de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* [Verweij J et al, 2004], el segon es desenvolupà a Estats Units, Anglaterra i Canadà [Blanke CD et al, 2008]. Posteriorment es realitzà una meta-anàlisi [MetaGIST 2010] on no es demostrà diferència en supervivència global entre les dues dosis de 400 i 800 mg amb mediana de supervivència en anys de 4.08 front 4.05. La supervivència lliure de progressió sí beneficià, però, a la dosi superior, amb 1.58 front 1.95 anys, cosa que ja s'observava en l'estudi europeu i que generà el debat de començar o no a tractar amb aquesta dosi els GIST més quimioresistents, com els que tenen mutació de l'exó 9, subgrup en el qual s'observà també diferència d'eficàcia entre ambdues dosis.

El tractament amb IM en el pacient afecte de GIST disseminat i en resposta a aquest, es manté mentre hi hagi bona tolerància i fins la progressió tumoral, ja que en la discontinuació d'aquest s'han descrit ràpid creixement neoplàsic en la majoria de malalts [Blay JY et al, 2007].

Alguns pacients amb GIST disseminat són resistents inicialment a IM. Es defineix aquesta resistència com la no resposta al tractament després de 3 mesos d'iniciar aquest i s'ha reportat en el 12% de casos [Van Glabbeke M et al, 2005]. Altres pacients adquireixen resistència després de força mesos de usar IM. Mecanismes de resistència postulats [Debiec-Rychter M et al, 2005] són possibles activacions de receptors tirosinquinasa encara no descoberts, ampliació genòmica de c-KIT i per tant sobreexpressió de la proteïna, resistència funcional intrínseca d'algun tipus de mutació com la D482V de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha i en el capítol de les adquirides destaca l'adquisició de segones mutacions en el gen c-KIT, com la de l'exó 17, que confereixen aquesta resistència a IM [Antonescu CR et al, 2005 ; Wardelmann E et al, 2006]. La mutació del gen BRAF s'ha reportat també recentment com mecanisme de resistència [Miranda C et al, 2012]. Factors pronòstics clínics de la resistència inicial al tractament amb IM és la presència de metàstasis pulmonars, nivells baixos d'hemoglobina o alts de granulòcits al diagnòstic de la recidiva [Van Glabbeke M et al, 2005].

Poc sensibles a la quimioteràpia convencional amb respostes inferiors al 5% [De Matteo RP et al, 2002], la millor opció per a pacients afectes de GIST disseminat refractaris a IM a 800 mg és el sunitinib, amb ús aprovat per FDA i EMEA. Aquest fàrmac, també inhibidor de tirosinquinasa, té un ample espectre de proteïnes diana com KIT, PDGFR-alpha i també altres com el factor de creixement vascular endotelial (“vascular endothelial cell growth factor receptor” VEGFR) o el receptor RET. Comparat amb placebo, aconsegueix en pacients refractaris a IM, 7 mesos front 1.5 mesos de mediana de temps a la progressió [Demetri GD et al, 2006].

Altres fàrmacs útils en segones o terceres línees de tractament en GIST disseminat i en desenvolupament són el nilotinib [Montemurro M et al, 2009] i més actual i eficaç, el regorafenib [Demetri GD et al, 2013], sent però notables les estratègies per aconseguir nous fàrmacs o models de tractament en aquesta paradigmàtica neoplàsia.

Davant la notable efectivitat de l'imatinib en pacients metastàtics, la cirurgia de rescat del tumor residual s'ha plantejat. En absència d'estudis aleatoritzats que responguin quin paper té aquest abordatge, diversos estudis retrospectius de cohorts han suggerit que la cirurgia en malaltia metastàtica en pacients sensibles a IM ha de ser considerada donat el seu possible benefici en supervivència global [Raut CP et al, 2006; Gronchi A et al, 2007; Rubió-Casadevall J et al, 2015]. Els pacients que són refractaris a imatinib, la cirurgia de rescat ha mostrat poc benefici.

Els resultats del mesilat d'imatinib en malaltia avançada ha fet que es desenvolupessin diferents estudis clínics per avaluar el seu benefici en tractament adjuvant.

El primer estudi fou ACOSOG Z9001 [DeMatteo RP et al, 2009], desenvolupat a USA i Canadà i en el que s'aleatoritzaren 713 pacients amb GIST c-KIT positiu i de mes de 3 centímetres de diàmetre tumoral, independentment del número de mitosis, amb resecció completa prèvia, a rebre IM 400 mg diari durant un any o placebo. L'estudi s'aturà precoçment donat que una anàlisi interina va demostrar disminució del risc de recaiguda en la branca

de tractament i es va permetre el creuament a IM en els pacients que havien rebut placebo. Amb mitjana de seguiment de 19.7 mesos (rang 0-56.4 mesos), la supervivència lliure de recurrència (SLR) a un any fou del 98% en el grup de IM i del 83% en el de placebo, amb una "hazard ratio" significativa de 0.35. A la primera publicació de 2009, no hi havia diferències en supervivència global entre ambdós branques, ja que s'havia permès el creuament a la recurrència. L'anàlisi de subgrups segons la mida tumoral, estratificats en tumors de menys de 6 cm, entre 6 i 10 cm i més de 10 cm, demostra benefici en SLR en tots els subgrups, però més clara en els de major mida. A més, en ambdós braços fou factor de risc per recurrència la mida, el nombre de mitosis i la localització intestinal front la gàstrica [Corless CL et al, 2014].

El segon gran estudi publicat en adjuvència fou el SSGXVIII/AIO [Joensuu H et al, 2012] on ja s'incloueren sols pacients amb GIST intervingut de més mal pronòstic, on sols el 10% en cada branca corresponia a pacients de risc baix o intermedi segons la classificació de NIH i on es tingué en compte en la randomització la possible ruptura tumoral en l'acte quirúrgic o la cirurgia amb marge afecte (R1). S'aleatoritzaren els pacients a rebre un o tres anys de imatinib 400 mg oral diari. La SLR es perllongà significativament en el grup d'adjuvència amb "hazard ratio" de 0.46 i a cinc anys fou del 65.6% en el grup de tres anys front 47.9% en el de un any de tractament. També s'obtingué benefici significatiu en supervivència global a favor de la branca de tractament perllongat, sent aquesta del 92% front el 81.7% als cinc anys.

S'esperen també els resultat definitius del tercer gran estudi en adjuvència fet per la EORTC [Gronchi A et al, 2009], en el que participà el *Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)*. Amb tot, imatinib té indicació d'adjuvència en GIST resectat i a manca de definir a quins grups de risc s'utilitza i la durada d'aquest, la pauta terapèutica més usada és la de 400 mg diaris durant tres anys i en els pacients d'alt risc segons classificació NIH o AFIP. Es planteja també, excloure del tractament adjuvant les mutacions més resistents a IM, com la D482V de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha.

Els estudis epidemiològics enfocats a definir la supervivència poblacional dels diferents grups de risc de GIST han de ser capitals a l'hora de definir en quins d'aquests subgrups s'indica l'adjuvència.

## 2.5: Primers estudis epidemiològics sobre incidència i supervivència

El coneixements de la seva biologia molecular i el consens en el procés diagnòstic i nomenclatura, varen fer del GIST un tumor epidemiològicament “nou”, malgrat és evident que existia, amb altres noms, en el passat. Entre 2005 i 2010 es varen publicar els primers estudis poblacionals de l'epidemiologia moderna d'aquest tipus de neoplàsia.

El primer fou publicat al gener 2005 i recollia les dades de 12 Registres Poblacionals del *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* dels Estats Units entre 1992 i 2000 [Tran T et al, 2005]. Es realitzà l'anàlisi usant els tumors codificats amb les histologies que aleshores ja es sabia eren molt probablement GIST, però no es requerí la confirmació de la determinació immunohistoquímica del marcador CD117 ni es feu recerca d'aquells casos que, en ser considerats benignes, s'haguessin pogut deixar de registrar. Es trobaren 1458 casos per en una població equivalent al 14% dels Estats Units. La incidència fou de 0.68 casos/100.000 habitants-any, que podríem dir correspon a la dels GIST amb característiques de malignitat. Ja es reporta diferència d'incidència entre períodes i també entre diferents Registres Poblacionals inclosos. La supervivència observada i relativa fou del 38% i 45% respectivament, que és baixa i s'explica en tant no es van incloure els tumors de millor pronòstic.

El segon estudi es publicà al febrer 2005 i fou realitzat a l'oest de Suècia, a la província de Västra Götaland, de 1.3-1.6 milions d'habitants i en el període 1983-2000 [Nilsson B et al, 2005]. En aquest estudi ja es va fer una exhaustiva recerca de tots els casos i fou necessària la positivitat immunohistoquímica de CD117 per al diagnòstic. La incidència resultant fou de 1.45 casos / 100.000 habitants-any, sense diferències en el temps i amb un càlcul de prevalença de 129 pacients amb GIST per milió d'habitants. La supervivència mitjana dels GIST de baix risc fou major a 16 anys, mentre que la del grup de risc intermedi

fou de 14.2 anys, la del grup d'alt risc de 3.4 anys i 1.5 anys per als GIST diagnosticats metastàtics.

El tercer estudi, publicat també al 2005, fou el realitzat a Islàndia en el període 1990-2003, considerat poblacional i d'abast nacional en tant fou obtinguda la informació dels dos únics departaments d'anatomia patològica del país [Tryggvason G et al, 2005]. Es recolliren 57 casos de GIST tots amb immunohistoquímica CD117 positiva i que van correspondre a una incidència de 1.1 casos / 100.000 habitants-any, no variable per període estudiat.

El següent estudi de caire poblacional fou realitzat a Holanda mitjançant un registre en xarxa dels departaments d'Anatomia Patològica d'aquell país, el PALGA [Goettsch WG et al, 2005]. Foren utilitzats els casos de l'any 1995 i el període 1998-2003 i la incidència fou de 1.27 casos per 100.000 habitants-any. En l'article també s'analitza el descens d'aquelles nomenclatures histològiques antigues que haguessin pogut fins aleshores correspondre a actuals GIST, anomenades pels autors GIST-like. Aquest mateix concepte del descens de les histologies que anteriorment englobaven els GIST fou publicada amb dades del SEER [Perez EA et al, 2006]. En tant això, un estudi realitzat a Korea en departaments d'anatomia patològica però d'abast nacional, amb casos diagnosticats entre els anys 2003 i 2004, reporta un augment en el diagnòstic dels GIST [Cho MY et al, 2010].

També en la població de Noruega es realitzà una recerca de casos amb característiques de GIST en un període de 30 anys, des del 1974 fins el 2003 [Steigen SE et al, 2006]. Als tumors susceptibles de ser GIST i que havien rebut altres nomenclatures, els fou practicada la immunohistoquímica per assolir el diagnòstic correcte. El resultat fou variable segons les dècades analitzades, amb incidència de 0.58 casos/100.000 habitants-any entre 1974 i 1983, 0.99 casos entre 1984 i 1993 i 1.9 casos per al període 1994-2003 on probablement el procés d'identificació i diagnòstic de casos era ja prou acurat. La conclusió dels autors fou que s'observava una tendència creixent de la incidència.

La següent publicació d'epidemiologia de GIST fou la realitzada en el Registre de Càncer de Girona i que conforma el primer dels articles de la tesi, publicat al gener del 2007.

Al desembre 2007 es publicà l'estudi fet al Registre italià de Mòdena, amb 633993 habitants censats en 2001, en el període 1991-2004 i es recolliren 124 casos [Mucciarini C et al, 2007]. La incidència en taxa bruta fou de 1.42 casos /100.000 habitants-any i es reportà una supervivència relativa a 5 anys de 84.6% per a pacients intervinguts i 13.8% per aquells en que no s'havia pogut realitzar cirurgia. La supervivència lliure de malaltia a 5 anys en els grups de baix risc o intermedi fou del 94-100% i va caure fins el 40% en els grups de GIST d'alt risc.

En 2009 es publicà un estudi realitzat en la República Txeca i Eslovàquia mitjançant un registre "on-line" per web que s'inicià en 2006. S'analitzà el període 2000-2008, pel que part dels casos foren inclosos de forma retrospectiva [Brabec P et al, 2009]. La incidència reportada en taxa crua fou de 0.52 casos per 100.000 habitants-any, en el període 2001-2005, sensiblement baixa a anteriors publicades. Els autors, referint un major nombre de casos d'alt risc que en altres estudis, conclouen que pot haver estat sub-registrat el grup de GIST de baix risc i la patologia en general.

Finalment, en un estudi més centrat en la descriptiva del perfil mutacional realitzat a la regió de Rhône-Alpes, que amb 5.958.320 habitants censats constitueix el 10% de la població francesa, es diagnosticaren 131 casos de GIST en el període 2005-2006, amb una incidència en taxa crua de 1.12 casos/100.000 habitants-any [Cassier PA et al, 2010].



### **CAPÍTOL 3: HIPÒTESIS**

Les hipòtesis plantejades en els diferents articles són:

**Hipòtesi 1: Els Tumors Estromals Gastrointestinals (GIST) en els Registres Poblacionals de Càncer estan subregistrats degut a qüestions de classificació i nomenclatura.**

**Hipòtesi 2: Les taxes de incidència i supervivència no són precises.**

**Hipòtesi 3: L' aparent increment temporal de la incidència no és real sinó degut al canvi de mètode de registre.**

**Hipòtesi 4: En analitzar una cohort poblacional, la distribució de mutacions en tots els estadis de GIST pot ser diferent a les reportades en series de pacients metastàtics o no poblacionals.**

**Hipòtesi 5: Els pacients diagnosticats de GIST tenen un risc superior de presentar una segona neoplàsia que la població general.**

## **CAPÍTOL 4: OBJECTIUS**

Per a la resolució de les hipòtesis, es van realitzar tres estudis amb cinc diferents objectius. Aquests estudis es van dur a terme amb la col·laboració dels Registres Poblacionals de Càncer de Girona i Tarragona i amb els Serveis de Oncologia Mèdica i d'Anatomia Patològica dels hospitals de les Regions Sanitàries de Girona, Tarragona i Terres de l'Ebre, que cobreixen els esmentats Registres.

### **Objectius del primer estudi**

*(Article: "Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain. Eur J Cancer 2007; 43: 144-148)*

- Classificar i codificar de nou els tumors GIST en període 1994-2001 a Girona en base a les noves publicacions de consens**
- Amb les dades depurades, calcular la incidència i supervivència en base poblacional**

### **Objectius segon estudi**

*(Article: Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. Clin Trasl Oncol 2014; 16: 660-667)*

- Determinar la tendència temporal de la incidència i supervivència dels GIST a Girona i Tarragona en el període 1981-2005.**

## **Objectius tercer estudi**

*(Article: Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study. World J Surg Oncol 2015; 13: 47-56)*

**-Correlacionar, en base poblacional, la distribució de l'espectre de mutacions del gen c-KIT i PDGFR- $\alpha$  amb els factors pronòstics i la supervivència.**

**-Determinar el risc de patir una segona neoplàsia dels pacients diagnosticats de GIST.**

## **CAPÍTOL 5: MATERIAL I MÈTODES**

### **5.1: Registre i classificació**

Per al desenvolupament d'aquests estudis, s'han utilitzat les dades del Registre de Càncer de Tarragona (RCT) i del Registre de Càncer de Girona (RCG). El primer registra tots els casos de càncer de les poblacions de les Regions Sanitàries de Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre; el segon, els casos de la Regió Sanitària de Girona.

El RCT va iniciar la seva activitat el 1980. Segons dades censals, la població d'influència al 1981 era de 513.050 habitants, de 542.004 habitants al 1991 i 609.673 al 2001. El RCG comença a registrar totes les localitzacions tumorals al 1994 i la població que cobria segons cens 2001 era de 567.014 habitants ([www.idescat.cat](http://www.idescat.cat)). La població de les tres regions en 2001, any central dels períodes en que s'analitzen les cohorts, era de 1.176.687 habitants i corresponia al 18.6% de la població catalana. En el cens del 2011, la població de les tres regions sanitàries era de 751.279 habitants a Girona i 807.044 a Tarragona i Terres de l'Ebre, amb un total de 1.558.323 habitants, el 20.7% de la població de Catalunya.

Les fonts d'informació del RCT i RCG són els registres de casos de càncer dels hospitals de cada zona o els referents per a la població d'aquestes, la notificació en informes d'alta o altres activitats assistencials de tots els centres dels codis de la Classificació Internacional de Malalties (CIM), la codificació dels informes de diagnòstics histològics i citològics dels Serveis d'Anatomia Patològica i Hematologia de les tres àrees i els certificats de defunció. L' exhaustivitat d'ambdós Registres supera el 96%. La recollida de dades, registre i codificació de les neoplàsies es fa d'acord amb els criteris de la *International Agency for Research on Cancer (IARC)* [Jensen OM et al, 1991] i les recomanacions de la *European Network of Cancer Registries (ENCR)*.

Els tumors es codifiquen segons la seva localització i histologia. El sistema de codificació és el definit en la *International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O)*, que es va establir en 1976 i de la que es va fer una segona edició el 1990 [Percy C et al, 1990] i una tercera, d'ús actual, ICD-O-3,

a l'any 2000 [Fritz A et al, 2000]. Es basa en un codi per a la localització tumoral derivada de la novena versió de la *International Classification of Diseases (ICD-9)* i un codi de 5 dígits per a cada histologia segons terminologia de SNOMED (*Systematized Nomenclature of Medicine*) creat pel *College of American Pathologists* de 1977, on el cinquè dígit correspon al comportament tumoral: benignitat (/0), indeterminat (/1), "in situ" (/2) o maligne (/3). En RCT i RCG generalment sols els tumors malignes són registrats, pel que normalment es descarten els /0 o /1. Els tumors han estat codificats utilitzant la ICD-O primera edició els diagnosticats entre 1980 i 1992, utilitzant la ICD-O segona edició els diagnosticats entre 1993-1997 i la ICD-O tercera edició els diagnosticats de l'any 1998 en endavant.

Tant el RCT com el RCG participen en nombrosos projectes sobre epidemiologia del càncer d'àmbit internacional i publiquen regularment les dades d'incidència en la monografia de la IARC "*Cancer Incidence in Five Continents*" de la que actualment hi ha disponible l'accés electrònic fins al 10è volum (<http://ci5.iarc.fr>).

Per registrar correctament els GIST, calia primer classificar de nou tots aquells tumors que havien estat codificats amb nomenclatura antiga, amb aquelles histologies que actualment es consideren GIST i realitzar-ne la determinació immunohistoquímica confirmativa. Per això, en el primer estudi es van recerocar tots els tumors mesenquimàtics del tracte digestiu a la base de dades del Registre de Càncer de Girona, en aquest cas en el període comprès entre 1994 i 2006, posteriorment es va fer a Tarragona en el període 1998 a 2006.

En tant els GIST havien estat anteriorment anomenats amb diferents termes histològics [Miettinen et al, 2002], es van seleccionar tots els casos dels tumors mesenquimàtics registrats amb nomenclatura ICD-O segona edició [Percy C et al, 1990] revisant els següents codis morfològics (utilitzant el codi de quatre dígits que exclou el comportament): 8004 (tumor maligne, el tipus de cèl·lules fusiformes); 8800-8805 (sarcoma no especificat, NOS, i els subtipus); 8810 (fibrosarcoma), 8811 (fibromixosarcoma); 8830 (histiocitoma fibrós

maligne); 8840 (mixosarcoma); 8850-8858 (liposarcoma i subtipus); 8860 (angiomioliposarcoma); 8890-8891 (leiomiosarcoma i leiomioblastoma); 8894-8896 (Angiomiosarcoma, miosarcoma i mixoide leiomiosarcoma); 8901-8920 (rabdomyosarcoma i subtipus); 8935 (estroma tumoral); 8936 (tumor de l'estroma gastrointestinal); 8963 (sarcoma rabdoide); 8990 (mesenquimoma maligne) i 9041-9044 (sarcoma sinovial i subtipus).

Els codis de localització tumoral seleccionats van ser els del tracte gastrointestinal, corresponents als codis de la ICD-O tercera edició de C15 a C21 i C26 (tracte intestinal NOS). També es van incloure en l'anàlisi C48.1 i C48.2 (peritoneu), C49.4 (teixit connectiu de l'abdomen) i C76.2 (Abdomen NOS). Aquests casos van ser revisats per confirmar el lloc. Tots els casos de leiomiosarcoma codificada en retroperitoneu (C48.0) van ser revisats per descartar el lloc peritoneu. Es va confirmar que histologies no musculars, no pròpies de ser considerades possibles GIST, com el liposarcoma (majoritàriament retroperitoneals) o rabdomyosarcoma, del tracte gastrointestinal fossin correctament classificades i s'excloueren de l'anàlisi immunohistoquímic.

Atès que alguns GIST havien estat considerats com tumors benignes, de manera que podien no haver estat registrats en el RCT o el RCG, es va fer recerca activa en els Serveis d'Anatomia Patològica d'ambdues àrees geogràfiques i es revisà el diagnòstic, aplicant també tècniques d'immunohistoquímica, de tots els tumors sospitosos d'ésser GIST, benignes o malignes.

A mesura que la terminologia a usar ha estat més consensuada, s'han deixat d'utilitzar les nomenclatures més antigues i aquest tumor té ja un codi específic des de la publicació de la tercera edició de la ICD-O, a l'any 2000 [Fritz A et al, 2000].

Per fer l'estadiatge dels pacients amb GIST s'han usat els criteris de risc de comportament agressiu definits en el "workshop" de GIST del NIH d'abril de 2001 [Fletcher CDM et al, 2002], que es basa en la mida del tumor i el nombre de mitosis per 50 camps de gran augment (CGA) segons quatre grups: molt

baix risc (<2 cm i <5 mitosis/50 CGA), de baix risc (2-5 cm i <5 mitosis/50 CGA), risc intermedi (<5 cm i 6-10 mitosis/50 CGA o 5-10 cm i <5 mitosis/50 CGA) i alt risc (> 5 cm i > 5 mitosis/50 CGA o > 10 cm, independentment de l'activitat mitòtica o qualsevol grandària i > 10 mitosis/50 CGA). També s'ha usat, especialment en l'estudi del perfil mutacional i la supervivència, la classificació AFIP, que inclou també el lloc tumoral en la classificació pronòstica [Miettinen M et al, 2006]. Es mostren ambdues en les taules 1 i 2.

## 5.2: Anàlisi immunohistoquímica i molecular

L'anàlisi immunohistoquímica necessària per al diagnòstic de GIST fou realitzada als laboratoris de cada Servei d'Anatomia Patològica, tècnica avui estandarditzada. En els casos que va caldre tornar a avaluar es va fer la determinació en mostres incloses en parafina. Per avaluar la histologia del tumor i el nombre de mitosis, es va emprar la tinció d'hematoxilina i eosina estàndard. Les figures mitòtiques han estat comptades en 50 CGA (magnificació x 400). La tècnica més usada per a la immunohistoquímica ha estat el sistema EnVision™ (Dako) i la font principal d'anticossos per c-KIT (CD 117) fou policlonal (Dako).

L'estudi de les mutacions dels gens c-KIT, PDGFR-alpha i BRAF es realitzà en el Laboratori de Biologia Molecular del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Es va realitzar en mostres de teixit parafinat i es van cercar mutacions dels exons 9,11,13 i 17 del gen KIT i els exons 12 i 18 en el gen PDGFR-alpha. En els casos de tipus salvatge per a tots dos gens, es van buscar mutacions del gen BRAF. Els blocs tumorals parafinats van ser examinats per patòlegs experts per verificar la qualitat i el contingut del tumor i un sol bloc tumoral representant de cada pacient, amb almenys el 80% de cèl·lules neoplàsiques, es va seleccionar. L'ADN genòmic va ser extret utilitzant el kit QIAamp ADN de teixits (Qiagen, Hilden, Alemanya). L'anàlisi mutacional es va efectuar per reacció en cadena de la polimerasa (PCR) i anàlisi de seqüenciació posterior. Es va realitzar una anàlisi mutacional usant condicions reportades prèviament de PCR i

encebadors (taula 4) per als exons 9,11,13 i 17 del gen KIT [Corles CL et al, 2002; Lasota J et al, 2000], per als exons 12 i 18 del gen PDGFR [Yamamoto H et al, 2004; Debiec-Rychter M et al, 2004] i per exó 15 del gen BRAF [Hostein I et al, 2010]. Cada mostra es va sotmetre a electroforesi capil·lar en un analitzador genètic ABI PRISM 310 (Applied Biosystems).

**Taula 4: Secuències de DNA “primers” o encebadors per a la determinació mutacional dels exons del gen c-KIT**

Localització	Seqüència “primers”	Mida (en parells de bases)
<b>c-KIT exon 9</b>	F: 5'-TCCTAGAGTAAGCCAGGGCTT-3' R: 5'-TGGTAGACAGAGCCTAAACATCC-3'	<b>283</b>
<b>c-KIT exon 11</b>	F: 5'-CCAGAGTGCTCTAATGACTG-3' R: 5'-AGCCCCTGTTTCATACTGAC-3'	<b>215</b>
<b>c-KIT exon 13</b>	F: 5'-GCTTGACATCAGTTTGCCAG-3' R: 5'-AAAGGCAGCTTGGACACGGCTTTA-3'	<b>193</b>
<b>c-KIT exon 17</b>	F: 5'-GGTTTTCTTTTCTCCTCCAACC-3' R: 5'-GATTTACATTATGAAAGTCACAGG-3'	<b>203</b>
<b>PDGFRA exon 12</b>	F: 5'- CCAGTTACCTGTCCTGGTCAT -3' R: 5'- GGAGGTTACCCCATGGA ACT -3'	<b>183</b>
<b>PDGFRA exon 18</b>	F: 5'- TACAGATGGCTTGATCCTGAGT -3' R: 5'- AGTGAAGGAGGATGAGCCTG -3'	<b>212.</b>
<b>BRAF exon 15</b>	F: 5' AACTCTTCATAATGCTTGCTCTG 3' R: 5' GGCCAAAAA TTTAATCAGTGG A 3'	<b>200</b>

### 5.3: Anàlisi estadística

En tots les estudis, les dades d'incidència s'han donat en taxa bruta (expressada en nombre de casos per cada 100.000 habitants i per any) i en taxa ajustada a la població europea estàndard (ASIREu, European Age-



Standardized Incidence Rate) i mundial (ASIRw, World Age-Standardized Incidence Rate), que consisteixen en l'ajust matemàtic a una suposada població ideal europea i mundial. Aquestes taxes s'usen per a poder comparar les dades de diferents registres, ja que la distribució demogràfica per edats varia a cada país o regió.

La supervivència ha estat reportada mitjançant dos tipus d'aquesta: l'observada (OS) o bruta i la relativa (RS), que es defineix com la relació entre la supervivència observada i l'esperada en la mateixa població en absència de càncer. Aquesta s'aproxima més a una supervivència específica de malaltia i ajusta per altres causes de mort en cada franja d'edat [Esteve J et al, 1990]. La supervivència s'obté d'un seguiment actiu i es calcula a partir de la data de la biòpsia fins a mort o la darrera data de control. Anualment es fa una vinculació amb el Registre de Mortalitat de Catalunya per saber quins pacients han mort i en quina data.

Les taxes de supervivència relativa són calculades utilitzant el mètode de Hakulinen [Hakulinen T, 1982]. La supervivència esperada es calcula utilitzant les taules de mortalitat del Registre de Mortalitat de Catalunya.

Per a l'anàlisi comparativa de la supervivència observada o relativa per als diferents grups de risc dels GIST, es va utilitzar el mètode de Fleming-Harrington no paramètric [Fleming TH et al, 1984] ja que els riscos no eren proporcionals.

En l'estudi de tendències de la incidència de GIST, aquestes es van avaluar amb la variació percentual anual estimada (EAPC) de les taxes d'incidència estandarditzades. El model de regressió lineal "joinpoint" es va utilitzar per calcular EAPC amb interval de confiança (IC) del 95% [Kim HG et al, 2000].

Per esbrinar la relació entre els diferents tipus de mutació dels GIST i la localització tumoral o els grups de risc, es va utilitzar la prova de chi-quadrat.

En l'anàlisi de la relació de variables categòriques i la supervivència observada en el tercer dels articles que conformen la tesi, s'utilitzà la regressió de Cox en el model multivariant i el log-Rank test en el model univariant.

Per tal d'avaluar el risc de desenvolupar un segon càncer després d'un diagnòstic de GIST, es va realitzar una anàlisi retrospectiva de cohorts. Es van utilitzar les recomanacions IARC per a la definició de múltiples tumors primaris com a criteris per a la inclusió o exclusió dels tumors com un segon càncer primari [IARC Internal report 2004/02]. Per establir el risc s'usà la raó estandarditzada d'incidència (SIR) que es calcula com el quocient entre el nombre observat de segons càncers i el nombre que s'esperaria si els pacients de la cohort tinguessin les mateixes taxes d'incidència de càncer que la població general de referència. El nombre de casos observats inclouen tots els segons càncers diagnosticats en els pacients de les cohorts, amb exclusió dels càncers de pell no melanoma. Si el segon càncer va ser un càncer de pell no melanoma, un tercer tipus de càncer, en cas d'existir, va ser considerat com el "segon". Es van excloure els múltiples càncers diagnosticats abans de GIST. El nombre esperat de casos es calculà multiplicant els persona-any acumulats observats per les taxes d'incidència de càncer segons lloc tumoral, grup d'edat de cinc anys i per any calendari de la població general de Tarragona i Girona. Persona-any observats (PYO) en situació de risc es defineix com el període que va des del primer diagnòstic de càncer fins la primera data entre les següents: la data del segon diagnòstic de càncer, la data de defunció o la data de l'últim estat vital conegut. El supòsit que el nombre observat de càncers posteriors va seguir una distribució de Poisson es va utilitzar per calcular els intervals de confiança del 95%.

## **CAPÍTOL 6: DESENVOLUPAMENT I RESULTATS**

### **6.1: Epidemiologia descriptiva i anàlisi de la incidència i supervivència dels GIST**

Els resultats en l'epidemiologia descriptiva i l'anàlisi de la incidència i la supervivència dels Tumors Estromals Gastrointestinals en les nostres terres, foren inicialment reportats segons les dades de l'àrea de Girona del període 1994-2001 i publicats en l'article:

**Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain.** *J. Rubió, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miró, L. Vilardell, J. Gironès, X. Hernandez-Yagüe, A. Codina-Cazador, L. Bernadó, A. Izquierdo, R. Colomer.* Eur J Cancer 2007; 43: 144-148

Posteriorment també es publicaren les dades d'incidència i supervivència de l'àrea de Girona en un període més ample, de 1994 a 2005, en l'article:

**Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study.** *J. Rubió-Casadevall, J. L. Borràs, C. Carmona, A. Ameijide, G. Osca, L. Vilardell, A. Izquierdo, J. Galceran, R. Marcos-Gragera.* Clin Transl Oncol 2014; 16: 660-667

En el primer treball es van identificar en el Registre Poblacional de Càncer de Girona (RCG) tots els casos de neoplàsies que haguessin estat registrades amb diferents terminologies de tumors mesenquimàtics susceptibles de ser GIST, com es defineix en el capítol de *Material i Mètodes*, a més dels casos ja registrats com a GIST (codi ICD-O-3 número 8936), en el període 1994-2001.

Després de la identificació dels casos, es cercaren els blocs de parafina de les mostres histològiques d'aquests tumors en els Serveis d'Anatomia Patològica de la Regió Sanitària de Girona (*veure capítol de col·laboradors*), de la qual fa cobertura el RCG. A més, es va demanar que es facilitessin tots aquells casos amb histologies relacionades i que haguessin estat codificats com a benignes, amb 5è dígit de codificació SNOMED igual a 0 o 1, donat que aquests casos no són registrats pels Registres Poblacionals de Càncer i per tant un nombre important de GIST podien ser no identificats epidemiològicament.

Obtingudes les mostres, es va realitzar de forma centralitzada al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Josep Trueta de Girona, la reclassificació dels casos utilitzant les determinacions immunohistoquímiques i metodologia definides en el *National Institutes of Health GIST Workshop* d'abril del 2001 [*Fletcher CDM et al, 2002*]. Identificats els veritables GIST, es va analitzar l'epidemiologia descriptiva poblacional.

Es van identificar inicialment 61 casos de possibles GIST. D'aquest, es va obtenir mostra parafinada i conseqüentment es va realitzar la determinació immunohistoquímica (IHQ) en 54. Tres tumors dels quals sols es tenia mostra citològica, van ser considerats GIST per les seves característiques histològiques i van ser inclosos en la cohort final poblacional. Fet l'estudi immunohistoquímic, 43 casos varen ser considerats GIST i 11 altres tipus de tumors. El nombre final de GIST del període fou doncs de 46, dels quals 15, el 32.6%, no havien estat registrats en RCG per haver estat considerats benignes.

D'aquesta primera valoració en resultà que els GIST constituïren un percentatge alt, definit en aquest primer treball, basant-nos en les casos en que es va poder fer determinació de tinció CD117, en el 80.7% dels sarcomes musculars del tracte gastrointestinal. També fou evident que les nomenclatures utilitzades abans de la sistematització de la utilització de la tinció IHQ de CD117 o CD34 eren no adequades una vegada establerts els criteris diagnòstics de GIST. Sols 8 casos dels 46 del període analitzat havien estat registrats en RCG amb codi 8936 de ICD-O-3. En la taula 5 es recullen les

diferents terminologies en que havien estat registrats els tumors finalment diagnosticats com GIST.

**Taula 5: Termes histològics i codis ICD-O en que havien estat registrats els GIST prèviament al procés de nova classificació**

ICD-O	HISTOLOGIA	Nº
8004/3	Tumor maligne fusocel·lular	3
8800/0-8800/1	Tumor de teixit tou benigne	2
8800/3	Sarcoma NOS	3
8804/3	Sarcoma epiteloide	1
8890/0 - 8890/1	Leiomioma-leiomiosarcoma	11
8890/3	leiomiosarcoma	7
8891/0	Leiomioma epiteloide	5
8891/3	Leiomiosarcoma epiteloide	3
8935/0-8935/1*	Tumor estromal benigne	3
8936/0-8936/1*	Tumor estromal gastrointestinal benign o indeterminat	5
8936/3*	Tumor estromal gastrointestinal maligne	3
		<b>46</b>

*NOS: not otherwise specified ("sense major especificació")*

*Tots els termes són ICD-0-2 excepte els (\*) en ICD-0-3*

Centrant-nos en la epidemiologia descriptiva de la cohort, un 47.8% dels GIST foren diagnosticats en homes i un 52.2% en dones, amb una edat mediana diagnòstica de 63 anys. El 50% dels GIST foren gàstrics i el 43.5% localitzats a budell prim, el 4.3% a omentum i el 2.2% a colon.

La distribució per grups de risc de comportament agressiu fou del 37.0% dels GIST de la cohort classificats com alt risc, el 30.4% com risc intermedi, el 30.4% com baix risc i el 2.2% com molt baix risc.

La incidència per ambdós sexes a Girona en el període 1994-2001 en taxa bruta fou de 1.09 casos per 100.000 habitants/any i en taxes ajustades europea i mundial de 0.90 i 0.65 respectivament. En l'anàlisi del període 1994-2005 la incidència per ambdós sexes fou de 1.24 casos per 100000 habitants/any (ASIR eu 0.99; ASIRw 0.71). En la taula 6 es mostren les incidències segons sexe i períodes, observant que aquesta és major en les

anys més propers a l'actualitat, reflectint segurament un major diagnòstic per major coneixement de la patologia.

**Taula 6: Incidència del GIST a Girona segons períodes i sexe.**

període	HOMES				DONES				AMBDÓS SEXES			
	N	TB (CI95%)	ASIRw (CI95%)	ASIReu (CI95%)	N	TB (CI95%)	ASIRw (CI95%)	ASIReu (CI95%)	N	TB (CI95%)	ASIRw (CI95%)	ASIReu (CI95%)
2001-2005	21	1.42	0.83 (0.44-1.22)	1.19 (0.66-1.71)	18	1.22	0.70 (0.33-1.07)	0.95 (0.48-1.41)	39	1.32	0.75 (0.49-1.02)	1.04 (0.70-1.39)
1996-2000	14	1.07	0.68 (0.30-1.06)	0.95 (0.44-1.46)	17	1.27	0.77 (0.38-1.16)	1.03 (0.52-1.55)	31	1.17	0.72 (0.45-0.99)	0.97 (0.62-1.33)
1994-1995	6	1.18	0.68 (0.11-1.25)	1.02 (0.18-1.85)	6	1.15	0.60 (0.05-1.15)	0.92 (0.14-1.71)	12	1.17	0.63 (0.24-1.02)	0.96 (0.39-1.53)
1994-2005	41	1.24	0.74 (0.50-0.98)	1.06 (0.72-1.39)	41	1.23	0.71 (0.47-0.94)	0.97 (0.65-1.28)	82	1.24	0.71 (0.54-0.88)	0.99 (0.77-1.22)

TC: taxa bruta ; ASIReu : taxa ajustada europea; ASIRw: taxa ajustada mundial

En l'anàlisi de supervivència a 5 anys en l'estudi inicial de Girona 1994-2001 es va obtenir una supervivència observada (OS) i relativa (RS) del 80% i 94.9% en els grups de baix i molt baix risc, analitzats junts; del 93% i 100% en el grup de risc intermedi i del 20.3% i 21.4% respectivament en els GIST d'alt risc. Les supervivències dels grups de molt baix i baix risc i intermedi, poc reportades fins aleshores, varen ser considerades gairebé superposables a les de la població general.

En el segon dels estudis que formen la tesi, la supervivència a 5 anys dels pacients amb GIST fou de nou calculada per al període 1994-2005 a l'àrea de Girona. S'obtingué una OS de 75.0% i RS del 80.5% en GIST de molt baix i baix risc, OS de 81.0% i RS de 85.6% en risc intermedi i OS de 59.0% i RS de 64.6% en GIST d'alt risc. Es recull aquesta dada i la corresponent a un, tres i 10 anys en la taula 7 i es mostren les corbes de supervivència en la figura 2.

Completant aquesta anàlisi, amb les dades del període 1994-2005 a Girona, es va comparar la supervivència entre els diferents grups de risc segons la classificació de Fletcher [Fletcher CDM et al, 2002] que és el sistema d'estadiatge més utilitzat. Prenent com referència en la supervivència els

pacients amb GIST de risc intermedi de comportament maligne, no hi va haver diferència en el risc de mort amb els pacients amb GIST de baix i molt baix risc, amb “hazard ratio” (HR) de 1,16 (IC del 95%: 0,42-3,22), mentre que el risc de mort entre els pacients amb GIST d'alt risc o GIST diagnosticats amb malaltia metastàtica i el grup referent (risc intermedi) va ser estadísticament diferent, amb HR de 2,51 (IC del 95%: 1.02-6,17) i HR de 24,04 (IC 95%: 7,17 -80,52), respectivament. Això indica que els tres primers grups de risc (molt baix, baix i intermedi) representen un grup de pacients de bon pronòstic, mentre que els d'alt risc i òbviament el ja diagnosticats en fase metastàtica, són GIST de mal pronòstic.

**Taula 7: Supervivència observada (OS) i relativa (RS) a l'any i 3,5 i 10 anys dels pacients amb GIST a Girona en el període 1994-2005**

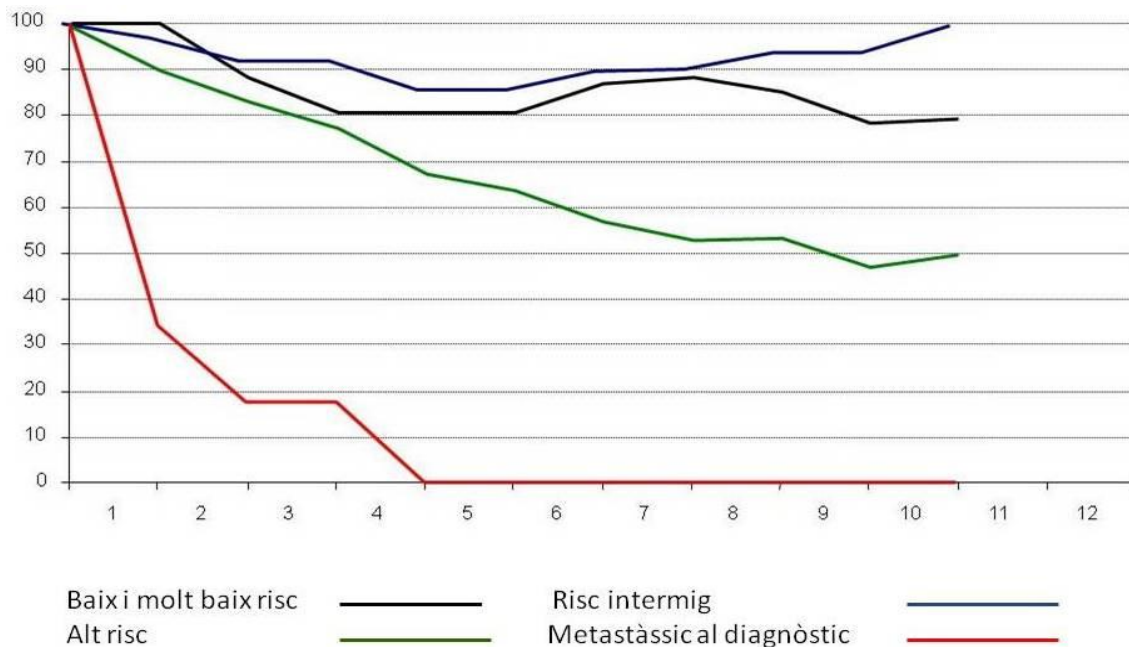
Grups de risc	1 any		3 anys		5 anys		10 anys	
	OS	RS	OS	RS	OS	RS	OS	RS
<b>Baix i molt baix</b>	95.8 (88.2-100)	99.8 (91.8-104.1)	75.0 (59.5-94.5)	80.5 (63.9-101.5)	75.0 (59.5-94.5)	80.5 (63.9-101.5)	63.8 (46.3-88.1)	79.4 (57.5-109.5)
<b>Intermig</b>	95.2 (86.6-100)	96.7 (87.9-101.6)	90.5 (78.8-100)	92.1 (80.2-101.8)	81.0 (65.8-99.6)	85.6 (69.5-105.3)	81.0 (65.8-99.6)	93.6 (76.1-115.2)
<b>Alt</b>	88.9 (77.8-100)	90.5 (79.2-101.8)	74.1 (59.3-92.6)	77.8 (62.2-97.3)	59.0 (43.0-80.9)	64.6 (47.1-88.6)	39.9 (23.8-66.7)	50.4 (30.1-84.3)
<b>M1</b>	33.3 (10.8-100.0)	34.2 (11.0-102.3)	16.7 (2.8-99.7)	17.6 (2.9-105.3)				

M1: pacients diagnosticats en estadi disseminat (metastàtic)

OS: supervivència observada (interval de confiança 95%)

RS: supervivència relativa (interval de confiança 95%)

**Figura 2: Supervivència Relativa dels pacients amb GIST per tipus de risc en ambdós sexes a Girona 1994-2005**



## 6.2: Anàlisi de la tendència de la incidència i supervivència dels GIST

L'anàlisi de les tendències de la incidència i supervivència dels GIST, elaborat en els Registres Poblacionals de Càncer de Tarragona (RCT) i Girona (RCG), ha estat també reportada en l'article:

**Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study.** *J. Rubió-Casadevall, J. L. Borràs, C. Carmona, A. Ameijide, G. Osca, L. Vilardell, A. Izquierdo, J. Galceran, R. Marcos-Gragera.* Clin Transl Oncol 2014; 16: 660-667.x



El propòsit d'aquest estudi era contrastar les afirmacions publicades sobre el increment en la incidència de GIST [*Steigen SE et al, 2006 ; Perez EA et al, 2006 ; Cho MY et al, 2010*] basant-nos en la idea que aquesta era deguda a un increment en registre d'aquests tipus de tumors degut a l'evolució en la metodologia diagnòstica i no un real augment de la incidència. A l'hora, es pretenia també analitzar l'evolució de la supervivència, fins aleshores no reportada, i quin efecte produïa en aquesta el demostrat increment diagnòstic.

Per això, es van analitzar les dades dels Registres Poblacionals del Càncer de Girona en el període 1994-2005 i del de Tarragona en el període 1981-2005. En el primer, tots els sarcomes de tracte gastrointestinal havien ja estat reclassificats com a GIST si acomplien els criteris immunohistoquímics diagnòstics, cosa que s'havia fet per a la elaboració del treball publicat en 2007 i que es continuà fent en els Serveis d'Anatomia Patològica en els anys en que s'ampliava el període ( del 2001 al 2005). En el RCT aquesta reclassificació no s'havia fet, però s'aplicaren evidentment els mateixos criteris diagnòstics a partir del moment en que foren consensuats internacionalment. En tant no feta aquesta reclassificació, l'anàlisi incloïa no sols els GIST sinó tots els sarcomes de tracte gastrointestinal, de localitzacions c15 a c21 a més de considerar aquells tumors de c26 (aparell digestiu NOS), c48.1 (peritoneu) i c49.4 (teixits tous abdominals), un cop revisats i extrets els que clarament no pertanyien a l'aparell digestiu.

Es va reportar la distribució de nomenclatures amb que els tumors havien estat registrats al llarg dels períodes, on evidentment no apareixia el terme GIST en els primers anys. En el quinquenni 2001-2005, el terme ja constituïa el 52.6% dels sarcomes del tracte gastrointestinal a Tarragona i el 80.5% a Girona, on s'havien reclassificat les neoplàsies.

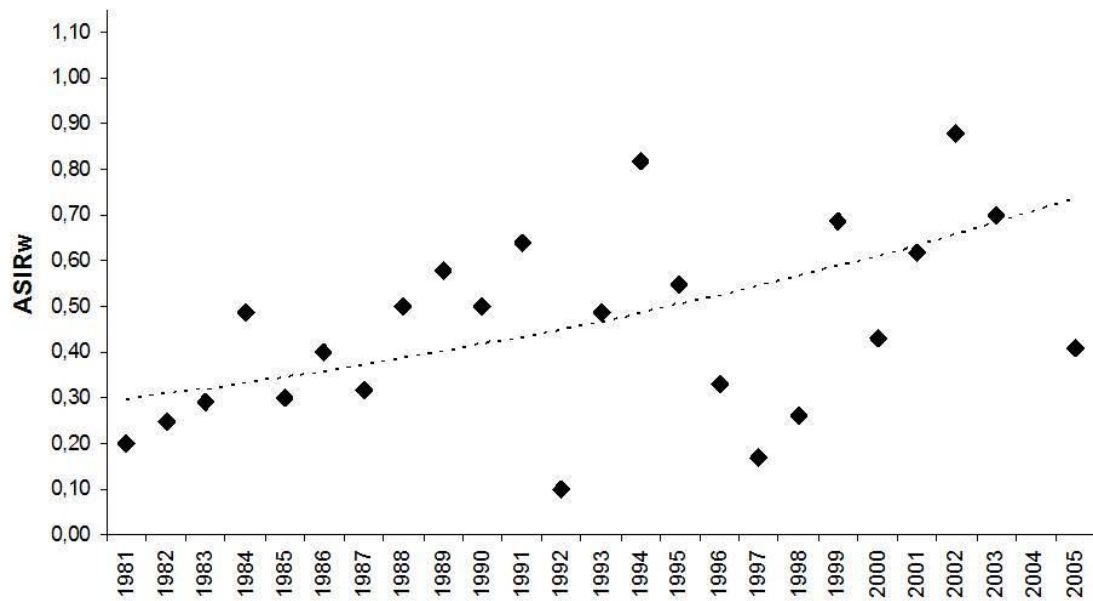
A Tarragona, la taxa bruta d'incidència va augmentar de 0,42 casos per 100 000 habitants/any per al període 1981-1985 a 1,18 per al període 2001-2005. A Girona, la taxa bruta d'incidència en aquest últim període de 2001-2005 va ser de 1,36.

Es va detectar una diferència en la incidència entre els dos registres de càncer per al període 1996-2000. Mentre que a Tarragona fou de 0,69 casos per 100 000 habitants-any, a Girona va ser gairebé el doble: 1,22. Encara que aquestes diferències no van ser estadísticament significatives, la diferència entre els registres podria explicar-se per l'esforç realitzat en l'àrea de Girona per detectar casos que, considerats benignes, no havien estat registrats inicialment.

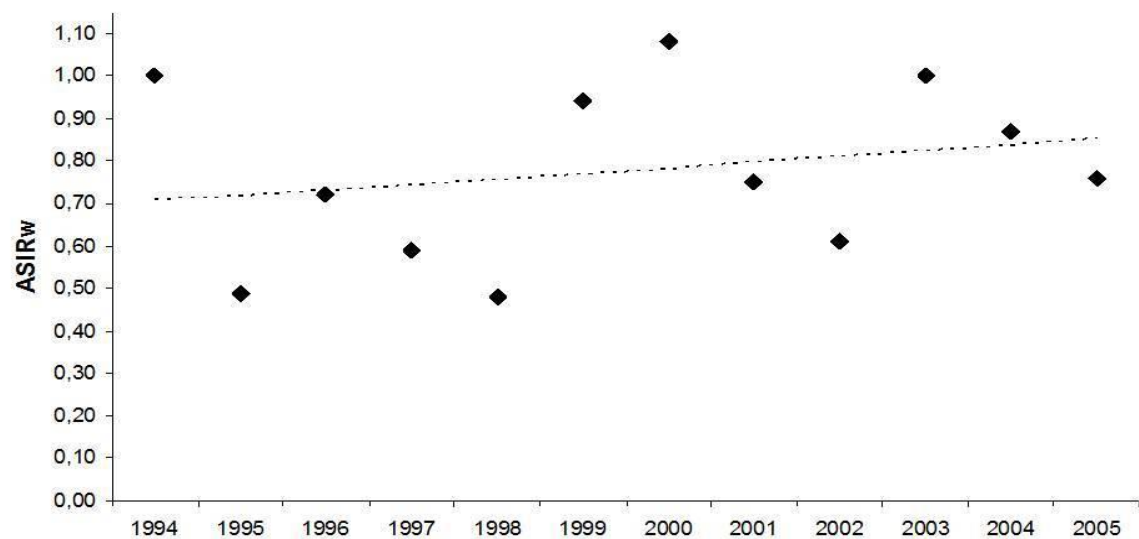
A Tarragona, una incidència significativament més alta es va trobar per al període 2001-2005 en comparació amb el període anterior de 5 anys. En aquesta zona, durant tot el període de temps (1981-2005) hi va haver augment significatiu de la incidència (figura 3), amb una EAPC de 3,87% a un interval de confiança del 95% (IC) entre el 0,9% i el 6,9%. Això s'explica per l'augment dels coneixements d'aquesta neoplàsia en els anys finals del període i es fa evident en contraposar la tendència a Girona (figura 4), on no fou estadísticament significativa en el període estudiat de 1994 a 2005 (EAPC: 1,72% amb un IC del 95% des -3,2% a 6,9%).

Es pot doncs afirmar que feta una exhaustiva recerca i correcte diagnòstic de pacients amb GIST, la incidència entre períodes es manté equiparable i que un aparent augment d'aquesta és explicat per efecte d'increment diagnòstic.

**Figura 3: Tendències en la incidència del sarcoma d'aparell digestiu a Tarragona 1981-2005. Taxes Estandaritzades mundials (ASIRw). Ambdós sexes**



**Figura 4: Tendències en la incidència del sarcoma d'aparell digestiu a Girona 1994-2005. Taxes Estandaritzades mundials (ASIRw). Ambdós sexes**



Fou analitzada també la supervivència per períodes i en cada registre, corresponent no solament als GIST sinó a tots els sarcomes del tracte gastrointestinal, en tant les dades més antigues corresponien a anys on no existien els criteris diagnòstics avui establerts.

La taula 8 mostra la supervivència observada i relativa per al tots els sarcomes del tracte gastrointestinals, per quinquennis i a cada una de les dues àrees. Malgrat el baix nombre de casos dona una ampla variabilitat en l'interval de confiança, no es consideren diferents les supervivències a l'any, tres, cinc o deu anys segons quinquennis a Tarragona. Això reflexa el registre en aquesta area dels GIST de més mal pronòstic, la supervivència dels quals és més o menys constant en el temps analitzat.

**Taula 8: Supervivència observada (OS) i relativa (RS) de totes sarcomes del tracte digestiu a Tarragona 1986-2005 i Girona 1996-2005, per ambdós sexes.**

	1 any			3 anys			5 anys			10 anys		
<b>TARRAGONA</b>												
Time period	N	OS (CI95%)	RS (CI95%)	N	OS (CI95%)	RS (CI95%)	N	OS (CI95%)	RS (CI95%)	N	OS (CI95%)	RS (CI95%)
2001-2005	26	75.8 (62.5-91.9)	76.5 (63.1-92.8)	20	57.6 (43.0-77.2)	60.1 (44.9-80.6)	9	44.2 (28.8-67.7)	47.7 (31.1-73.1)			
1996-2000	17	84.2 (69.3-100.0)	84.4 (69.5-100.3)	13	63.2 (44.8-89.0)	65.2 (46.3-91.9)	12	57.9 (39.5-85.0)	61.0 (41.5-89.4)	5	36.8 (20.4-66.4)	46.3 (25.7-83.5)
1991-1995	18	73.9 (58.0-94.2)	74.7 (58.6-95.2)	11	43.5 (27.3-69.3)	45.3 (28.4-72.2)	8	30.4 (16.4-56.5)	33.1 (17.8-61.4)	6	21.7 (10.0-47.2)	25.9 (11.9-56.2)
1986-1990	14	86.7 (71.1-100.0)	87.2 (71.5-100.7)	12	73.3 (54.0-99.5)	75.9 (56.0-103.0)	8	46.7 (27.2-80.2)	50.7 (29.5-87.0)	6	33.3 (16.3-68.2)	39.4 (19.3-80.6)
<b>GIRONA</b>												
2001-2005	36	89.7 (80.7-99.8)	91.8 (82.5-102.0)	29	71.8 (59.0-87.4)	76.2 (62.6-92.7)	26	66.7 (53.4-83.2)	72.8 (58.3-90.9)			
1996-2000	30	93.5 (85.3-100.0)	95.6 (87.2-102.2)	26	80.6 (67.9-95.8)	84.8 (71.4-100.8)	22	67.7 (53.1-86.4)	74.8 (58.7-95.4)	20	64.5 (49.7-83.8)	81.0 (62.4-105.1)

OS: Observed survival ; RS: relative survival ; CI: confidence interval

Comparant les dades d'ambdues àrees per al període 2001-2005, es fa palesa una menor supervivència, no significativa però, als 5 anys per als sarcomes del tracte intestinal de Tarragona (44.2% de supervivència observada i 47.7% de relativa) respecte als de Girona (60.7% de observada i 72.8% de relativa) degut a una major inclusió en la segona rea, per l'esforç diagnòstic fet en aquesta, de tumors de millor pronòstic, sobretot GIST de baix risc de comportament maligne o intermedi.

La conclusió final fou que l'augment en incidència era degut a una millora en el coneixement de la història natural i del diagnòstic dels GIST i les diferències en supervivència segons l'àrea eren també explicades per aquest fet.

### **6.3: Anàlisi de la distribució del perfil molecular dels GIST i la seva correlació amb els factors pronòstics i la supervivència**

L'anàlisi de la distribució de les diferents mutacions pròpies dels GIST en base poblacional i la seva relació amb la supervivència i altres característiques d'aquests tumors, ha estat reportada y més exhaustivament exposada en la publicació:

**Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study.** *J.Rubió-Casadevall, J.L. Borràs, M.C. Carmona-Garcia, A. Ameijide, A. Gonzalez-Vidal, J. Galceran, M.R. Ortiz, R. Bosch, F. Riu, D. Parada, E. Martí, J. Miró, J. J. Sirvent, R. Marcos-Gragera.* World J Surg Oncol 2015; 13:47-56.

En aquest estudi es pretenia correlacionar les diferents mutacions en el gen c-KIT i PDGFR-alpha que defineixen els GIST amb la supervivència i altres trets definitoris com la localització o la classificació en grups de risc. També es

va voler investigar la proporció de casos que presentaven mutació en el gen BRAF, que s'havia reportat del 13% en aquells GIST "wild-type" [Hostein *I et al*, 2010]. Es pretenia també respondre les hipòtesis sobre si el fet d'estudiar una cohort de GIST en base poblacional ens donaria un perfil de distribució de mutacions diferent al de les series reportades en estudis de pacients avançats, tant a nivell global o per cada grup de risc.

Per això es varen identificar els casos de GIST del RCG i del RCT del període 1996-2006. En tant alguns tumors, per haver pogut ésser considerats benignes i per tant perduts pels Registres, es va demanar als Serveis de Anatomia Patològica d'ambdues àrees que fessin de nou el diagnòstic de les mostres d'aquells casos sospitosos de ser GIST, realitzant les pertinents determinacions immunohistoquímiques. De cada cas es va demanar una mostra de teixit parafinat per a realitzar la determinació de les mutacions

De la recerca final es van obtenir 132 casos corresponents a pacients afectes de GIST dels quals es van obtenir mostra parafinada de 108, el 81.8% de la cohort. En aquest es va fer la determinació de mutacions en el gen c-KIT, exons 9,11,13 i 17, en el gen PDGFR-alpha, exons 12 i 18 i en el gen BRAF, exó 15, sols els casos "wild-type" per als altres dos gens.

El resultat fou la següent distribució del perfil mutacional: en el 53.7% dels casos s'identificà mutació de l'exó 11 del gen c-KIT i en el 7.4% de l'exó 9 del mateix gen. En el 12% s'identificà mutació en l'exó 18 del gen PDGFR-alpha i en el 1.9% en el exó 12 del mateix gen. El 25% de la mostra foren WT i no s'identificà cap mutació en els exons 13 o 17 del gen c-KIT o en l'exó 15 del gen BRAF.

La distribució d'aquestes mutacions segons la localització tumoral o el grup de risc és explicitada en les taules 9 i 10 respectivament.

**Taula 9: Distribució de mutacions dels gens c-KIT i PDGFR- $\alpha$  en GIST segons localització tumoral**

	C16 Estòmac		C17 Budell prim		C18 Colon		C20 Recte		C48.2 Peritoneu	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>c-KIT</i> exó 11	31	53.5	23	39.6	0		1	1.7	3	5.2
<i>c-KIT</i> exó 9	2	25	6	75	0		0		0	
<i>PDGFR-<math>\alpha</math></i> exó 12	1	50	0		0		0		1	50
<i>PDGFR-<math>\alpha</math></i> exó 18	13	100	0		0		0		0	
<i>Wild type</i>	15	55.5	11	40.7	1	3.8	0		0	

**Taula 10: Distribució de mutacions dels gens c-KIT i PDGFR- $\alpha$  en GIST segons grup de risc per classificació de Fletcher et al.**

	Risc baix o molt baix		Risc intermedi		Risc alt		disseminat	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>c-KIT</i> exó 11	9	15.5	13	22.4	33	56.9	3	5.2
<i>c-KIT</i> exó 9	2	25	4	50	2	25	0	
<i>PDGFR-<math>\alpha</math></i> exó 12	0		1	50	1	50	0	
<i>PDGFR-<math>\alpha</math></i> exó 18	8	61.5	4	30.8	1	7.7	0	
<i>Wild type</i>	14	51.9	7	25.9	5	18.5	1	3.7

Es va obtenir una relació estadísticament significativa entre les mutacions i els grups de risc de comportament agressiu, interpretada com probablement explicada pel un predomini de tumors d'alt risc amb mutació de l'exó 11 del gen c-KIT i de baix risc en la mutació de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha. També una correlació significativa entre mutació i localització, donada per que tots els tumors amb mutació d'exó 18 eren gàstrics. Aquest perfil dels casos amb mutació d'exó 18 en gen PDGFR-alpha en tumors de baix risc i gàstrics, varem considerar-la notablement rellevant, ja que si bé aquesta és la presentació poblacional, en tant al tractament, són generalment més resistent a la teràpia amb imatinib [Corless CL et al, 2005]. També això ens indicà que la distribució mutacional en base poblacional i amb la totalitat dels tumors incidents pot diferir de la reportada en series on s'han estudiat sols GIST metastàtics o pertanyents a institucions concretes i que algunes d'aquestes

mutacions puguin conferir una presentació clínica diferenciada, tret que cal corroborar amb series més extenses.

Degut a la mida de la cohort i baix nombre de casos de les mutacions poc freqüents, no va ser possible fer una correlació entre supervivència i tipus mutacional, però si reportarem la supervivència observada i relativa (RS) a 5 i 10 anys segons mutació. Independentment dels grups de risc, la RS a 5 anys fou del 66.3% per als GIST amb mutació d'exó 11 de gen c-KIT, del 87.5% per als casos amb mutació en exó 9 de gen c-KIT, 89.7% en els mutats en exó 18 de gen PDGFR-alpha i 83.6% en els "wild-type" (taula 11).

La mateixa correlació però segons grups de risc es va fer en els casos amb mutació d'exó 11 del gen c-KIT, obtenint una RS a 5 anys del 73.3% en els grups de baix o molt baix risc, 82.8% en els de risc intermedi i 62.2% en les d'alt risc (taula 12). També es determinaren supervivències en els casos amb mutació de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha, sent la RS als 5 anys de 89.5 i 100% per als grups de baix o molt baix risc i intermedi respectivament.

**Taula 11: Supervivència observada (OS) i relativa (RS) dels GIST segons la mutació dels gens c-KIT o PDGFR- $\alpha$**

Mutació	Temps	N a risc	OS (95% CI)	RS (95% CI)
c-KIT exon 11	5 anys	35	59.6 (48.2-73.8)	66.3 (53.6-82.1)
	10 anys	15	50.6 (38.5-66.5)	65.7 (50.0-82.1)
c-KIT exon 9	5 anys	8	87.5 (67.3-100.0)	87.5 (67.3-100.0)
	10 anys	4	60.0 (33.1-100.0)	65.3 (36.1-108.8)
PDGFR- $\alpha$ exon 18	5 anys	12	84.6 (67.1-100.0)	89.7 (71.1-106.0)
	10 anys	7	84.6 (67.1-100.0)	108.8 (86.3-128.6)
Wild type	5 anys	22	75.0 (60.6-92.9)	83.6 (67.5-103.5)
	10 anys	14	67.0 (51.3-87.4)	79.9 (61.3-104.3)

CI: interval de confiança



**Taula 12: Supervivència observada (OS) i relativa (RS) dels GIST amb mutació de l'exó 11 del gen c-KIT segons el grup de risc de la classificació de Fletcher et al.**

Grup de Fletcher	Temps	N a risc	OS (95% CI)	RS (95% CI)
Baix i molt baix	5 anys	7	66.7 (42.0-100.0)	73.3 (46.2-109.9)
	10 anys	4	66.7 (42.0-100.0)	84.3 (53.1-126.5)
Intermedi	5 anys	11	76.9 (57.1-100.0)	82.8 (61.5-107.7)
	10 anys	6	76.9 (57.1-100.0)	96.5 (71.7-125.5)
Alt	5 anys	19	56.2 (41.4-76.4)	62.2 (45.8-84.5)
	10 anys	7	40.0 (24.8-64.6)	49.2 (30.5-79.5)

Vàrem realitzar un anàlisi univariant i multivariant per a la supervivència observada amb les variables edat, sexe, tipus de mutació, grup de risc segons classificació de Fletcher o *AFIP* i localització. La taula 13 exposa els resultats, en els quals l'edat menor de 65 anys d'edat i els GIST de risc baix en comparació amb els tumors metastàtics van ser les dues variables que van aconseguir significació estadística. La comparació entre els tumors d'alt i baix risc arriba significació estadística si s'exclou en el model dels pacients amb una segona neoplàsia (HR = 4,53; IC del 95%: 1,60-12,8; p valor <0,001). Els resultats no van canviar quan es va utilitzar la classificació de *AFIP* en lloc de la classificació de Fletcher. En l'anàlisi univariant, l'edat i la classificació de risc van aconseguir significació estadística i el sexe, lloc i tipus de mutació no ho van fer.

En conclusió, l'anàlisi epidemiològica de la cohort mostrà una distribució de tipus de mutació en els gens c-KIT i PDGFR-alpha en pacients amb GIST similars als trobats en altres estudis poblacionals i la supervivència de la mutació més freqüent, la de l'exó 11 del gen c-KIT, similar a la dels GIST en global. Es va fer, però, una aportació fins aleshores poc reportada: el fet de trobar que els GIST amb mutació de l'exó 18 PDGFR-alpha són un subgrup menys agressius i tenen millor supervivència, encara que poden ser difícils de tractar amb teràpies sistèmiques en la recurrència.

**Taula 13: Anàlisi multivariant de factors de risc per supervivència observada**

<b>Variable</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edat (&gt;65 vs 0-64 anys)</b>	2.22 (1.11–4.41)	<b>0.02</b>
<b>Sexe (home vs dona)</b>	1.78 (0.96–3.26)	0.06
<b>Tipus de mutació</b>		
<b>KIT 09 vs KIT 11</b>	1.46 (0.44-4.79)	0.53
<b>PDGRF vs KIT 11</b>	1.07 (0.4-2.87)	0.90
<b>WT vs KIT 11</b>	1.21 (0.56-2.57)	0.63
<b>altres vs KIT 11</b>	0.83 (0.44-1.58 )	0.58
<b>Grups de risc de Fletcher</b>		
<b>Risc intermedi vs baix risc</b>	1.58 (0.65-3.88)	0.32
<b>Alt risc vs baix risc</b>	2.27 (0.96-5.37)	0.06
<b>Disseminat vs baix risc</b>	11.49 (2.9-45.54)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Localització</b>		
<b>C17 (intestí prim) vs C16 (gàstic)</b>	1.08 (0.57-2.05)	0.82
<b>altres vs C16</b>	<b>1.23 (0.33-4.58)</b>	<b>0.76</b>

#### **6.4: Anàlisi del risc de segones neoplàsies en pacients diagnosticats de GIST**

Es freqüent observar en la pràctica clínica que els pacients amb GIST es diagnostiquen d'un segon càncer. Les hipòtesis adduïdes per això poden ser la llarga supervivència dels tumors menys agressius o la presència de mutacions comuns en la gènesi de neoplàsies, fet encara no demostrat en GIST. També s'expliquen casos per una associació sindròmica [Miettinen M et al, 2006; Ponti G et al, 2010].

Usant la cohort de pacients dels Registres de Càncer de Girona i Tarragona de l'estudi de l'anàlisi mutacional, varem avaluar el risc de segones

neoplàsies de després de GIST de forma poblacional, publicant els resultats en l'article:

**Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study.** *J.Rubió-Casadevall, J.L. Borràs, M.C. Carmona-Garcia, A. Ameijide, A. Gonzalez-Vidal, J. Galceran, M.R. Ortiz, R. Bosch, F. Riu, D. Parada, E. Martí, J. Miró, J. J. Sirvent, R. Marcos-Gragera.* *World J Surg Oncol* 2015; 13:47-56.

Trenta pacients, 22,73% de la cohort total, tenien diagnòstic d'una altra neoplàsia. En 8 pacients, el diagnòstic tumoral era abans del GIST i es van descartar per a l'anàlisi de risc final.

Vint-i dos pacients van ser avaluables per a risc de patir un segon càncer. Onze neoplàsies van ser sincròniques (tres casos de càncer de còlon, dos càncer rectals, dos càncer de pulmó i un gàstric, de mama, de pròstata i d'endometri, respectivament). Onze casos van ser càncers metacrònics (dos casos de càncer de mama i de bufeta urinària i un pulmó, esòfag, pròstata, còlon, arbre biliar i pàncrees). Dels 22 pacients, 14 van morir a causa de càncer, però només dos d'ells a causa de GIST.

Els resultats foren que els homes amb GIST tenen incrementat el risc de patir un segon càncer respecte la població general amb SIR de 2,17 (IC del 95%: 1,15-3,71). En dones el risc és també significativament augmentat amb SIR de 3,08 (IC 95% 1,40-5,88). Per a ambdós sexes junts, la SIR va ser de 2,47 (IC 95% 1,54-3,374).

## **CAPÍTOL 7: DISCUSSIÓ**

En el primer estudi que forma la tesi vàrem poder esbrinar que un 32.6% de casos de GIST, segons la definició consensuada, havien estat perduts per a registre en el RCG. S'explicitaren també les diferents nomenclatures en que havia estat aquest tipus de tumor codificat fins l'actualitat, tant en morfologia com en comportament, cosa que també fou reportada en el segon estudi.

Comprovarem com la distribució de localitzacions o estadis era superposable a la d'altres anteriorment publicades, tant de tipus poblacional [Nilsson B et al, 2005 ; Tryggvason G et al, 2005] com en les primeres series institucionals extenses [Miettinen M et al, 2001]. En el primer estudi, el percentatge del total dels sarcomes de tracte gastrointestinal que corresponia als GIST fou del 80.7% i del 93.2% en el segon estudi de la tesi, indicant que és aquest tipus histològic el més freqüent dels sarcomes d'aquest aparell.

El càlcul de la incidència poblacional de GIST a Girona fou el cinquè publicat en la literatura mèdica i en taxes crua o ajustades equiparable al de Suècia [Nilsson B et al, 2005] , on la incidència fou de 1.4 casos per 100.000 habitants/any i al d'Islàndia [Tryggvason G et al, 2005] amb taxa crua de 1.1 casos. Anteriorment el programa *Surveillance, Epidemiologic and End Results (SEER)* dels Estats Units havia publicat una incidència de 0.6 casos per 100.000 habitants/any, però en aquest estudi [Tran T et al, 2005] no es considerava necessària la determinació immunohistoquímica de KIT per realitzar el diagnòstic i sols es valoraren els casos malignes, pel que més que un real càlcul de la incidència global d'aquest tipus de tumor fou una aproximació sols a la dels més agressius. Altres autors publicaren la incidència en països com Itàlia [Mucciarini C et al, 2007] , amb 1.42 casos per 100.000 habitants/any en el període 1991-2004 o Noruega [Steigen SE et al, 2006] amb 1.9 casos per 100.000 habitants/any en el període 1994-2003. Altres publicacions no poblacionals, com la basada en el registre "on-line" de pacients amb GIST txecs i eslovacs, han reportat incidències inferiors, estimada en aquest cas en 0.53 casos per 100.000 habitants/any [Brabec P et al, 2009],

donat que han estat probablement basades en cohorts de pacients de mal pronòstic i no amb l'espectre global dels GIST. La incidència que vàrem obtenir en l'anàlisi del període 2001-2005 a Girona, publicada en el segon article d'aquesta tesi, fou de 1.32 casos, en un període més actual i on el mètode diagnòstic de GIST era ja més clarament establert. Així, s'entén que l'evolució del coneixement situarà finalment la incidència dels GIST en aquests 1.3-1.4 casos per 100.000 habitants/any, la xifra més reiteradament reportada.

Les dades d'incidència, supervivència i altres trets morfològics i d'epidemiologia descriptiva de forma comparativa entre els diferents estudis de base poblacional es recullen en la taula 14.

En el progressiu coneixement de l'epidemiologia dels GIST es va suggerir un augment de la incidència d'aquest [Steigen SE et al, 2006; Cho MY et al, 2010] però també plantejant la idea que era l'increment del diagnòstic la causa d'aquesta tendència [Perez EA et al, 2006]. A més, a l'hora que augmentava la incidència de GIST, baixava la dels altres tumors amb la nomenclatura dels quals s'havien anomenat els GIST [Goettsch WG et al, 2005]. Els principals estudis poblacionals, de Suècia [Nilsson B et al, 2005], Islàndia [Tryggvason G et al, 2005] i Itàlia [Mucciarini C et al, 2007] no afirmaren aquest augment d'incidència.

En el segon estudi, on analitzàrem dades del RCT de 24 anys i del RCG de 12 anys i on s'havien reclassificat els GIST, quedà palès que l'augment de incidència és degut a una millor exhaustivitat diagnòstica i que aquest augment no és tant evident si es contempen sols els darrers anys del període, on era ja usual la nomenclatura.

L'anàlisi de supervivència dels GIST en les cohorts de Tarragona i Girona objectivà una alta supervivència per als grups de baix i molt baix risc i també l'intermedi, quasi equiparables a la de la població general i sense diferències entre ells, fet també reportat en series hospitalàries [Hassan I et al, 2008], altres estudis poblacionals [Nilsson B et al, 2005 ; Steigen SE et al, 2006; Mucciarini C et al, 2007] o d'ampla cobertura nacional [Cho MY et al, 2010]. Aquest fet és previsible en els tumors de millor pronòstic i que

anteriorment eren no registrats per ser considerats benignes, però ho és menys en els de risc intermedi. El fet que la cohort del RCT i RCG i d'altres de tipus poblacional incloguessin molts pacients diagnosticats en períodes on no s'usava IM, fa que aquestes supervivències dels grups de millor pronòstic siguin les que cal prendre com referència a l'hora de dissenyar estratègies terapèutiques. La bona supervivència, fa també plantejar si, en la pràctica clínica, han de ser inclosos en els estudis sobre l'ús d'IM de forma adjuvant, els GIST de risc intermedi de comportament maligne.

En l'estudi sobre el perfil mutacional dels GIST, tercer dels que formen la tesi, es reportà la nostra distribució de mutacions de dels exons 9,11,13 i 17 del gen c-KIT, 12 i 18 del gen PDGFR-alpha i de l'exó 15 del gen BRAF, aquesta darrera cercada sols en tumors "wild-type" per al altres dos gens. La distribució de mutacions, com es recull en la taula 15, va ser equiparable amb les anteriorment reportades en la literatura a Noruega [Steigen SE et al, 2007], Itàlia [Braconi C et al, 2008], Suïssa [Mazzola P et al, 2008], Eslovàquia [Minárik G et al, 2013] i França [Cassier PA et al, 2010], excepte pel major percentatge de casos "wild type", possiblement degut a tècniques de processament o conservació del teixit tumoral. En l'estudi eslovac s'analitza també la presència de l'exó 14 del gen PDGFR, identificat en les darrers anys.

Es va observar que la mutació de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha, relacionada amb una major resistència al tractament amb imatinib en estadis avançats [Corless CL et al, 2005], es presentava en tumors de millor pronòstic: gàstrics i predominantment de baix risc, cosa que havia estat publicada amb anterioritat [Braconi C et al, 2008]. El 92.3% dels tumors amb aquesta mutació es classificaren com risc molt baix, baix o intermedi. Aquests resultats s'aproximen a altres estudis on bé no es va trobar cap pacient amb aquesta mutació, com en un estudi poblacional suís fet en malaltia metastàtica [Rössle M et al. 2011], o bé es va trobar en percentatge molt baix [Heinrich MC et al, 2008; Emile JF et al, 2012]. Altres, però, l'han trobat amb més freqüència que en la cohort de RCG i RCT [Cassier PA et al, 2010].

**Taula 14: Característiques epidemiològiques dels GIST en estudis poblacionals**

	Tran et al. (SEER-USA)	Nilsson et al. (Västra Götaland, Suècia)	Tryggvason et al. (Finlàndia)	Steigen et al. (Noruega)	Rubió et al. (Girona, Catalunya)	Mucciari ni et al. (Módena, Itàlia)	Cassier et al. (Rhône Alpes, França)
<b>Període</b>	1992-2000	1983-2000	1990-2003	1974-2003	1994-2001	1991-2004	2005-2006
<b>Nº casos</b>	1458	288	57	102	46	124	131
<b>Edat mitja</b>	63 anys	69 anys		64.7 anys	63 anys		66 anys
<b>Distribució sexes</b>	46%D 44%H	50%D 50%H	42.1%D 57.9%H	39.4%D 60.8%H	52.2%D 47.8%H	53.2%D 46.7%H	57%D 43%H
<b>Lloc:</b>							
<b>Gàstric</b>	51%	59%	61.4%	59.8%	50%	62.9%	61%
<b>Budell prim</b>	36%	33.6%	29.8%	24.5%	43.5%	23.4%	27%
<b>Colorrectal</b>	12%	6.3%	3.5%	10.8%	2.2%	5.6%	5%
<b>Esòfag</b>	1%		3.5%	1.0%	0%	1.6%	1%
<b>Peritoneu</b>		1.1%	1.8%	3.9%	4.3%	6.5%	5%
<b>Grups risc</b>							
<b>NIH :</b>							
<b>Molt baix</b>		16.5%	22.8%		2.2%	15.3%	8.4%
<b>Baix</b>		33.5%	31.5%		30.4%	15.3%	23.7%
<b>Intermig</b>		19%	17.5%		30.4%	17.7%	31.3%
<b>Alt disseminat</b>		21% 10%	22.8%		37%	51.6%	21.4% 10.9%
<b>IHQ:</b>							
<b>CD117</b>			100%	97.1%		88.7%	95%
<b>CD34</b>			80%	85.8%			83%
<b>Desmina</b>			5.5%				
<b>SMA</b>			5.5%	40.2%			
<b>S-100</b>			0%	22.2%			
<b>Tipus cel·lular:</b>							
<b>"Spindle"</b>			84.2%	63.7%		66.9%	
<b>Epiteloide mixte</b>			8.8% 7.0%	26.5% 9.8%		15.3% 13.7%	
<b>Incidència :</b>							
<b>TB</b>	0.68	14.5	1.1	1.9*	1.09	1.42	1.12
<b>TAM</b>					0.65	0.66	
<b>Supervivència relativa 5-any</b>							
<b>Molt baix risc</b>						100%	
<b>Baix risc</b>					80.5%#	90.1%	
<b>Risc intermig</b>					85.6%	93.2%	
<b>Alt risc disseminat</b>					64.5%	61.5% 12.3%	

NIH: National Institutes of Health USA; TB: taxa bruta ; TAM: taxa ajustada mundial

\* 1994-2003 #1994-2005

No es van trobar en la cohort estudiada mutacions de l'exó 13 o 17 del gen c-KIT. En altres estudis poblacionals, la del 17 s'ha reportat inferior al 1% i la del 13 entre el 3.3 i el 3.7% [Steigen SE et al, 2007 ; Braconi C et al, 2008 ;

*Cassier PA et al, 2010*]. Tampoc trobarem mutacions del gen BRAF a diferència d'altres publicacions [*Hostein I et al, 2010*].

En l'avaluació de la relació entre el tipus de mutació i el lloc del tumor primari, és remarcable l'observació que tots els casos de mutació en exó 18 del gen PDGFR-alpha foren tumors gàstrics i el 75% dels casos amb mutació de l'exó 9 del gen c-KIT intestinals, fet que corrobora anteriors publicacions [*Antonescu CR et al, 2003*]. En tant la mutació de l'exó 11, mostrarà una distribució equiparable a la del total de GIST, fet també explicable en tant és la més freqüent.

La mida de la nostra sèrie no va permetre correlacionar les diferents mutacions segons estadis amb la supervivència, excepte per la mutació més freqüent, la de l'exó 11 del gen c-KIT. La RS i OS a 5 i 10 anys per aquest tipus de mutació fou lleument inferior, no significativament, a la de la població total de GIST, reflectint el predomini de GIST d'alt risc en aquest subgrup. Varem trobar, però, alta supervivència en els pacients amb mutació de l'exó 18, concordantment en haver estat diagnosticats en estadiatge i localització de millor pronòstic, fet important atesa la seva resistència al IM com abans s'ha esmentat, especialment en el tipus de mutació D842V [*Corless CL et al, 2005*]. Comparant amb les nostres dades, altres autors han trobat pitjor supervivència en els GIST amb mutació PDGFR-alpha [*Call J et al, 2012*]. Malgrat tot, no varem trobar significació del tipus de mutació en l'estudi multivariant per a supervivència observada, on sols el grup de risc i l'edat tingueren influència en aquesta.

Amb alguns dels casos de la cohort de Girona i Tarragona es va participar també en un estudi del GEIS utilitzant el Registre de casos "on-line" que aquest grup té. S'analitzaren 429 pacients amb GIST localitzat en els que s'hagués practicat cirurgia adequada, amb mida major a 2 cm, genotip conegut pels gens KIT i PDGFR-alpha, que no haguessin pres imatinib adjuvant i amb seguiment mínim de 3 anys. Es va fer una anàlisi multivariant per esbrinar si el tipus mutacional era factor pronòstic independent i s'obtingué que la delecció que involucra els codons 557 558 del gen c-KIT comporta un pitjor pronòstic significatiu en GIST de risc intermedi, postulant que en aquests casos la



possible indicació d'imatinib adjuvant, mentre que en les mutacions de PDGFR-alpha s'observà una tendència cap a un menor risc de recurrència, sense, però, significació estadística. Els resultats, presentats com a pòster en el congrés de la *European Society of Medical Oncology (ESMO)* de 2014 (veure a publicacions relacionades amb la tesi), estan actualment en fase d'elaboració de manuscrit per publicació.

També es va participar amb casos de Girona en un estudi encara en curs sobre les característiques pronòstiques dels GIST KIT negatius, dins el GEIS i que fou inicialment presentat com a pòster al congrés de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* del 2010 (veure a publicacions relacionades amb la tesi).

**Taula 15: Perfil mutacional dels GIST en estudis poblacionals**

	Rubió et al. (Girona- Tarragona, Catalunya)	Braconi et al. (Ancona, Itàlia)	Steigen et al. (Northern Norway)	Minárik et al. (Slovakia)	Cassier et al. (Rhône Alpes, França)
<b>N</b>	108	104	89	288	106
<b>c-KIT</b>					
<b>exó 11</b>	53.6%	67%	65.2%	62.9%	53%
<b>exó 9</b>	7.4%	11%	5.6%	8.3%	9%
<b>exó 13</b>	0	0	3.4%	1.4%	4%
<b>exó 17</b>	0	1%	1.1%	0	1%
<b>PDGFR</b>					
<b>exó 12</b>	1.9%	3%	2.2%	2.5%	2%
<b>exó 18</b>	12.1%	9%	7.9%	7.6%	14%
<b>Wild type</b>	25%	9%	14.6%	16.2%	17%

L'estudi poblacional de les mutacions, tot i que cal un alt nombre de casos per a prendre'n conclusions, és important per entendre les característiques dels GIST en la comunitat, més enllà de les series hospitalàries, les quals poden tenir el biaix de incloure pacients amb pitjor pronòstic i que podrien tenir característiques genètiques diferents als de menor risc. Una anàlisi poblacional pot atenuar aquest biaix.

En tant a l'anàlisi del risc de segones neoplàsies després de GIST, poques publicacions hi ha que l'analitzin amb metodologia poblacional. A la nostra va precedir sols la que recollia els resultats a Estats Units del *SEER* en què la taxa de segon càncer després de GIST va ser de 7.07% [*Phan K et al. 2014*]. La SIR va ser 2,03 (IC 0,34-2,05) en l'era pre-imatinib (1992-2001) i 1,27 (IC 0,96-1,66) en el període en que ja s'utilitzava imatinib (2002-2009), amb un augment del risc per adenocarcinoma de còlon i carcinoma de cèl·lules renals després de GIST en l'era de l'ús d'imatinib.

No va ser possible en la sèrie del RCT i RCG, dur a terme una anàlisi estadística del risc de desenvolupar un altre càncer després de GIST per dobles de neoplàsies, degut al petit nombre de casos. Trobarem, però, un major percentatge de segons tumors que l'estudi del *SEER*, reflectint potser un procediment de recerca de casos més exhaustiva. L'anàlisi d'aquest risc més acurat i l'estudi de l'existència de factors etiològics compartits entre GIST i una altra neoplàsia mereixen, doncs, major investigació.

## **CAPÍTOL 8: CONCLUSIONS**

Com a conseqüència dels estudis publicats i que configuren aquesta tesi doctoral, s'ha arribat a les següents conclusions:

**Conclusió 1:** El tipus tumoral que avui anomenem GIST no era recollit en les Registres Poblacionals amb total exhaustivitat abans del consens del 2001, atès que no es registraven casos de potencial maligne incert i s'havien utilitzat diferents nomenclatures en el diagnòstic.

**Conclusió 2 :** La incidència dels GIST en el període 2001-2005 és de 1.18 casos per cada 100.000 habitants-any a Tarragona i 1.36 a Girona. La taxa ajustada per edat a la població mundial és 0.75 i 0.80 respectivament.

**Conclusió 3 :** Amb dades de Girona, la supervivència relativa a 5 anys (període 1994-2001) dels GIST de molt baix o baix i risc intermedi de comportament agressiu és de 97% i 100%, xifra equiparable a la supervivència de la població general. La supervivència relativa als 5 anys dels GIST d'alt risc és de 21.4% en el mateix període.

**Conclusió 4:** Després de reclassificar els GIST a l'àrea de Girona en el període 1994-2005, s'ha observat que no hi ha un increment significatiu en la incidència.

**Conclusió 5 :** El perfil mutacional en la cohort poblacional estudiada és similar al descrit en series no poblacionals, excepte en el cas de la mutació de l'exó 18 del gen PDGFR-alpha, on es veu una major distribució d'aquesta en GIST gàstrics i de baix risc.

**Conclusió 6:** Els pacients amb GIST tenen risc augmentat de ser diagnosticats d'una segona neoplàsia respecte la població general.

## INDEX DE TAULES I FIGURES

### Taules

- Taula 1:* Classificació dels GIST en grups de risc de comportament agressiu de National Institutes of Health (NIH) de USA de 2002 pag: 19
- Taula 2:* Classificació del risc individual de progressió després del diagnòstic primari de GIST segons AFIP (United States Armed Forces Institute of Pathology) pag: 20
- Taula 3:* Comparativa de classificació dels GIST segons AFIP (United States Armed Forces Institute of Pathology) i National Institutes of Health (NIH) pag: 20
- Taula 4:* Secuències de DNA “primers” o encebadors per a la determinació mutacional dels exons del gen c-KIT pag: 39
- Taula 5:* Termes histològics i codis ICD-O en que havien estat registrats els GIST prèviament al procés de nova classificació pag: 44
- Taula 6:* Incidència del GIST a Girona segons períodes i sexe. pag: 45
- Taula 7:* Supervivència observada (OS) i relativa (RS) a l'any i 3,5 i 10 anys dels pacients amb GIST a Girona en el període 1994-2005 pag: 46
- Taula 8:* Supervivència observada (OS) i relativa (RS) de tots sarcomes del tracte digestiu a Tarragona 1986-2005 i Girona 1996-2005, per ambdós sexes pag: 51
- Taula 9:* Distribució de mutacions dels gens c-KIT i PDGFR- $\alpha$  en GIST segons localització tumoral pag: 54
- Taula 10:* Distribució de mutacions dels gens c-KIT i PDGFR- $\alpha$  en GIST segons grup de risc per classificació de Fletcher et al. pag: 54
- Taula 11:* Supervivència observada (OS) i relativa (RS) dels GIST segons la mutació dels gens c-KIT o PDGFR- $\alpha$  pag: 55
- Taula 12:* Supervivència observada (OS) i relativa (RS) dels GIST amb mutació de l'exó 11 del gen c-KIT segons el grup de risc de la classificació de Fletcher et al. pag: 56

*Taula 13:* Anàlisi multivariant de factors de risc per supervivència observada

pag: 57

*Taula 14:* Característiques epidemiològiques dels GIST en estudis poblacionals

pag: 62

*Taula 15:* Perfil mutacional dels GIST en estudis poblacionals pag: 64

### **Figures**

*Figura 1:* Estructura molecular de la proteïna KIT amb dominis funcionals, exons relacionats i mecanisme d'actuació de IMATINIB pag: 17

*Figura 2:* Supervivència Relativa dels pacients amb GIST per tipus de risc en ambdós sexes a Girona 1994-2005 pag: 47

*Figura 3:* Tendències en la incidència del sarcoma d'aparell digestiu a Tarragona 1981-2005. Taxes Estandarditzades Mundials (ASIRw). Ambdós sexes pag: 50

*Figura 4:* Tendències en la incidència del sarcoma d'aparell digestiu a Girona 1994-2005. Taxes Estandarditzades Mundials (ASIRw). Ambdós sexes pag: 50

## INDEX D'ABREVIATURES

**ADN:** acid desoxirribonucleic

**AFIP:** *Armed Force Institute of Pathology*

**ASIReu:** *European Adjusted standard incidence ratio*, Tasa d'incidència estandaritzada europea

**ASIRw :** *World Adjusted standard incidence ratio*, Tasa d'incidència estandaritzada mundial

**CGA:** camps de gran augment

**CIM:** Classificació Internacional de Malalties

**DOG-1:** *Discovered on GIST-1*

**EAPC:** variació percentual anual estimada

**EMEA:** *European Medicament Agency*, Agència Europea del Medicament

**EORTC:** *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, Organització Europea per a la Investigació i Tractament del Càncer

**ESMO:** *European Society of Medical Oncology*, Societat Europea d'Oncologia Mèdica

**FDA:** *Food and Drug Agency*

**GANT:** *Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors*, Tumor de Nervi Autonòmic Gastrointestinal

**GEIS:** Grupo Español de Investigación en Sarcomas

**GIPACT:** *Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor*, Tumor de Cèl·lules Marcapàs Gastrointestinals

**GIST:** *Gastrointestinal Stromal Tumor*, Tumors estromal gastrointestinal

**HR:** hazard ratio

**IARC:** *International Agency For Research in Cancer*, Agència Internacional per a la Recerca en Càncer

**ICD-O:** *International Classification for Diseases in Oncology*, Classificació Internacional de Malalties per Oncologia

**IHQ:** immunohistoquímica

**IM:** Imatinib mesylate

**NIH:** *National Institutes of Health*, Institut Nacional de la Salut d'Estats Units

**NOS:** *not otherwise specified*, sense altra especificació

**OS:** *observed survival*, supervivència observada

**PCR:** *polimerase chain reaction*, reacció de cadena de polimerases

**PDGFR:** *platelet derived growth factor receptor*, factor derivat del creixement de plaquetes

**PET:** *positron emission tomography*, tomògraf d'emissió de positrons

**RCG:** Registre del Càncer de Girona

**RCT:** Registre del Càncer de Tarragona

**RECIST:** *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

**RNM:** ressonància nuclear magnètica

**RS:** *relative survival*, supervivència relativa

**SEER:** *Surveillance, Epidemiologic and End Reesults*

**SIR :** *Standard Incidence Ratio (Raó estandarditzada d'incidència )*

**SMA:** smooth muscle actin, actina de múscul llis

**SNOMED:** *Systematized Nomenclatura of Medicine*

**UICC:** *Union Internationale Contre le Cancer*, Unió Internacional Contra el Cancer

**TAC.** Tomografia axial computeritzada

**WT:** *wild type*, fenotip salvatge

## BIBLIOGRAFIA

Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, Robson M, Maki R, Brennan MF, Ladanyi M, DeMatteo RP, Besmer P. 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: 3329–3337.

Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11(11): 4182–4190.

Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We Should Desist Using RECIST, at Least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25:1760-1764.

Benshimon D, Soyer P, Boudiaf M et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Radiol* 2009; 90: 469-480.

Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors. *Current Treat Options Oncol*. 2001; 6: 1-5.

Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase:S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26:626-632



Blay JY, Le Cesne A, Verweij J, et al. A phase II study of ET-743/trabectedin (“Yondelis”) for patients with advanced gastrointestinal tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40:1327-31.

Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP et al. Consensus Meeting for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.

Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective Multicentric Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1107-1113.

Brabec P, Sufliarsky J, Linke Z, Plank L, Mrhalova M, Pavlik T et al. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma* 2009; 56 (5) :459-464.

Braconi C, Bracci R, Bearzi, I, Bianchi F, Costagliola A, Catalani R et al. KIT and PDGFR $\alpha$  mutations in 104 patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study. *Ann Oncol* 2008; 19: 706-710.

Call J, Walentas CD, Eickhoff JS, Scherzer N. Survival of gastrointestinalstromal tumor patients in the imatinib era: life raft group observational Registry. *BMC Cancer* 2012; 12:90-111.

Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010; 103 (2): 165-170.

Cho MY, Sohn JE, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH et al. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 853-862.

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al: CT Evaluation of the Response of Gastrointestinal Stromal Tumors After Imatinib Mesylate Treatment: A Quantitative Analysis Correlated with FDG-PET Findings. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1619-1628.

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria *J Clin Oncol* 2007; 25:1753-1759.

Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160(5): 1567-1572.

Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825.

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: 5357-5364.

Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal tumors. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 557-586.

Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1563-1570.

Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, Wasag B, Verweij J, Brown M et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2004; 40 (5): 689-695.

Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005; 128: 270-279

Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006 ; 42(8):1093-1103

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-1338

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 273-275.

De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33(5):466–477

De Matteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112:608-15

De Pas T, Casali PG, Toma S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: should they be treated with the same systemic chemotherapy as other soft tissue sarcomas? *Oncology*. 2003;64:186-8.

De Saint Auban Somerhausen N, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumours: an update *Sarcoma* 1998; 2: 133- 141.

Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003 ; 442: 421-428

Emile JF, Brahimi S, Coindre JM et al. Frequencies of KIT and PDGFRA mutations in the MolecGIST prospective population-based study differ from those of advanced GISTs. *Medical Oncol* 2012; 29 (3): 1765-1772.

Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:82-87.

Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival. Elements for further discussion. *Stat in Med* 1990; 9: 529-538.

Fleming TH, Harrington DP. Nonparametric estimation of the survival distribution in censored data. *Communications in Statistics* 1984. 2012; 13: 2469-2486

Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33: 459-465.

Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan SL. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization edition; 2000.

Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:1247-1253

Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings R, Hogendoorn P. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2868-2872.

Goh BK, Chow PK, Yap WM et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15:2153-2163

Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, 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): 1045–1052.

Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinha AF et al. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg.* 2008 Aug 7.

Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-6.

Gronchi A, Judson I, Nishida T et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: Solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103-1106.

Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patients withdrawal. *Biometrics* 1982 ; 38: 933-942

Hassan I, You YN, Shyyan Ret al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:52-59.

Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299(5607): 708-710

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342-4349.

Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008 , 26:5360-5367

Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984; 29; 275-284.

Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile JF et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumours. *Am J Clin Pathol* 2010; 133 (1):141-148.

Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.

Huang HY, Li CF, Huang WW et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original highrisk group on the basis of outcome. *Surgery*. 2007;141:748-56.

International Rules for Multiple Primart Cancers (ICD-O Third Edition).  
International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries, European Network of Cancer Registries. Lyon, 2004.  
Internal report 2004/02. *Eur J Cancer Prev* 2005, 14(4) : 307-308

Jensen OM, Storm HH. Reporting of results. In: Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. Cancer registration: principles and methods. IARC Sci Publ 1991 (95): 108-25.

Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 2001; 344: 1052–1056.

Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Human Pathol 2008; 39: 1411-1419.

Joensuu H, Eriksson M, Sundby-Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012;307:1265–1272

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19: 335-5.

Kindblom LG, Remotti H, Aldenborg F, Meis-Kindblom J. Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT): Gastrointestinal Stromal Tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998; 152: 1259-1269.

Krajewski KM, Nishino M, Franchetti Y et al. Intraobserver and interobserver variability in computed tomography size and attenuation measurements in patients with renal cell carcinoma receiving antiangiogenic therapy: implications for alternative response criteria. Cancer 2014; 120(5): 711-721.

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): 1091-1095



Lau S, Tam KF, Kam CK et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST)  
Clin Radiol 2004; 59: 487-498.

Lauwers GY, Erlandson RA, Caspers ES, et al. Gastrointestinal autonomic  
nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural  
study of 12 cases. Am J Surg Pathol 1993 ; 17: 887-897.

Lee HE, Kim MA, Lee HS et al. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal  
stromal tumours and diagnostic utility of protein kinase C theta immunostaining.  
J Clin Pathol 2008; 61: 722-729

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: 437-446

Lin SC, Haung MJ, Zeng CY et al. Clinical manifestations and prognostic factors  
in patients with gastrointestinal stromal tumors World J Gastroenterol. 2003, 9:  
2809-2812.

Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A 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

Martin-Broto J, Gutierrez A, Garcia-del-Muro X et al. Prognostic time  
dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for  
relapse free survival in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research  
(GEIS) Study. Ann Oncol 2010; 21(7): 1552-1557.

Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. Am J  
Surg Pathol 1983 ; 7: 507-519.

- Mazzola P, Spitale A, Banfi S, Mazzucchelli L, Frattini M, Bordoni A.  
Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors  
(GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999–2005.  
Histol Histopathol. 2008; 23: 1379–1386
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors:  
recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999;30:1213-  
1220
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical,  
histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential  
diagnosis. Virchows Arch 2001;438:1–12.
- Miettinen M., Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of  
gastrointestinal stromal tumors (GIST): a review. Eur J Cancer 2002; 38 suppl:  
39-51.
- Miettinen M, Fetsch JF, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in  
patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathological and molecular genetic  
study of 45 cases. Am J Surg Pathol 2006, 30: 90-96.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis  
at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23(2): 70-83.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. gastrointestinal Stromal Tumors:  
value of CD34 antigen in their identification and separation from traec  
leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol 1995; 19: 207-216.
- Minárik G, Plank L, Lasabová Z, Szemes T, Burjanivová T, Szépe P et al.  
Spectrum mutations in gastrointestinal stromal tumor patients-a population  
based study from Slovakia. APMIS 2013; 121(6): 539-548.

Miranda C, Nucifora M, Molinari F et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1769-1776.

Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumors resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2293-2297.

Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7:230-237

Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and pronostication in the pre-imatinib mesylate era: A population based study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103 (4): 821-829.

Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243(6): 738-745

Percy C, Van Holten V, Muir CS. *International Classification of Diseases for Oncology*. 2nd ed. Geneva: World Health Organisation edition; 1990.

Perez D, Demartines N, Meier K et al. Protein S100 as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological risk factor analysis. *J Invest Surg*. 2007;20:181-6.

Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623-629.

Phan K, Martires K, Kurlander DE, Gaddipati K, Xavier M: The incidence of second primary malignancies after gastrointestinal stromal tumor before and after the introduction of imatinib mesylate. *Transl Cancer Res* 2014, 3(2):152-159.

Pisters PW, Patel SR. Gastrointestinal stromal tumors: current management. *J surg Oncol* 2010; 102(5): 530-538.

Plaat BEC, Holleman H, Molenaar M, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumours: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol*. 2000;18:3211-20.

Ponti G, Luppi G, Martorana D, Rossi G, Losi L, Bertolini F, Sartori, Pellacani G, Seidenari S, Boni E, Neri TM, Silini E, Tamburini E, Maiorana A, Conte PF: Gastrointestinal stromal tumor and other primary metachronous or synchronous neoplasms as a suspicion criterion for syndromic setting. *Oncol Rep* 2010, 23: 437-444.

Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24:2325-31

Rössle M, Hirschmann A, Diebold J. Mutational spectrum and therapy response of metastasized GIST in Central Switzerland-a population-based study. *Eur J Cancer* 2011; 47 (9): 1305-1311.

Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced Gastrointestinal Stromal Tumors sensitive to Imatinib: A retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol* 2015 (DOI 10.1245/s10434-014-4360-8).

Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J et al. High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*; 21(9): 1688-97

Singer S, Rubin BP, Lux ML et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. : *J Clin Oncol*. 2002; 20:3898-3905.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-4443-3241-4.UK.

Sözutek D, Yanik S, Akkoca AN, et al. Diagnostic and prognostic roles of DOG 1 and Ki-67 in GIST patients with localized/metastatic disease. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(7): 1914-1922

Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway. *APMIS* 2006; 114: 192-200.

Steigen SE, Eide TJ, Wasag B, Lasota J, Miettinen M. Mutations in gastrointestinal stromal tumors-a population-based study from Northern Norway. *APMIS* 2007; 115: 289-298.

Stout AP. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. *Cancer* 1962; 15: 400-409.

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216, 2000

Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1):162–8.

Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two arm phase II study of temozolamide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2003; 15:98:2693-9.

Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289-293.

Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: Biological and clinical implications. *Oncogene* 20:5054-5058, 2001.

Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al: Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5795-5804.

Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423.

Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et al: For the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group and the Australasian

Gastrointestinal Trials Group: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib—Randomized trial. *Lancet* 2004; 364:1127-1134.

Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor: ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110; 309-316.

Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(6):1743-9.

Wong NA, Young R, Malcomson RD et al. Prognostic indicators for GIST: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003; 43:118-126

Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, Nakamura N, Takahira T, Tamiya S et al. C-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumors of the soft tissue). *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 479-488.

Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al: For the EORTC Soft Tissue And Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastrointestinal Trials Group: Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751- 1757

## RELACIÓ D'ARTICLES I ALTRES PUBLICACIONS

### a) Publicacions amb factor d'impacte i constituents de tesi doctoral

#### Primer:

**Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain. J. Rubió, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miró, L. Vilardell, J. Gironès, X. Hernandez-Yagüe, A. Codina-Cazador, L. Bernadó, A. Izquierdo, R. Colomer. *Eur J Cancer* 2007; 43: 144-148**

Publicat "on-line" a *European Journal of Cancer* en 18 octubre 2006 i en edició impresa en gener 2007

Factor d'impacte *European Journal of Cancer* : **4.454** (any 2007);  
**4.819** (any 2014)

Estudi realitzat amb el suport d'una beca de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

#### Segon:

**Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study. J. Rubió-Casadevall, J. L. Borràs, C. Carmona, A. Ameijide, G. Osca, L. Vilardell, A. Izquierdo, J. Galceran, R. Marcos-Gragera. *Clin Trasl Oncol* 2014; 16: 660-667**

Publicat "on-line" a *Clinical & Traslational Oncology* el 19 novembre 2013 i en edició impresa en juliol 2014

Factor d'impacte *Clinical & Traslational Oncology*: **1.276** (any 2013);  
**1.600** (any 2014)



### Tercer

**Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study.** J.Rubió-Casadevall, J.L. Borràs, M.C. Carmona-Garcia, A. Ameijide, A. Gonzalez-Vidal, J. Galceran, M.R. Ortiz, R. Bosch, F. Riu, D. Parada, E. Martí, J. Miró, J. J. Sirvent, R. Marcos-Gragera. *World J Surg Oncol* 2015; 13:47-56.

Publicat "on-line" a World Journal of Surgical Oncology en febrer 2015

Factor d'impacte *World Journal of Surgical Oncology*: 1.200 (any 2014)

Estudi realitzat amb el suport d'una beca del Grupo Español de Investigación en Sarcoma (GEIS)

## **b) Altres publicacions i activitats relacionades**

### **1. Capítol en monografía: *PATOLOGIAS NICHOS: GIST***

Director: Eduardo Díaz-Rubio

Editor: Xavier García del Muro

Edició: YOU & US, S.A. 2008 (ISBN: 978-84-690-6301-9)

***EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA  
GASTROINTESTINAL (GIST)***

***Rubió Casadevall, Jordi ; Izquierdo Font, Angel***

- 2. Ponència al 8è simposium internacional GEIS. Salamanca, 5 de novembre del 2010**

***EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)***

***EPIDEMIOLOGY OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GIST)***

**Dr. Jordi Rubió Casadevall**

Recollida en el llibre de ponències publicada posteriorment pel “Grupo Español de Investigación en Sarcoma (GEIS)”

- 3. Pòster presentat en el 10è Congrés de la Societat Espanyola d’Oncologia Mèdica (SEOM) de 2005 celebrat a Saragossa**

***“Incidencia y supervivencia poblacional de los tumores del estroma gastrointestinal en Girona 1994-2001”*** Rubió J, Marcos-Gragera R, Hernandez-Yagüe X, Izquierdo A, Ortiz MR, Miró J, Codina-Cazador A, Bernadó L, Colomer R.

En aquest pòster es presentaren en congrés els primers resultats de l’epidemiologia dels GIST posteriorment publicats a European Journal of Cancer en 2007.

- 4. Pòster presentat al ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting celebrat a Chicago entre el 4 i 8 de juny del 2010**

***“Prognostic factors of KIT-negative GIST-like patients (KNGL): A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) study”*** J. Martín Broto, X. Garcia del Muro, **J. Rubió**, A. Gutierrez, J. Martínez-Trufero, I. Sevilla, N. Lainez, R. Andres, R. Ramos, J. A. Lopez-Guerrero. (General Poster Session, Sarcoma. Abstract number 10070)

En aquest poster es presentaren resultats de l'anàlisi de factors pronòstics dels GIST amb immunohistoquímica de CD117 negativa (KIT negatius). S'hi aportaren els casos de la primera cohort de pacients de Girona. L'estudi està éssent desenvolupat dins el grup GEIS i pendent de publicació.

- 5. Pòster presentat en *Congrés del GRELL (Grupo de Registro y Epidemiología del Cáncer de los países de Lengua Latina)* celebrat a Porto entre els dies 16 i 18 de maig de 2012**

***“Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours in Girona province, Spain “*** Carmona C, Osca-Gelis G, Vilardell L, Ortiz R, Marcos-Gragera R, **Rubió J.**

En aquest pòster es presentà l'actualització de les dades de la serie de GIST de Girona, també recollides en l'article de Clinical Translational Oncology publicat “on-line” en novembre 2013.

- 6. Pòster presentat al *Congrés ESMO (European Society of Medical Oncology)* celebrat a Madrid entre els dies 26 i 30 de setembre de 2014.**

***“Integrating genotype in risk classification for GIST recurrence. A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) study”.*** J. Martin-Broto, S. Calabuig, **J. Rubió**, A. Gutierrez, J. Duran, F. Garcia, J. Martinez-Trufero, J. Maurel, X. Garcia Del Muro, J. Cruz, R. Cubedo, A. M. Poveda, C. Valverde Morales, L. De Sande González, A. De Juan, J. A. Lopez-Guerrero.

En aquest treball del grup GEIS es van aportar els resultats de la serie de mutacions de GIST de Girona i Tarragona per afegir a una serie ja existent del grup i analitzar el genotip i altres factors pronòstics en el risc

de recidiva de GIST localitzats. L'estudi segueix en desenvolupament per a la seva publicació final.

### **c) Beques concedides per a la realització dels estudis**

#### **Beca SEOM 2003 (concedida el 20 de juliol del 2003)**

*“Incidencia y supervivencia poblacional de los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST)”*

#### **4ª BECA Jose María Buesa del Grupo GEIS de ayuda a la investigación en sarcomas (concedida el 25 de març del 2010)**

*“Análisis del perfil mutacional de los Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST) en base poblacional en Girona y Tarragona en período 1994-2005 y correlación con la supervivencia”*

## COL-LABORADORS

Registre del Càncer de Tarragona, Fundació per a la Investigació i Prevenció del Càncer (FUNCA) de Reus: Dr Joan Lluís Borràs, Dr Jaume Galceran, Alberto Ameijide, Marià Carulla, Fina Rion, Sandra Cabré.

Unitat d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona, Pla Director d'Oncologia de Catalunya: Dr Rafael Marcos-Gragera, Dra Carme Carmona, Dra Loreto Vilardell, Gemma Osca, Maria Buixó.

Servei d'Oncologia Mèdica Institut Català d'Oncologia de Girona: Dr. Ramón Colomer (membre i Cap de Servei fins Gener 2007), Dr Angel Izquierdo, Dr Xavier Hernandez-Yagüe

Servei d'Oncologia Mèdica Hospital Universitari Sant Joan de Reus: Dr Josep Gumà

Servei d'Oncologia Mèdica Hospital Universitari Verge de la Cinta de Tortosa: Dra Montserrat Llobera

Servei d'Oncologia Mèdica Xarxa Hospitals Santa Tecla: Dr Vicenç Valentí

Servei de Cirurgia Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona: Dr Antoni Codina-Cazador, Dr Jordi Gironès

Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona: Dra Maria Rosa Ortiz, Dr Lluís Bernadó

Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Sant Joan de Reus: Dr Francesc Riu, Dr David Parada

Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona: Dr Joan Josep Sirvent

Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari Verge de la Cinta de Tortosa: Dr Ramón Bosch

Servei d'Anatomia Patològica Xarxa Hospitals Santa Tecla: Dra Esther Martí

Servei d'Anatomia Patològica Pius Hospital de Valls: Dra Angels Fortuño

Servei d'Anatomia Patològica Clínica Girona: Dra Josefina Miró

Servei d'Anatomia Patològica Fundació Salut Empordà Hospital de Figueres:

Dra. Maria Jesús Muntané

Servei d'Anatomia Patològica Serveis Sanitaris del Baix Empordà Hospital de

Palamós: Dra Montserrat Llobet

Servei d'Anatomia Patològica Corporació Sanitària del Maresme-La Selva

Hospitals de Blanes i Calella: Dr Antoni Urban

Servei d'Anatomia Patològica Hospital de Vic: Dra Fina Autonell

Servei d'Anatomia Patològica Hospital Universitari de Bellvitge: Dr Xavier

Sanjuán

Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clinic: Dra Miriam Cuatrecases

## AGRAÏMENTS

Ben segur no recordaré ni sabré enumerar tots els companys i amics que han estat aquest llarg temps al meu costat, però sobretot voldria agrair...

...al Servei d'Oncologia de l'Hospital Sant Joan de Reus haver-me format, haver fet de l'embrió que era l'oncòleg que sóc, especialment al Pep Gumà, de qui sempre he dit em va "concebre", "desenvolupar" i "parir" com a especialista en oncologia...

...a tots els professionals del Registre del Càncer de Tarragona, amb "carinyo" a la Fina Rion i especialment al Jaume Galceran, que m'ha ensenyat el que sé d'epidemiologia i va semblar aquell puntet de passió per ella que no he perdut...

...als professionals del Registre del Càncer de Girona, amb el Rafa Marcos al capdavant, amb qui compto sempre i compto seguir investigant en epidemiologia del càncer...

...als companys del Servei d'Oncologia de l'ICO-Girona, a qui tinc cada dia de costat en totes les batalles i especialment al Joan Brunet...sense més: cap i amic...

...a tots els patòlegs amb els que he col·laborat i m'han ajudat en tota aquesta tasca, en especial a la Rosa Ortiz, amb mi des del primer minut...

...a la Sandra Cabré, per tot el suport...

...al Ramón Colomer, per tot el que em va ensenyar...

...a la Carme Carmona, sense ella no hagués estat possible arribar fins aquí.

I sobretot al Joan Borràs, per aguantar-me, per dirigir-me, per estimular-me...però sobretot perquè li dec la meva filosofia de l'oncologia, allò essencial i vital que et mou en el devenir professional...

...i finalment a ma mare i al meu germà, substantius als que qualsevol adjectiu que busqui no faria justícia, a l'Esther, que ja som un de sol...i als meus tres motius de viure: en Roger, l'Aniol i en Marçal.



### Autorització del director/a o codirector/s/a/es de la tesi doctoral

DADES IDENTIFICATIVES DE LA TESI DOCTORAL	
Títol de la tesi doctoral: Epidemiologia descriptiva i molecular dels tumors estromals gastrointestinals a Tarragona i Gir	
Doctorand/a: Jordi Rubió Casadevall	
Programa de Doctorat / Programa Oficial de Postgrau: Biomedicina	
Departament: Departament de Medicina i Cirurgia	Grup de recerca: Unitat de Recerca en Oncologia - GREC
Director/a: Joan Lluís Borràs Balada	Correu electrònic del Director/a: jborras@grupsgessa.com
Codirector/a:	Correu electrònic del Codirector/a:
Tutor/a (si s'escau):	Correu electrònic del Tutor/a:

INFORME DEL DIRECTOR/A DE TESI		
El/s (co)director/s sotasignats emeten l'informe de la tesi doctoral presentada a tràmit de dipòsit, en base a la revisió dels següents elements de qualitat:		
	SI	NO
La tesi consisteix en un treball original de recerca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El títol reflecteix acuradament el contingut de la tesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les hipòtesis i/o els objectius de la tesi estan clarament formulats	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La metodologia està descrita	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hi consta el procediment	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hi consten els resultats i la discussió dels mateixos	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les conclusions de la tesi corresponen a les hipòtesis i/o objectius formulats	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La bibliografia està ben reflectida	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D'aquesta tesi es deriven les següents aportacions científiques:		
Articles originals a revistes mèdiques amb factor d'impacte:		
1. Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain. J. Rubió, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miró, L. Vilardell, J. Gironès, X. Hernandez-Yagüe, A. Codina-Cazador, L. Bernadó, A. Izquierdo, R. Colomer. Eur J Cancer 2007; 43: 144-148. Ed Elsevier. Factor d'impacte: 4.819 (any 2014)		
Altres comentaris sobre la qualitat de la tesi:		

I en conclusió, s'emet l'informe FAVORABLE pel tràmit de dipòsit de la tesi doctoral i posterior defensa pública.

Nom i cognoms: Joan Lluís Borràs Balada  
 Director/a de la tesi

Nom i cognoms:  
 Codirector/a (si s'escau)

Nom i cognoms:  
 Tutor/a (si s'escau)

Imprimir formulario



## **ANNEX: PUBLICACIONS**

### **ARTICLES QUE FORMEN LA TESI DOCTORAL:**



**Population-based incidence and survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona, Spain.** J. Rubió, R. Marcos-Gragera, M.R. Ortiz, J. Miró, L. Vilardell, J. Gironès, X. Hernandez-Yagüe, A. Codina-Cazador, L. Bernadó, A. Izquierdo, R. Colomer. *Eur J Cancer* 2007; **43**: 144-148.



**Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: a population-based study.** J. Rubió-Casadevall, J. L. Borràs, C. Carmona, A. Ameijide, G. Osca, L. Vilardell, A. Izquierdo, J. Galceran, R. Marcos-Gragera. *Clin Trasl Oncol* 2014; **16**: 660-667.



**Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: a population-based study.** J. Rubió-Casadevall, J.L. Borràs, M.C. Carmona-Garcia, A. Ameijide, A. Gonzalez-Vidal, J. Galceran, M.R. Ortiz, R. Bosch, F. Riu, D. Parada, E. Martí, J. Miró, J. J. Sirvent, R. Marcos-Gragera. *World Journal of Surgical Oncology* 2015; **13**:47-56.



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)



## Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain

J. Rubió<sup>a,\*</sup>, R. Marcos-Gragera<sup>b</sup>, M.R. Ortiz<sup>c</sup>, J. Miró<sup>d</sup>, L. Vilardell<sup>b</sup>, J. Gironès<sup>e</sup>,  
X. Hernandez-Yagüe<sup>a</sup>, A. Codina-Cazador<sup>e</sup>, L. Bernadó<sup>c</sup>, A. Izquierdo<sup>a,b</sup>, R. Colomer<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Medical Oncology, Catalan Institute of Oncology, Hospital Josep Trueta, Avda. França s/n, 17007 Girona, Spain

<sup>b</sup>Epidemiology and Girona Cancer Registry Unit, Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain

<sup>c</sup>Department of Pathology, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

<sup>d</sup>Department of Pathology, Clinica Girona, Spain

<sup>e</sup>Department of General Surgery, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 May 2006

Received in revised form

18 June 2006

Accepted 19 July 2006

Available online 18 October 2006

#### Keywords:

Gastrointestinal stromal tumour,

GIST

KIT

Imatinib

Incidence

Survival

Epidemiology

Cancer registry

Cancer

### ABSTRACT

**Background:** Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are rare malignancies characterised by their association with KIT oncogene mutations. Until now, population-based reports of the incidence or survival of kit-confirmed GIST have been rare, and none have originated in Southern Europe.

**Materials and methods:** We used the Girona Cancer Registry to identify malignant mesenchymal tumours of the digestive tract between 1994 and 2001, and performed c-kit testing in the tumour samples. Age-adjusted incidence rates and survival rates were calculated, and they were also analysed by sex and NIH risk categories.

**Results:** Forty-six cases were categorised as GIST. Fifty percent were localised in the stomach, 43.5% in small intestine, 4.3% in the omentum, and 2.2% in colon. Thirty-seven percent were classified as high risk of an aggressive behaviour, 30.4% as intermediate risk and 32.6% as low or very low risk. Only one patient received treatment with imatinib mesilate. The annual incidence by 100,000 inhabitants in crude rate, European age-standardised rate and world age-standardised rate was, respectively, 1.09, 0.90 and 0.65 cases. The relative 5-year survival rate was 74.7% for the entire cohort, and it was markedly lower in the high-risk cases (20.3%).

**Conclusions:** We report the first population-based study of GIST incidence and survival in Southern Europe. The incidence rate is low and comparable with that of cancer registries from Northern Europe. Survival was favourable in our pre-imatinib population although it was low in high risk cases. Prognostic discrimination of the cases with intermediate, low, or very low risk is inadequate, and these categories should be considered jointly in the future. Our results will help researchers in establishing baseline values against which they can compare, in the future, the impact of imatinib and other Kit tyrosine inhibitors on survival.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author: Tel.: +34 972940200; fax: +34 972217344.

E-mail address: [jrubio@ico.scs.es](mailto:jrubio@ico.scs.es) (J. Rubió).

0959-8049/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ejca.2006.07.015

## 1. Introduction

The natural history of gastrointestinal stromal tumours (GIST) has changed significantly after the combined identification of the activation of the Kit-gene in its pathogenesis, the availability of a test to identify the overexpressed protein,<sup>1</sup> and the development of a successful targeted therapy.<sup>2</sup> Some approaches have evaluated the incidence of GIST in up to 2 cases/100,000 inhabitants per year.<sup>1</sup> The wide spectrum of histological terms that have been used in the past to identify GIST,<sup>3</sup> and the fact that only recently this otherwise heterogeneous type of tumour has been recognised as a clinical entity, has made it difficult to define the real incidence and survival of GIST. In addition, some GIST have been considered as benign tumours, and have not been registered by the population-based cancer registries.

Recent interest in GIST is reflected by the definition of consensus prognostic clinical tool<sup>4</sup> and by the epidemiological studies that have been performed in the United States of America (USA)<sup>5</sup> and in Northern Europe populations.<sup>6-8</sup> C-kit testing however has not always been performed in these studies.

The purpose of our research was to define the incidence rates and survival of kit-confirmed GIST in Girona, an area representative of Southern Europe, and to evaluate the NIH prognostic classification.

## 2. Materials and methods

The Girona Cancer Registry is a population-based cancer registry located in Northeast Spain.<sup>9</sup> The population covered by the Registry in 2001 was 553,661 inhabitants. The information sources of the cancer registry are the regional and community hospitals, the haematology and pathology departments, and death certificates. Tumours registered are those considered malignant or borderline. The completeness of the registry is 96.3%.<sup>10</sup>

We searched for all histologies of mesenchymal tumours of the digestive tract in the database of the Girona Cancer Registry between 1994 and 2001. As the terminology GIST is of recent use and did not have a specific code until the third edition of ICD-O, which was published in 2000,<sup>11</sup> we searched terms such as leiomyoma, leiomyosarcoma, leiomyoblastoma, gastrointestinal autonomic nerve tumour, epithelioid leiomyoma or leiomyosarcoma, mesenchymoma, stromal sarcoma and sarcoma not otherwise specified (NOS) of the gastrointestinal tract, as described by Miettinen and colleagues.<sup>3</sup> We reviewed all cases of mesenchymal tumours registered using the pathological codes of the ICD-O second edition.<sup>12</sup> The tumour site codes used were those of the gastrointestinal tract, from c17 to c26. We confirmed that liposarcoma or rhabdomyosarcoma of the gastrointestinal tract were correctly classified. Since some GIST are considered as benign tumours, and therefore were not registered, we additionally asked the pathology departments of the area to review all the suspected cases, benign or malignant.

We obtained paraffin-embedded samples and performed the immunohistochemical detection of c-kit. Immunohistochemistry was performed on available formalin-fixed, paraf-

fin-embedded tissue blocks in two pathology laboratories. Standard haematoxylin and eosin stained sections were used to evaluate tumour cytology and the number of mitoses. Mitotic figures were counted in 50 consecutive high power fields (HPF;  $\times 400$  magnification) using an Olympus BX 41 TF microscope. The immunostains were performed using the Envision non-avidin-biotin based polymer system (Dako) in 44 cases and with the avidin biotin peroxidase complex in ten cases. Diaminobenzidine was used as the chromogen in all of them. The primary antibody source dilution was Kit (CD 117), polyclonal, Dako, Carpinteria, CA 1:400. Heat-induced epitope retrieval with EDTA buffer was performed as a pre-treatment.

We classified GIST using the risk criteria for aggressive behaviour defined at the National Institutes of Health GIST Workshop in April 2001,<sup>4</sup> which is based on the tumour size and mitotic rate per 50 high power field (hpf) according to four groups: very low risk (< 2 cm and < 5 mitoses/50 hpf), low risk (2-5 cm and < 5 mitoses/50 hpf), intermediate risk (< 5 cm and 6-10 mitoses/50 hpf or 5-10 cm and < 5 mitoses/50 hpf) and high risk (> 5 cm and > 5 mitoses/50 hpf or > 10 cm regardless of mitotic activity or any size and > 10 mitoses/50 hpf).

Incidence was calculated as crude rate and also as World and European age-standardised rates (ASR).<sup>13</sup> Survival was obtained by active follow-up, and was calculated from the date of biopsy until July of 2004 or last follow-up. Record linkage to the Catalan Mortality Registry was made in the case of incomplete follow-up. Relative survival (RS) was defined as the ratio between observed survival (OS) and expected survival, and was calculated to express the probability of cancer survival after adjustment for competing causes of death.<sup>14</sup> Relative survival rates at 1, 3, and 5 years were calculated using the Hakulinen method<sup>15</sup> by means of WAERS,<sup>16</sup> a web-assisted application developed by the Catalan Institute of Oncology which permits the estimation of the relative survival of a cohort of patients. Expected survival was estimated using the mortality life tables of Catalonia.

## 3. Results

We identified 61 cases fulfilling the screening criteria diagnosed during the previously specified period. We performed the c-kit immunostaining in 54 cases. Forty-three tumours were positive. Eleven were negative; five of these were reclassified as benign leiomyoma and six to true leiomyosarcoma c-kit and CD 34 negative. Paraffin-embedded samples were not obtained in seven cases. Of those, three were diagnosed by cytology only in the context of an advanced disease, and were considered GIST in the final analysis due to their clinical characteristics, course and histological description.

Therefore, we categorised 46 cases as GIST for the analysis, 22 of which (47.8%) occurred in males and 24 (52.2%) in females. Table 1 shows the different histological terms and codes initially used to register those cases.

The primary sites of GIST were the stomach in 23 cases (50%), the small intestine in 20 cases (43.5%) the colon in one case (2.2%) and the omentum in two cases (4.3%). We assessed the mitotic index and size in 43 of the 46 tumours. The three cases diagnosed by cytology only were included in the high risk category. The number of mitoses per 50 hpf was

**Table 1 – ICD-O codes used to refer true GIST to Girona Cancer Registry**

ICD-O	Description	No.
8004/3	Malignant fusocellular tumour	3
8800/0-8800/1	Soft tissue tumour benign	2
8800/3	Sarcoma NOS	3
8804/3	Epitheloid sarcoma	1
8890/0-8890/1	Leiomyoma-leiomyomatosis	11
8890/3	Leiomyosarcoma	7
8891/0	Epitheloid leiomyoma	5
8891/3	Epitheloid leiomyosarcoma	3
8935/0-8935/1 <sup>a</sup>	Stromal tumours benign or NOS	3
8936/0-8936/1 <sup>a</sup>	Gastrointestinal stromal tumour benign or NOS	5
8936/3 <sup>a</sup>	Gastrointestinal stromal sarcoma	3
		<b>46</b>

All codes ICD-O 2nd edition except otherwise specified.  
 a Codes from ICD-O 3rd edition ( published in 2000 and used in CGR since coding year 1998).

<5 in 30 cases, 5–10 in eight cases and >10 in five cases. The distribution of sizes were <2 cm in one case; 2–5 cm in 12 cases; 5–10 cm in 20 cases and >10 cm in ten cases. Tumours were classified as high risk (HR) of aggressive behaviour in 17 cases (37.0%), as intermediate risk (IR) in 14 cases (30.4%), low risk (LR) in 14 cases (30.4%), and very low risk (VLR) in one case (2.2%).

The median age at diagnosis was 63 years, with a range between 26 and 90 years. The median age of patients with high risk tumours was 63 years, 64 years in the intermediate risk, and 63 years in the combined low and very low risk categories.

Of the fifteen GIST that were not registered originally in the cancer registry, because they were initially considered as benign tumours, four were reclassified as high risk, four as intermediate risk and seven as low or very low risk of an aggressive behaviour.

All of our patients were diagnosed before the end of 2001, and only one was treated with imatinib mesilate. He was diagnosed with an advanced GIST that became refractory to chemotherapy, and later received imatinib during almost 2 years.

The incidence of GIST in Girona 1994–2001 is showed in Table 2. The annual crude rate, the annual European ASR, and the annual World ASR were 1.09, 0.90 and 0.65 per 100,000 inhabitants/year for both sexes. For males they were 1.05, 0.94 and 0.68 respectively. For females they were 1.12, 0.86 and 0.60.

The median time of follow-up for the whole group is 4.5 years with a range from 3 months to 10.3 years. In patients alive, the median follow-up is 5.7 years with a range between 2.6 and 10.3 years. Sixteen patients in our cohort have died

(34.8%). The median survival time for the GIST with high risk of aggressive behaviour was 3.0 years, and it is not reached for each of the intermediate, low, or very low groups.

The 5-year observed survival for all patients of this cohort was 63.6% and the relative survival was 74.7% (Table 3). In males, the 5-years OS and RS were 52.1% and 60.6%. In females, the 5-years OS and RS were 74.8% and 81.7% respectively. There is not a statistically significant difference in the survival between sexes.

The 5-year OS and RS in intermediate risk GIST were similar to that of low or very low risk GIST (80% and 94.9% in LR/VLR group and 93% and 100% in IR group), and was significantly poorer in high risk GIST (20.3% OS and 21.4% RS at 5 years).

#### 4. Discussion

GIST originate from the interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract.<sup>17</sup> Hirota and colleagues<sup>18</sup> defined a characteristic mutation of the Kit gene, and the associated c-kit protein overexpression which can in turn be detected by immunohistochemistry. This has become the most useful test in the diagnosis, since it is positive in 95% of GIST, in contrast to other markers with a more variable positivity rate, such as CD34 (70%), smooth muscle actin (35%) or S-100 (10%).<sup>19</sup> The nomenclature of GIST has changed in recent years. Before 1983, the terms used were leiomyoma, leiomyosarcoma and leiomyoblastoma. In 1983, the term GIST was introduced, although it was not widely used until 1990.<sup>19</sup> In 1998, the term gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT) was proposed by Kindblom and colleagues.<sup>17</sup>

**Table 2 – Incidence of GIST in Girona (Spain) 1994–2001**

	No.	CR	ASR Europe	ASR Europe CI95%	ASR World	ASR World CI95%	Cumulative risk 0–74
All	46	1.09	0.90	(0.76–1.04)	0.65	(0.55–0.75)	0.070
Male	22	1.05	0.94	(0.74–1.14)	0.68	(0.54–0.82)	0.070
Female	24	1.12	0.86	(0.66–1.06)	0.60	(0.46–0.74)	0.066

CR: crude rate; ASR: age-standardised rate.

**Table 3 – Observed and relative survival at 1, 3 and 5 years**

	1 year			3 year			5 year		
	n	OS	RS (95%CI)	n	OS	RS (95%CI)	n	OS	RS (95%CI)
All	46	84.8	87.3 (77.2–98.6)	35	71.7	78.7 (65.5–94.4)	24	63.6	74.7 (59.5–93.8)
<b>By sex</b>									
Males	22	81.8	85.0 (69.8–103.4)	15	63.6	69.8 (50.9–95.8)	11	52.1	60.6 (39.8–92.3)
Females	24	87.5	88.6 (76.2–101.3)	20	79.2	82.7 (67.3–101.5)	13	74.8	81.7 (64.7–103.3)
<b>By risk groups</b>									
HR	17	70.6	71.8 (52.8–97.6)	10	47.1	48.9 (29.6–81.0)	4	20.3	21.4 <sup>a</sup> (6.8–67.2)
IR	14	92.9	94.4 (81.6–101.7)	13	92.9	97.9 (84.7–105.5)	10	93.0	100 (89.1–110.9)
LR/VLR	15	93.3	97.1 (84.8–104.0)	12	80.0	88.7 (68.9–110.9)	10	80.0	94.9 (73.3–118.6)

HR: high risk; IR: intermediate risk; LR: low risk; VLR: very low risk; RS: relative survival in %; OS: observed survival in %; n: number of patients at risk.

<sup>a</sup> Statistical differences between HR and the other risk categories.

The Consensus Conference at the National Institutes of Health in April 2001 defined the criteria to apply in the diagnosis of GIST.<sup>4</sup> The positivity in the detection of kit-protein expression was considered the main characteristic with some exceptions due to sampling errors, processing problems, or an imatinib treatment before the histologic diagnosis. At the ESMO Consensus Meeting of March 2004,<sup>20</sup> panelists agreed that GIST could be c-kit negative in 5% of cases.

A strength of the epidemiologic analysis of GIST is that some of them are considered benign and not included in a register focused on malignant tumours. An important finding in our study was that 32% of the cases were not initially registered, because they were considered benign cases in the registration process. Half of them were reclassified as high or intermediate risk. This registration bias should be addressed by using a specific ICD-O code for GIST.

We decided to focus on kit-positive tumours, unless the clinical characteristics strongly suggested this diagnosis and not enough sample could be obtained. The 17% of the tumours of our series initially considered as probably GIST by histological features, were c-kit negative and reclassified to true leiomyoma or leiomyosarcoma, now considered rare in the digestive tract except in the oesophagus.<sup>21</sup> As reported,<sup>[18]</sup> 5% of GIST could be negative in c-kit immunostaining and 90% of them will have a KIT mutation. Performing the screening for mutation of exon 9,11,13 and 17 in the kit gene in the cases in doubt, might improve the accuracy in the diagnosis of these tumours. As some new immunohistochemical markers could arise to identify the c-kit negative GIST,<sup>22,23</sup> the rules of classification of these tumours could change considerably in the future and somehow vary future estimations of incidence.

The organ distribution of GIST in our patients series is comparable to others reported,<sup>1,5-7</sup> confirming that approximately half of GISTs arise in the stomach.

In our study, 37% of GIST were classified in the high risk for malignant behaviour group. This figure is higher than that of the studies from Sweden<sup>6</sup> (21%) or Iceland<sup>7</sup> (22.8%) and lower than that published from The Netherlands<sup>8</sup> (45%).

#### 4.1. Incidence

The GIST incidence in our series is the first published in Southern Europe. Tran and colleagues<sup>5</sup> published recently

the analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) registries, with an incidence of 0.6 per 100,000 inhabitants/year. Their data, however, was not reported in World standardised rate, and therefore makes comparisons difficult. In the SEER study only tumours coded as having a malignant behaviour were included and the true incidence was possibly underestimated because morphologically benign GIST was not registered. Furthermore, in the SEER study the KIT immunopositivity is not required in the diagnosis and some true leiomyosarcomas can have been incorrectly considered GIST. The Swedish group<sup>6</sup> published an incidence of 1.46 per 100,000 inhabitants/year, considering all benign and malignant GIST with unequivocal immunoreactivity for KIT. Although it is a crude rate, this incidence is slightly higher than ours. Our results are closer than those published by Tryggvason and colleagues<sup>7</sup> in a nationwide study on Iceland with annual incidence of 0.9 per 100,000 inhabitants in men, 1.4 in women and 1.1 for both sex. Recently, Goettsch and colleagues<sup>8</sup> published the population-based incidence of GIST in The Netherlands showing an increase from 0.21/100,000 inhabitants in 1998 to 1.27/100,000 in 2003, with a decrease on the incidence of other GIST-like tumours as leiomyosarcomas. The immunohistochemical staining with anti-CD117 was performed in 87% of the tumours considered GIST and the 93% were positive. This trend of the incidence reflects the evolution of the diagnostic pathway, and we agree with the authors that the incidence could be slightly underestimated.

#### 4.2. Survival

The median survival of the intermediate and low or very low risk patients has not been reached in our series and in the high risk group is 3.0 years. These results are very close to those estimated by the Swedish group (with a median survival of 3.4 years for the patients with high risk GIST),<sup>6</sup> and also similar to the results of the study from The Netherlands, that published a median survival of the patients with high risk tumours of 1.5–3.4 years. The data of 5-year relative survival of the SEER study (41% in men and 50% in women) is not comparable to ours because only cases with malignant behaviour by histologic criteria are included in it, but the 5 year relative survival of patients with regional or distant disease (33%

and 13% respectively) are closer to our results in high risk tumors. In the USA the median survival time for all GIST is 2.97 years, similar to our median survival for the high risk tumours group.

Our results in relative survival of GIST of very low, low and intermediate risk show that there are not important differences in survival between those patients and the normal population. As far as we know, the relative and observed survival of c-kit immunopositive GIST has not been formally published before.

The 5-year relative survival of the high risk group is statistically different from that of intermediate risk and low and very low risk groups. In contrast, we could not discriminate in our series the prognostic value of intermediate versus low and very low risk categories. This finding is similar to what has been observed in other reports. For example, Nilsson and colleagues<sup>6</sup> found estimated median survival values of 14.2 years and 16 years in the intermediate and low risk groups and 3.4 years in the high risk tumours. Taken together, this data suggest that prognostic categories in the future should focus on high risk versus all other groups combined. This however, should be confirmed in future series in which imatinib has been used to treat patients with advanced GIST.

In conclusion, GIST are tumours of low incidence in Girona, a region of Southern Europe, although it is comparable to others in Northern Europe. The survival of GIST of very low, low and intermediate risk of malignant behaviour is favourable, but high risk GIST had a poor survival. The current classification of risk is useful, although the discrimination between intermediate, low or very low risk groups is poor, and these three categories should perhaps be considered jointly in the future.

### Conflict of interest statement

None declared.

### Acknowledgement

This research was supported by a prize from the Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

### REFERENCES

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;**438**:1–12.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;**347**(7):472–80.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a review. *Eur J Cancer* 2002;**38**(suppl):39–51.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;**33**:459–65.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;**100**(1):162–8.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and pronostication in the pre-imatinib mesylate era: A population based study in Western Sweden. *Cancer* 2005;**103**(4):821–9.
- Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;**117**:289–93.
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings R, Hogendoorn P. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;**41**:2868–72.
- Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, et al. Cancer incidence in Girona (Spain) 1993-1997. In: *Cancer incidence in five continents vol. VIII. IARC scientific publication n° 155*; 2002.
- Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R, et al. El cáncer en Girona, 1994-1997. 1st ed. Institut d'Assistència Sanitaria edition; 2000.
- Frit A, Jack A, Percy C, et al. *International classification of diseases for oncology*. third ed. Geneva: World Health Organisation edition; 2000.
- Percy C, Van Holten V, Muir CS. *International classification of diseases for oncology*. second ed. Geneva: World Health Organisation edition; 1990.
- Esteve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research, vol.IV. Descriptive epidemiology. Lyon: IARC Scientific Publications. World Health Organisation, 1994.
- Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival. Elements for further discussion. *Stat in Med* 1990;**9**:529–38.
- Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patients withdrawal. *Biometrics* 1982;**38**:933–42.
- Clèries R, Ribes J, Gàlvez J, Melià A, Moreno V, Bosch FX. Cálculo automatizado de la supervivencia relativa vía web. El proyecto WAERS del Instituto Catalán de Oncología. *Gac Sanit* 2005;**19**:71–5.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;**152**:1259–69.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;**279**:577–80.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;**22**:3813–25.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;**16**:566–78.
- Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the duodenum. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**(5):625–41.
- Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T, Nakajima T. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol Int* 2005;**55**(3):102–6.
- Rossi G, Valli R, Bertolini F, et al. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2005;**46**:522–31.

# Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981–2005: a population-based study

J. Rubió-Casadevall · J. L. Borràs · C. Carmona ·  
A. Ameijide · G. Osca · L. Vilardell · A. Izquierdo ·  
J. Galceran · R. Marcos-Gragera

Received: 15 August 2013 / Accepted: 30 October 2013  
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2013

## Abstract

**Introduction** The diagnostic approach of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) was established in 2002. Before this, GIST had been classified with a wide range of histological terms. This fact and the consideration of potential malignancy of all these tumours led to a false perception of an increasing incidence.

**Purpose** This study aimed at evaluating the accuracy in registration of sarcoma of digestive tract and GIST and to elucidate the trends of incidence and survival of those.

**Materials and methods** We used data from two population-based cancer registries in Spain. In the Girona's Cancer Registry we previously reclassified all sarcoma of digestive tract performing c-kit to confirm GIST and analysed the time period 1994–2005. In Tarragona's Cancer Registry, where we analysed the time period 1981–2005, this reclassification was not done.

**Results** We obtained a significant increasing trend in incidence of all sarcoma of digestive tract in the Tarragona

Cancer Registry database, with an annual per cent of change of 3.87 but a non-statistically significant trend in incidence in the Girona Cancer Registry database. The incidence of GIST in Girona Cancer Registry was 1.24 cases/100,000 inhabitants/year. Survival rates did not change in time and was high in less aggressive GIST. The 5-year relative survival for low, intermediate and high risk of malignant behaviour GIST groups were, respectively, 80.5, 85.6 and 64.6 %.

**Conclusions** The increase in the incidence of GIST could be explained by the improvement in their diagnosis and registration. The survival of low and intermediate risk of malignant behaviour is high and close to normal population survival.

**Keywords** Gastrointestinal stromal tumours · Sarcoma · Incidence · Survival · Epidemiology · Registries

J. Rubió-Casadevall (✉) · A. Izquierdo  
Medical Oncology Department, Catalan Institute of Oncology of  
Girona, Hospital Josep Trueta, Avda França s/n, 17005 Gerona,  
Catalonia, Spain  
e-mail: jrubio@iconcologia.net

J. Rubió-Casadevall · G. Osca · R. Marcos-Gragera  
Girona Biomedical Research Institute (IdiBGi), Gerona,  
Catalonia, Spain

J. Rubió-Casadevall  
Faculty of Medicine, Universitat de Girona, Girona, Spain

J. L. Borràs  
Medical Oncology Department, Hospital Universitari Sant Joan,  
Reus, Spain

J. L. Borràs  
Tarragona Cancer Registry, Fundació per a la Investigació i  
Prevenió del Càncer (FUNCA). IISPV, Universitat Rovira i  
Virgili, Tarragona, Catalonia, Spain

C. Carmona · G. Osca · L. Vilardell · A. Izquierdo ·  
R. Marcos-Gragera  
Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry (UERCG),  
Oncology Coordination Plan Department of Health Government  
of Catalonia, Gerona, Spain

A. Ameijide · J. Galceran  
Tarragona Cancer Registry, Fundació per a la Investigació i  
Prevenió del Càncer (FUNCA), Reus, Catalonia, Spain

G. Osca · R. Marcos-Gragera  
CIBER Epidemiology and Public Health, Madrid, Spain

## Introduction

In 1998, Hirota and colleagues [1] identified a mutation of the KIT gene in a gastrointestinal stromal tumour (GIST), which was first described by Mazur and Clark [2] in 1983 and develops from the interstitial cells of Cajal in the digestive tract.

In 2002, expert consensus [3] established the characteristics of GIST and its diagnostic approach. This led to a change in the terminology used in pathology departments, where GIST had been classified using a wide range of histological terms such as leiomyosarcoma, leiomyoblastoma, epithelioid leiomyosarcoma, gastrointestinal autonomic nerve tumours or gastrointestinal pacemaker cell tumour. Since the aforementioned meeting, the existence of a positive c-kit immunohistochemistry test has been considered mandatory in diagnosing GIST, although some cases may exceptionally be c-kit negative.

Furthermore, the consideration of these tumours as potentially malignant, although with different levels of risk attached to them, led to an increasing number being registered in cancer registries, which usually discharged benign tumours and included only malignant ones.

The above changes in awareness regarding this pathology are what perhaps led to a false perception of an increasing incidence of GIST.

Our aim in this study was to evaluate accuracy in the diagnosis of GIST, clarify trends in its incidence and present survival rates for this type of tumour.

Our study used population-based cancer registry databases from two different population cohorts in the north-east of Spain (Tarragona and Girona provinces), and analysed the incidence and survival of all sarcomas of the digestive tract and specifically GIST. In one of these populations (Girona), we have data which span a 12-year time period and we have reclassified all sarcomas of the digestive tract by performing c-kit immunohistochemistry to discard or confirm GIST. In the other (Tarragona), which has data spanning a 24-year period, this reclassification was not done.

## Materials and methods

Analyses were based on data from two population-based cancer registries which cover Tarragona and Girona provinces. These areas are located in Catalonia, in the north-east of Spain. The Tarragona Cancer Registry (TCR) is registering all malignant tumours in Tarragona province since 1980. The population covered was 513,050 inhabitants in 1981, 542,004 inhabitants in 1991 and 609,673 inhabitants in 2001, according to census data from the Catalan Institute of Statistics (Available from URL: <http://www.idescat.cat>).

The Girona Cancer Registry (GCR) began its activity in 1994 and covered a population of 517,874 inhabitants in 1996 and 551,146 inhabitants in 2001. Both provinces counted 2.88 % of the Spanish population as a whole in census 2001.

The information sources for both cancer registries are provincial and regional hospitals, pathology and haematology departments and death certificates.

Both registries only register malignant tumours. These are coded with the fifth digit of the International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O) morphologic code ending in “3” (malignant behaviour) or “2” (“in situ” tumour). Tumours with codes ending in “0” (benign) or “1” (borderline) are generally not included in cancer registries.

These registries regularly publish their data in the Cancer Incidence in Five Continents monographs [4] and have obtained good global data quality indicators with high coverage and a completeness of over 96 %. Both collect and codify cancers according to the International Agency for Research on Cancer (IARC) guidelines [5] and the European Network of Cancer Registries (ENCR) recommendations.

We searched all histologies of mesenchymal tumours of the digestive tract between 1981 and 2005 in the database of the Tarragona Cancer Registry and between 1994 and 2005 in the Girona Cancer Registry database. Tumours were coded using ICD-O first edition [6] from 1980 to 1992, ICD-O second edition [7] from 1993 to 1997 and ICD-O third edition [8] from 1998 to 2005. Gastrointestinal stromal tumours did not have a specific code until the third edition of the ICD-O, published in 2000.

The following morphology codes (using the four digit codes that exclude behaviour) were selected and reviewed: 8004 (Malignant tumour, spindle cell type); 8800–8805 [Sarcoma not otherwise specified (NOS) and subtypes]; 8810 (Fibrosarcoma), 8811 (Fibromyxosarcoma); 8830 (Malignant fibrous histiocytoma); 8840 (Myxosarcoma); 8850–8858 (Liposarcoma and subtypes); 8860 (Angiomyoliposarcoma); 8890–8891 (Leiomyosarcoma and Leiomyoblastoma); 8894–8896 (Angiomyosarcoma, Myosarcoma and Myxoid leiomyosarcoma); 8901–8920 (Rhabdomyosarcoma and subtypes); 8935 (Stromal tumour); 8936 (Gastrointestinal stromal tumour); 8963 (Rahbdoid sarcoma); 8990 (Mesenchymoma malignant) and 9041–9044 (Synovial sarcoma and subtypes).

The selected tumour site codes were those of the gastrointestinal tract, ICD-O third edition codes from C15 to C21 and C26 (intestinal tract NOS). As some tumours are not precisely located, we also included in the analysis C48.1 and C48.2 (peritoneum), C49.4 (connective tissue of abdomen) and C76.2 (Abdomen NOS). These cases were reviewed to confirm the site. All cases of leiomyosarcoma coded in retroperitoneum (C48.0) were reviewed to discard the peritoneum site.



All intestinal tract sarcomas from the Girona Cancer Registry were retrospectively reclassified performing the c-kit determination. However, as some GIST are considered benign tumours and were, therefore, not registered, we additionally requested that the pathology departments in the area review all cases, benign or malignant, of sarcoma of the intestinal tract. The first approach to this review [9] was published in 2007.

In Tarragona Cancer Registry this effort in reclassification was not performed.

Crude incidence rate (CR) and age-standardised incidence rate to the European and World standard populations (ASIR) were calculated.

Follow-up time was calculated as the time between the date of diagnosis and date of death, if the patient was dead, or the end of the study follow-up (December 31st, 2011) if the patient was alive when the period study ended. Vital status of patients was obtained by means of record linkage with the Mortality Registry of Catalonia and the Spanish National Death Index [10].

Relative survival (RS) is defined as the ratio between observed survival (OS) and expected survival and was calculated to express the probability of cancer patients surviving after adjustment for competing causes of death [11]. RS rates were calculated using the Hakulinen method [12]. Expected survival was estimated using the mortality life tables for Tarragona and Girona. A comparative analysis in the observed survival of different groups at risk of GIST was performed using the non-parametric Fleming–Harrington method [13] because risks were not proportional.

We classified GIST by risk of malignant behaviour as defined by Fletcher et al. [3] at the National Institutes of Health GIST workshop of April 2001. This has been the most commonly used staging system for the years covered by our analysis. We analysed very low and low risk of malignant behaviour cases together because of the small size of the very low-risk group.

GIST incidence trends were assessed using the estimated annual percentage change (EAPC) of world standardised incidence rates. The joinpoint log-linear regression model was used to calculate EAPC with 95 % CI [14].

## Results

### Registration

#### *Tarragona Cancer Registry*

A total of 109 patients with a diagnosis of sarcoma of the gastrointestinal tract or abdomen were extracted from the TCR for the period 1981–2005. Of these, 50 were females

(45.8 %) and 59 (54.2 %) males. Median age at diagnosis was 67 years in females (range 36–89 years) and 64 years in males (range 29–89 years).

The most frequent site of these tumours was the stomach, representing 35.8 % of casuistry, followed by the small intestine (24.8 %). The peritoneum accounted for 22.1 % of cases, a high percentage which probably reflects imprecise site allocation for this type of tumour by the registry's information sources. Of the 24 peritoneum cases, 15 (62.5 %) were registered in the period 1981–1997.

Table 1 shows the summary of morphologic terms of TCR and GCR cases. In TCR's area, immunochemistry has not been routinely performed for c-kit determination in biopsy specimens since 2002. Thus, some of the cases may be GIST but registered as other type of tumours.

In the TCR for the period 1981–1995, 82.4 % of sarcomas of the gastrointestinal tract were coded as leiomyosarcomas, 9.8 % as sarcoma (NOS) and 5.9 % as epithelioid leiomyoblastomas. From 1996 to 2000, only three cases (15 %) were coded as GIST, 50 % as leiomyosarcomas and 35 % as sarcoma NOS. During the period when the term GIST was commonly employed, from 2001 to 2005, 52.6 % of sarcomas were morphologically coded as GIST (ICD-O-3 code 8936).

From 109 patients with sarcoma 11 were diagnosed (10.1 %) with second neoplasm.

#### *Girona Cancer Registry*

Eighty-eight patients were extracted from the GCR with the diagnosis of sarcoma of the gastrointestinal tract for the period 1994–2005. There were 41 (46.6 %) women and 47 (53.4 %) men. Median age at diagnosis was 63 years in females (age range 21–82) and 69 years in males (age range 26–90).

In the study period, 89.9 % of these tumours appeared in the stomach (51.1 %) or the small intestine (38.8 %).

Table 1 shows the morphologic distribution of cases from the GCR database for 1994–2005 time period before performing c-kit immunostaining and reclassifying tumours. After that, from the 88 sarcomas obtained, 82 were classified as GIST. Thus, 93.2 % of sarcomas of the digestive tract were GIST. The other six cases, c-kit negative, were coded as leiomyosarcoma. In immunostaining c-kit negative cases, we did not perform the mutation analysis to determine whether they were real cases of GIST.

Twenty-four cases (29.3 %) of the 82 GIST were classified as low or very low risk, 21 as intermediate risk (25.6 %), 27 as high risk (32.9 %) and six were diagnosed with metastatic disease (7.3 %). Four cases were difficult to classify.

**Table 1** ICD-O morphologic distribution of sarcomas of digestive tract in Tarragona (1981–2005) and Girona (1996–2005) by period of time

Tarragona					Girona				
Time period	ICD-O morphology code	ICD-O morphology term	Number of cases	%	Time period	ICD-O morphology code	ICD-O morphology term	Number of cases	%
2001–2005	8936	Gastrointestinal stromal tumour	20	52.6	2001–2005	8936	Gastrointestinal stromal tumour	33	80.5
	8890	Leiomyosarcoma	9	23.7		8890	Leiomyosarcoma	4	9.8
	8800	Sarcoma NOS	7	18.5		8800	Sarcoma NOS	2	4.9
	8802	Pleomorphic cell sarcoma	1	2.6		8004	Malignant tumour fusiform cell type	2	4.9
	8990	Mesenchymoma malignant	1	2.6					<b>41</b>
			<b>38</b>						
1996–2000	8890	Leiomyosarcoma	10	50	1996–2000	8936	Gastrointestinal stromal tumour	9	27.2
	8800	Sarcoma NOS	7	35		8890	Leiomyosarcoma	9	27.2
	8936	Gastrointestinal stromal tumour	3	15		8891	Epithelioid leiomyosarcoma	7	21.3
			<b>20</b>			8800	Sarcoma NOS	4	12.1
						8004	Malignant tumour fusiform cell type	3	9.1
					8804	Epithelioid sarcoma	1	3.1	
							<b>33</b>		
1981–1995	8890	Leiomyosarcoma	42	82.4					
	8800	Sarcoma NOS	5	9.8					
	8891	Epithelioid leiomyoblastoma	3	5.9					
	8890	Mesenchymoma malignant	1	1.9					
			<b>51</b>						

Twenty-seven (32.9 %) of the 82 GIST cases were initially coded with morphology terms other than GIST (8935 or 8936). All except two of these were diagnosed prior to 2002. Six of these cases were first coded as epithelioid leiomyoblastoma (8891), 11 as leiomyosarcoma (8890), 5 as malignant tumour fusiform cell type (8004), 4 as sarcoma NOS (8800) and one as epithelioid sarcoma (8804).

In Girona we requested that the Pathology Departments extract all cases of sarcoma of the digestive tract including those that may have been under-registered due to their being considered benign. For the period 1994–2001 we identified 15 cases of GIST from a total number of 46 (32.6 %) that were not initially registered in the GCR because they were considered benign tumours in the registration process. Half of these [9] were reclassified as high or intermediate risk according to Fletcher's classification [3]. After consulting pathologists, no cases of GIST were missed by the GCR during the period 2002–2005.

Seven patients in Girona (7.9 %) developed a second neoplasm.

## Incidence

Results for incidence of all histological subtypes of sarcomas of the gastrointestinal tract as a whole are summarised in Table 2 and presented in 5-year periods. In Tarragona, the crude incidence rate increased from 0.42 cases/100,000 inhabitants-year for the period 1981–1985 to 1.18 for 2001–2005. In Girona, the crude incidence rate in this latter period 2001–2005 was 1.36.

A difference in incidence was detected between the two cancer registries for the period 1996–2000. While in Tarragona it was 0.69 cases/100,000 inhabitants-year, in Girona it was almost double, 1.22. Although these differences were not strictly statistically significant at a 5 % level, the possibly difference between registries could be explained by the effort made by the GCR to find cases that had been missed by Pathology Departments.

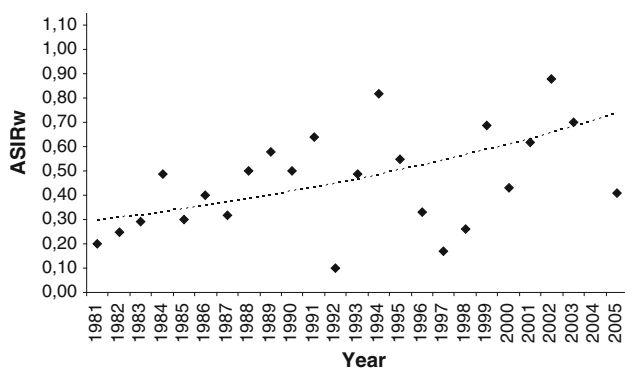
In Tarragona, a significantly higher incidence was found for the period 2001–2005 in comparison with the previous 5-year period. In this area, during the whole time period

**Table 2** Incidence of all sarcoma of digestive tract in Tarragona 1981–2005 and Girona 1996–2005

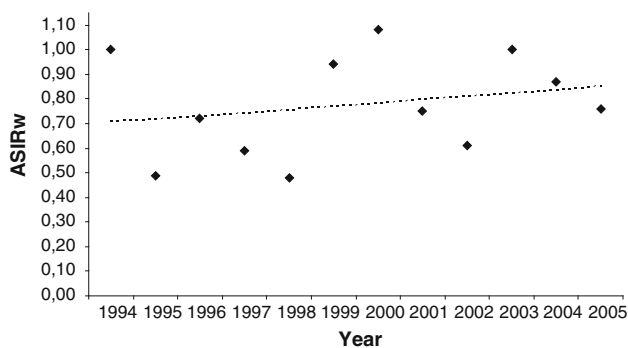
Time period	Tarragona				Girona			
	N	CR	ASIReu (CI 95 %)	ASIRw (CI 95 %)	n	CR	ASIReu (CI 95 %)	ASIRw (CI 95 %)
2001–2005	38	1.18	1.01 (0.54–1.48)	0.75 (0.39–1.1)	41	1.36	1.11 (0.61–1.61)	0.80 (0.42–1.19)
1996–2000	20	0.69	0.55 (0.19–0.9)	0.38 (0.13–0.63)	33	1.22	1.04 (0.52–1.56)	0.77 (0.37–1.16)
1991–1995	23	0.82	0.72 (0.29–1.15)	0.53 (0.21–0.85)				
1986–1990	17	0.64	0.63 (0.23–1.04)	0.47 (0.16–0.78)				
1981–1985	11	0.42	0.42 (0.06–0.78)	0.30 (0.04–0.57)				

Both sexes

N number of cases, CR crude rate, ASIReu European age-standardised incidence rate, ASIRw World age-standardised incidence rate, CI confidence interval



**Fig. 1** Trends in incidence of sarcoma of digestive tract in Tarragona 1981–2005. World age-standardised incidence rates (ASIRw). Both sexes



**Fig. 2** Trends in incidence of sarcoma of digestive tract in Girona 1994–2005. World age-standardised incidence rates (ASIRw). Both sexes

(1981–2005) there was significant increase in incidence (Fig. 1), with an EAPC of 3.87 % at a 95 % confidence interval (CI) between 0.9 and 6.9 %. Differently, in Girona (Fig. 2) there was a non-statistically significant temporal trend between 1994 and 2005 (EAPC 1.72 % with a 95 %CI from –3.2 to 6.9 %).

Table 3 shows the incidence of GIST in Girona after performing c-kit immunostaining in all cases to confirm diagnosis. The crude rate was 1.24 cases/100,000

inhabitants/year for both sexes. There were not significant changes in GIST incidence between time period groups.

### Survival

Table 4 shows survival of sarcoma of the intestinal tract in both areas by time. There were no statistical differences in survival between time periods or areas, although the values were slightly lower in the Tarragona area.

Focusing on survival of GIST in Girona for the period 1994–2005, 1-year RS for the whole group was 91.4 % (95 % CI 84.7–98.6) for an observed survival (OS) of 89.0 %, 5-year RS was 73.9 % (95 % CI 63.1–86.5) for an OS of 65.6 %, 10-year RS was 72.1 % (95 % CI 59.1–88.0) for an OS of 56.5 % and 15-year RS was 59.9 % (95 % CI 41.5–86.3) for an OS of 41 % (Table 4).

Table 5 shows survival according to risk group. Of the 82 cases of GIST during the period 1994–2005, it was not possible to classify four of the cases by risk group due to a lack of information. We analysed low and very low risk of malignant behaviour groups together due to the low number of cases in the latter group. Five-year RS of low- and very low-risk GIST was 80.5 %, whereas RS for the intermediate risk ones was 85.6 %, meaning that these groups of GIST have a very similar outcome (Fig. 3). Five-year RS for the high-risk group was 64.6 %. Only three patients in our series were diagnosed with metastatic disease; for these, the 3-year OS was 16.7 % and 3-year RS 17.6 %, with no patients alive after 5 years of follow-up.

Taking as a base line the survival of patients with an intermediate risk of malignant behaviour GIST, there was no difference in risk of death among patients with low- and very low-risk GIST (hazard ratio = 1.16, 95 % CI 0.42–3.22). The risk of death among patients with high-risk GIST or GIST diagnosed with metastatic disease was statistically different from that of the reference group, with a hazard ratio of 2.51 (95 % CI 1.02–6.17) and 24.04 (95 % CI 7.17–80.52), respectively.

**Table 3** Incidence of GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) in Girona 1994–2005

Time period	Males				Females				Both sexes			
	N	CR (CI 95 %)	ASIR <sub>w</sub> (CI 95 %)	ASIR <sub>eu</sub> (CI 95 %)	N	CR (CI 95 %)	ASIR <sub>w</sub> (CI 95 %)	ASIR <sub>eu</sub> (CI 95 %)	N	CR (CI 95 %)	ASIR <sub>w</sub> (CI 95 %)	ASIR <sub>eu</sub> (CI 95 %)
	2001–2005	21	1.42	0.83 (0.44–1.22)	1.19 (0.66–1.71)	18	1.22	0.70 (0.33–1.07)	0.95 (0.48–1.41)	39	1.32	0.75 (0.49–1.02)
1996–2000	14	1.07	0.68 (0.30–1.06)	0.95 (0.44–1.46)	17	1.27	0.77 (0.38–1.16)	1.03 (0.52–1.55)	31	1.17	0.72 (0.45–0.99)	0.97 (0.62–1.33)
1994–1995	6	1.18	0.68 (0.11–1.25)	1.02 (0.18–1.85)	6	1.15	0.60 (0.05–1.15)	0.92 (0.14–1.71)	12	1.17	0.63 (0.24–1.02)	0.96 (0.39–1.53)
Whole time period 1994–2005	41	1.24	0.74 (0.50–0.98)	1.06 (0.72–1.39)	41	1.23	0.71 (0.47–0.94)	0.97 (0.65–1.28)	82	1.24	0.71 (0.54–0.88)	0.99 (0.77–1.22)

*N* number of cases, *CR* crude rate, *ASIR<sub>w</sub>* World age-standardised incidence rate, *ASIR<sub>eu</sub>* European age-standardised incidence rate, *CI* confidence interval

## Discussion

In the Tarragona Cancer Registry we identified 109 cases of sarcoma of the digestive tract over a period of 25 years (1981–2005). By contrast, in the GCR 88 cases were detected over 12 years (1994–2005). Both crude and standardised rates were lower in the TCR. This could be due to the non-inclusion of low-risk tumours, especially during the first two decades of the period. Traditionally, cancer registries used to only consider malignant tumours and discard benign ones. In recent years, with increased awareness of GIST, the number of registered cases has also risen, especially because morphologies with a low risk of malignant behaviour were not excluded. This is evidenced by the difference in crude incidence rate in Tarragona for the periods 1996–2000, with 0.69 cases/100,000 inhabitants/year, and 2001–2005, where it rises to 1.18 cases.

From Girona Cancer Registry data we know that of the entire range of mesenchymal malignant tumours of the digestive tract, 93 % are GIST, as described in other studies [15–17]. The morphological diagnosis was based only on the positivity of c-kit immunostaining, however. This percentage may have been slightly higher if we had performed kit gene mutations and confirmed some c-kit negative tumours as GIST.

Additionally, the fact that survival rates did not change over time led us to think that the less clinically relevant cases were missing from the Registries. Furthermore, biopsies on incidental tumours in endoscopies and improved imaging technologies may have led to the increased diagnosis of low-risk GIST. Given the cases missed in registration due to their not having a clearly malignant behaviour, a 25 % increase in GIST registration could occur due merely to the use of a more precise and modern classification of this type of tumour.

In 2005, based on a study of a nationwide Pathology Department network and registries in the Netherlands, Goettsch et al. [18] published their findings that the increasing incidence of GIST correlates over time with the decreasing incidence of other GIST-like tumours. By contrast, in a population-based study analysing samples from Pathology Departments in northern Norway between 1974 and 1999, Steigen et al. [17] maintained that the increasing incidence of GIST had taken place over recent years and was not correlated with a decrease in other histologies of the digestive tract. Cho et al. [19] also reported an increased incidence of GIST in Korea between 1999 and 2005. Population-based studies in Sweden [20], Iceland [21] and Italy [22] did not reveal changes of incidence over time, estimated at between 1.2 and 1.4 cases/100,000 inhabitants and year.

With regard to survival, our analysis reveals no changes over time. Survival of all sarcomas of the digestive tract is

**Table 4** Observed and relative survival of all sarcoma of digestive tract in Tarragona 1986–2005 and Girona 1996–2005

Time period	1 Year		3 Years		5 Years		10 Years		
	N at risk	OS (CI 95 %)	RS (CI 95 %)	N at risk	OS (CI 95 %)	RS (CI 95 %)	N at risk	OS (CI 95 %)	RS (CI 95 %)
<b>Tarragona</b>									
2001–2005	26	75.8 (62.5–91.9)	76.5 (63.1–92.8)	20	57.6 (43.0–77.2)	60.1 (44.9–80.6)	9	44.2 (28.8–67.7)	47.7 (31.1–73.1)
1996–2000	17	84.2 (69.3–100.0)	84.4 (69.5–100.3)	13	63.2 (44.8–89.0)	65.2 (46.3–91.9)	12	57.9 (39.5–85.0)	61.0 (41.5–89.4)
1991–1995	18	73.9 (58.0–94.2)	74.7 (58.6–95.2)	11	43.5 (27.3–69.3)	45.3 (28.4–72.2)	8	30.4 (16.4–56.5)	33.1 (17.8–61.4)
1986–1990	14	86.7 (71.1–100.0)	87.2 (71.5–100.7)	12	73.3 (54.0–99.5)	75.9 (56.0–103.0)	8	46.7 (27.2–80.2)	50.7 (29.5–87.0)
<b>Girona</b>									
2001–2005	36	89.7 (80.7–99.8)	91.8 (82.5–102.0)	29	71.8 (59.0–87.4)	76.2 (62.6–92.7)	26	66.7 (53.4–83.2)	72.8 (58.3–90.9)
1996–2000	30	93.5 (85.3–100.0)	95.6 (87.2–102.2)	26	80.6 (67.9–95.8)	84.8 (71.4–100.8)	22	67.7 (53.1–86.4)	74.8 (58.7–95.4)

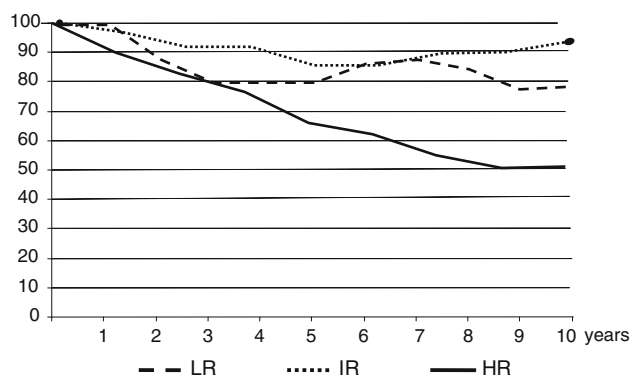
Both sexes

OS observed survival, RS relative survival, CI confidence interval

**Table 5** Observed and relative survival of GIST (Gastrointestinal Stromal Tumours) in Girona 1994–2005 by Fletcher's [3] risk groups

Risk groups	1 year		3 years		5 years		10 years		
	N at risk	Observed survival (CI 95 %)	Relative survival (CI 95 %)	N at risk	Observed survival (CI 95 %)	Relative survival (CI 95 %)	N at risk	Observed survival (CI 95 %)	Relative survival (CI 95 %)
Low and very low risk	24	95.8 (88.2–100)	99.8 (91.8–104.1)	19	75.0 (59.5–94.5)	80.5 (63.9–101.5)	19	75.0 (59.5–94.5)	80.5 (63.9–101.5)
Intermediate risk	21	95.2 (86.6–100)	96.7 (87.9–101.6)	20	90.5 (78.8–100)	92.1 (80.2–101.8)	18	81.0 (65.8–99.6)	85.6 (69.5–105.3)
High risk	25	88.9 (77.8–100)	90.5 (79.2–101.8)	21	74.1 (59.3–92.6)	77.8 (62.2–97.3)	16	59.0 (43.0–80.9)	64.6 (47.1–88.6)

CI confidence interval



**Fig. 3** Relative survival of Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in Girona 1994–2005 by Fletcher's risk groups. Both sexes. *LR* low risk of malignant behaviour (includes also very low-risk cases), *IR* intermediate risk of malignant behaviour, *HR* high risk of malignant behaviour

almost the same as survival of GIST, which represents 93 % of these sarcomas.

Differences in relative and observed survival between patients in two areas, lower (but not statistically different) in the TCR, were probably due to the under-registration of low-risk cases in this population cohort. Missing good prognostic tumours influenced the results and variability between time periods. Data from the GCR better reflect survival of the broad spectrum of digestive sarcomas and GIST, including survival by risk group.

Relative survival of GIST by risk group also shows that this is very similar for very low-, low- and intermediate-risk groups, all of these close to normal population survival. The positive outcome of these patients has also been reported by Steigen [17], Cho [19], Nilsson [20], who estimated the overall survival of the intermediate group at more than 14 years and more than 16 years in the low- and very low-risk groups, and Mucciarini [22], who published a relapse-free survival rate of 95 % for the three groups together. Although differences between risk groups of GIST were not significant, the overall and relative survival of high risk GIST was remarkably lower than the other groups of risk.

As both Cancer Registries usually do not collect information about treatment, it is not possible to analyse the effect of imatinib on survival in our series.

## Conclusion

The increased incidence of GIST may be explained by the improved diagnosis and registration of this type of tumour, including low-risk types previously considered benign. The

survival of very low-, low- and intermediate-risk malignant behaviour is high. This must be taken into consideration by clinicians while choosing patients for adjuvant treatment with imatinib.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577–80.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507–19.
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459–65.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC Scientific Publication no. 155. 2002.
- Jensen OM, Storm HH. Reporting of results. In: Jensen OM, Parkin DM, Macclennan R, Muir CS, Skeet RG, editors. *Cancer registration: principles and methods*, vol 95. IARC Sci Publ 1991. p. 108–25.
- International Classification of Diseases for Oncology. 1st ed. Geneva: World Health Organization edition; 1976
- Percy C, Van Holten V, Muir CS. International classification of diseases for oncology. 2nd ed. Geneva: World Health Organisation edition; 1990.
- Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan SL. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization edition; 2000.
- Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer*. 2007;43:144–8.
- Martos MC, Saurina C, Feja C, Saez M, Burriel MC, Barcelo MA, et al. Accurately estimating breast cancer survival in Spain: cross-matching local cancer registries with the National Death Index. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(1):51–4.
- Esteve J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival. Elements for further discussion. *Stat Med* 1990; 9: 529–38.
- Hakulinen T. Cancer survival corrected for heterogeneity in patients withdrawal. *Biometrics*. 1982;38:933–42.
- Fleming TH, Harrington DP. Nonparametric estimation of the survival distribution in censored data. *Commun Stat*. 1984;20(13):2469–86.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19:335–51.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438:1–12.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:52–68.
- Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of Northern Norway. *APMIS*. 2006;114:192–200.
- Goetsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings R, Hogenboom P. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2868–72.
- Cho MY, Sohn JE, Kim JM, Kim KM, Park YS, Kim WH, et al. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003–2004. *J Korean Med Sci*. 2010;25:853–62.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the pre-imatinib mesylate era: a population based study in Western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821–9.
- Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónásson JG. The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117:289–93.
- Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230–7.



RESEARCH

Open Access

# Correlation between mutational status and survival and second cancer risk assessment in patients with gastrointestinal stromal tumors: a population-based study

Jordi Rubió-Casadevall<sup>1,2,3\*</sup>, Joan Lluís Borràs<sup>4,5,6,7</sup>, Maria Carme Carmona-García<sup>2,8</sup>, Alberto Ameijide<sup>5</sup>, Allan Gonzalez-Vidal<sup>9</sup>, Maria Rosa Ortiz<sup>3,10</sup>, Ramon Bosch<sup>11</sup>, Francesc Riu<sup>6,12</sup>, David Parada<sup>6,12</sup>, Esther Martí<sup>13</sup>, Josefina Miró<sup>14</sup>, Juan Jose Sirvent<sup>6,15</sup>, Jaume Galceran<sup>5,7</sup> and Rafael Marcos-Gragera<sup>2,7,8</sup>

## Abstract

**Background:** Gastrointestinal stromal tumors are sarcomas of the digestive tract characterized by mutations mainly located in the c-KIT or in the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-alpha genes. Mutations in the BRAF gene have also been described. Our purpose is to define the distribution of c-KIT, PDGFR and BRAF mutations in a population-based cohort of gastrointestinal stromal tumors (GIST) patients and correlate them with anatomical site, risk classification and survival. In addition, as most of the GIST patients have a long survival, second cancers are frequently diagnosed in them. We performed a second primary cancer risk assessment.

**Methods:** Our analysis was based on data from Tarragona and Girona Cancer Registries. We identified all GIST diagnosed from 1996 to 2006 and performed a mutational analysis of those in which paraffin-embedded tissue was obtained. Observed (OS) and relative survival (RS) were calculated according to risk classifications and mutational status. Multivariate analysis of variables for observed survival and was also done.

**Results:** A total of 132 GIST cases were found and we analyzed mutations in 108 cases. We obtained 53.7% of mutations in exon 11 and 7.4% in exon 9 of c-KIT gene; 12% in exon 18 and 1.9% in exon 12 of PDGFR gene and 25% of cases were wild type GIST. Patients with mutations in exon 11 of the c-KIT gene had a 5-year OS and RS of 59.6% and 66.3%, respectively. Patients with mutations in exon 18 of the PDGFR gene had a 5-year OS and RS of 84.6% and 89.7%. In multivariate analysis, only age and risk group achieved statistical significance for observed survival. GIST patients had an increased risk of second cancer with a hazard ratio of 2.47.

**Conclusions:** This population-based study shows a spectrum of mutations in the c-KIT and PDGFR genes in GIST patients similar to that previously published. The OS and RS of GIST with the exon 18 PDGFR gene mutation could indicate that this subgroup of patients may be less aggressive and have a good prognosis, although less sensitive to treatment at recurrence. In our study, GIST patients have an increased risk of developing a second neoplasm.

**Keywords:** Gastrointestinal stromal tumors, Sarcoma, Survival, Epidemiology, Registries, C-KIT, BRAF, PDGFR, Second primary cancer

\* Correspondence: jrubi@iconcologia.net

<sup>1</sup>Medical Oncology Department, Institut Català d'Oncologia de Girona, Girona, Spain

<sup>2</sup>Descriptive Epidemiology, Genetics and Cancer Prevention Group, Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

## Background

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common sarcomas of the digestive tract, with an incidence of 1.1 to 1.4 cases/100,000 inhabitants/year [1-3]. It was initially described by Mazur and Clark [4] in 1983 and develops from the interstitial cells of Cajal in the digestive tract. In 1998, Hirota and colleagues [5] identified a gain-of-function mutation in the c-KIT gene that characterized this tumor. Mutations in the c-KIT gene led to constitutive activation of a tyrosine kinase receptor that induced oncogenesis [6]. In some GIST in which mutations in c-KIT have not been identified, oncogenic mutations have been reported in the gene encoding the platelet-derived growth factor receptor-alpha (PDGFR- $\alpha$ ) [7].

Mutations in the c-KIT and PDGFR- $\alpha$  genes are clustered in just a few exons. The type of mutation has been correlated with prognosis, localization of primary tumors, initial sensitivity and later resistance to imatinib treatment and association with hereditary syndromes [8,9].

BRAF gene mutations had initially been described in 13% of wild-type GIST [10], although recently they have also been reported in 2% of GIST carrying activating KIT and PDGFR- $\alpha$  mutations and conferring a worse prognosis and resistance to imatinib treatment [11]. Some other mutations in oncogenes such as PTEN, KRAS and NTRK2 have been described, especially in wild-type KIT GIST [12].

In 2001, the characteristics of GIST and the diagnostic approach were established by expert consensus [13]. Since this meeting, a positivity in c-KIT immunohistochemistry test has been mandatory for diagnosis of GIST, although some cases, about 5%, may be c-KIT negative. Also, GIST patients were classified into different groups regarding risk of malignant behavior according to tumor size and number of mitoses, with different survival for each [1].

The introduction of imatinib mesilate in 2002 produced a remarkable change in the results of therapy with GIST patients [14].

Focusing on the epidemiology of this type of neoplasm, our purpose is to define the distribution of KIT, PDGFR-alpha and BRAF mutations in a population-based cohort of GIST and correlate them with risk classifications and survival.

GIST patients are frequently diagnosed of a second cancer probably due to the long survival of the less aggressive tumors. In addition, gastric GIST has been described as Carney triad disease including also extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma and an association between GIST and type 1 neurofibromatosis has also been established. Those inherited GIST are in most cases not related to c-KIT or PDGFRA mutations [15,16]. We also present our results in a population-based evaluation of risk of secondary malignances after GIST.

## Methods

Our analysis was based on data from two cancer registries in the North-East of Spain. The Girona Cancer Registry (GCR) is a population-based cancer registry covering the province of Girona, which began its activity in 1994. In this area we analyzed the time period 1996 to 2006. The Tarragona Cancer Registry (TCR) is a population-based cancer registry that has registered all malignant tumors in the province of Tarragona since 1980. In this area we analyzed the time period 1998 to 2006. These cancer registries record cancers according to International Agency for Research on Cancer (IARC) guidelines [17].

We decided to analyze both areas together because they are geographically close and their population has very similar demographic characteristics. According to census data from the Catalan Institute of Statistics (available at URL: [www.idescat.cat](http://www.idescat.cat)), in 2006 Tarragona had 729,671 inhabitants (50.6% male) and the age distribution was 14.3% in the range 0 to 14 years old, 68.0% in the range 15 to 64 years-old and 17.8% over 64 years old. At the same time, Girona had 681,387 inhabitants (50.5% male) and the age distribution was 14.4% in the range 0 to 14 years old; 67.7% in the range 15 to 64 years old and 17.9% over 64 years old.

As some of low-risk GIST tumors had been considered benign in the past and could have been missed by Cancer Registries [2], we additionally requested that the pathology departments of both areas reviewed all cases of sarcoma of the intestinal tract and reclassified them performing immunohistochemistry using CD117, CD34 and other markers such as desmin, S-100 protein and smooth muscle actin to correctly diagnose GIST.

Clinical data of patients was obtained and GIST were classified by risk group of malignant behavior as defined in the National Institutes of Health GIST workshop in April 2001 and published by Fletcher et al. [13] in 2002, which was the classification system widely used in the years covered by our analysis. We also show data using the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) classification defined by Miettinen et al. [18], for which we reclassified all cases.

We asked for paraffin-embedded tissue samples of all cases and searched mutations in exons 9, 11, 13 and 17 in the KIT gene and exons 12 and 18 in the PDGFR- $\alpha$  gene. In wild-type cases for both genes, we searched for BRAF gene mutations.

Formalin-fixed, paraffin-embedded tumor blocks were reviewed by expert pathologists for quality and tumor content and a single representative tumor block from each patient, containing at least 80% of neoplastic cells, was selected. Genomic DNA was extracted using the QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Hilden, Germany) as specified by the manufacturer's instructions.

KIT mutations in exons 9, 11, 13 and 17, PDGFR $\alpha$  mutations in exons 12 and 18 and BRAF mutations in



exon 15 were assessed on tumor DNA. Mutational analysis was performed by polymerase chain reaction (PCR) amplification and subsequent sequencing analysis. Mutational analysis was performed using previously reported PCR conditions and primers (Table 1) for exons 9, 11, 13 and 17 of the KIT gene [19,20], for exons 12 and 18 of the PDGFR $\alpha$  gene [21,22] and for exon 15 of the BRAF gene [10]. Each sample was capillary-electrophoresed on an ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, USA).

Follow-up time was calculated as the time between the date of diagnosis and the date of death, if the patient was dead, or data from the last check-up if the patient was alive. We also obtained patients' vital status by means of record linkage to the Mortality Registry of Catalonia and the Spanish National Death Index, updated until 31 December 2012.

Relative survival (RS) was defined as the ratio between observed survival (OS) and expected survival and was calculated to express the probability of cancer patients surviving after adjustment for competing causes of death [23]. Survival was estimated using only first tumors. RS rates were calculated using the Hakulinen method [24]. Expected survival was estimated using mortality tables for Catalonia.

The chi-square test was used to determine whether the type of mutation was related to the tumor site, Fletcher risk group and AFIP risk group.

Using Cox regression models, age, sex, type of mutation, risk group according to Fletcher's or AFIP's classification and localization were investigated as potential prognostic factors for impact on observed survival in multivariate analyses. The same variables were analyzed in univariate model using log-Rank test.

**Table 1 Primer sequences used for PCR**

Location	Primer sequence	Size (in bp)
<i>c-KIT</i> exon 9	F: 5'-TCCTAGAGTAAGCCAGGGCTT-3' R: 5'-TGGTAGACAGAGCCTAACATCC-3'	283
<i>c-KIT</i> exon 11	F: 5'-CCAGAGTGCTCTAATGACTG-3' R: 5'-AGCCCTGTTTCATACTGAC-3'	215
<i>c-KIT</i> exon 13	F: 5'-GCTTGACATCAGTTTGCCAG-3' R: 5'-AAAGGCAGCTTGACACGGCTTTA-3'	193
<i>c-KIT</i> exon 17	F: 5'-GGTTTTCTTTCTCCTCCAACC-3' R: 5'-GATTTACATTATGAAAGTCACAGG-3'	203
<i>PDGFRA</i> exon 12	F: 5'-CCAGTTACCTGTCTGGTCAT-3' R: 5'-GGAGTTACCCATGGAAC-3'	183
<i>PDGFRA</i> exon 18	F: 5'-TACAGATGGCTTGATCCTGAGT-3' R: 5'-AGTGAAGGAGGATGAGCCTG-3'	212
<i>BRAF</i> exon 15	F: 5'-AAACTCTCATAATGCTTGCTCTG 3' R: 5'GGCCAAAA TTTAATCAGTGG A 3'	200

bp, base pair.

In terms of evaluating the risk of developing a second cancer after a diagnosis of GIST, we performed a retrospective analysis in both cohorts. The IARC-IACR recommendations for the definition of multiple primaries were used as criteria for inclusion or exclusion of tumors as second primary cancers [25].

The standardized incidence ratio (SIR) was calculated as the ratio between the observed number of second cancers and the number that would be expected if patients in the cohort experienced the same cancer incidence rates as the general reference population. The observed number of cases included all second cancers diagnosed in the cohort patients, excluding non-melanoma skin cancers. If the second cancer was a non-melanoma skin cancer, the third cancer was considered as the 'second'. Multiple cancers diagnosed before GIST were excluded. The expected number of cases was computed multiplying the cumulated person-years observed by the incidence rates by cancer site, 5-year age group and calendar-year of the general population of Tarragona and Girona. Person-years observed (PYO) at risk were defined as the period going from the first cancer diagnosis to the first date among the following: the date of second cancer diagnosis, the date of death or the date of last known vital status (31 December 2012). The assumption that the observed number of subsequent cancers followed a Poisson distribution was used to calculate 95% confidence intervals.

All the analysis was computed using R software.

This study was approved by the Ethic Committee of each referral Hospital of the whole area (Hospital Sant Joan in Reus, Hospital Joan XXIII in Tarragona and Hospital Josep Trueta in Girona).

## Results

We identified 75 GIST incident cases in the Girona Cancer Registry for the period 1996 to 2006. The crude rate of incidence in this area and period was 1.17 cases/100,000 inhabitants/year (World age-standardized rate of 0.68 cases and European age-standardized rate of 0.93).

In the Tarragona Cancer Registry, 57 GIST incident cases were identified for the period 1998 to 2006, corresponding to a crude rate of incidence of 1.01 cases/100,000 inhabitants/year (World age-standardized rate of 0.62 and European age-standardized rate of 0.85).

### Cohort characteristics

A total of 132 GIST cases were found for the two populations. Of these, 67 were in men (55.8%) and 53 in women (44.2%). Median age at diagnosis was 64.5 years old.

Seventy-six cases (57.6%) were localized in the stomach, 47 (35.5%) in the small intestine, 6 (4.5%) in the peritoneum, two in the rectum (1.5%) and one in the esophagus (0.8%).

Forty cases (30.3%) were classified as low or very low risk of malignant behavior according to the classification proposed by Fletcher et al. [13], 28 cases (21.2%) were of intermediate risk, 46 cases (34.8%) were of high risk, 14 cases (10.7%) were diagnosed with metastatic disease and in 4 cases (3%) we did not have enough information to classify.

Twenty-three of the 132 patients of the cohort (17.4%) had been treated with imatinib at the end of study follow-up. In six patients, treatment was initiated upon diagnosis of metastatic disease. In seventeen patients, it was initiated at recurrence following initial surgery. Of these, 14 were initially classified as high risk of malignant behavior GIST, one as intermediate risk and two as low risk. Any patient was treated in adjuvant setting. As some of the patients died before the widespread use of imatinib in GIST, the impact of treatment on survival could not be evaluated in our series.

The median follow up time was 97 months (8.09 years).

#### Mutational analysis

In GCR, we obtained paraffin-embedded tissue of 65 cases, corresponding to 86.6% of the total incidence. All tissues corresponded to the primary tumor and were obtained at the time of diagnosis or first surgical treatment. In two paraffin-embedded tissues, there was insufficient DNA to perform the mutational analysis.

In TCR, 47 paraffin-embedded tissue samples were obtained (82.5% of total incident cases) and again two of the samples did not contain sufficient DNA to perform mutational analysis.

Finally, mutational analysis was performed in 108 paraffin-embedded tissue samples, 81.8% of the cohort. We sequenced 297 loci from 3 cancer-related genes (KIT, PDGFR and BRAF only in wild type GIST). All cases were

c-KIT positive in immunohistochemistry except two, which were c-KIT negative but CD-34 positive.

Table 2 shows the distribution of mutations according to tumor site, using the International Classification of Diseases for Oncology, third version (ICD-O-3) [26]. We found GIST located in the stomach (C16), small intestine (C17), colon (C18), rectum (C19) and peritoneum (C48.1). No GIST was found in the esophagus. Tumors registered with C48.0 or C48.2 (retroperitoneum and peritoneum) or C76 (abdomen not otherwise specified) were reviewed and reclassified according to a more specific site. The distribution of mutations according to the risk groups defined by Fletcher et al. [13] is also shown in Table 2.

Fifty-eight GIST had exon 11 c-kit mutation, corresponding to 53.7% of the analyzed cases. Of these, 30 cases (51.7%) were GIST localized in the stomach, 24 (41.4) in the small intestine, 3 (5.2%) in the peritoneum without more specific localization and one (1.7%) in the rectum. The most frequent codons involved in exon 11 c-KIT gene mutations were 557 in 12 cases (20.7%), 558 in 14 cases (24.1%), 559 in 11 cases (18.9%) and 560 in 7 cases (12.1%). Mutations involving both codons 557 and 558 were identified in 9 cases, all diagnosed with a high-risk or metastatic GIST and all except one case had recurred at the last follow-up. Table 3 describes the type of mutation for each c-KIT and PDGFR- $\alpha$  exon.

We obtained eight mutations of c-KIT exon 9 (7.4%), two of them (25%) localized in the stomach and six (75%) in the small intestine. All of them were an insertion type mutation Y503\_F504insAY.

Thirteen GIST with mutation in exon 18 of the PDGFR- $\alpha$  gene were identified, corresponding to the 12.1% of the samples analyzed. All were located in the stomach and most of them (53.8%) classified as low-risk GIST. Twelve cases had mutations affecting codon 842 (11 cases D842V

**Table 2 Distribution of c-KIT and PDGFR- $\alpha$  genes mutations (N = 108)**

	c-KIT exon 11		c-KIT exon 9		PDGFR-alpha exon 12		PDGFR-alpha exon 18		Wild type	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Site (ICD-O-3 code)										
Stomach (C16)	31	53.5	2	25	1	50	13	100	15	55.5
Small intestine (C17)	23	39.6	6	75	0		0		11	40.7
Colon (C18)	0		0		0		0		1	3.8
Rectum (C20)	1	1.7	0		0		0		0	
Peritoneum (C48.2)	3	5.2	0		1	50	0		0	
Fletcher's risk groups										
LR	9	15.5	2	25	0		8	61.5	14	51.9
IR	13	22.4	4	50	1	50	4	30.8	7	25.9
HR	33	6.9	2	25	1	50	1	7.7	5	18.5
Met	3	5.2	0		0		0		1	3.7

Using International Classification of Diseases for Oncology third version (ICD-O-3) and according to Fletcher et al. groups of risk. LR, low risk (includes very low risk); IR, intermediate risk; HR, high risk; Met, diagnosed in metastatic disease.

**Table 3 Type of mutation in the 108 GIST cases analyzed**

Exon mutated	Type of mutation	Number of cases
Exon 11 gene c-KIT	V559D	8
	W557_K558del	7
	V560D	4
	L576P	3
	R558_L589insDHKWEFPRN	2
	Y570_P577del	2
	H580_K581insDPTQLPY	2
	V559A	2
	V555_V559del	2
	V560_E561del	2
	T574_P577del	2
	V557_K561del	1
	W557_E561del	1
	W557_E562del	1
	T574_Q575insDP	1
	V559G	1
	Q556_V559 > H	1
	Q556_T574del	1
	P585S	1
	P577S	1
	N567_Q575del	1
	N567_P577 > Y	1
	N566Y	1
	V560del	1
	K558R	1
	K558_V560del	1
	K558_G565del	1
	K550_P551insK	1
	W557_V559del	1
	E554_K558del	1
D579del	1	
557-558 del	1	
I563_P577del	1	
Exon 9 gene c-KIT	Y503_F504insAY	8
Exon 18 gene PDGFR- $\alpha$	D842V	11
	D842_H845del	1
	I843_D846del	1
Exon 12 gene PDGFR- $\alpha$	D591Y	1
	W559_V561del	1
Wild type		27

substitution-missense mutation, one case D842\_H845 deletion) and one was a I843\_D846 deletion, which also corresponded to the only aggressive case in patients carrying this type of mutation.

Two cases had mutations of gene PDGFR- $\alpha$  exon 12 (1.9%). Twenty-seven cases (25.0%) were wild-type, of those 16 cases (59.3%) were localized in the stomach, 10 (37%) in the small intestine and 1 (3.7%) in the peritoneum.

No BRAF mutations (searched for only in wild type cases), nor any mutations of exon 13 or 17 of the c-KIT gene were found.

Only 4 of those 108 GIST patients for which mutational analysis was performed were diagnosed initially with metastatic disease, 3 of them with mutation in exon 11 of c-KIT gene and 1 wild type GIST. So, GIST with localized disease had in a 60.6% of cases mutations of gene c-KIT (63 patients), 14.4% of cases mutations of gene PDGFR- $\alpha$  (15 patients) and 25% (26 cases) of wild type tumors.

We found a significant correlation between mutation type and distribution of patients in risk groups (chi-square test  $p$  value of 0.03), due to the predominance of high-risk tumors in GIST with the exon 11 c-KIT mutation and the predominance of low-risk GIST in the exon 18 PDGFR- $\alpha$  mutation. We also found differences between mutation type and GIST location (chi-square test  $p$  value 0.008), as the majority of GIST with mutations in the exon 18 PDGFR- $\alpha$  gene were in the stomach.

#### Survival analysis

For the whole cohort (132 cases), 10-year OS and RS were 52.8% ( $N$  at risk 41; 95% confidence interval (CI): 44.6 to 62.5) and 66.0% (95% CI: 55.8 to 78.0), respectively. Table 4 shows 5- and 10-year survival by risk groups defined by Fletcher et al. [13] and the AFIP [18] classifications. In four cases, we did not find sufficient information to classify. Table 5 shows survival according to mutational status.

One of our aims was to correlate survival according to the risk groups defined by Fletcher et al. [13] and mutational status. The small numbers of cases made this impossible for all mutation types except the exon 11 c-KIT gene (Table 6) and exon 18 PDGFR- $\alpha$  gene.

Patients with mutations in exon 11 of the c-KIT gene had a 5-year OS and RS of 59.6% and 66.3%, respectively.

Patients with mutation in exon 18 PDGFR- $\alpha$  gene had an 85.7% 5-year observed survival ( $N$  at risk = 7; 95% CI: 63.3 to 100.0) and 89.5% 5-year relative survival (95% CI: 66.1 to 104.4) for low and very low-risk groups and 100% 5-year OS and RS ( $N$  at risk = 4) for the intermediate group. Only one patient diagnosed with a GIST with mutation in this exon was classified in the high-risk group and progressed and died within 3 years of diagnosis.

Table 7 shows the results of the multivariate analysis for observed survival in which age under 65 years old and low risk tumors compared with metastatic tumors were the two variables that achieved statistical significance. The comparison between high- and low-risk tumors achieves

**Table 4 Five- and 10-year observed and relative survival of GIST according to risk of malignant behavior classifications**

	Time (years)	N at risk	OS (95% confidence interval)	RS (95% confidence interval)
All cases (N = 132)				
	5	84	62.9 (55.2 to 71.7)	69.7 (61.1 to 79.5)
	10	41	52.8 (44.6 to 62.5)	66.0 (55.8 to 78.0)
Fletcher et al. classification				
LR	5	34	82.5 (71.5 to 95.2)	88.1 (76.4 to 101.6)
	10	19	73.6 (60.7 to 89.3)	88.4 (72.9 to 107.2)
IR	5	22	75.0 (60.6 to 92.9)	89.1 (70.2 to 113.1)
	10	12	71.1 (56.0 to 90.2)	81.8 (66.1 to 101.3)
HR	5	28	56.2 (42.8 to 72.2)	63.0 (49.1 to 80.9)
	10	11	39.1 (26.9 to 57.0)	49.0 (33.6 to 71.3)
Met	5	2	8.3 (1.3 to 54.4)	9.0 (1.4 to 58.6)
AFIP classification				
LR	5	46	83.3 (74.0 to 93.9)	91.5 (81.2 to 103.1)
	10	26	74.4 (63.2 to 87.6)	90.7 (77.1 to 106.8)
IR	5	14	61.9 (44.3 to 86.6)	69.2 (49.5 to 96.8)
	10	7	55.0 (36.6 to 82.7)	70.5 (46.9 to 106.0)
HR	5	24	56.1 (42.8 to 73.5)	62.1 (47.3 to 81.4)
	10	9	38.2 (24.9 to 58.6)	46.1 (30.1 to 70.7)
Met	5	2	8.3 (1.3 to 54.4)	9.0 (1.4 to 58.6)

LR, low risk (includes very low risk); IR, intermediate risk; HR, high risk; Met, diagnosed in metastatic disease.

statistical significance when excluding in the model the patients with a second neoplasm (HR = 4.53; 95% CI 1.60 to 12.8; *p* value <0.001). Results did not change when AFIP's classification was used instead of Fletcher's classification. In univariate analysis, age and risk classification achieved statistical significance and sex, site and type of mutation did not.

#### Second cancer risk assessment

Thirty patients, 22.73% of the total cohort, had a diagnosis of another neoplasm. Of those, eight patients had this

neoplasm before GIST and were discarded for the final risk analysis.

Twenty-two tumors were evaluable for second cancer risk. Eleven were synchronic tumors (three colon cancers, two rectal cancers, two lung cancers and one gastric, breast, prostate and endometrium cancer, respectively). Eleven cases were metachronic cancers (two breast and urinary bladder cancers and one lung, esophagus, prostate, colon, biliary tree and pancreatic cancer).

Men with GIST had an increased risk of second cancer with SIR of 2.17 (CI 95% 1.15 to 3.71) and also was in women with SIR of 3.08 (95% CI 1.40 to 5.88). For both sexes together, SIR was of 2.47 (95% CI 1.54 to 3.374).

Of those 22 patients, 14 died due to cancer, but only 2 of them due to GIST.

**Table 5 Five- and 10-year observed and relative survival of GIST**

Type of mutation	Time (years)	N at risk	OS (95% confidence interval)	RS (95% confidence interval)
c-KIT exon 11	5	35	59.6 (48.2 to 73.8)	66.3 (53.6 to 82.1)
	10	15	50.6 (38.5 to 66.5)	65.7 (50.0 to 82.1)
c-KIT exon 9	5	8	87.5 (67.3 to 100.0)	87.5 (67.3 to 100.0)
	10	4	60.0 (33.1 to 100.0)	65.3 (36.1 to 108.8)
PDGFR- $\alpha$ exon 18	5	12	84.6 (67.1 to 100.0)	89.7 (71.1 to 106.0)
	10	7	84.6 (67.1 to 100.0)	108.8 (86.3 to 128.6)
Wild type	5	22	75.0 (60.6 to 92.9)	83.6 (67.5 to 103.5)
	10	14	67.0 (51.3 to 87.4)	79.9 (61.3 to 104.3)

According to type of c-KIT or PDGFR- $\alpha$  gene mutation (N = 108).

#### Discussion

Our population-based study analyzes the distribution of mutational status and survival across the whole spectrum of GIST.

We found a predominance of c-KIT mutations of exon 11 (53.7%) and 7.4% of mutations of exon 9, which correlates with data from other population-based studies published in Norway [27], Italy [28], Switzerland [29], Slovakia [30] and France [31]. By contrast, however, in our series, there is a high percentage (25%) of wild-type tumors which do not normally exceed 10% to 15%. This may be due to the use of old samples of paraffin-embedded tissue,

**Table 6 Five- and 10-year observed and relative survival of GIST with exon 11 mutation**

Fletcher group	Time (years)	N at risk	OS (95% confidence interval)	RS (95% confidence interval)
Low and very low	5	7	66.7 (42.0 to 100.0)	73.3 (46.2 to 109.9)
	10	4	66.7 (42.0 to 100.0)	84.3 (53.1 to 126.5)
Intermediate	5	11	76.9 (57.1 to 100.0)	82.8 (61.5 to 107.7)
	10	6	76.9 (57.1 to 100.0)	96.5 (71.7 to 125.5)
High	5	19	56.2 (41.4 to 76.4)	62.2 (45.8 to 84.5)
	10	7	40.0 (24.8 to 64.6)	49.2 (30.5 to 79.5)

(N = 58) According to risk of malignant behavior of Fletcher et al. classification.

which can result in failure to detect mutations because of tissue fixation defects or degradation of the DNA (21 of the 27 wild-type cases were diagnosed prior to 2003).

One important finding is the distribution of tumors with mutation of exon 18 in the PDGFR- $\alpha$  gene according to the risk groups defined by Fletcher et al. [13]. A great percentage of these, as high as 92.3%, were found in less aggressive GIST: very low, low or intermediate risk. These findings are closer to data published by Rössle et al. [32], who did not find any mutations in exons 12 or 18 in the PDGFR- $\alpha$  gene in a population study for the mutational spectrum of metastatic GIST in Switzerland. Emile et al. [33] and Heinrich et al. [34] found less than 3% of patients with exon 18 PDGFR- $\alpha$  mutation in a population-based and clinical trial in advanced GIST. By contrast, however, in another population-based study, Cassier et al. [31] found this type of mutation to be more frequent than we did in high-risk GIST.

**Table 7 Multivariate analysis of risk factors for observed survival**

Variable	HR	p value
Age (>65 vs 0 to 64 years old)	2.22 (1.11 to 4.41)	0.02
Sex (men vs women)	1.78 (0.96 to 3.26)	0.06
Type of mutation		
KIT 09 vs KIT 11	1.46 (0.44 to 4.79)	0.53
PDGRF vs KIT 11	1.07 (0.4 to 2.87)	0.90
WT vs KIT 11	1.21 (0.56 to 2.57)	0.63
All other vs KIT 11	0.83 (0.44 to 1.58)	0.58
Fletcher's risk groups		
IR vs LR	1.58 (0.65 to 3.88)	0.32
HR vs LR	2.27 (0.96 to 5.37)	0.06
Met vs LR	11.49 (2.9 to 45.54)	<0.001
Site		
C17 vs C16	1.08 (0.57 to 2.05)	0.82
All other vs C16	1.23 (0.33 to 4.58)	0.76

Data in italics show significance.

HR, hazard ratio; LR, low risk (includes very low risk); IR, intermediate risk; HR, high risk; Met, diagnosed in metastatic disease; C16, stomach; C17, small intestine.

Moreover, 61.2% of cases with mutation of exon 11 of the c-KIT gene in our series were diagnosed in a high-risk group or with metastatic disease, similar to that published by Cassier et al. [31] in a population-based study in France.

In contrast to other series, no exon 13 or 17 of the c-KIT gene mutation was found in our study. Exon 17 mutations account for fewer than 1% of cases in almost all published series [27,28,31] and mutations of exon 13 were described in 3.7% of cases by Cassier et al. [31], 3.3% by Steiger et al. [27] and no cases were found by Braconi et al. from 104 samples [28]. As explained previously, we analyzed BRAF mutation only in wild-type GIST and did not find any mutated cases, in contrast to the 13% published by Hostein et al. [10].

Regarding localization of the primary tumor, those cases with mutation in exon 11 of the c-KIT gene showed the same distribution as for GIST as a whole, that is, almost 60% of neoplasm in the stomach and 40% in the small intestine. What is remarkable in our series is that all cases with mutations of exon 18 in the PDGFR- $\alpha$  gene were gastric GIST and 75% of exon 9 c-KIT mutations were in the small intestine. A predominance of extra-gastric localization and poor prognosis has also been described for this type of mutation [35].

Focusing on survival, our data suggests a good survival for patients with mutation of exon 18 of the PDGFR- $\alpha$  gene, in accordance with the fact that these patients were diagnosed with a less aggressive GIST than those with another type of mutation and predominantly in a gastric location. Despite this, we did not find differences between types of mutation in multivariate analysis. This finding must be taken into account as some trials established less sensitivity to imatinib in GIST with D842V type of mutation in exon 18 PDGFR- $\alpha$  gene [36]. Moreover, some authors had reported lower survival in PDGFR- $\alpha$  mutated GIST in patients with more advanced disease than our series [37].

In addition, the 5- and 10-year observed and relative survival of patients with mutation of exon 11 is slightly, although not significantly, lower than the cohort as a whole, reflecting a predominance of high-risk GIST.

The low incidence of GIST in the area of Tarragona compared with other published studies may mean that some less aggressive GIST have been missed. We included cases diagnosed before the Consensus Workshop of 2001 [12] and after that the improvement in the knowledge of GIST could have raised the diagnosis of those and consequently the incidence [38].

In this population-based analysis, GIST patients have an increased risk of developing a second cancer and most of them are diagnosed synchronously. Recently, Phan et al. [39] published the results of SEER (Surveillance Epidemiology and End Results program) in which the rate of second cancer after GIST was 7.07%. The SIR between observed and expected second neoplasm was 2.03 (CI 0.34 to 2.05) in the pre-imatinib era (1992 to 2001) and 1.27 (CI 0.96 to 1.66) in the imatinib era (2002 to 2009), with an increased risk for colon adenocarcinoma and renal cell carcinoma after GIST in the imatinib era.

It was not possible in our series to perform a statistical analysis of the risk of developing another cancer following GIST by pairs of each second neoplasm, due to the small number of cases, although we found a higher percentage of second tumors than SEER study, reflecting maybe a more exhaustive case-finding procedure. The study of the existence of shared etiologic factors between GIST and other neoplasm deserves further investigation.

## Conclusions

Our population-based study shows a mutation-type distribution in the c-KIT and PDGFR- $\alpha$  genes in GIST patients similar to that found in other population-based studies and a survival of the most frequent mutation, exon 11 c-KIT gene, similar to that of the GIST group as a whole.

GIST with an exon 18 PDGFR- $\alpha$  mutation are, in our population-based analysis, less aggressive and display better survival, although they may be difficult to treat with systemic therapies at recurrence.

In our population-based study, GIST patients have an increased risk of developing a second neoplasm.

## Abbreviations

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology; CI: confidence interval; GCR: Girona Cancer Registry; GIST: gastrointestinal stromal tumors; IARC: International Agency for Research in Cancer; ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology; OS: observed survival; PCR: polymerase chain reaction; PDGFR- $\alpha$ : platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ ; RS: relative survival; SIR: standardised incidence ratio; TCR: Tarragona Cancer Registry.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

JR-C conceived, designed and coordinated the study, collected clinical data and wrote the manuscript. JLB participated in the design and coordination of the study and contributed in writing manuscript. MCC-G collected samples, collected and revised clinical data, staged cases and completed

database. AA performed the statistical analysis. AG-V performed the molecular genetic analysis. JG and RM-G are the directors of Tarragona's and Girona's Cancer Registries and responsible of all information of those database, they also contributed in writing manuscript. MRO, RB, FR, DP, EM, JM and JJS carried out the diagnosis of GIST, reclassified cases, selected samples and performed the immunoassays in each Pathology Department. All authors read, corrected and approved the final manuscript.

## Authors' information

JLB, AA and JG work in Tarragona Cancer Registry and JR-C, RM-G and MCCC in Girona Cancer Registry. Both registries contribute to the IARC monograph Cancer Incidence in Five Continents and in many other European programs in Epidemiology since its foundation, in 1980 and 1994 respectively. MRO, RB, FR, DP, EM, JM and JJS work in the Departments of Pathology of the area covered by those Registries. AG-V works in the molecular laboratory of Hospital de Sant Pau in Barcelona, a referral center in the country.

## Acknowledgements

We thank Fina Rion (FUNCA) and Loreto Vilardell (UERCG) for developing the registry database of TCR and GCR, respectively. We thank Barney Griffiths, Simon Tomlin and Marta Serrano for reviewing the English language of the manuscript.

## Funding

This study was supported by a grant from the *Spanish Sarcoma Research Group (GEIS)*.

## Author details

<sup>1</sup>Medical Oncology Department, Institut Català d'Oncologia de Girona, Girona, Spain. <sup>2</sup>Descriptive Epidemiology, Genetics and Cancer Prevention Group, Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain. <sup>3</sup>Faculty of Medicine, University of Girona (UdG), Girona, Catalonia, Spain. <sup>4</sup>Medical Oncology Department, Hospital Universitari Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain. <sup>5</sup>Tarragona Cancer Registry, Fundació per a la Investigació i Prevenció del Càncer (FUNCA), IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain. <sup>6</sup>Faculty of Medicine, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain. <sup>7</sup>Red Temàtica de Investigación Cooperativa en Cáncer (RTICC), Girona, Spain. <sup>8</sup>Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry (UERC), Oncology Coordination Plan Department of Health Government of Catalonia, Girona, Spain. <sup>9</sup>Department of Pathology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>10</sup>Department of Pathology, University Hospital Josep Trueta, Girona, Spain. <sup>11</sup>Department of Pathology, University Hospital Verge de la Cinta, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Fundació Dr. Ferran (FF), Tortosa, Spain. <sup>12</sup>Department of Pathology, University Hospital Sant Joan, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, Spain. <sup>13</sup>Department of Pathology, Hospital Santa Tecla, Tarragona, Spain. <sup>14</sup>Department of Pathology, Clínica Girona, Girona, Spain. <sup>15</sup>Department of Pathology, University Hospital Joan XXIII, Tarragona, Spain.

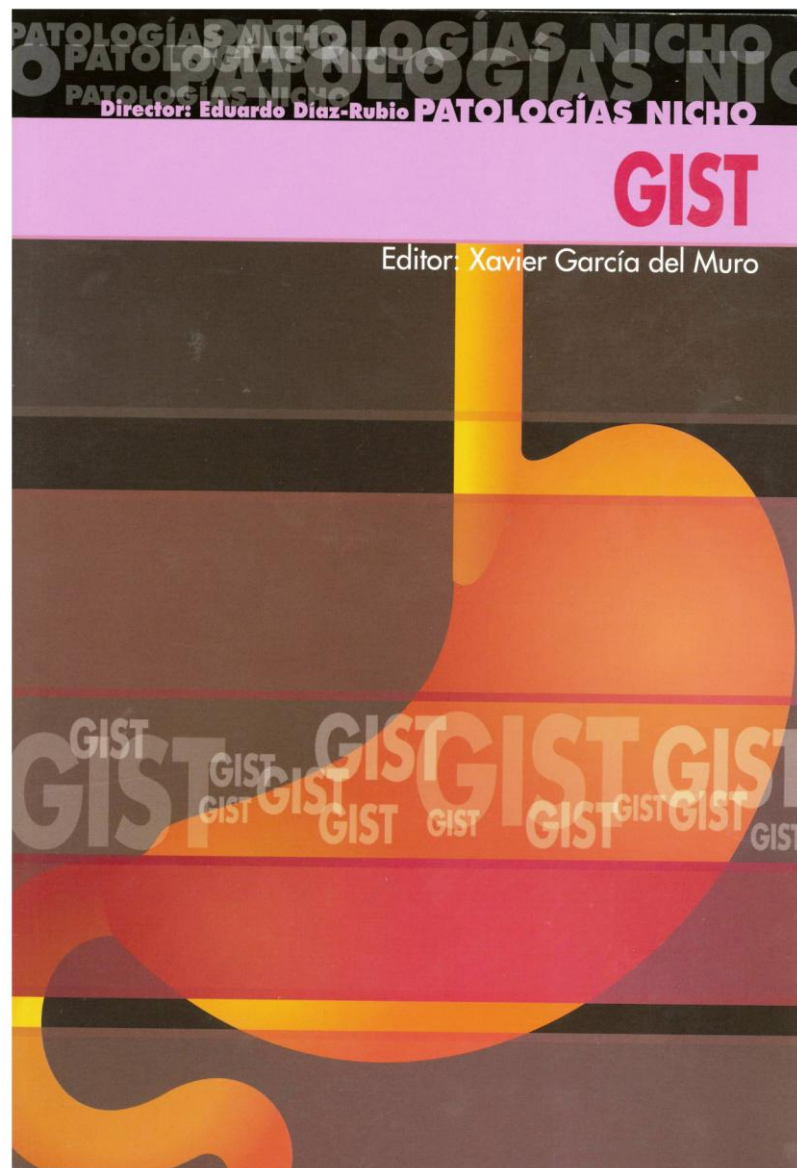
Received: 30 November 2014 Accepted: 17 January 2015

Published online: 13 February 2015

## References

1. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and pronostication in the pre-imatinib mesylate era: a population based study in Western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821–9.
2. Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Gironès J, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer*. 2007;43:144–8.
3. Mucciariini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer*. 2007;7:230–7.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:507–19.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577–80.
6. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*. 2002;33:484–95.





## **EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)**

*Rubió Casadevall, Jordi ; Izquierdo Font, Angel*

**A PATOLOGIAS NICHÓ: GIST**

**Director: Eduardo Díaz-Rubio**

**Editor: Xavier García del Muro**

**EDICIÓN: YOU & US, S.A. 2008 (ISBN: 978-84-690-6301-9)**



## **EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)**

*Rubió Casadevall, Jordi<sup>1</sup> ; Izquierdo Font, Angel<sup>1,2</sup>*

**<sup>1</sup> Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología de Girona**

**<sup>2</sup> Unidad de Epidemiología y Registro del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología de Girona**

La utilización desde el año 2001 de una nueva terapia, el mesilato de imatinib, frente a los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST)<sup>1</sup>, ha conllevado un cambio importante en el pronóstico de este infrecuente tipo de neoplasias. Por ser una de las primeras localizaciones tumorales con tratamiento eficaz sobre una diana molecular, se ha investigado y publicado mucho sobre GIST en los últimos años y estos se han convertido en un sólido ejemplo de la aplicación clínica de los resultados de la investigación básica.

Pero la incidencia y supervivencia poblacionales de estos tumores no ha sido reportada hasta hace poco, siendo aproximaciones anteriores meras estimaciones<sup>2</sup>. En el desarrollo del conocimiento sobre GIST, la epidemiología ha llegado en último lugar.

Ello se ha debido a dos aspectos fundamentales que han obligado a un esfuerzo metodológico a los Registros Poblacionales de Cáncer (RPC): primero, la diversidad de nomenclaturas con que se han registrado antaño los tumores hoy conocidos como GIST, segundo, la atribución a parte de estos tumores de un comportamiento casi de benignidad, lo que conlleva que no hayan sido considerados en Registros versados solo en la patología maligna. El comportamiento de benignidad o malignidad, queda redefinido por la clasificación por riesgo de comportamiento agresivo, según tamaño y número de mitosis, que se propuso en el GIST Workshop<sup>3</sup> de National Institutes of Health de abril 2001.

Definido y establecido el GIST como una entidad tumoral dentro los tumores mesenquimales del tracto digestivo, diferentes Registros Poblacionales han reclasificado sus casos, registrados con variabilidad de términos, para poder analizar la incidencia y supervivencia del GIST.

Los RPC tienen un importante papel en el control del cáncer. Su función es la de registrar todos los casos de neoplasias de una determinada población de forma precisa y sistemática, obteniendo información de diferentes fuentes, y realizar un análisis epidemiológico. Con ello se obtiene la incidencia, mortalidad, supervivencia y tendencias temporales de éstas de cada tipo de localización tumoral en una población definida, así como otros datos de epidemiología descriptiva. Esta información es indispensable para conocer la verdadera magnitud del cáncer, que permitirá la planificación de recursos de los sistemas de salud, medir progresos que puedan realizarse en prevención y tratamiento, que incidirían directamente en la incidencia y supervivencia, o detectar aumentos significativos de casos de determinadas localizaciones tumorales y establecer hipótesis causales de éstos.

Los RCP obtienen datos de distintas fuentes, variables según el sistema de salud de cada país. En España la mayoría de Registros se nutren básicamente de la información proporcionada por los Servicios de Patología y los Centros Hospitalarios de cada área, que proporcionan los códigos de cada diagnóstico clínico que son referidos en informes de alta u otras prestaciones de servicios, así como de los Registros de Mortalidad de cada comunidad. Los tumores se codifican según su localización y su histología. El sistema de codificación es el definido en la International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O), que se estableció en 1976 y de la que se realizó una segunda versión en 1990 <sup>4</sup> y una tercera en 2000 <sup>5</sup>. Este sistema se basa en un código para cada localización tumoral, derivado de la novena versión de la International Classification of Diseases (ICD-9) y un código de 5 dígitos para cada histología, mediante terminología de SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) creado por el College of American Pathologists en 1977, donde el quinto dígito corresponde al comportamiento: benignidad, indeterminado, in situ o maligno

El GIST ha recibido distintas nomenclaturas a lo largo del tiempo <sup>6</sup>. En la década de los cuarenta fueron se definieron las neoplasias mesenquimales del tracto digestivo como derivadas de células de la musculatura lisa de éste y clasificadas como “Leiomiomas”, “Leiomioblastomas” o “Leiomiosarcomas”. Posteriormente, la microscopía electrónica reveló que muchas de estas entidades no poseían características ultraestructurales de músculo liso. Este fenotipo celular quedó huérfano hasta el uso por Mazur y Clark del término “Tumor Estromal” en 1983 <sup>7</sup>. Este término abarcó a partir de entonces tanto tumores con un fenotipo miogénico, como neural o mixto de ambos. Poco después se definió un subgrupo de estos tumores que poseían una diferenciación neuronal del sistema autónomo, que se denominaron inicialmente “Plexosarcoma” y posteriormente GANT (“Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors”) <sup>8</sup>

. La constatación de que cerca de dos tercios de estos tumores expresaban CD34 permitió pensar en un marcador identificativo <sup>9</sup>, aunque la poca especificidad de éste condicionó su utilidad diagnóstica.

A principios de los 90 se observó la expresión de KIT en células madre hematopoiéticas, melanocitos, mastocitos y las células intersticiales de Cajal, que actúan a nivel de la musculatura intestinal como el marcapasos de ésta. . En 1998 el grupo de Hirota <sup>10</sup> describió que los GIST contenían mutaciones activadas del proto-oncogen KIT y la expresión de la proteína KIT como mecanismo causal de la neoplasia. A consecuencia se propuso la expresión de KIT como el más específico y sensible marcador fenotípico y se definieron los GIST como un grupo de neoplasias mesenquimales de tubo digestivo con diferenciación morfológica de células intersticiales de Cajal que expresan KIT. A raíz de estas características, también fue propuesto <sup>11</sup> el término GIPACT (“Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor”) aunque prevaleció el de GIST. Se observó asimismo que los GANT poseían el mismo perfil fenotípico y fueron considerados una misma entidad.

Los GIST constituyen solo el 0.2% de los tumores gastrointestinales pero son el grupo más numeroso de los tumores mesenquimales del tracto digestivo donde también encontramos los leiomiomas verdaderos, derivados de la musculatura lisa, el grupo de schwannomas, neurofibrosarcomas y otros tumores de las vainas nerviosas y otros sarcomas de menor frecuencia como tumores de células granulares y angiosarcomas.

En la reunión de consenso de 2001 antes referida <sup>3</sup> se aceptó que el término GIST debía aplicarse a neoplasias mesenquimales intestinales con inmunopositividad para KIT excepto en raras excepciones que se definieron. En el GIST Consensus Meeting <sup>12</sup> de 2004 se mantuvo esta definición y se hizo la recomendación de realizar el análisis molecular para determinar mutaciones del gen KIT en aquellos casos inmunohistoquímicamente negativos.

El término tumor gastrointestinal no es recogido en ICD-O hasta la tercera versión del año 2000. Por ello, estas neoplasias habían estado codificadas en los RPC según las nomenclaturas anteriores: leiomioma, leiomioblastoma, leiomiomasarcoma, sarcoma epiteloide o simplemente sarcoma NOS (“not otherwise specified”) que se contemplaban en las primeras versiones ICD-O-1 y ICD-O-2. Aunque se recogía el término sarcoma estromal (código 8930/3), éste se utilizaba en sarcomas endometriales. En ICD-O-3 se contemplan los términos “tumor del estroma gastrointestinal” benigno o no especificado (8936/0 y 8936/1) y “sarcoma del estroma

gastrointestinal” (8936/3). Mediante esta nomenclatura, el patólogo debía clasificar según rasgos morfológicos el criterio de benignidad o malignidad, que cambiaron posteriormente con la clasificación por riesgos de cuatro categorías. Los tumores diagnosticados por los patólogos como benignos no han sido registrados en muchos Registros, versados solo en patología maligna.

Así, conocer la epidemiología de los GIST ha requerido de forma retrospectiva: reclasificar tumores con diferentes nomenclaturas, realizar en muchos de ellos la determinación expresión de KIT, como técnica diagnóstica definitoria y intentar recuperar para su correcto registro tumores considerados anteriormente benignos y ahora con distinto riesgo de comportamiento según su tamaño y número de mitosis.

Se exponen en este capítulo datos publicados en estudios epidemiológicos que sin duda complementan otros obtenidos a partir de ensayos clínicos realizados en cohortes hospitalarias. Desde principios del 2005 y hasta la fecha se han publicado seis trabajos poblacionales sobre diferentes aspectos de la epidemiología del GIST <sup>13-18</sup>. Cinco de ellos se han basado en datos de registros poblacionales, en el sexto se analizan datos obtenidos en un registro histológico con cobertura nacional en Holanda, el PALGA. Todos ellos se han realizado analizando períodos temporales en su mayor parte anteriores a la utilización de imatinib.

El primero de estos trabajos fue publicado por Tran y colaboradores a principios del 2005 <sup>13</sup>. En el se recogieron datos procedentes del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End-Results (SEER) englobando 12 registros poblacionales de cáncer norteamericanos con cobertura del 14% de la población de Estados Unidos. Se identificaron los tumores registrados mediante ICD-O-2 en localizaciones de tracto digestivo y de 26 tipos histológicos mesenquimales malignos. En el período 1992-2000 se identificaron 1458 casos. En este estudio no se determinó la positividad para KIT como requisito para ser considerado cada caso como GIST. Se excluyeron localizaciones de tracto digestivo tales como el mesenterio, se incluyeron tipos histológicos no GIST como ganglioneuroma, schwannoma o angiosarcoma y solo se consideraron tumores de confirmado comportamiento maligno. Así, su incidencia es la más baja de las reportadas. Podría considerarse este estudio una aproximación a la incidencia de los GIST claramente malignos, pero la no confirmación diagnóstica según criterios modernos de los casos de GIST puede conllevar sesgos y la hace por lo menos discutible.

El estudio de Nilsson <sup>14</sup>, publicado en febrero del 2005, se realiza en la población de Västra Götaland de Suecia, de 1,3-1,6 millones de habitantes, en el

período 1983-2000. Se incluyeron en la búsqueda de casos todos los tumores mesenquimales de tracto digestivo, benignos o malignos. Se revisaron las muestras histológicas en cuatro hospitales de referencia y tras descartar casos claramente no GIST, se realizó la determinación de inmunoreactividad para CD117 (antígeno c-kit) para ser considerados GIST. En el período referido se hallaron 288 casos.

El tercer estudio fue realizado en la población de Islandia por el equipo de Tryggvason <sup>15</sup>, en el período 1990-2003. Nuevamente la positividad para c-kit fue requisito diagnóstico y se incluyeron tumores tanto diagnosticados inicialmente como benignos como los malignos. Se obtuvieron 57 casos c-kit positivos de 114 inicialmente analizados.

En el trabajo de Perez <sup>16</sup> también se usan datos del SEER así como del Florida Cancer Data System, registro poblacional de este estado de Norteamérica que representa un 6% de la población de los Estados Unidos. El objetivo es examinar la evolución en el diagnóstico y incidencia de GIST y se reporta un incremento anual de la incidencia del 25%, aunque se considera atribuible a la reclasificación diagnóstica de estos tumores, aportándose el dato que en 1992 el 93% de los tumores mesenquimales de tracto digestivos eran identificados como derivados del músculo liso y en 2002 el 82% de estos tumores mesenquimales eran codificados como GIST. Nuevamente se incluyen en el análisis solo tumores considerados malignos y no se describe la determinación de c-kit, pero se realiza una interesante valoración de la evolución de la supervivencia, como comentamos posteriormente.

El quinto estudio, publicado en enero 2007, es el de Girona <sup>17</sup>. En él se consideran también tanto los tumores inicialmente referidos como benignos por los patólogos como los malignos, con inmunopositividad para c-KIT para ser considerados casos. El período es 1994-2001 y para una población de 553661 habitantes según el censo 2001, se obtuvieron 46 GIST, tras analizar 64 posibles casos inicialmente.

El estudio holandés <sup>18</sup> se basó en datos obtenidos del PALGA, un registro citológico y histológico con cobertura nacional en funcionamiento desde 1990. En este trabajo se expone los cambios en la incidencia de los GIST y de los tumores "tipo" GIST (leiomiomas, leiomiomas) analizando puntos temporales distintos entre 1995 y 2003. No se pudo comprobar la inmunopositividad de CD117 en todos los casos, lo que explica los resultados que se exponen en adelante.

Cabe resaltar que todos estos estudios se han realizado en la era pre-imatinib y que necesitaremos de posteriores análisis para determinar como ha incidido la

evolució de les tècniques diagnòstiques en el càlcul de la incidència de los GIST y las nuevas terapias en la supervivencia de los pacientes afectos.

Los Registros Poblacionales de todo el mundo publican regularmente sus cifras de incidencia por quinquenios en la monografía de la IARC y IACR (Internacional Agency for Research in Cancer y Internacional Association of Cancer Registries) “Cancer Incidente in Five Continents”. La última publicación, correspondiente al período 1993-1997 <sup>19</sup> no recogía aún la incidencia de los tumores estromales gastrointestinales.

### *EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA*

Los aspectos más relevantes de la epidemiología de los GIST se recogen en la tabla 1. Existe una paridad en la distribución de sexos y podemos establecer la edad media al diagnóstico alrededor de los 65 años. La localización más frecuente es el estómago y en éste se diagnostican más del 50% de los casos. Según los estudios, entre el 87 y el 93% de los casos se localizan en estómago o intestino delgado.

Aunque existe cierta disparidad en las cifras de los estudios poblacionales, podría afirmarse que entre el 40 i el 67% de GIST se diagnostican con intermedio o alto riesgo de malignidad.

Por las características de casi benignidad de muchos GIST, no es infrecuente que sean reportados como hallazgos en autopsias o en el estudio de otro tumor primario en el mismo individuo. La serie islandesa recoge que 4 de los 57 casos totales (7%) se diagnosticaron como hallazgos de autopsias, para una ratio de realización de autopsias en Islandia en el período temporal del estudio del 18.7% de los fallecimientos. El grupo de Nilsson et al. <sup>14</sup> obtuvo un 10% de los casos como hallazgos de autopsias.

En este mismo estudio se expone que un 69% de los pacientes se diagnostican con síntomas, mientras que el 21% se hace con el paciente asintomático. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, la hemorragia digestiva alta y la oclusión intestinal en los tumores de intestino delgado. En los pacientes que se diagnostican con síntomas, la mediana del tamaño tumoral es marcadamente superior, de 8.9 centímetros, y el porcentaje de tumores de alto riesgo de malignidad o claramente malignos es del 44%, mientras que los tumores diagnosticados en pacientes asintomáticos o hallazgos de autopsias son de una mediana del tamaño de

2.7 y 3.4 centímetros y los porcentajes de tumores de alto riesgo o claramente malignos de 3 y 3.5 % respectivamente.

La clasificación patológica como tumores benignos de parte de los GIST és una fuente de subregistro, como antes se ha comentado. El porcentaje de GIST considerados inicialmente benignos fue del 41% en el estudio sueco y del 32% en el realizado en Girona. En este ultimo, la mitad de estos casos fueron reclasificados a intermedio o alto riesgo de malignidad.

El análisis de Trygvasson et al.<sup>15</sup> incluye también la distribución en base poblacional de las características inmunofenóticas. Así, el 100% de los casos fueron c-kit positivos, condición diagnóstica, mientras que fueron positivos para CD-34 el 80%, el 5.5% para SMA, el 5.5% para desmina y ningún caso para S-100. La distribución por tipo celular fue del 84.2% de células fusiformes, 8.8% de células epiteloideas y 7% mixto.

En el mismo estudio se exponen los factores patológicos predictivos de evolución metastásica tras aplicación de log-rank test. Además de los factores ya recogidos en la categorización por grupos de riesgo, el tamaño y número de mitosis, son significativamente adversos la localización no gástrica frente a la gástrica (probablemente por presencia de tumores de mayor tamaño), el alto índice de celularidad en el tumor, la presencia de necrosis y la edad inferior a 60 años.

## *INCIDENCIA Y PREVALENCIA*

La incidencia de los tumores del estroma gastrointestinal se sitúa entre el 1.09 casos por 100000 habitantes y año del estudio de Girona o el 1.1 del estudio de Trygvasson et al. y los 1.4 casos por 100000 habitantes / año del estudio de Nilsson et al.

Según sexos, el estudio islandés<sup>15</sup> reporta incidencia de 0.9 en hombres y 1.4 en mujeres y el realizado en Girona<sup>17</sup> de 1.05 en hombres y 1.12 en mujeres.

Se trata de incidencias similares entre países del norte y sur de Europa a las que podemos añadir una recientemente publicada estimación basada en una serie hospitalaria que sitúa la incidencia en Taiwan en 1.37 casos por 100000 habitantes/año<sup>20</sup>.

Ni el estudio sueco ni el islandés, que consideran casos GIST con corroboración inmunohistoquímica mediante determinación de c-kit, encontraron diferencias en la evolución de la incidencia en el tiempo. Se reporta aumento de la incidencia en el trabajo de Perez et al. <sup>16</sup>, aunque se atribuye a la reclasificación diagnóstica de los tumores. También este aspecto se analiza en la publicación de Goettsch et al. <sup>18</sup> realizada, como se ha comentado, con datos de un registro histológico con cobertura nacional en Holanda. Se observa un incremento de la incidencia de GIST de 0.21 casos por 100000 habitantes/año en 1995 a 1.27 en 2003 que se acompaña de un descenso de la incidencia de los llamados “GIST-like tumors” (leiomiomas, leiomiomas, schwannomas) de 1.87 a 1.27. Se considera ello debido a una mejor conocimiento de la patología su expresión inmunohistoquímica más que a un incremento real, aunque se reporta un aumento de la incidencia de ambos tipos de tumores, GIST y “GIST-like”, de 2.08 casos por 100000 habitantes / año en 1995 a 2.54 casos.

La prevalencia es solo analizada en el estudio sueco y estimada en 129 pacientes por millón de habitantes. En los GIST de alto riesgo o claramente malignos se situaría en 31 casos por millón de habitantes.

## *SUPERVIVENCIA*

Poca información existe sobre la supervivencia poblacional de los pacientes afectados de GIST en la era pre-imatinib. En el estudio de Nilsson et al. <sup>14</sup> se exponen supervivencias estimadas según la clasificación de grupos de riesgo, así, los GIST de bajo o muy bajo riesgo se les estima una mediana de supervivencia de más de 16 años, a los de riesgo intermedio de 14.2, a los de alto riesgo 3.4 y los GIST inicialmente metastásicos de 1.4 años. En el mismo estudio, el tamaño tumoral, la tasa de mitosis, el grado de polimorfismo celular y el índice proliferativo Ki-67 se hallaron factores estadísticamente significativos en la supervivencia global, no se hallaron factores significativos el sexo, la localización tumoral (aunque el riesgo de fallecimiento por GIST fue de un 10% menor en los gástricos frente a los de intestino delgado o colon), el tipo histológico tumoral (fusiforme, epitelioide o mixto) o el tipo de inmunoreactividad a CD 117 ( focal o difusa, débil o fuerte). La supervivencia de toda la cohorte y de los grupos de alto riesgo y tumores inicialmente malignos fue inferior a la de la población general con significación estadística, no así la de los subgrupos de riesgo muy bajo, bajo o intermedio, que presentaron supervivencias equiparables a la de la población general.



En el trabajo realizado en Girona <sup>17</sup>, aunque con una cohorte de menor número de pacientes, se calculó la supervivencia relativa por grupos de riesgo hallándose que solo el grupo de tumores de alto riesgo tenía una supervivencia estadísticamente diferente a la de la población general, siendo esta del 21.4% a los 5 años ( con una supervivencia observada de 20.3%). Las supervivencias observadas y relativas a los 5 años fueron de 63.6% y 74.7% para la cohorte entera y por sexos de 52.1% y 60.6% en hombres y 74.8% y 81.7% en mujeres. Para el grupo de GIST de alto riesgo de malignidad, la mediana de supervivencia fue de 3.0 años, mientras que no se había alcanzado aún esta tras una mediana de seguimiento de 4.5 años para los demás grupos.

En el estudio de Tran et al. <sup>13</sup> se obtuvo una mediana de supervivencia para los pacientes con GIST de 2.97 años, como se ha expuesto anteriormente, en este estudio solo de registraron los GIST referidos como claramente malignos. La supervivencia relativa a los 5 años es del 45% para toda la cohorte y según sexos de 41% en hombres y 50% en mujeres. Pacientes que debutaron con enfermedad localizada presentaron una supervivencia relativa del 64% a los 5 años, mientras que los pacientes de inicio diseminados solo del 13%.

En una recientemente publicada serie hospitalaria de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center <sup>21</sup> se ha analizado la supervivencia de los GIST en la era pre-imatinib, en 119 pacientes con GIST metastático donde solo el 10% recibió inhibidores de tirosin-kinasa en el transcurso de su enfermedad. La mediana de supervivencia fue de 19 meses, con supervivencias globales a los 2 y 5 años del 41% y 25%. Como factores predictivos positivos para supervivencia se hallaron el tamaño tumoral < 10 cm., el número de mitosis por 50 CGA (campos de gran aumento) inferior a 5, la morfología epiteloide y el haber sido tratados con cirugía.

Las expuestas son tasas de supervivencia poblacionales correspondientes a pacientes mayoritariamente tratados antes de la introducción del mesilato de imatinib, siendo un pequeño porcentaje los que hayan podido recibirlo. Estos datos deberán ser en los próximos años contrastados con supervivencias poblacionales en cohortes ya tratadas habitualmente con inhibidores de tirosin-kinasa, para confirmar un efecto beneficioso de estas terapias con verdadera repercusión poblacional.

Este aspecto se analiza en el trabajo de Perez et al. <sup>16</sup>, donde se compara la supervivencia de los pacientes con tumores mesenquimales de tracto digestivo antes i después del año 2000. Se observa un incremento de la supervivencia a dos años del 59% al 73%. Éste se da tanto en pacientes con tumores localizados, como regionales

y metastáticos, siendo más notable en este último grupo, que presenta un supervivencia a dos años antes del año 2000 del 23.6% y después del 53.3%. Analizando otros subgrupos, en aumento significativo de supervivencia entre los dos períodos se centra solo en tumores de entre 5 y 9.9 centímetros, no observándose en tumores de menor o mayor tamaño. Los autores incluyeron en este análisis todos los tumores mesenquimales digestivos, no solo GIST, dado el incremento diagnóstico de esta patología, en detrimento de los tumores derivados de músculo liso, que se observa en el segundo período analizado, como se ha comentado anteriormente. Pero el hecho de que la mayor parte de los tumores mesenquimales de tracto digestivo sean GIST refuerza la tesis que el mayor conocimiento de esta entidad y la aparición de los inhibidores de la tirosin-kinasa ha hecho aumentar la supervivencia en base poblacional.

A modo de resumen, señalar que el GIST es un tumor poco frecuente, con incidencia de 1.1-1.4 casos por 100000 habitantes y año, paridad en cuanto a la presentación por sexos, de principal localización en estómago ( 50-61%) seguida de intestino delgado (30-43%) y con una mediana de supervivencia, determinada con datos anteriores al uso terapéutico de inhibidores de tirosin-kinasa, de 1.4 años en los pacientes inicialmente metastáticos, los de alto riesgo entre 3.0 y 3.4 años y los de riesgo intermedio, bajo o muy bajo de más de 10 años, con la hipótesis que en estos subgrupos esta supervivencia sea equiparable a la de la población general.

**Tabla 1 : Diferentes aspectos de la epidemiología de los GIST según estudios poblacionales**

	Tran <sup>13</sup>	Nilsson <sup>14</sup>	Tryggvason <sup>15</sup>	Rubió <sup>17</sup>
<b>EDAD MEDIA en años y rango</b>	62.9 (20-98 )	69 (10-92)	65.8 (23-89)	63 (26-90)
<b>DISTRIBUCIÓN POR SEXOS en % (hombres/mujeres)</b>	54 / 46	50 / 50	57.9 / 42.1	47.8 / 52.2
<b>DISTRIBUCIÓN POR LOCALIZACIONES</b>	51% estomago 36% intestino delgado 7% colon 5% recto 1% esófago	59.1% estómago 33.6% intestino delgado 6.3% colon y recto 1% otros	61.4% estomago 29.8% intestino delgado 3.5% esófago 3.5% recto 1.8% apéndice	50% estómago 43.5% intestino delgado 2.2% colon 4.3% omento
<b>DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE RIESGO</b>	(No reportado)	Muy bajo:16.5% Bajo: 33.5% Intermedio: 19% Alto: 21% Claramente malignos: 10%	Muy bajo: 22.8% Bajo: 31.6% Intermedio: 17.5% Alto: 22.8% No clasificables: 5.3%	Muy bajo: 2.2% Bajo: 30.4% Intermedio: 30.4% Alto: 37%
<b>INCIDENCIA(tasas crudas)</b>	0.68 <sup>a</sup>	1.45	1.1	1.09
<b>SUPERVIVENCIA</b>	Mediana de supervivencia : 2.97 años <sup>a</sup>  Supervivencia relativa a 5 años: 45% <sup>a</sup>	Mediana supervivencia (en años):  -metastaticos: 1.4 -alto riesgo: 3.4  -riesgo intermedio: 14.2  -riesgo bajo o muy bajo: >16		Mediana supervivencia (en años):  -alto riesgo: 3.0 -otros grupos: no alcanzada  Supervivencia relativa a 5 años:  -grupo de alto riesgo: 21.4% -todos: 74.7%

<sup>a</sup> Solo se consideran casos de comportamiento maligno confirmado

## BIBLIOGRAFIA

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a patient with a metastatic Gastrointestinal Stromal Tumour. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
3. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33: 459-465.
4. Percy C, Van Holten V, Muir CS. International Classification of Diseases for Oncology, second edition. World Health Organisation edition. Geneva: 1990
5. Frit A, Jack A, Percy C, et al. International Classification of Diseases for Oncology, third edition. World Health Organisation edition. Geneva: 2000
6. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch* 2003 ; 442: 421-428
7. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983 ; 7: 507-519.
8. Lauwers GY, Erlandson RA, Caspers ES, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993 ; 17: 887-897.
9. Miettinen M, Viirolainen M, Sarlomo-Rikala M. gastrointestinal Stromal Tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from trae leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216
10. Hirota S, Isazaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
11. Kindblom LG, Remotti H, Aldenborg F, Meis-Kindblom J. Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT): Gastrointestinal Stromal Tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
12. Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al. Consensus Meeting for the Management os Gastrointestinal Stromal Tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
13. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1) : 162-168.

14. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and pronostication in the pre-imatinib mesylate era: A population based study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103 (4): 821-829.
15. Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005 ; 117: 289-293.
16. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623-629
17. Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007 ; 43: 144-148.
18. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings R, Hogendoorn P. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated:Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005 ; 41 : 2868-2872.
19. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents vol VIII*. IARC Scientific Publications n° 155. 2002
20. zen CY, Wang JH, Huang YJ et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analyses. *Dig Dis Sci* 2007; 52(3): 792-797.
21. Gold SJ, van der Zwan SM, Gönen M et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 134-142.



## ***EPIDEMIOLOGIA DE LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)***

**Dr. Jordi Rubió Casadevall**

**Oncologia Mèdica, Institut Català d'Oncologia (ICO) Girona. Hospital  
Josep Trueta.**

***8º simposium internacional GEIS. Salamanca, 5 de noviembre del 2010***

Epidemiologia podria definir-se com “el estudi de la distribuci6 i els determinants de estats o acontecimientos relacionats amb la salut en poblacions especifiques i la aplicaci6 de este estudi en el control de los problemas sanitarios (Last 1995)”.

La Epidemiologia del C6ncer es elaborada b6sicamente en los Registros Poblacionales y aporta datos de Incidencia, Prevalencia, Mortalidad, Supervivencia y Tendencias de 6stas para cada localizaci6 tumoral.

Los Registros Poblacionales de C6ncer (RPC) pretenden registrar sistem6ticamente todos los casos nuevos de c6ncer en una poblaci6 territorial definida. Sus estadísticas se obtienen en relaci6 a datos demogr6ficos y pir6mides poblacionales. Las fuentes de datos que reciben son los Servicios de Anatomía Patol6gica, Registros Hospitalarios y otro tipo de Registros. La nomenclatura usada es la de la International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O). 6sta se basa en 5 digitos (p.e. 8247/3): los 4 primeros corresponden a la histologia y el 6ltimo al comportamiento: benigno, indefinido, in situ, maligno.

La Epidemiologia de los GIST se ha publicado tarde en la evoluci6 del conocimiento de este tumor. Ello ha sido debido a tres factores fundamentales: primero, que anteriormente se usaron diferentes nomenclaturas para los actuales GIST (leiomiocarcinoma, leiomioblastoma, GANT, sarcoma NOS). El t6rmino GIST no apareci6 en ICD-O hasta la tercera edici6 publicada en 2000.


Segundo, la necesidad de reclasificaci6 por diagn6stico inmunohistoquímico y seg6n los criterios consensuados en 2002 y publicados por Fletcher

Tercero, que muchos GIST de bajo y muy bajo riesgo han sido anteriormente considerados como benignos y por tanto, no registrados en RPC.

Se han publicado seis estudios sobre la epidemiologia de GIST: **Tran et al** en 2005 (USA: 12 SEER registros, 1992-2000; alrededor de 38.7 millones habitantes; 1458 casos); **Nilsson et al.** en 2005 (Suécia: Västra G6taland, 1983- 2000, 1.3-1.6 millones habitantes ,288 casos); **Tryggvason et al.** en 2005 (Islandia, 1990-2003; alrededor 300.000 habitantes; 114 casos); **Rubi6 et al.** en 2007 ( España : Girona, 1994-2001; alrededor 570.000 habitantes; 46 casos); **Mucciarini et al.** en 2007 (Italia : Módena, 1991-2004; alrededor de 640.000 habitantes, 124 casos) y **Cassier et al** en 2010 (Francia: Rhône Alpes , 2005-2006; 5958320 habitantes, 131 casos). La mayoría de los pacientes de estos estudios fueron diagnosticados anteriormente al uso de imatinib.

En estos estudios se establece que la edad media de presentaci6 de GIST es entre 63 y 69 años, que existe paridad de sexos, que casi el 90% de los casos se localizan en est6mago o intestino delgado y que la incidencia de GIST en países desarrollados se sitúa entre 1.1 y 1.4 casos por cada 100.000 habitantes-año en tasa bruta, siendo esta cifra de 0.6 casos usando tasa ajustada mundial. Esta incidencia parece estable en diferentes períodos temporales estudiados, aunque las mejoras diagn6sticas en este tipo de tumor pueden hacer aparentar un falso aumento.

En tanto a la supervivencia, es analizada en algunos de los estudios. De este análisis cabe destacar que la supervivencia relativa a los 5 años de los GIST de riesgo de malignidad muy bajo, bajo o intermedio puede no ser distinta a la de la población general. Estas cifras deberán tener una posterior evaluación con los años, debido a los avances en el diagnóstico, conocimiento y tratamiento de este tipo de tumor. También forma parte del conocimiento de este tumor la epidemiología molecular, basada en el análisis poblacional de la distribución de las mutaciones del gen kit en los pacientes con GIST.



**ICO**  
Institut Català d'Oncologia  
Hospital Doctor Josep Trueta

**EPIDEMIOLOGY OF  
GASTROINTESTINAL STROMAL  
TUMORS(GIST)**

**Dr. Jordi Rubió**  
Medical Oncology  
Hospital Josep Trueta  
Catalan Institute of Oncology Girona  
jrubi@iconcologia.net

8th symposium GEIS Salamanca, 5/11/2010

**Evolution of "GIST"**

- 1911: Ramón y Cajal discovered the interstitial gastrointestinal cells
- 1983: Mazur and Clark defined the term Gastrointestinal Stromal Tumor
- 1998: Hirota described the mutations of c-KIT in GIST
- 2000: International Classification of Diseases for Oncology 3rd was published including the term Gastrointestinal Stromal Tumor
- 2001: Joensuu treated the first patient
- 2002: NIH Consensus in diagnosis of GIST (Fletcher et al.)
- 2005: The first study in epidemiology of GIST was published



### Population-based Cancer Registries

The main objective of a population-based cancer registry is to register all **malignant** cancer cases occurring in a defined population.

Epidemiological indicators: incidence, mortality, prevalence, survival and trends of those

Sources of information: Pathology records, Hospital discharges, registry of mortality and other types of Registries.

Data about incidence are obtained in **crude rate** (cases/100,000 person-year). To compare with other registries **World or European Age-adjusted standardized rates** (ASR) must be used.

### Population-based Cancer Registries

Coding : International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O).

Topography : 3 digits for **site** plus one **subsite**

(f.e. c15.1: upper third of esophagus)

Morphology: 5 digits (f.e. 8247/3 Merkel malignant carcinoma) :

➤ **5th digit: behaviour**

- 0: benign
- 1: uncertain
- 2.: in situ
- 3: malignant

### PUBLICATIONS IN EPIDEMIOLOGY

**CANCER INCIDENCE IN FIVE CONTINENTS (IARC/IACR)**  
5-year period, volumen IX from 1998 till 2002

**GLOBOCAN**  
Publishes at the website, incidence, mortality of different tumours.

**EUROCARE**  
European report on survival since 1978, last edition (4th) from 1995 to 2002

*Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) Lancet Oncol Aug 2008*



### POPULATION-BASED CANCER REGISTRIES in SPAIN



### Problems to overcome in the epidemiologic analysis of GIST

- Different terms were used in the past to name GIST (leiomyosarcoma, leiomioblastoma, GANT, sarcoma NOS). ICD-O-3 (2000) includes for first time the term Gastrointestinal Stromal Tumor (8936/\_)
- Need to reclassify tumours by immunochemistry and using NIH consensus (Fletcher 2002)
- GIST with low and very low risk coded as benign are underregistered by population-based registries.

### Population-based studies published

**USA: 12 SEER registries 1992-2000; 38.7 million inhabitants; 1458 cases**

Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 162-8.

**Västra Götaland (Sweden) 1983 to 2000 1.3-1.6 million inhabitants 288 cases**

Nilsson B, Blümming P, Mele-Kinblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognosis in the pre-imatinib mesylate era: A population based study in Western Sweden. *Cancer* 2005;103(4):821-8.

**Iceland: 1990-2003; 300.000 inhabitants; 114 cases**

Tryggvason G, Gislaason HG, Magnússon MK, Jónsson JG. The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289-93

### Population-based studies published

**Girona (Spain): 1994-2001; 570.000 inhabitants; 46 cases**

Rubió J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miró J, Vilardell L, Girones J, Hernandez-Yague X, Codina-Cazador A, Bernado L, Izquierdo A, Colomer R: Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43(1):144-48.

**Módena (Italy): 1991-2004; 640.000 inhabitants, 124 cases.**

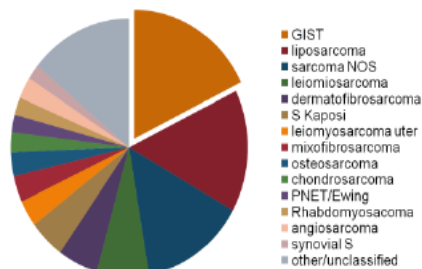
Muccliarini C, Rossi G, Bertolini F, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007;7:230

**Rhône Alpes (France): 2005-2006; 5958320 inhabitants, 131 cases**

Casler PA, Duclmetière F, Lurkin A et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010;103:165-70

### Descriptive epidemiology

- Sarcomas are the 0.6 % of all cancers
- GIST are the 17% of all sarcomas Lurkin et al *BMC Cancer* 2010 10:150



### Descriptive epidemiology

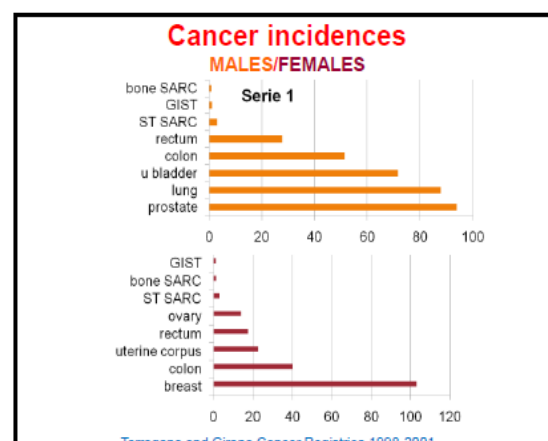
	SEER (USA)	Västra Götaland (Sweden)	Iceland	Girona (Spain)	Módena (Italy)	Rhône Alpes (France)
Mean age (years)	63	69	66	63	69	66
Sex (% M/F)	54/46	50/50	58/42	48/52	53/47	43/57
Site (%)						
Esophagus	1		3.5	0	2	1
Stomach	51	59	61.4	50	63	61
Small bowel	36	33.7	29.8	43.5	24	27
Colon/rectum	12	6.3	3.5	2.2	6	5
Omentum other		1	1.8	4.3	5	5

### Descriptive epidemiology

	SEER (USA)	Västra Götaland (Sweden)	Iceland	Girona (Spain)	Módena (Italy)	Rhône Alpes (France)
Clinical symptomatic		69			75	
Not symptomatic autopsy/incidental		21	3.5		25	3.1
Risk groups NIH01 (%)						
Very low		16.5	22.8	2.2	15.3	9
Low		33.5	31.8	30.4	15.3	26
Intermediate		19	17.5	30.4	17.7	35
High		21	22.8	37.0	51.6	24
NA			5.3			5
Overtly malignant		10				11

### Incidence of GIST rates per 100.000 persons-year

	SEER (USA)	Västra Götaland (Sweden)	Iceland	Girona (Spain)	Módena (Italy)	Rhône Alpes (France)
Crude rate	0.68	1.4	---	1.1	1.4	1.1
World age adjusted standard rate (ASR)	---		1.1	0.6	0.6	



### Trends of incidence

Not a real increase of incidence. Effect due to improvement in diagnosis and classification.  
 Goettsch et al reported increase of incidence from 0.21 in 1995 to 1.2 /100000 person-year in 2003 and decrease of GIST-like tumors

Iceland: no changes in two different periodes 1990-1996 and 1996-2003 (both incidences 1.1/100000 person-year)

SEER: no changes during 1992-1994; 1995-1997; 1998-2000 ( incidences 0.63;0.66;0.74)

### Survival of GIST

SEER (USA) : 5-years relative survival

Localized	Regional	Distant
64 %	33 %	13 %

Västra Götaland (Suècia): estimated median survival

Very low risk	Low risk	Intermediate risk	High risk	Overtly malignant
> 16 years	> 16 years	14.2 years	3.4 years	1.4 years

### Survival of GIST

Girona (Spain) : 5-years relative survival

Low and very low risk	Intermediate risk	High risk	ALL
94.9% (73-118)	100% (89-110)	21.4% (7-87)	74.7% (60-93)

Módèna (Italy): 5-years relative survival

Very low risk	Low risk	Intermediate risk	High risk	Overtly malignant	All
100% (78-115)	90.1% (51-108)	93.2% (54-110)	81.5% (41-79)	12.4% (3-32)	65.8% (54-78)

### Molecular epidemiology of GIST

Mutations (%)	Heinrich (2008) Not population-based (trial)	Braconi et al (2008)	Cassier et al (2010)
Kit			
exon 9	8	12	9
exon 11	73	73	53
exon 13	1	0	4
exon 17	1	1	1
PDGFRA			
exon 12	0	3	2
exon 18	2	11	15
Wild type	15	11	17

Cassier PA, Duolmetière F, Lurkin A et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône-Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010;103:195-70

## Molecular epidemiology of GIST

French population-based prospective study MolecGIST.

J. Emile, S. Brahimi, J. Coindre, J. Blay.

ASCO 2009 abstract No: 10535

ASCO 2010 abstract No: 10034

- Frequent mutations: KIT exon 11: 59.1% ; PDGFRA exon 18: 9.8%; KIT exon 9: 4.3%
- Mutations AY502-503dup, 557-558del,V559G and 18del were of high risk

## Other reGISTries

- ✓ **Analysis of an observational registry of gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) in the United States: reGISTry.**

*P. W. Pisters, J. C. Trent, C. D. Blanke, J. Picus, E. Stealey, K.*

*McDougall, M. von Mehren.*

- ✓ *UT M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX; University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; Washington University, St Louis, MO; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ; Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA*

ASCO 2009 abstract No: 10667

- ✓ **The GOLD reGISTry: A global observational registry collecting longitudinal data on patients with advanced GIST—Second annual summary.**

*M. Chacon, P. Reichardt, J. Gu, T. Nishida, C. H. Barrios, J. Blay, A. Reichardt, M. E. Blackstein, P. G. Casali, Y. Kang;*

*Department of Medical Oncology, Alexander Fleming Institute, Buenos Aires, Argentina; HELIOSKlinikum Bad Saarow, Berlin, Germany; Peking University School of Oncology, Beijing, China; Osaka University, Osaka, Japan; Hospital Sa' n Lucas de PUCRS, Porto Alegre, Brazil; Université Claude Bernard Lyon1, Lyon, France; Sarcoma Center Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany; Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada; Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy; Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea*

ASCO 2010 abstract No: 10092

- ✓ **GEIS Registry**

## Conclusions

- GIST is a rare tumor with an incidence of 1.1 - 1.4 cases / 100,000 persons-year
- The survival of GIST of very low, low and intermediate risk could be not different as general population.
- The frequencies of KIT and PDGFRA exons mutations seems to be similar in population-based series and other series.

### Acknowledgements

**GIRONA CANCER REGISTRY:** Dr Angel Izquierdo, Dr Rafael Marcos, Dra Loreto Vilardell, Dr Josep Maria Borràs

**TARRAGONA CANCER REGISTRY:** Dr Jaume Galceran, Dr Joan Borràs.

Dr Pau Viladiu







## POPULATION-BASED INCIDENCE AND SURVIVAL OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS IN GIRONA PROVINCE, SPAIN

Carmona C<sup>1</sup>, Osca-Gelis G<sup>1,2,5</sup>, Vilardell L<sup>1</sup>, Ortiz R<sup>3</sup>, Marcos-Gragera R<sup>1,2,5</sup>, Rubió J<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Department of Health and Catalan Institute of Oncology, Girona, Spain. <sup>2</sup>University of Girona, Spain. <sup>3</sup>Pathology Service, University Hospital Dr Josep Trueta, Girona, Spain. <sup>4</sup>Oncology Service, University Hospital Dr Josep Trueta, Girona, Spain. <sup>5</sup>CIBER Epidemiology and Public Health, Spain.

### Introduction

Hirota and colleagues (1998) identified a mutation in the *Kit* gene of a digestive tract sarcoma: gastrointestinal stromal tumour (GIST). This tumour was firstly defined by Mazur and Clark (1983) and raised from the interstitial cells of Cajal in digestive tract.

An expert's consensus in 2002<sup>1</sup> established the characteristics of GIST and the diagnostic approach. A positivity c-kit immunohistochemistry test has been mandatory to diagnose it. Classification of these tumours in relation to risk of recurrence was also defined.<sup>1</sup>

Cancer Registries are missing a substantial number of GIST incident cases due to benign tumours are discharged.

### Objectives

To estimate the population-based incidence and survival of GIST.<sup>2</sup>

### Materials and Methods

GIST cases diagnosed in the population covered by the Girona Cancer Registry were extracted during the period 1994 to 2005.

Crude rate and a ge-adjusted incidence using the European standard population (ASR<sub>E</sub>) were calculated. Follow-up time until 31/12/2010 was performed using a record-linkage with the Catalan Mortality Registry and the National Death Index. Hakulinen and Kaplan Meier methods was used to compute relative and observed survival curves respectively

### Results

> During 1994-2005, 88 digestive tract sarcomas were diagnosed.

82 (93.2%) of wich were GIST

ASR<sub>E</sub> of 0.99 cases per 100,000 person-year

ASR<sub>E</sub> for men = 1.06 cases per 100,000 person-year

ASR<sub>E</sub> for women = 0.97 cases per 100,000 person-year

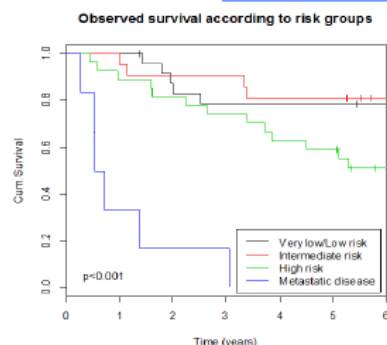
> Crude Rate (CR) was 1.24 and the estimated annual percent change was 1.7 (95%CI -3.2;6.9).

Risk Groups	5-year OS	95% LCI	95% UCI
VLR+LR	78%	63%	97%
IR	81%	66%	100%
HR	59%	43%	81%
Metastatic (3-year)	17%	3%	100%

Table 1. 5-year Overall survival according to risk groups of all cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST) diagnosed in the population covered by the Girona Cancer Registry for the period 1994-2005. VLR: Very low risk, LR: low risk, IR: Intermediate risk, HR: high risk, Metastatic group.

Risk Groups	5-year RS	95% LCI	95% UCI
VLR +LR	86%	70%	100%
IR	86%	70%	100%
HR	65%	48%	89%
Metastatic (3-year)	18%	3%	100%

Table 2. 5-year Relative Survival according to risk groups of all cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST) diagnosed in the population covered by the Girona Cancer Registry for the period 1994-2005.



Graphic 1. Observed Survival of GIST groups according to risk of recurrence in the Girona province, during the 1994-2005 period

> Median Observed Survival (OS) for all cases for the period was 10.65 years.

> Median OS according to risk groups was as follows:

- ❖ Median OS for the group of LR and VLR was 11 years.
- ❖ Median OS for intermediate risk group was 13 years.
- ❖ Median OS for the high risk group of recurrence was 6 years.
- ❖ Median OS for metastatic group was less than one year.

> Five-year Relative Survival (RS) decreased with higher risk of recurrence group, as follow: 86% for very low and low risk group, 86% for intermediate group, 65% for high risk group and 18% at three years patients diagnosed with metastatic disease.

### Discussion and Conclusions

GIST tumours are very rare neoplasms. During the period studied not increase in incidence was observed. Survival rates are related by the grading of differentiation, and decreased steadily with advancing risk group.

### References:

1. Fletcher CDM, Berman JJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-465
2. Rubió J, Marcos-Gragera R et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Espr J Cancer* 2007;43:144-146



# INTEGRATING GENOTYPE IN RISK CLASSIFICATION FOR GIST RECURRENCE. A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study

Javier Martín-Broto, Silvia Calabuig, Jordi Rubió, Antonio Gutierrez, José Duran, Florencia García, Javier Martínez Trufero, Joan Maurel, Xavier García del Muro, Josefina Cruz, Ricardo Cubedo, Andrés Poveda, Claudia Valverde, Jose L Gonzalez de Sande, Ana de Juan, Jose A López-Guerrero.

## BACKGROUND

Relevant prognostic factors for relapse free survival (RFS) in GIST rely on clinical and pathologic variables such as size, mitoses, location or tumor rupture. However, being GIST a solid tumor model for molecular research and targeted therapies, it seems legitimate to explore the integration of relevant molecular prognostic factors into the risk classification.

Several authors have pointed out the detrimental prognostic role of deletion type mutations involving 557/558 (DEL-5758) codons of exon 11 in *KIT* gene in localized GIST. On the other hand, mutations of PDGFR (MUT-PDGFR) gene have been associated with lower risk of recurrence. We will analyze the influence of these genotype factors for each Miettinen risk category.

### Miettinen-Lasota Simplified Risk Classification

Size	Mitotic count (x10 high)	Location
Very Low Risk	2-5 cm	2-5 mitoses
Low Risk	2-5 cm	5-5 mitoses gastric
	>5-10 cm	2-5 mitoses intestinal
Intermediate Risk	2-5 cm	5-5 mitoses gastric
	>10 cm	5-5 mitoses intestinal
	>5-10 cm	5-5 mitoses gastric
High Risk	2-5 cm	>5 mitoses intestinal
	>10 cm	5-5 mitoses gastric
	>5-10 cm	>5 mitoses gastric
	>10 cm	>5 mitoses intestinal

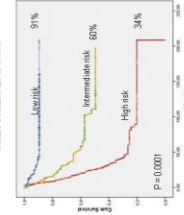
Miettinen JL, Lasota J. *Semin Diagn Pathol.* 2004; 31(2):70-83

## METHODS

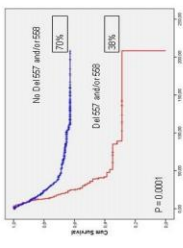
Clinical data, therapeutic and follow-up procedures stemmed from the GIST Registry of GEIS. Main inclusion criteria were: localized GIST adequate surgery; size > 2 cm, complete genotype for *KIT* and PDGFR genes, no adjuvant imatinib and minimum follow-up of 3 years. RFS was measured by Kaplan-Meier method.

For each Miettinen Risk Category, RFS was estimated for those harboring DEL-5758 or MUT-PDGFR. Univariate and multivariate analyses were performed using log-rank test and Cox regression.

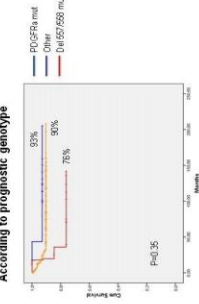
7-YEAR RFS CURVES ACCORDING TO MIETTINEN-LASOTA



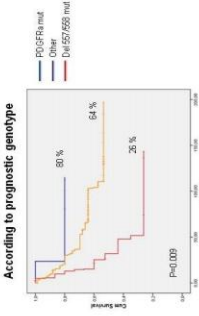
ACTUARIAL RFS CURVES ACCORDING TO del 557 and/or 558 mutation



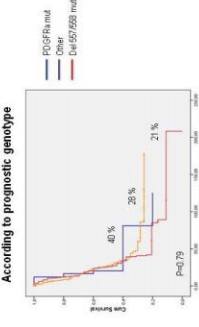
7-year ACTUARIAL RFS IN LOW RISK MIETTINEN CLASSIFICATION



7-year ACTUARIAL RFS IN INTERMEDIATE RISK MIETTINEN CLASSIFICATION



7-year ACTUARIAL RFS IN HIGH RISK MIETTINEN CLASSIFICATION



## RESULTS

429 patients were identified according to the inclusion criteria. 35 of them had insufficient data, thus 394 patients entered into the analysis. Median size was 7 cm and with a median follow-up of 84 months there were 137 recurrences (37%). DEL-5758 and MUT-PDGFR were present in 65 and 25 cases respectively.

The 7-year RFS for low MRC were 93% in MUT-PDGFR, 76% in DEL-5758 and 90% in the remainder (p=0.35), for Intermediate MRC were 80%, 26% and 64% (p=0.009) respectively and for high MRC were 40%, 21% and 28% (p=0.79) respectively.

On univariate analysis, mitoses, size, location (gastric vs non gastric) and genotype were found to be significantly correlated with RFS. Multivariate analyses revealed that size (HR 1.75; CI 1.04-2.80), location (HR 1.79; CI 1.24-2.60), mitoses (RR 3.4; CI 2.31-5.05) and DEL-5758 (RR 1.5; CI 1.02-2.32) were independent prognostic factors for RFS.

### Prognostic Independent Factors in Multivariate Analyses

Variable	HR	CI	P Value
SIZE	1.75	1.04-2.90	0.033
LOCATION	1.79	1.24-2.60	0.004
MITOSES	3.4	2.31-5.05	0.0001
DEL-5758	1.5	1.02-2.32	0.042

## CONCLUSIONS

Genotype significantly affects prognosis in localized GIST and therefore should be integrated into the risk classification especially in intermediate MRC.

Deletion type mutations involving 557 and/or 558 codons of *KIT* gene carries a significant worse prognosis in localized intermediate risk according to Miettinen. Therefore, these patients should be advised for adjuvant imatinib.

PDGFRa mutants showed a trend toward lower risk of recurrence, but did not reach statistical significance. Maybe because of the unexpected low number of PDGFRa mutants in our series.



**Fallo Becas SEOM 2003**

Domingo, 20 de Julio de 2003 00:00

---

Reunido el Jurado de las Becas SEOM 2003, compuesto por: Dra. D<sup>a</sup>. Enriqueta Felip Font, Dr. D. Felipe Cardenal Alemany, Dr. D. José Gómez Codina, Dr. D. Bartomeu Massutí Sureda y Dr. D. Julio Rifá, ha decidido adjudicar las Becas SEOM 2003 a los siguientes Proyectos de Investigación.

- Estudio de la implicación del Receptor de la Vitamina D3 (VDR) y del gen Snail en Cáncer de Colon: Bases para una aplicación terapéutica. Dr. D. Mariano Provencio Pulla.

- Individualización del tratamiento del cáncer de páncreas basada en el perfil genómico. Dr. D. Antonio Jimeno Largo.

- Estudio prospectivo del perfil de expresión tumoral en pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos y su relación con la supervivencia. Dr. Emilio Alba Conejo.

- Análisis del perfil de expresión génica tumoral en pacientes con cáncer de mama estadios II y IIIA con tratamiento neoadyuvante de doxorubicina en combinación con ciclofosfamida (AC) seguido de docetaxel (T) semanal. Dr. D. José Manuel López Vega.

- Incidencia y supervivencia poblacional de los sarcomas del estroma gastrointestinal (Gist). Dr. D. Jordi Rubió Casadevall.

- Estudio de factores pronósticos y predictivos de respuesta epidemiológicos, clínicos, anatomopatológicos y moleculares (p53 y ki-67) en el cáncer epidermoide faringolaríngeo estadio III – IV, dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinar con quimioterapia (qt), radioterapia (rt) y/o cirugía. Dr. D. Javier Martínez Trufero.

- Análisis del valor pronóstico de supervivencia en sangre periférica del factor de crecimiento del endotelio vascular y K – ras en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en estadios avanzados. Dr. D. Carlos Camps Herrero.

- Estudio molecular de las alteraciones del gen RUNX3 en carcinoma gástrico. Valor pronóstico de dichas alteraciones. Dr. D. Javier Gallego Plazas.



Barcelona, 25 de marzo de 2010

Apreciado Dr. Rubió,


En nombre del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS), le informamos que tal como establecen las bases de la "4ª Beca José Mª Buesa del Grupo GEIS de Ayuda a la Investigación en Sarcomas", y una vez dictada la resolución del jurado de la misma, constituido por dos oncólogos GEIS, y dos evaluadores externos (un oncólogo experto en Biología Molecular y un biólogo), ha sido concedida la beca a su proyecto "Análisis del perfil mutacional de los Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST) en base poblacional en Girona y Tarragona en período 1994-2005 y correlación con la supervivencia".

Le recordamos que la dotación económica establecida por contrato es de 18.000,00 € (dieciocho mil euros) con una duración de dos años y en los siguientes plazos:

- 60% del total en el momento de la aprobación del proyecto.
- 35% del total a la presentación del primer informe anual sobre el desarrollo del proyecto
- 5% del total tras finalización del informe final.

Se recuerda la necesidad de tener que emitir un informe anual al GEIS hasta la finalización de la Beca y la presentación del informe final.

Aprovechando la ocasión para enviarle mi enhorabuena, reciba un cordial saludo.



Dr. Joan Maurel  
Secretario GEIS