

Gradu Amaierako Lana
Medikuntzako Gradua

GIST (Urdail-hesteetako estromako tumorea): Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko seriea

Egilea
IÑAKI GABIKA UNAMUNO
Zuzendaria
SAIOA LETURIO FERNANDEZ DK.

© 2020, IÑAKI GABIKA UNAMUNO

Abstract

Sarrera: Urdail-hesteetako estomako tumorea (GIST) digestio-hodiko tumore mesenkimalik ohikoena da. Sintomarik ohikoena digestio-bideko odol jarioa izan arren, sarritan ezustean aurkitzen dira. GIST gehienek (%95) CD117 antigenoa aurkezten dute eta %85-90ek c-KIT edo PDGFRA geneen mutazioak aurkezten dituzte. Gehienetan froga erradiologikoekin diagnostikoa egitea nahikoa bada ere, mutazioen analisisia terapia adjubantea edo neoadjubantea planifikatzean egin behar da. Tumore erresekagarrien hautazko tratamendua erauzketa kirurgikoa da. Ohiko kimioterapikoekiko erresistentzia dela eta, hautazko tratamendu medikoa tirosin kinasaren inhibitzaileak dira.

Helburuak: GISTaz diagnostikatu eta tratatutako pazienteen ikerketa epidemiologiko, diagnostiko eta terapeutiko deskriptiboa burutzea eta progresioarekin erlazionatzen diren aldagaiak aztertzea.

Metodologia: Basurtoko Unibertsitate Ospitalean Kirurgia Orokorreko zerbitzuan 2010eko martxotik 2019ko irailera artean GISTaz diagnostikatutako 69 pazienteren datuak bildu ziren. Konparazioak burutzeko STATA® programa erabili zen.

Emaitzak: Batez besteko agerpen adina 67 urtekoa izan zen eta ez zen sexuaren arteko desberdintasunik ikusi. Tumorearen kokapen ohikoena urdaila izan zen (%55). Neoadjubantzia jaso zuten pazienteen %72n tumorearen tamaina txikitu zen. Tamaina handiko tumoreek haustura, konplikazio eta progresio gehiago aurkeztu zuten. Kirurgia irekiaz tratatutako kasuetan haustura, konplikazio, ertz positibo eta progresio gehiago aztertu ziren. Era berean, mitosi-tasa altua, ertz positiboak eta tratamendu medikoa (adjuvantzia) osorik ez bukatzea ere progresioarekin erlazionatu ziren.

Ondorioak: Tamaina handiko GISTak kirurgia irekiaz tratatu behar izaten direnez, ezaugarri ugari elkarren artean erlazionatuta zeudela ikusi zen, hala nola, haustura, ebakuntza osteko konplikazioak, ertz positiboak eta progresio-tasa altuak. Bestalde, adjuvantziak, tratamendua osorik bukatuz gero, progresioa nabarmenki jaitsi zuela ikusi zen.

Gako-hitzak: GIST, c-KIT, PDGFRA, tirosin kinasaren inhibitzaileak, neoadjuvantzia, adjuvantzia, indize mitotikoa, progresioa.

AURKIBIDEA

1. SARRERA	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA	1
1.2. ETIOLOGIA	2
1.3. KLINIKA.....	3
1.4. DIAGNOSTIKOA	4
1.5. ANATOMIA PATOLOGIKOA	7
1.6. ESTADIFIKAZIOA	9
1.7. TRATAMENDUA.....	10
1.8. JARRAIPENA	14
2. HELBURUAK.....	15
3. METODOLOGIA	15
3.1. GIST-EN PROTOKOLO DIAGNOSTIKO-TERAPEUTIKOA.....	15
3.2. DATU-BASERAKO ALDAGAIEN HAUTAKETA.....	16
3.3. ETIKA ETA IKERKETA BATZORDEA.....	16
3.4. PAZIENTEEN HAUTAKETA.....	16
3.5. AZTERKETA ESTADISTIKOA.....	17
4. EMAITZAK	18
4.1. ANALISI DESKRIPTIBOA.....	18
4.2. ANALISI KONPARATIBOA	25
5. EZTABAIDA	30
6. ONDORIOAK	33
7. ESKER ONAK	33
8. BIBLIOGRAFIA.....	34

1. SARRERA

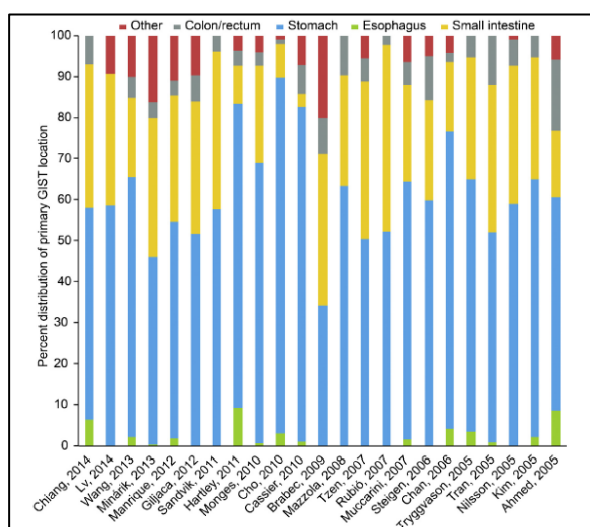
1.1. EPIDEMIOLOGIA

Urdail-hesteetako estromako tumorea (GIST: *GastroIntestinal Stromal Tumor*) digestio-hodiko tumore mesenkimalik ohikoena da (1). Tumore honetako zelulak Cajalen zelula interstizialetatik edota hauen aitzindarietatik eratorritakoak dira. Hauek urdail-hesteetako mugikortasunaren erregulatzaileak dira, urdail-hesteetako nerbio sistema autonomoaren eta muskulu leunaren bitartekariak, alegia (2).

Histologikoki heterogeneoak dira: ziri formako zelulak (%70), zelula epiteloidiak (%20) eta zelularitate mistoa daukatenak (%10) aurki daitezke (2) (3).

Hala ere, ez da tumore ohikoa; urdail-hesteetako tumoreen %1-2 eta sarkomen %5 osatzen dute. Batez besteko agerpen adina 60-65 urte tartekoa da, haurtzaroan oso arraroak izanda. Urteko intzidentzia 10 kasu milioi pertsonakotan balioetsi da eta prebalentzia 125 kasu milioiko. Hala ere, benetako intzidentzia handiagoa dela dirudi, tamaina txikiko GISTak, endoskopikoki ezustean aurkitutakoak eta beste arrazoi batengatik egindako irudi-frogetan aurkitutakoak kontuan hartzen badira (4).

GIST kasuen %18 (%5-40 tartean) ezustean diagnostikatzen dira. Kasuen %56n urdailean kokatzen da tumorea, %32n heste mehean, %6n heste lodi eta ondostean, %0.7n hestegorrian; eta azkenik, %5.3n beste toki batzuetan (ikus **1. Irudia**) (5).



1. Irudia. GISTaren kokapen ohikoenak (5). 2016an *Søreide et al* lanean bildutako emaitzak azaltzen dira grafikan; 29 kohorte ikerketa aztertu ziren, bakoitzeko GISTen kokapen anatomikorik ohikoenak deskribatuz.

1.2. ETIOLOGIA

GISTak, aldaketa genetikoei dagokienez, tumore sinpleak dira. Aldaera genetiko gutxiko genotipoa daukate, urdailean garatzen diren tumore gehienek bezala (6).

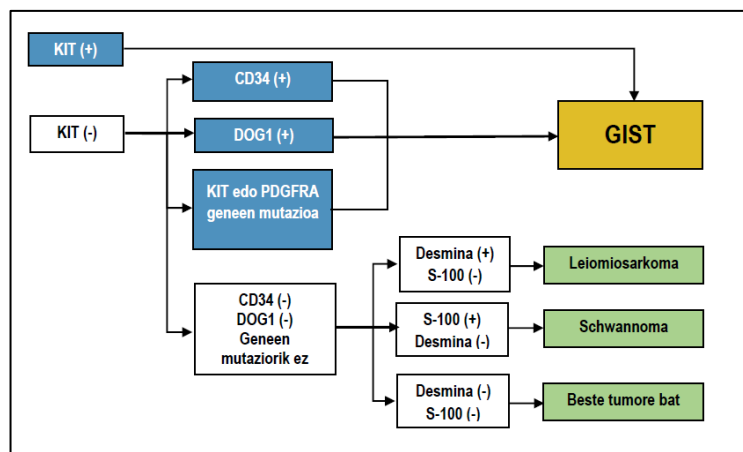
GISTen %80-85k c-KIT proto-onkogenearen mutazioa aurkezten dute. Tumoreen %5-10k, ordea, PDGFRA genearena (plaketetatik eratorritako hazkuntza faktorearen tirosin kinasaren hartzailearen genea). Bi kasuetan, mutazioaren ondorioz tirosin kinasaren hartzaile proteikoa fosforilatzen da, zelula barneko hainbat prozesu entzimatikoren aktibazioa eragiten duena. Mekanismo horien emaitza izango dira zelulen proliferazioa-tasa handitzea eta apoptosia gutxitzea (7).

Alabaina, tumoreen %10-15k ez dute c-KIT edo PDGFRA geneetan mutaziorik aurkezten. Horregatik, azken hauei, GIST basatiak edo *wild-type GIST* deritze.

c-KITaren mutazio gehienak (%70) honen 11. exoian gertatzen dira, domeinu yuxtamembranosoan alegia. Bigarren mutaziorik ohikoenak (%9), 9. exoian (zelula kanpoko domeinuan) gertatzen dira eta hau hesteko GISTen espezifikoa da. PDGFRA-ren mutazio gehienak, 18. exoian gertatzen dira eta urdaileko GISTekin erlazionatzen dira.

Azken urteetan, hainbat ikerketek baieztatu dute tumoreen %95k CD117 antigenoa espresatzen dutela, c-KITaren markatzailea dena. Hortaz, markatzaile horren aurkezpena diagnostikorako erabilgarria izango da, CD34 antigenoa (kasuen %70ean positibo) eta DOG1-ekin batera (7). Hala ere, antigeno hauek ez dira baztertzailak (ikusi **2. Irudia**). Gainera, badaude erabilgarriak izan daitezkeen beste markatzaile batzuk ere: BCL-2 (%80), muskulu leuneko aktina (%25) eta desmina (%5k baino gutxiago) (8).

Wild-type motako GIST gehienek (c-KIT edo PDGFRA mutaziorik ez daukatenak) sukzinato deshidrogenasa (SDH) entzimaren gabezia daukatela ikusi da. Entzima honek Krebsen zikloan parte hartzen du eta berori kodifikatzen duen genean mutazioak aztertzerakoan, proteinaren espresioaren galera ematen dutela ikusi da. Horregatik, *wild-type* motako GISTei SDH-defizienteak ere deritze (9).



2. Irudia. Urdail-hesteetako tumore mesenkimalen eskema diagnostikoa (8). Irudian azterketa eta genetiko immunohistokimikoan oinarritzen den diagnostikoa biltzen da. Tumoreak KIT markatzailea (CD117) espresatuz gero, diagnostikoa konfirmatzen da. Ez badu markatzailea espresatzen, beste antigeno batzuk (CD34 edo DOG1) edo mutazioen presentzia bilatzen dira. Hauek negatiboak izanez gero, GISTaren diagnostikoa baztertzen da.

1.3. KLINIKA

GISTen kasuen %18 asintomatikoak dira (5). Hauek, normalean, ezustean aurkitzen dira: sabeleko OTAn, endoskopietan edo beste arrazoiengatik egindako prozedura kirurgikoetan (10).

Sintomatikoek, gehienetan, klinika inespezifikoa ematen dute: goragaleak, abdomenaren distentsioa, asetasun goiztiarra... Nolanahi ere, sintomarik ohikoena urdail-hesteko odol-jarioa da; pazienteen ia %50ean tumorearen nekrosia agertzen da eta honek ultzerazioa eragiten du. Odol-jario hau digestio-hodi barnekoa bada, hematemesiak edo melenak bezalako sintomak emango ditu baina odola peritoneora zabalduz gero, hemoperitoneoa eragingo du. Batzuetan, abdomen akutu bezala aurkezten dira, tumorearen zulaketa edo buxadura dela eta. Egindako ikerketa batzuek odol-jarioei lotutako GISTek pronostiko okerragoa daukatela iradokitzen dute (11) (12). Kasuen %20-50ean sabeleko mina ere ager daiteke (13) (14). Tamaina handiagoko tumoreak endofitikoki haziz gero, aipatu bezala, digestio-hodiko argiaren buxadura eragin dezakete (%10-30). Berriz, exofitikoki haziz gero, inguruko egituren konpresioa eragingo dute eta sintomak masaren kokapenaren arabekoak izango dira. Adibidez, urdail proximalean kokatutako tumoreek disfagia eragin dezakete eta piloroan kokatutakoak, aldiz, urdail-hustutzearen atzerapena (15).

Orokorrean metastasiak ez dira ohikoak, eta ematekotan, gibelean edo sabel-barrunbean aurki daitezke. Metastasi linfatikoak are ezohikoagoak dira, SDH-defizienteetan izan ezik (16) (17).

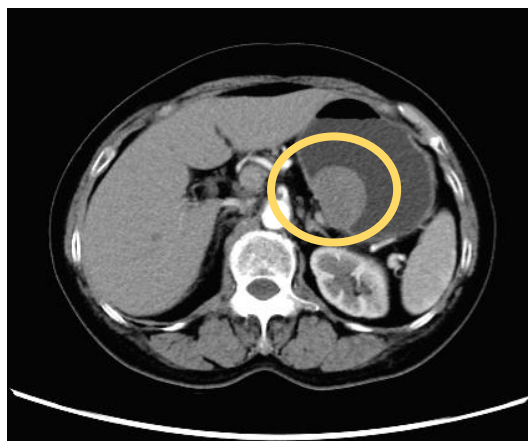
1.4. DIAGNOSTIKOA

Hasiera bateko ikerketak historia kliniko zehatz bat eta azterketa fisiko oso bat eduki behar ditu. Hauekin batera ezinbestekoak izango dira irudi frogak: alde batetik, tumore primarioaren hedapena zehazteko; eta bestetik, metastasien presentzia (egotekotan) aztertzeke.

1.4.1. OTA

NCCNren, *National Comprehensive Cancer Network*, azken gidaliburuaren arabera (18) abdomen eta pelbiseko OTA hasierako hautazko proba diagnostikoa da GISTaren ebaluaketa egiteko, estadioa zehazteko eta tratamenduaren erantzunaren jarraipenerako. Horrez gain, kontrastearekin egindako OTA abdomeneko tumoreak definitzeko hautazko irudi-proba da (19).

GISTek, gehienetan, ondo definitutako ehuna izaten dute, dentsitate baxukoak izaten dira eta kontrastearekin egindako OTAn homogeneoki ikusten dira (ikusi **3. Irudia**).



3. Irudia. Kontrastedun OTAren egindako irudi-froga (19). GISTa ondo definitutako masa isodentso bezala ikus daiteke.

1.4.2. EMN

Erresonantzia magnetiko nuklearrean GISTak ondo definitutako irudi bezala ikusten dira. T1 sekuentzian intentsitate baxu edo ertaineko emaitzak erakusten ditu eta T2 sekuentzian, ostera, intentsitate altukoak. Gainera, EMN ondesteko GISTetan estadifikazioa egiteko hobe dela ikusi da (19).

1.4.3. PET-SCAN

Positron Emission Tomography (PET) zein *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT/PET-scan) GISTen diagnostiko, estadioaren zehazte eta terapiaren monitorizazio metodo bezala erabili izan da. Haatik, kasu gehienetan, F-18-fluorodesoxiglukosa (18F-FDG/FDG) erradiotrazatzailea erabiltzen da. Azken hori glukosaren analogoa izanik, plasmatik zelulara garraiatzen da, bertan fosforilatzen eta zelula barnean harrapatuta gelditzeko. Era honetan, zelula barneko glukosaren metabolismo eta kontsumoa islatzen ditu, ehunaren metabolismoaren informazioa emanez.

Onkologian irudi molekularren funtsa izan arren, 18-FDG ez da trazatzaile espezifikoa, tumore gaiztoetan pilatzeaz gain, prozesu onberetan ere pila daitekeelako; hanturan, esate baterako (20).

Hala eta guztiz ere, trazatzaile hauek ez dira OTaren ordekoak eta gaur egun ez dira diagnostiko-metodo bezala erabiltzen. Hortaz, GISTen tratamendu neoadjubantearen efektua baloratzeko erabiltzen dira (21).

1.4.4. Endoskopia

Tumorea endoskopikoki aztertuz gero, ondo delineatutako masa esferiko edo hemiesferiko bat ikusiko litzateke, kasu gehienetan *muscularis propia* (MP) geruzatik ateratzen dena. Honek digestio-hodiko argira bultzatzen du mukosa, goragune leun bat sortuz.

1.4.5. EUS-FNA (*Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration*)

Ekoendoskopia bidez tumorearen tamaina, kokapena, forma, sasikapzularen presentzia eta sortu den jatorrizko geruzari buruzko informazioa lortzen da. Froga bakar bezala ez da horren diagnostiko-metodo zehatza, beharrezkoa da azterketa anatomopatologikoa.

Ekoendoskopia bidez egindako ziztada-xurgapen biopsiak garrantzi handia irabazi du azken urteotan. %78.4ko sentsibilitatea dauka eta oso konplikazio-tasa baxuak aurkeztu ditu (%1.4) (22).

Hala ere, kirurgia aurreko biopsia ez da beti egin behar. Tumorea erresekagarria bada eta diagnostikoa klinikarekin eta irudi-probekin egiten bada ez da beharrezkoa izango. Alabaina, diagnostikoarekin zalantzak badaude edo tratamendu medikoa jarri behar bada, neoadjubantzia esaterako, ezinbestekoa da behin betiko diagnostiko zehatza lortzea. Kasu hauetan, beraz, biopsia egiten da (21).

Endoskopia arruntez egindako biopsiak ez du arrakasta handia erakutsi, tumorea geruza submukosoan agertzen delako. Ekoendoskopia bidezko ziztadak, ordea, %80-90ko arrakasta-tasa erakutsi du. Gainera, nahiago da ekoendoskopia bidezko ziztada perkutaneoki egindako biopsia baino, azken honek odol-jario eta tumorearen barreadura-arrisku handiagoa daukalako. Izan ere, GISTak tumore biguin eta hauskorak dira, eta biopsia kontu handiz egitea ezinbestekoa da (23).

EUS-FNA bidez lortutako laginak egokiak badira, azterketa immunohistokimikorako erabilgarriak izateaz gain (KIT azterketarako besteak beste), mutazioen analisirako ere erabil daitezke (21) (23).

1.4.6. Azterketa patologiko molekularra

Aipatu bezala, c-KITaren mutazioaz gain, tumore hauek beste mutazio batzuk izan ditzakete: PDGFRA, B-RAF eta NF-1 familiako geneetan eta SDH familiako entzimetan, besteak beste. Mutazio motaren eta GISTaren kokapenaren artean erlazioa dagoela ikusi da. Gainera, tumorearen mutazioa ezagutuz, pronostikoa, tirosin kinasaren inhibitzaileen erantzuna eta azterketa genetikoaren beharra dagoen ala ez ezagutu daiteke.

Hala ere, diagnostikorako erabilgarrienak izan daitezkeen markatzaile immunohistokimikoak CD117, CD34 eta DOG1 (kloro kanal proteikoaren hartzaile aktibatu bat da, kaltzio-mendekoa, ia GIST guztietan adierazten dena) dira.

Ikerketen arabera, SDH-defizienteak diren tumoreek okerragotzeko gaitasun handiagoa daukate. **4. Irudian** ezaugarri patologikoen eta diagnostiko, pronostiko eta tratamenduaren erantzunaren arteko erlazioa ikus daiteke (24).

Pathologic Marker		Associations
IHC	KIT	Positive in most tumors, exception may be <i>PDGFRA</i> -mutated GIST
	DOG-1	Positive in almost all tumors
	Loss of SDHB staining	Loss seen in tumors with mutations in SDH family of enzyme genes or with altered methylation; associated with gastric primaries and more indolent behavior GIST may be part of the Carney triad or Carney-Stratakis dyad Limited response to imatinib but better disease control with VEGFR targeting TKIs
Mutations	<i>KIT</i>	Exon 11: best and longest duration of response with imatinib in advanced disease Exon 9: shorter duration of response with imatinib and overall poorer survival in advanced disease; most commonly in small bowel GIST
	<i>PDGFRA</i>	Similar response and outcomes as <i>KIT</i> mutations with the exception of <i>PDGFRA</i> D842V that has very limited response to standard kinase therapy; most commonly in gastric GIST
	SDH family of enzymes	Referral for genetic counseling to assess for Carney-Stratakis dyad
	NF-1	GIST can also contain a <i>KIT</i> or <i>PDGFRA</i> mutation May present with multifocal small volume disease, often indolent in nature Referral to genetic counseling if not previously known to be NF-1 carrier
	<i>B-RAF</i> , <i>N-RAS</i>	Very rare, usually of small bowel location

4. Irudia. Ezaugarri patologiko molekularren arteko erlazioa (24). Alde batetik, markatzaileen eta tumoreen ezaugarrien arteko erlazioa aipatzen da eta bestetik, mutazioen eta tumorearen arteko ezaugarrien erlazioa.

Gainera, agresibitatearekin erlazionatuta egon daitezkeen tumorearen markatzaile batzuk daude. 2017an, Murtzian egindako behaketa-ikerketa batean, Ki-67 zelulen proliferazio-markatzaile bezala har zitekeela ikertu zen (25). Hala ere, lagin handiagoko ikerketa prospektiboen beharra ikusi zen.

1.5. ANATOMIA PATOLOGIKOA

Tumore hauek, orokorrean, intramuralak izaten dira, baina mukosaren edota serosaren gainean masa polipoideak sortzea gerta daiteke. Gutxitan bada ere, tumorearen inguruko gainazal peritonealean nodulu sateliteak ager daitezke. Bi GIST digestio-aparatuko toki desberdinetan aldi berean aurkitzea oso arraroa da, baina hau gertatuz

gero, GIST familiarra deritzo. Hori plexu mienterikoko Cajalen zelulen hiperplasiarekin erlazionatzen da (26).

GISTak digestio-hodiko edozein tokitan ager daitezke, baina gehienak urdailean (%56) eta heste mehean (%32) diagnostikatzen dira. Horrez gain, heste lodi eta ondestean ere aurki daitezke kasuen %6n, hestegorrian %0.7n eta beste toki batzuetan %5.3n (erretroperitoneoan, mesenterioan edo epiploian, besteak beste). Gainera, kokapen primario ezezaguneko tumore barreiatuen kasuak ere aztertu izan dira (5).

Gongoil linfatikoetako metastasiak ez dira batere ohikoak. Haatik, GISTetan disezio linfatikoa ez dago indikatuta; SDH-defizienteak diren tumoreen kasuetan izan ezik, gongoilak handituta daudenean (2). Gongoil linfatiko erregionalik ez baldin bada aurkitzen, hobesten den sailkapena N0/pN0 da, ez Nx.

Urdaileko tumoreen %20-25k eta heste meharreko tumoreen %40-50k gaiztotzeko joera daukatela ikusi da. Metastasiak, gehienetan, sabeleko barrunbean eta gibelean agertzen dira, maiztasun txikiagoz hezur, ehun biguin, eta azalean, eta are maiztasun txikiagoz biriketetan. Gainera, lehen tratamendu kirurgikoa burutu eta 10-15 urte geroago ager daitezke metastasiak. Horregatik, epe luzeko jarraipen bat beharrezkoa da (2). Autore batzuek, GIST gehienak potentzialki gaiztoak direla defendatzen dute (27).

Azterketa mikroskopiko zehatz bat ezinbestekoa da gaitzaren diagnostiko morfologikoa egiteko. Informeek kokapen anatomikoaren, tamainaren eta tasa mitotikoaren balorazioa eduki behar dute. Azken balorazio hori handipen handiko 50 kanpotan (High-Power Fields, HPF) aztertutako mitosiak zenbatuz egiten da, 40x handipenarekin, ehunaren 5mm²-ren parekoa dena (28).

Immunohistokimikari dagokionez, aipatu bezala, CD117 markatzailea erabilgarriena da, eta azterketa genetiko molekularrari dagokionez, c-KIT eta PDGFRA-ren mutazioek garrantzia handia daukate. Ikerketa batzuen arabera, PDGFRA-ren mutazioa daukaten tumoreak lehen leerroko tratamendu farmakologikoekiko erresistenteak dira (21).

Alabaina, tumore gutxi batzuetan (%5), froga hauek ez dira erabilgarriak eta horregatik, ez dira guztiz baztertzaileak izango. Tumoreen %5 horietan arestian

aipatutako DOG1 hartzaila erabil daiteke, mutazio motarekiko independentea baita (24).

1.6. ESTADIFIKAZIOA

2001ean *National Institutes of Health* (NIH) erakundeak GISTaren eboluzio klinikoaren arriskua zehazteko jarraibideak plazaratu zituen. Honek tumorearen tamaina eta indize mitotikoa bildu zituen. Geroztik, NIH-ren kontsentsuko kriterioak erabili ziren ikerketa klinikoetan. Alabaina, kriterio hauek ez dute GISTaren kokapen primarioa barnebiltzen.

Hori horrela izanik, 2010ean, kokapen primarioan oinarritutako estadifikazio sistema proposatu zen *International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer* biltzarrean (UICC/AJCC); TNM sailkapena, “Tumor-Node-Metastasis”. Sistema biak konparatzen dituen ikerketak urriak izan arren, TNMaren sailkapena hobetsi izan da (29) (30) (ikus **1. Taula**).

1. Taula. GISTen TNM (30). Edozein tokitako GISTen TNM sailkapena UICC/AJCCren arabera.

Tumore primarioa (T)	
Tx	Ezin da tumore primarioa baloratu
T0	Ez dago tumore primarioaren ebidentziarik
T1	2zm edo gutxiagoko tumorea
T2	>2zm eta <5zm tarteko tumorea
T3	>5zm eta <10zm tarteko tumorea
T4	10zm edo handiagoko tumorea
Gongoil linfatiko erregionalak (N)	
N0	Ez dago metastasi linfatiko erregionalik
N1	Metastasi linfatiko erregionalak daude
Metastasiak Distantzian (M)	
M0	Ez dago metastasirik distantzian
M1	Metastasiak daude distantzian

1.6.1. Estadioen sailkapena

Urdaileko GISTaren sailkapena epiploian kokatutakoetan ere erabiltzen da. Heste meharreko sailkapena, berriz, hestegorrian, ondestean, heste lodian, mesenterioan eta peritoneoan kokatzen direnetan erabiltzen da, **2.** eta **3. Tauletan** ikus daitekeen eran (30).

2. eta 3. Taulak. GISTen estadioen sailkapena AJCC-ren arabera (30). 2. Taula urdaileko GISTen estadioaren sailkapenari dagokio eta 3. Taula Heste meharreko GISTei.

URDAILEKO GISTa			HESTE MEHARREKO GISTa			
	N0 eta M0		N1 eta M1			
	Indize mitotikoa					
	Baxua (≤5/50HPF)	Altua (>5)				
T1 (≤2zm)			IV		T1 (≤2zm)	IIIA
T2 (2-5zm barne)	IA	IB			I	IIIB
T3 (5-10zm barne)	IB	IIIA			II	
T4 (>10zm)	II	IIIB			IIIA	

1.7. TRATAMENDUA

GISTaren tratamenduaren helburua erauzketa kirurgiko osoa egitea da. Azken hau ez da kasu guztietan erraztasun handiz lortzen. Batzuetan ezin dira gehiegizko erauzketak eta konplexutasun handiko ebakuntzak saihestu, eta kasu hauetan tirosin kinasaren inhibitzaileek garrantzi handia izango dute (31) (32).

1.7.1. Maneiu kirurgikoa

GISTak tumore hauskorak eta baskularizazio handikoak dira eta beraz, manei kirurgikoa kontu handiz burutu beharra dago. Normalean ez dituzte inguruko egiturak infiltratzen eta horregatik, tumorea inguratzen duen sasikapsula osorik mantentzea izango da helburu garrantzitsuenetako bat. Horretarako, erresekzio segmentarioa edo ziri erakoa gomendatzen da, histologikoki negatiboak diren ertzak (R0) lortzeko (21).

Ertzen afektazioa baloratzeko ondorengo sailkapena erabiltzen da:

- R0 erresekzioa: tumore osoa erauzi da eta azterketa anatomopatologikoan ertzak negatiboak dira.
- R1 erresekzioa: tumore osoa erauzi da eta azterketa anatomopatologikoan ertzak positiboak dira.
- R2 erresekzioa: tumorea ez da osorik erauzi.

R1 erresekzioaren aurrean egotekotan, eta helburua R0 lortzea denez, ebakuntza berria egitea posible den pentsatu beharko litzateke. Beti kontutan izanda zein den gaixoaren arrisku kirurgikoa eta egin beharreko ebakuntza mota (24).

GISTen erauzketa kirurgikoan, gehienez, zentimetro bateko ertza erauziz nahikoa dela ikusi da. Era honetan, beharrezkoak ez diren erresekzioak saihesten dira, kirurgiaren agresibitatea jaitsiz (32).

Kirurgia laparoskopikoa gero eta gehiago erabiltzen den teknika da eta errejidiba- eta morbilidade-tasa baxuak erakutsi ditu. Beti ere, profesionalen esperientzia kontuan hartu behar da. Honek kirurgia irekiaren oinarri berdinak jarraitu behar ditu: sasikapsula mantendu, apurketa saihestu eta 1 zentimetrotako ertzak utzi, besteak beste. Aipatu beharra dago enukleazioa burutzea kontraindikaturatuta dagoela (21) (32).

Behin pieza kirurgikoa erauzita, poltsa baten barruan atera behar da inplanteak ekiditeko. Horrez gain, garrantzia handia eman behar zaio esfinterren eta lotura anatomikoen osotasunari, ondesteko eta lotura gastroesofagikoko tumoreetan, hurrenez hurren (8).

Kokapenaren arabera indikazio kirurgiko ezberdinak daude:

- Urdailean:
 - 2 zentimetro baino txikiagoko tumoreak endoskopioz kontrola daitezke gaiztotzeko ahalmen urria dela eta.
 - 2 zentimetro baino handiagoko tumoreak erauzi egiten dira.
- Urdailetik kanpo: edozein tamainako tumoreak erauzi egingo dira. (21)
- Edozein kokapenetan: irudi frogetan ezaugarri gaiztoak agertuz gero, hala nola bazter irregularrak, patro heterogeneoa edo gune ekogenikoak, erauzi egiten dira.

Aipatu bezala, GISTek gutxitan ematen dituzte metastasiak gongoil linfatikoetan. Ondorioz, linfadenektomia ez da beharrezkoa, SDH-gabezia daukaten tumoreetan izan ezik, baldin eta hauek handituta badaude. Azken horiek gongoiletara barreiatzeko gaitasun handiagoa daukate (2) (24) (32).

Erauzketa kirurgikoa lesio primarioak dauzkaten pazienteen %85ean egin daiteke. Gutxienez, paziente hauen %50k errejidiba edo metastasiak aurkeztuko ditu erresekzio osoaren ostean, eta biziraupen-tasa 5 urtetara %50koa izango da. Erauzketa

egiten denetik errezidiba agertu arte igarotzen den batez besteko denbora, 2 urtekoa da. Beraz, datu hauek aztertuz, gidaliburuek ebakuntzaren osteko tratamendu adjubantea hobesten dute tumorea berragertzeko arriskua daukaten pazienteetan (8).

1.7.2. Tirosin kinasaren inhibitzaileak (TKI)

GISTak ohiko kimioterapikoekiko erresistenteak dira. Ikusi da tumore gehienek KIT hartzailearen aktibazioa aurkezten dutela. Horregatik, jomuga hartzaile horien inaktibazioa izango da. Horretarako, lehenengo lerroko farmakoa Imatinib mesilatoa da, tirosin kinasaren inhibitzaile selektiboa, ohiko dosia 400 miligramo/eguneko izanik. Mutazioak kontuan izanda, 11. exoian agertzean (normalean gertatzen dena) ohiko dosia erabiltzen da. Mutazioa 9. exoian agertzean, heste meharreko GISTetan, dosia bikoiztu beharra dago (24) (33).

Tirosin kinasaren inhibitzaile (TKI) hauek GISTen manei terapeutikoa guztiz hobetzen dute. Izan ere, kirurgiaren ostean errekurrentzia-tasa jaisten dute. Gainera, erauzi ezin diren tumoreak edo metastasiak dituzten pazienteetan biziraupena handitzen duela frogatu da (8).

Imatinibarekin ez bada arrakastarik lortzen, bigarren lerroko TKIa Sunitinib malatoa da. SDH gabezia daukaten tumoreetan Sunitinibak Imatinibak baino erantzun hobea duela aztertu da. Azken honek arrakastarik izan ezean, hirugarren lerroko farmakoa Regorafenib da, multikinasa inhibitzailea dena, KIT, PDGFRA eta VEGFR inaktibatzen dituena. Beraz, Regorafeniba beste TKIekin erantzunik lortzen ez bada erabiliko da (33) (34).

1.7.2.1. Terapia neoadjubantea

Terapia neoadjubantea edo neoadjubantzia, GISTen kasuetan, tumorearen tamaina txikitzeko helburuaz burutzen den tratamendu medikoa da. Hau, kirurgiaren aurretik ematen da. Tumorearen tamaina txikitzeaz gain, dentsitate gogorrago bat lortzea da tratamenduaren helburua (35). Estadio aurreratuetan diagnostikatutako GISTek Imatinibarekiko erantzun ona erakutsi dute eta honek neoadjubante bezala erabiltzea ahalbidetu du. Ondorengo kasuetan erabiliko da: (33) (36).

- Egin beharreko erauzketa kirurgikoa gehiegizkoa denean. Hau da, teknika kirurgikoen konplexutasuna txikitu nahi denean.
- Organo eta egitura anatomikoen osotasuna mantendu nahi denean (esfinterrak kasu).
- Tumorea hausteko probabilitate handia dagoenean (≥ 10 zm).
- Tumorearen tamaina txikitu nahi denean erauzketa errazteko.

NCCN-ren erreferentziazko gidaliburuak diotenez, terapia neoadjubantea indikatuta dago baldin eta tumorearen tamaina txikituz erauzketa kirurgikoaren morbiditatea jaiste lortzen bada (18).

Tratamendu neoadjubantea erantzun maximoa lortu arte ematen da eta erantzun hau OTA bidez aztertzen da (37).

1.7.2.2. Terapia adjubantea

Terapia adjubantea edo adjubantzia kirurgiaren ostean egiten den tratamendu gehigarria da eta minbiziaren berragerpena saihesteko burutzen da. GISTaren kasuan lehen lerroko farmakoa Imatinib da.

Giden arabera, tumorearen erauzketaren ostean egiten den ikerketa anatomopatologikoan arrisku ertain eta altuko gaixoetan aplikatzen den terapia da. Honek, 36 hilabeteko iraupena izango du. Horrez gain, terapia neoadjubantea eman zaien paziente orok jasoko du adjubantzia. Izan ere, bai biziraupen totala zein errekurrentzia gabeko biziraupena handitzen ditu (35) (36).

Ohiko dosia 400mg/eguneko da baina neoadjubantziaren kasuan bezala, azterketa molekularrean 9.exoian mutazioa aurkezten badu tumoreak, dosia bikoiztuko da (33) (36).

1.7.3. Arriskuaren estadifikazioa

Aipatu bezala, gidek, berragerpen arrisku moderatu eta altuko pazienteetan ebakuntza osteko Imatinibaren erabilera hobesten dute. Arrisku honen estadifikazioa erauzketa kirurgikoaren ostean burutzen da. Hau, tasa mitotikoaren, tumorearen tamainaren eta kokapenaren arabera kalkulatu da. 2008an Joensuuren lanean proposatutako irizpideak erabiltzen dira gaur egun (38) (ikusi **4. Taula**) .

4. Taula. GISTen errezidiba izateko arriskuaren estafifikazioa (38).

Arriskuaren kategoria	Tumorearen tamaina (zm)	Indize mitotikoa (50 HPF)	Tumore primarioaren lokalizazioa
Arrisku oso baxua	≤2	≤5	Edozein
Arrisku baxua	2,1 - 5	≤5	Edozein
Arrisku moderatua	2,1 - 5	>5	Urdaila
	≤5	6 - 10	Edozein
	5,1 - 10	≤5	Urdaila
Arrisku altua	Edozein	Edozein	Tumorearen haustura
	>10	Edozein	Edozein
	Edozein	>10	Edozein
	>5	>5	Edozein
	2,1 - 5	>5	Urdailatik kanpo

1.7.4. Tratamenduari erantzuna

Saio klinikoetan tumorearen erantzuna aztertzeko erabili ohi izan den irizpideetako bat RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) da. Honek tumorearen tamaina hartzen du kontutan baina ez ditu barnebiltzen tumorearen metabolismoa, dentsitatea ezta odol-hodi intramuralen kantitatea ere. *Choi et al* lanean (37) irizpide hori aldatu eta RECIST modifikatua aurkeztu zuten, tumorearen dentsitatea eta tamaina kontuan hartzen dituen.

Balorazio hau tumorearen diagnostikoan erabilitako metodo berdinekin egin behar da, ia beti OTA izaten dena. Lau taldetan sailkatzen da tratamenduaren erantzuna:

- Erantzun osoa: lesioen desagertzea eta lesio berririk gabe.
- Erantzun partziala: tumorearen tamainaren murrizketa (\geq %10) edo dentsitatearen jaitsiera.
- Gaixotasun egonkorra: ez ditu beste taldeen kriterioak betetzen eta ez dauka tumorearen progresioari egotz dakiokeen narriadura klinikorik.
- Gaixotasun aurrerakorra: tumorearen tamainaren handitzea (\geq %10) edo dentsitatearen igoera, lesio berrien agerpena edo tumore barneko noduluen agerpena (37).

1.8. JARRAIPENA

Helburua errekurrentzien diagnostiko eta maneiu goiztiarra burutzea izango da. Erresekaturako tumore lokalizatuetan ondorengo jarraipena egiten da:

- 3-6 hilabetero anamnesi klinikoa eta azterketa fisikoa egingo dira.
- Lehen 5 urteetan, 3-6 hilabetero OTA.
- 5 urte pasa ostean, urteroko jarraipena.

Hala ere, indibidualki ikertu beharra dago gaixoak daukan arrisku mailaren arabera. Honen inguruan argitalpen gutxi dago (31).

2. HELBURUAK

- Azken hamar urteetan Basurtoko Unibertsitate Ospitalean GISTaz diagnostikatu eta tratatutako pazienteen ikerketa epidemiologiko, diagnostiko eta terapeutiko deskriptiboa burutzea.
- GISTaren progresioarekin erlazionatzen diren aldagaiak aztertzea.

3. METODOLOGIA

Ikerketa honek 2010. urteko martxoaren 29tik 2019ko irailaren 25era bitartean GISTaz diagnostikatu eta tratatutako Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko pazienteak aztertzen ditu. Paziente hauen datuak Kirurgia Orokor eta Digestio-Aparatuko zerbitzutik hartu dira.

3.1. GIST-EN PROTOKOLO DIAGNOSTIKO-TERAPEUTIKOA

Aztertutako pazienteen manei diagnostiko eta terapeutikoa ospitaleko GISTen protokoloaren arabera burutu da. Basurtoko Ospitaleko Ehun Bigunetako Tumoreen Komiteak 2019ko otsailean protokoloaren bigarren bertsioa onartu zuen.

Honetan, gaitzaren eguneratze bat egiteaz gain, pronostikoa eta jarraipenaren prozedurak azaltzen dira; egoeraz egoera jarraitu beharreko pausoak deskribatuz.

Atal garrantzitsuenetako bat tratamenduaren algoritmoa da (Ikusi **1. Eranskina**). Diagnostiko frogetan lortutako datuen arabera tumorearen maneiua ezberdina izango da. Datu horiek eta ondoren zerrendatutakoak, Kirurgia Orokorreko Zerbitzuko datu-basean daude bilduta:

- **Filiatio-datuak:** jaiotze-data, sexua eta komorbilitateak.
- **Analisi-taldea:** hedapena.

- **Diagnostikoa:** froga motak, data eta kokapena.
- **Neoadjubantzia:** indikazioak, iraupena, eragina, eta bukaera arrazoia.
- **Kirurgia:** abordai mota, konplikazioak eta apurketak.
- **Anatomia patologikoa:** tamaina, ertzen egoera, mutazio azterketa eta estadioa.
- **Adjubantzia:** indikazioak, iraupena, eragina, eta bukaera arrazoia.
- **Jarraipena:** egungo egoera, errejidibak eta progresioa.

3.2. DATU-BASERAKO ALDAGAIEN HAUTAKETA

Behin helburuak ezarrita, hurrengo urratsa datu-basea sortzea izan zen, Basurtoko Unibertsitate Ospitalean GISTen maneiu protokoloa jarraitzen duten pazienteen kasuak barnebiltzen zituena. Aldagaien hautaketa orain arte mundu mailan argitaratutako ikerketetan oinarritutako datu esanguratsuenen arabera egin zen. Horrez gain, mundu mailan erreferentziazkoa den *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) elkarteko 2019ko gidaliburuak aztertu ziren (18).

Datuen analisirako erabili ziren aldagaien zerrenda **2. Eranskinean** dago atxikita.

3.3. ETIKA ETA IKERKETA BATZORDEA

Aldagaien hautaketa egin ondoren, Basurtuko Unibertsitateko Ospitaleko Etika eta Ikerketa Batzordeari eskaera bat bidali zitzaion, ikerketa egiteko onespena lortzeko eta Kirurgia Orokorreko Zerbitzuko erregistro medikoetara sartzeko.

3.4. PAZIENTEEN HAUTAKETA

Behin onespena lortuta (ikus **4. Eranskina**), lan honen zuzendariak 74 pazientedun zerrenda erraztu zuen eta datu bilketa hasi zen. Datu-basearen egitura konfiguratu ondoren, pazienteen erregistro medikoak banan-banan berrikusi ziren, kasuz kasu osatzeko asmoz.

Mediku-erregistroak irakurri ondoren, guztira 5 paziente ez ziren azterlan honetan sartu:

- 4 pazienteri duela 10 urte baino gehiago diagnostikatu zitzairen tumorea eta gainera, paziente bakoitzari urte ezberdin batean.
- Paziente bati ezinbesteko datuak falta zitzaizkion.

Beraz, guztira 69 kasu sartu ziren datu-basean. Azterlan honetan jasotako GISTaren lehen diagnostikoa 2010eko martxoaren 29an egin zen, eta azkena, 2019ko irailaren 25ean.

3.5. AZTERKETA ESTADISTIKOA

Datu basea osatu ondoren, hurrengo urratsa aldagaien azterketa estatistikoa egitea izan zen. Azterketa estatistikoa STATA [®] *Software for Statistics and Data Science* sistema erabiliz egin zen.

3.5.1. Aldagaien taldekatzea

Analisi estatistikoa egiteko, zenbait aldagai taldekatu egin ziren STATA [®] sistema erabiliz era honetan:

- Adina GISTa diagnostikatzerakoan: ≤ 40 ; 41-74; ≥ 75
- Tumorearen tamaina zentimetrotan OTA bidez neurtuta: < 10 ; ≥ 10
- Tumorearen tamaina zentimetrotan tratamendu neoadjubantea eman ondoren: < 10 ; ≥ 10
- Indize mitotikoa handipen handiko 50 kanpotan: ≤ 5 ; 5-10; > 10

3.5.2. Analisi konparatiboa

- Aldagai kualitatiboen arteko konparazioa: *Pearsonen txi-karratua* edo *Fisherren proba zehatzak* erabili ziren.
- 2 aldagai kualitatiboren (aldagai kualitatibo batek 2 aukera baino ez zituenean, adibidez, Urdaileko tumorea: bai/ez) eta aldagai kuantitatibo baten (edo batzuen) arteko konparazioa: *Studenten t proba* erabili zen. Azterketa honetan erabilitako lagina txikia denez, parametrikokoak ez ziren probak egin behar izan ziren eta *Mann-Whitney-ren U proba* erabili zen.
- 2 aldagai kualitatibo baino gehiago (aldagai kuantitatibo bat taldekatu zenean adibidez) eta ≥ 1 aldagai kuantitatibo konparatzeko: bariantza-analisia erabili zen (ANOVA). Desberdintasun esanguratsu bat aurkitu zenean, beharrezkoa izan zen *post hoc* froga bat egitea, diferentzia esanguratsua zein talderen artean zegoen

aztertzeko. Ondoren, ikerketa honetan erabilitako lagina txikia denez, proba ez parametrikokoak egin behar izan ziren eta *Kruskal-Wallis H proba* erabili zen.

- Aldagai kuantitatiboen arteko konparazioa: *Studenten t proba* erabili zen. Ikerketa honetako lagina txikia zenez, proba ez parametrikokoak egin behar izan ziren, eta *Wilcoxon proba* erabili zen.

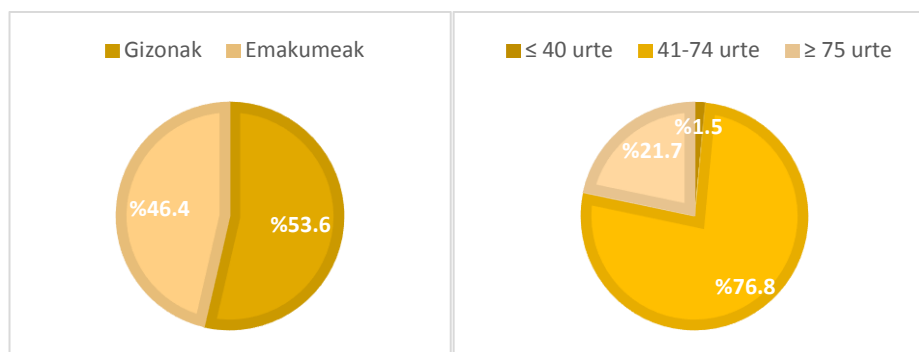
4. EMAITZAK

4.1. ANALISI DESKRIPTIBOA

4.1.1. Pazientearen profila

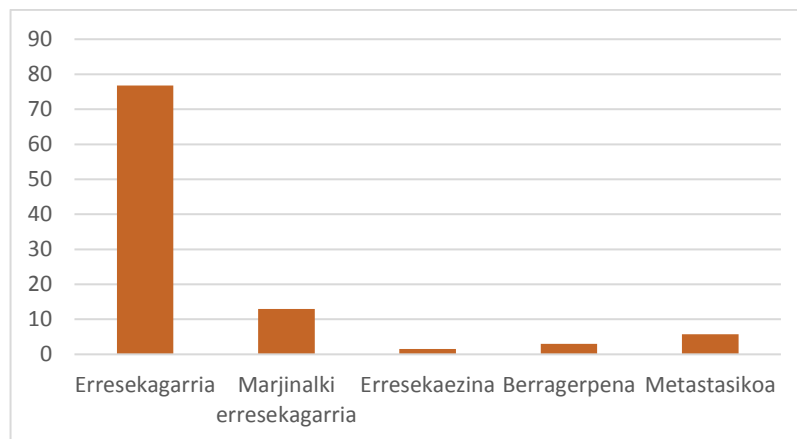
Pazienteen %54 gizonezkoak ziren eta %46 emakumezkoak. (Ikusi **5. Irudia**)

Adinari dagokionez, batez besteko diagnostiko adina 67 urtekoa izan zen; pazienterik gazteenak eta helduenak, 34 eta 88 urte zituztelarik, hurrenez hurren. Horrez gain, 40 urte baino gutxiagoko paziente bakarra zegoen (%1.5); gehiengoa 40-75 urte bitartean zegoen, kasuen %77a izanik. Azkenik, %21.5ek 75 urte baino gehiago zeukan. (Ikusi **6. Irudia**)



5. eta 6. Irudiak. Sexua eta Adina. 5. irudiak sexuaren banaketa erakusten du eta 6. irudiak adin tarteen banaketa.

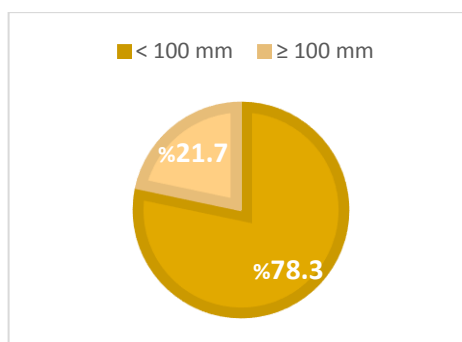
Tumorearen hedapenari dagokionez, pazienteen %76.8k tumore erresekagarria aurkeztu zuen, %13k marjinalki erresekagarria, %1.5k tumore erresekaezina, %2.9k tumore berragertua eta %5.8k metastasiak. (Ikusi **7. Irudia**)



7. Irudia. Tumorearen hedapena. Grafikak argi uzten du paziente gehienetan tumorea erresekagarria izan zela. Oso kasu gutxitan izan zen ezinezkoa erauzketa kirurgikoa.

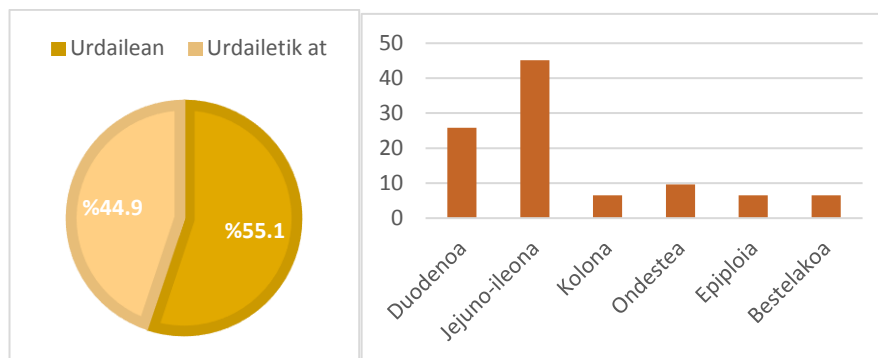
4.1.2. Diagnostikoa

Hautazko diagnostiko metodo bezala OTA erabili zen eta tamaina milimetrotan neurtu zen. Paziente guztiei (%100) egin zitzaien OTA eta lortutako balioak hauek ziren: batez besteko tamaina 69 milimetrotakoa izan zen, muturreko balioak 7mm eta 250mm izanik. Kasuen %78.3n tumoreek 100 milimetro baino gutxiago zeukaten eta gainerako %21.7k, 100 milimetro edo gehiago. (Ikusi **8. Irudia**)



8. Irudia. Tumorearen tamaina. Irudiak tumorearen tamainaren banaketa aurkezten du, 100 milimetro baino txikiagoak eta handiagoak banatuz.

Tumore gehienak urdailean aurkitu ziren, %55.1, (ikusi **9. Irudia**) eta urdailetik kanpoko tumoreen artean, %70.8 heste-meharrean. Ondestean kasuen %9.7n aurkitu ziren eta heste-lodi zein epiploian kasu kopuru berdinean, %6.5ean. (Ikusi **10. Irudia**)

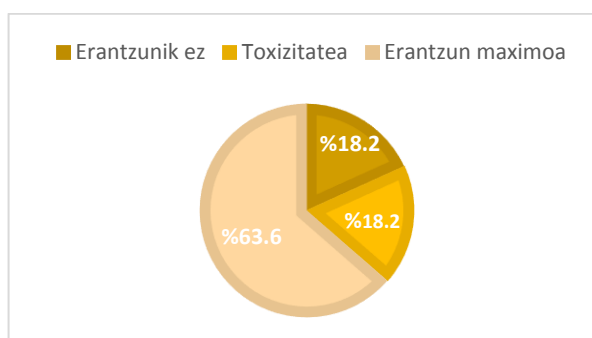


9. eta 10. Irudiak. Tumorearen kokapena eta urdailetik kanpoko tumoreen banaketa.

4.1.3. Tratamendu neoadjubantea

Pazienteen %84.1ek ez zuen tratamendu neoadjubantea jaso eta beste %15.9k, berriz, bai. Azken hauek guztira 11 paziente izan ziren. Neoadjubantzia jaso ez zuten paziente gehienak, %94.4k, ez zeukan indikaziorik berau hartzeko, erresekagarriak baitziren tumoreak; beste %5.6k morbiditateengatik ez zuten jaso izan.

Neoadjubantzia jaso zutenek 5.6 hilabetez hartu zuten tratamendua, iraupen laburrena hilabete bat izanik eta luzeena 8 hilabete. Tratamendua uztearen arrazoiaren artean: %63.6k erantzun maximoa lortu zuen, %18.2k ez zuen erantzunik egokirik izan eta beste %18.2k toxizitatea zela eta tratamendua utzi zuen. (Ikusi **11. Irudia**)



11. Irudia. Neoadjubantzia uztearen arrazoiak. Grafika honetan pazienteek tratamendu neoadjubantea uztearen arrazoiak taldekatzen dira.

Horrez gain, neoadjubantzia jaso zuten 11 paziente horietatik bitan tumorea tamainaz handitu zen; batek tamaina berdina mantendu zuen eta gainontzekoetan tamaina

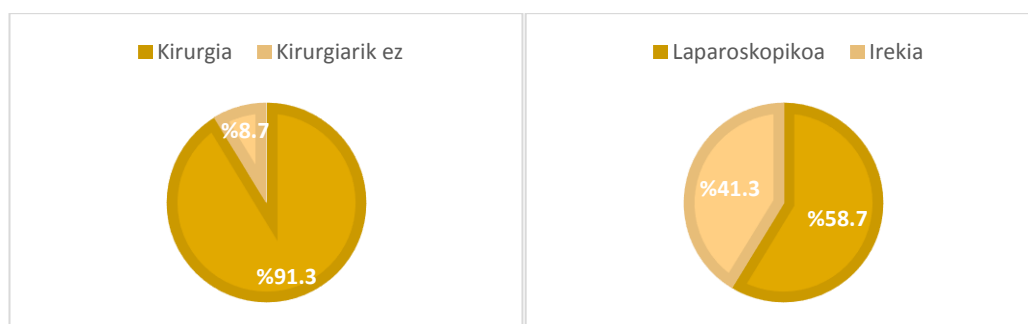
murritzitu zen. (Ikusi **5. Taula**) Azken hauen artean, batez besteko %32ko jaitsiera izan zuen tumoreak.

5. Taula. Tumoreren tamaina. Taula honetan tratamendu neoadjubantea hasi aurreko eta bukatu osteko tamaina agertzen dira, biak OTA bidez neurtuak milimetrotan.

Hasierako tamaina (mm)	Neoadjubantzia osteko tamaina (mm)	Aldaketa (%)
50	20	-%60
200	118	-%41
96	58	-%40
142	93	-%35
120	80	-%33
160	120	-%25
52	46	-%12
60	54	-%10
220	220	%0
130	160	+%23
250	330	+%32

4.1.4. Kirurgia

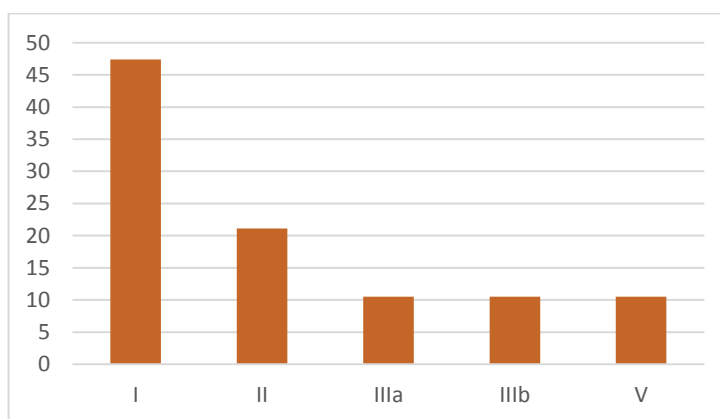
Ebakuntzari dagokionez, pazienteen %91.3ri tumorearen erauzketa egin zitzaien eta %8.7ri ez (ikusi **12. Irudia**). Azken hauek 6 kasu izan ziren, 4 paliatibo eta 2 ezusteko aurkikuntza. Kirurgia egin zen kasuen artean, %58.7n ebakuntza laparoskopikoa egin zen eta %41.3n ebakuntza irekia. (Ikusi **13. Irudia**) Laparoskopioa erabili zen 37 ebakuntzen artean 3tan (%8) DaVinci robota erabili zen.



12. eta 13. Irudiak. Prozedura kirurgikoaren eta kirurgia motaren banaketa. 12. Irudian ebakuntza egin eta egin ez zitzaien banaketa aurkezten da eta 13. Irudian zein motatako ebakuntza egin zen deskribatzen da.

Ikertu zen bezala, ebakuntza barneko haustura % 15.9n eman zen eta organo anitzeko erauzketa kasuen %14.3an beharrezkoa izan zen. Area eta heste meharra maiztasun handienarekin erauzi ziren organoak izan ziren, kasuen %37.5n biak, eta hauen ostean kolona izan zen erauzi zen organorik ohikoena, kasuen %25ean.

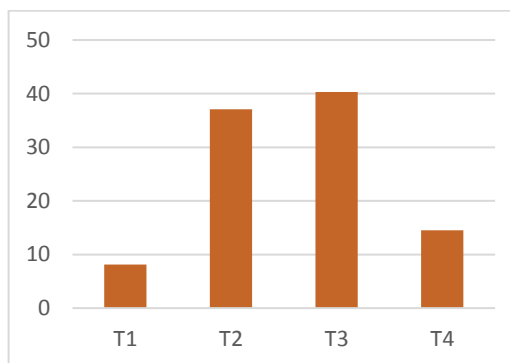
Konplikazioak kasuen %30.2an aurkeztu ziren. Hauek Clavien-Dindo sailkapenaren arabera bildu ziren (ikusi **3. Eranskina**), ohikoenak I motakoak izanik, konplikazioen %47.4. (Ikusi **14. Irudia**)



14. Irudia. Konplikazio motak. Taula honetan Clavien-Dindo sailkapenaren arabera banatutako taldeak adierazten dira.

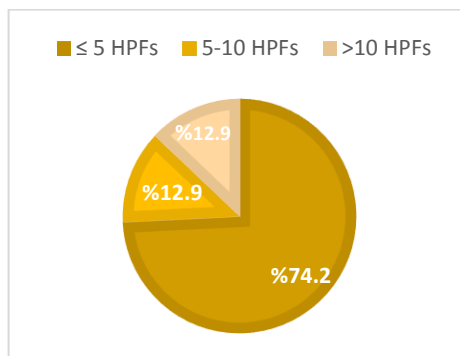
4.1.5. Anatomia Patologikoa

Tumorearen azterketa patologikoa eginda, kasuen %8.1ek T1 zeukan, %37.1ek T2, %40.3k (gehiengoak) T3 eta %14.5ek T4. (Ikusi **15. Irudia**). Kasu batean ere ez zen TNMaren N sailkapena burutu.



15. Irudia. TNMaren T sailkapenaren banaketa. T sailkapenak tumorearen tamaina adierazten du.

Mitosi kopurua handipen handiko 50 kanpotan neurtu zen (HPFs). Hiru taldetan sailkatu zen: 5 mitosi edo gutxiagokoak, kasuen %74.2, 5 eta 10 mitosi bitartekoak, %12.9 eta 10 mitosi baino gehiagokoak, %12.9. (Ikusi **16. Irudia**) Batez besteko mitosi kopurua 8 izan zen, kopuru txikiena 0 izanik eta handiena 145.



16. Irudia. Mitosi kopurua. Grafika honetan handipen handiko 50 kanpotan (HPFs) neurtutako mitosi kopuruaren banaketa adierazten da.

Mutazioen azterketa kasuen %15.9an egin zen. Horietan %81.8an 11.exoian aurkitu zen mutazioa eta gainerako %18.2an 9.exoian.

Horrez gain, ertzen egoera ere deskribatu zen eta aztertu zenez %90.5k ertzak garbi zeuzkan, tumore arrastorik gabe. Gainerako kasuen %9.5ean ertzak positiboak ziren.

4.1.6. Tratamendu adjubantea

Guztira 24 pazienteek, %34.8k, jaso zuten tratamendu adjubantea. Horietatik 15ek, %62.5k, jada bukatuta zeukaten tratamendua ikerketa hasi zenean; gainerako 9 pazienteek, %37.5, ordea, oraindik tratamendua hartzen jarraitzen dute.

Tratamendu adjubantea bukatu zuten 15 paziente horietatik %66.7ak tratamendua osorik bete zuten. Batez besteko iraupena 33.6 hilabetekoa izan zen, iraupen laburrena 28 hilabete eta luzeena 36 izanik.

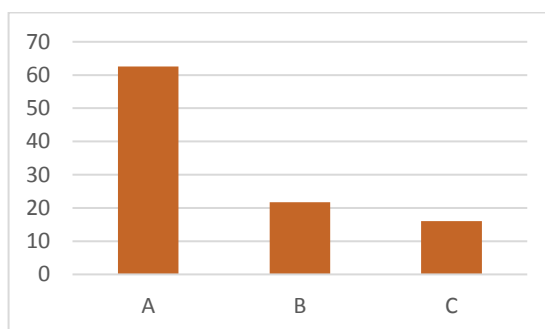
Tratamendu adjubantea hasi zuten 5 pazienteek (%33.3k), berriz, toxizitatea zela eta bertan behera utzi zuten.

Inolako terapia adjubanterik jaso ez zuten pazienteak %65.2 izan ziren. Horien %90.7k, ez zeukan adjubantziaren indikaziorik eta gainerako paziente gehienek,

%4.7k, konplikazio kirurgikoak zirela eta ez zuten ebakuntza osteko tratamendurik jaso.

4.1.7. Jarraipena

Pazienteen egungo egoera hiru taldetan banatu zen: 43 paziente, %62.3, bizirik zeuden eta ez zeukaten gaixotasunik; 15 paziente, %21.7, bizirik zeuden gaixotasunarekin eta 11 paziente, %16, hilik zeuden. (Ikusi **17. Irudia**)

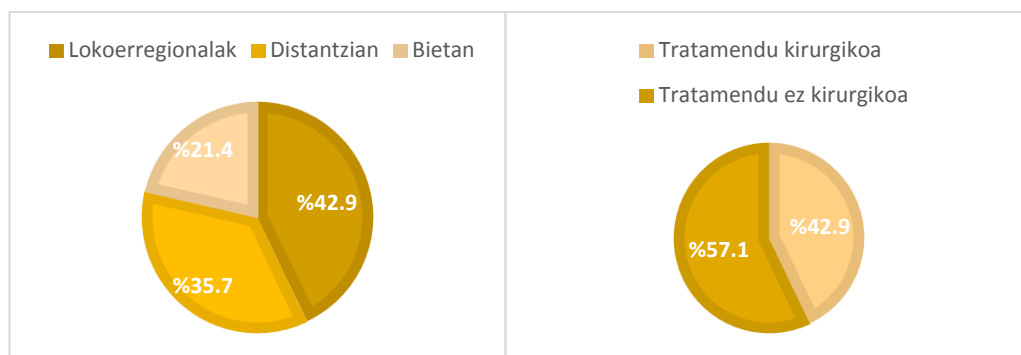


17. Irudia. Pazienteen egungo egoera. A: Bizirik gaixotasunik gabe, B: Bizirik gaixotasunarekin eta C: Hilda

Bizirik dauden eta gaixotasuna pairatzen duten 15 paziente horien artean, 9 paziente (%60) tratamendu adjubantea hartzen zebiltzan.

Zendutako pazienteen artean, %45.5 gaixotasunagatik edo honen ondoriozko konplikazioengatik hil ziren eta beste %54.5 beste arrazoi batzuegatik.

Tratamendua amaitu zutenen artean, %14.3an gaixotasuna berragertu zen. Berragerpen horiek, %42.9an lokoerregionalak izan ziren, %35.7n distantzian eta gainerako kasuen %21.4ean, lokoerregional zein distantzian agertu ziren. (Ikusi **18. Irudia**) Gainera, berragerpenen kasuen %42.9an kirurgia bidez tratatu ziren. (Ikusi **19. Irudia**)



18. eta 19. Irudiak. Berragerpenen kokapena eta berragerpenen tratamendua. 18. Irudian tumorearen berragerpenaren kokapenaren banaketa ageri da eta 19. Irudian berragerpen hauek tratamendu kirurgikoa izan duten ala ez ikusten da.

4.2. ANALISI KONPARATIBOA

Azterketa konparatiboa egiteko, arestian deskribatutako aldagaiak alderatu ziren jarraipenean gaixotasunaren progresioa izan zuten pazienteen eta izan ez zuten pazienteen artean. Horrez gain, ebakuntza barneko haustura, ebakuntza osteko konplikazioak eta erazutako tumorearen ertzen egoera ere aztertu ziren.

4.2.1. Pazientearen profila

Ebakuntza osteko konplikazioak aurkeztu zituzten pazienteen artean, 75 urte baino nagusiagoek proportzio txikiagoan aurkeztu zituzten. Hala ere, desberdintasun hori ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.665$). (Ikusi **6. Taula**)

6. Taula. Ebakuntza osteko konplikazioak adinaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	p
41-74 urte	51	0.31	0.19-0.44	0.665
≥75 urte	12	0.25	0.01-0.49	

4.2.2. Diagnostikoa

Tamainari erreparatuz gero, tamaina handiko tumoreek ($\geq 100\text{mm}$) tamaina txikikoak baino haustura gehiago izan zituzten ebakuntza egiterako orduan. Hala ere, desberdintasun hori ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.099$). (Ikusi **7. Taula**)

7. Taula. Ebakuntza barneko haustura tumorearen tamainaren arabera

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
<100mm	50	0.12	0.03-0.21	0.099
≥100mm	13	0.31	0.06-0.56	

Horrez gain, tamaina handiko tumoreek ($\geq 100\text{mm}$) konplikazio gehiago aurkeztu zutela aztertu zen tumore txikiekin konparatuz gero. Gainera, desberdintasun hori **estatistikoki esanguratsua** izan zen ($p=0.036$). (Ikusi **8. Taula**)

8. Taula. Ebakuntza osteko konplikazioak tumorearen tamainaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
<100mm	50	0.24	0.12-0.35	0.036
≥100mm	13	0.54	0.26-0.81	

Azkenik, tamaina handiko tumoreek ($\geq 100\text{mm}$) gaixotasunaren progresioarekin gehiago erlazionatzen zirela aztertu zen, tamaina txikiekin alderatuta, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** izanda ($p=0.005$). (Ikusi **9. Taula**)

9. Taula. Gaixotasunaren progresioa tumorearen tamainaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
<100mm	46	0.24	0.11-0.36	0.005
≥100mm	12	0.66	0.40-0.93	

Tumorearen kokapenari dagokionez, urdailetik kanpo diagnostikatu ziren tumoreek gaixotasunaren progresioa proportzio handiagoan aurkezten zuten urdailean kokatutako tumoreekin alderatuz gero. Hala ere, desberdintasun hori ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.162$). (Ikusi **10.Taula**)

10. Taula. Gaixotasunaren progresioa tumorearen kokapenaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Urdailean	32	0.25	0.23-0.61	0.162
Urdailetik at	26	0.42	0.10-0.40	

4.2.3. Kirurgia

Ebakuntza barneko tumorearen hausturari dagokionez, kirurgia irekia burutu zenean haustura gehiago aztertu ziren. Baina desberdintasuna aztertzean, estatistikoki esanguratsua ez zela ikusi zen ($p=0.189$). (Ikusi **11.taula**)

11. Taula. Ebakuntza barneko haustura kirurgia motaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Irekia	26	0.23	0.06-0.39	0.189
Laparoskopia	37	0.11	0.01-0.21	

Konplikazioei dagokienez, hauek kirurgia irekia egin zieten pazienteetan gehiago aztertu ziren, laparoskopiarekin alderatuz gero. Gainera, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** zela ikusi zen ($p=0.004$). (Ikusi **12. Taula**)

12. Taula. Ebakuntza osteko konplikazioak kirurgia motaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Irekia	26	0.5	0.31-0.69	0.004
Laparoskopia	37	0.16	0.04-0.28	

Behin tumorea erauzita, ertzen balorazioa egitean, laparoskopikoki erauzitako tumoreetan ertz positibo gutxiago zegoela ikusi zen. Gainera, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** zela ikusi zen ($p=0.028$). (Ikusi **13. Taula**)

13. Taula. Ertz positiboak kirurgia motaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Irekia	26	0.19	0.04-0.34	0.028
Laparoskopioa	37	0.02	0.02-0.08	

Gaixotasunaren progresioa aztertzerako orduan, kirurgia irekia egin zen kasuetan progresio-tasa handiagoa zela behatu zen. Gainera, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** zela ikusi zen ($p=0.026$). (Ikusi **14. Taula**)

14. Taula. Gaixotasunaren progresioa kirurgia motaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Irekia	23	0.43	0.23-0.64	0.026
Laparoskopioa	31	0.16	0.03-0.29	

Horrez gain, ebakuntzan tumorea hautsi zen kasuetan, progresioa kasu gehiagotan agertu zen haustura izan ez zuten pazienteen artean baino. Hala ere, desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.605$). (Ikusi **15. Taula**)

15. Taula. Gaixotasunaren progresioa ebakuntza barneko hausturaren arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Haustura	9	0.33	0.12-0.38	0.605
Hausturarik ez	44	0.25	0.03-0.64	

Azkenik, organo bat baino gehiago erauzi ziren pazienteetan, konplikazio gehiago agertu zirela aztertu zen. Hala ere, desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.313$). (Ikusi **16. Taula**)

16. Taula. Ebakuntza osteko konplikazioak organo anitzeko erauzketaren arabera.

	N	Proporzioa	%95 KT	<i>p</i>
Organo anitzeko erauzketa	9	0.44	0.12-0.77	0.313
Organo anitzeko erauzketarik ez	54	0.28	0.16-0.40	

4.2.4. Anatomia Patologikoa

Handipen handiko 50 kanpotan (HPFs) mitosi kopurua aztertzean, indize handiko tumorea zeukatenek (>5) gaixotasunaren progresioa proporzio handiago batean aurkezten zuten indize txikia (≤ 5) zeukatenekin alderatuz gero. Gainera, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** izan zen ($p=0.002$). (Ikusi **17. Taula**)

17. Taula. Gaixotasunaren progresioa mitosi kopuruaren arabera (HPFs).

	N	Proporzioa	%95 KT	<i>p</i>
≤ 5	39	0.15	0.04-0.27	0.002
>5	14	0.57	0.31-0.83	

Erauzitako laginari dagokionez, ertzak afektatuta zeuzkatenek gaixotasunaren progresioa proporzio handiagoan aurkeztu zuten, ertzak libre zeuzkatenekin konparatuz gero. Hala ere, desberdintasun hau ez zen estatistikoki esanguratsua izan ($p=0.683$). (Ikusi **18.Taula**)

18. Taula. Gaixotasunaren progresioa erauzitako laginaren ertzen egoeraren arabera.

	N	Proporzioa	%95 KT	<i>p</i>
Afektazioa (+)	6	0.26	0.13-0.38	0.683
Afektaziorik ez (-)	47	0.33	0.04-0.71	

4.2.5. Tratamendu adjubantea

Adjubantzia jaso zutenen artean, tratamendua osorik bukatu ez zutenek (toxizitatea zela eta) gaixotasunaren progresioa proporzio handiagoan aurkeztu zuten,

tratamendua osorik bukatu zutenekin alderatuz gero. Gainera, desberdintasun hau **estatistikoki esanguratsua** izan zen ($p=0.003$). (Ikusi **19. Taula**)

19. Taula. Gaixotasunaren progresioa tratamendu adjubantea bukatzearen arabera.

	N	Proportzioa	%95 KT	<i>p</i>
Osorik bukatuta	10	0.20	0.04-0.45	0.003
Osorik bukatu gabe	5	1	1-1	

5. EZTABAIDA

Urdail-hesteetako estromako tumorea digestio-hodiko tumore mesenkimalik ohikoena da (1). Denbora luzean zehar leiomiosarkoma bezala diagnostikatu izan dira GISTak, baina azken hamarkadetan aurrera eraman diren ikerketek bestelako sarkoma bezala sailkatu dute. Arrazoi horregatik eta tumorearen berezitasunak direla medio, GISTen behin betiko manei terapeutikoaren modalitateak oraindik ikerketa fasean daude (8) (33) (36).

Ikerketa honetan, gaixotasunaren progresioaz gain, pazienteak izan ditzakeen konplikazioekin erlaziona daitezkeen faktoreak ere aztertu ziren. Aldagaiak ondorengo faktoreekin kontrastatu ziren: ebakuntza osteko konplikazioak, ebakuntza barneko haustura, ertzen egoera eta gaitzaren progresioa. Esan beharra dago 10 urtetan zehar bildu ziren kasuak guztira 69 izan zirela. Hortaz, lagina txikia zenez, konparaketa esanguratsuak egin ahal izateko paziente kopuru handiago bat beharko zen.

Hasteko, pazienteen profilaria dagokionez, sexuen arteko banaketan ez zen inongo ezberdintasunik ageri, espero zen bezala; kasu kopuru ia berbera aztertu zen gizonen eta emakumeen artean. Izan ere, orain arte ez da sexuen arteko ezberdintasunik deskribatu (ratioa 1:1) (5).

Paziente gehienek 41 eta 74 urte bitartekoak ziren, batez besteko adina 67 urte izanik. Azken urteetan egindako ikerketa epidemiologiko garrantzitsuenen arabera, batez besteko diagnostiko adina 65 urtekoa da (2) (5) (39).

Neoadjubantziari dagokionez, 11 pazienteek jaso zuten tratamendua. Hauetatik zortzik (%73) era egokian erantzun zuten, tumorearen tamaina txikituz, alegia. Gainontzeko 3

kasuetan, batek ez zuen inolako aldaketarik izan eta beste bi kasutan tumorea hazi egin zen. Laginaren tamaina txikia izan arren, argi ikusi zen kasu gehienetan neoadjubantzia eraginkorra izan zela.

Frogatu den bezala, tamaina handiko tumoreak pronostiko okerragoarekin daude lotuta. Ebakuntza barneko tumorearen haustura tamainaren arabera konparatu zenean, espero bezala, tamaina handiko tumoreek haustura gehiago izan zituzten txikiek baino, estatistikoki esanguratsua izan ez bazen ere. Haustura hori gertatzea ez da arraroa, tumore handien maneiua zailagoa baita eta hauek neoadjubantziarekiko erantzun urriagoa daukate. Ondorioz, tumorea biguin eta hauskor mantentzen da (40).

Ebakuntza osteko konplikazioei dagokienez, tamaina handiko tumoreen %54k aurkeztu zituzten konplikazioak, estatistikoki esanguratsua izanik ezberdintasun hau. Izan ere, tamaina handiko tumoreen maneiua konplexuagoa izaten da eta askotan gehiegizkoak diren erauzketak egin behar izaten dira, morbiditatea handituz. Horregatik, kasu horietan, konplikazio-tasa handiagoa espero izaten da.

Horrez gain, tamaina handiko tumoreak gaixotasunaren progresioarekin daude erlazionatuta, gure ikerketan frogatu zen bezala ($p=0.036$). Progresio-tasa ia 3 aldiz handiagoa zen tamaina handiko tumoreetan. Aipatu bezala, tamaina handiko tumoreek hausteko joera handiagoa daukate eta berauen erauzketa ez da horren erraza izaten. Horregatik, zailtasun guzti horien ondorioz gaixotasunaren progresioa-tasa altuagoa izatea ohikoagoa da.

Kasuen %55ean tumorea urdailean agertu zen eta bigarren kokapen ohikoena heste meharra izan zen, kasuen %32n alegia. Datu hauek azken urteetan egin diren GISTaren eguneratzeekin alderatuz gero, antzekotasun handia azaldu zuten (2) (5) (15) (39) (40).

Urdaitetik kanpo diagnostikatu ziren tumoreek progresio-tasa handiagoa aurkeztu zuten urdailekoekin konparatuz gero, desberdintasuna estatistikoki esanguratsua izan ez bazen ere. Beraz, literaturan agertzen den bezala, urdaileko tumoreek pronostiko hobea daukate (24).

GISTen ebakuntzari dagokionez, ez dago ikerketa nahikorik kirurgia laparoskopikoa irekia baino hobea dela frogatzen duenik. Hala ere, emaitza onak aztertu dira laparoskopiaz erauzitako GIST txikien ebakuntzetan (41). Izan ere, espero izatekoak dira konplikazio-tasa baxuak eta arrakasta-tasa altuak, tamaina txikiko tumoreen

erauzketan baino ez delako erabiltzen laparoscopia. Azken hauen konplexutasuna baxuagoa da.

Hori horrela izanik, estatistikoki esanguratsuak ziren emaitzak lortu ziren ($p=0.004$), kirurgia laparoskopikoa konplikazio-tasa baxuagoarekin erlazionatzen zirenak. Gainera, erauzitako laginaren ertzak aztertzean, laparoskopikoki egindako ebakuntzetan ertz positibo gutxiago aztertu ziren ($p=0.028$).

Aurrekoaz gain, ebakuntza motaren eta gaixotasunaren progresioaren arteko erlazioa aztertu zen. Kirurgia laparoskopioz tratatutako pazienteek progresio-tasa baxuagoa aurkeztu zuten ($p=0.026$); espero izatekoa zen erlazio hori. Izan ere, aipatu bezala, kirurgiaren konplexutasuna txikiagoa izan zen eta progresio-tasa baxua izatea espero zen.

Ebakuntza barneko tumorearen haustura pronostiko txarreko faktorea da eta kirurgia ostean tratamendu adjuvantearen beharra eragiten du (42). Gure ikerketan haustura gertatu zen kasuetan progresio-tasa altuagoa aztertu zen, estatistikoki esanguratsua izan ez zen arren. Dena dela, laginaren tamaina handiagoa izan balitz, desberdintasun esanguratsuak lortuko liratekela uste dugu, kontutan izan beharreko datu pronostikoa baita tumorearen haustura.

Progresioarekin zuzenki lotuta dagoen beste faktore bat mitosi kopurua da (18) (42). Mitozi kopuru altua (>5) aurkeztu zuten kasuetan progresioa lau aldiz gehiago azaldu zuten, mitosi kopuru txikia (≤ 5) aurkeztu zutenekin konparatuz gero ($p=0.002$).

Azkenik, terapia adjuvantearen eraginkortasuna aztertu zen lan honetan. Adjuvantzia jaso zutenen artean, tratamendua bukatu zutenek (3 urteko tratamendua) gaixotasunaren progresio kasu gutxiago aurkeztu zituzten, amaitu ez zutenek baino. Osorik amaitu ez zutenen artean, berriz, kasuen % 100ean progresioa egon zen. Hortaz, Imatiniben 3 urteko tratamenduak progresio-tasa jaisten duela aztertu zen ($p=0.001$).

Hainbat aldagairen analisia burutzean lagina txikiegia izan zenez, ezin izan ziren konparazioak egin. Ondorioz, datuen deskripzioa baino ez zen egin.

Era berean, tratamendu adjuvanteak 3 urteko iraupena duenez (33), ezin izan genituen zenbait pazienteren erantzuna eta progresioa aztertu. Guztira 9 paziente zeuden

tratamendua jasotzen analisia egiterako orduan. Horrenbestez, lagina berez txikia bazen ere, are txikiagoa bihurtu zen adjubantziaren azterketa egiterako orduan.

6. ONDORIOAK

Ikerketa honek Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko GIST kasuen eguneratze bat egiteaz gain, honen progresioarekin erlazionatutako aldagaiak aztertzeko balio izan du. GISTa oso ohikoa ez den tumore bat da, 10 urtetan 69 kasu aztertu zirelarik. Batez besteko agerpen adina 67 urtekoa izan zen eta ez zen sexuen arteko ezberdintasunik aztertu. Tumorearen kokapenik ohikoena urdaila izan zen eta bigarrena, berriz, heste meharra.

Pronostiko okerreko hainbat ezaugarri deskribatu ziren. Alde batetik, tamaina handiko tumoreak ebakuntza osteko konplikazio gehiago, haustura gehiago eta progresio-tasa handiagoarekin erlazionatu ziren. Era berean, tamaina handiko GISTak kirurgia irekiaz tratatu behar zirenez, ezaugarri guzti hauek elkarren artean erlazionatuta zeudela ikusi zen. Izan ere, kirurgia irekian konplikazio, haustuta eta ertz positibo gehiago aztertu ziren; azken biek progresio-tasa igotzen zutelarik. Beste alde batetik, indize mitotiko altua ere progresioarekin erlazionatuta zegoela aztertu zen.

Neoadjubantziak tumorearen tamaina txikiagotu zuen kasu gehienetan; konplikazioak, ertz positiboak eta progresioa gutxituz. Bestalde, adjubantziak, tratamendua osorik bukatuz gero, progresioa nabarmenki jaitsi zuela ikusi zen. Hala ere, ikerketa honen emaitzak adierazgarriagoak izateko lagin handiago baten beharra ikusi zen.

7. ESKER ONAK

Eskerrik beroenak eman nahi dizkiot Saioa Leturio doktoreari, Gradu Amaierako Lanaren zuzendariari, proiektu honen planifikazioan eta garapenean izan duen orientazioagatik eta kritika eta iradokizun konstruktiboengatik.

Aitana Lertxundiri ere eskerrak eman nahi dizkiot, datu-basearen analisisian eta emaitzen lorpenean ezinbesteko laguntzagatik.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-1741.
2. Miettinen MM, Lasota MJ. Gastrointestinal Stromal Tumors - Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-1478.
3. Fletcher CD. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2013.
4. Isozaki K. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-580.
5. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiology*. 2016;40:39-46.
6. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Shiraga P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(23):5357-5364.
7. Miranda C, Nucifora M, Molinari F, Conca E, Anania MC, Bordoni A, et al. KRAS and BRAF mutations predict primary resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(6):1769-1776.
8. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2806-2817.
9. Killian JK, Kim SY, Miettinen M, Smith C, Merino M, Tsokos, et al. Succinate dehydrogenase mutation underlies global epigenomic divergence in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Discovery*. 2013;3(6):648-657.
10. Scherübl H, Faiss S, Knoefel WT, Wardelmann E. Management of early asymptomatic gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World Journal Gastrointestinal Endoscopy*. 2014;6(7):266-271.
11. Gong J, Kang W, Zhu J, Xu J. CT and MR imaging of gastrointestinal stromal tumor of stomach: a pictorial review. *Quant Imaging Medical Surgery*. 2012;2(4):274-279.

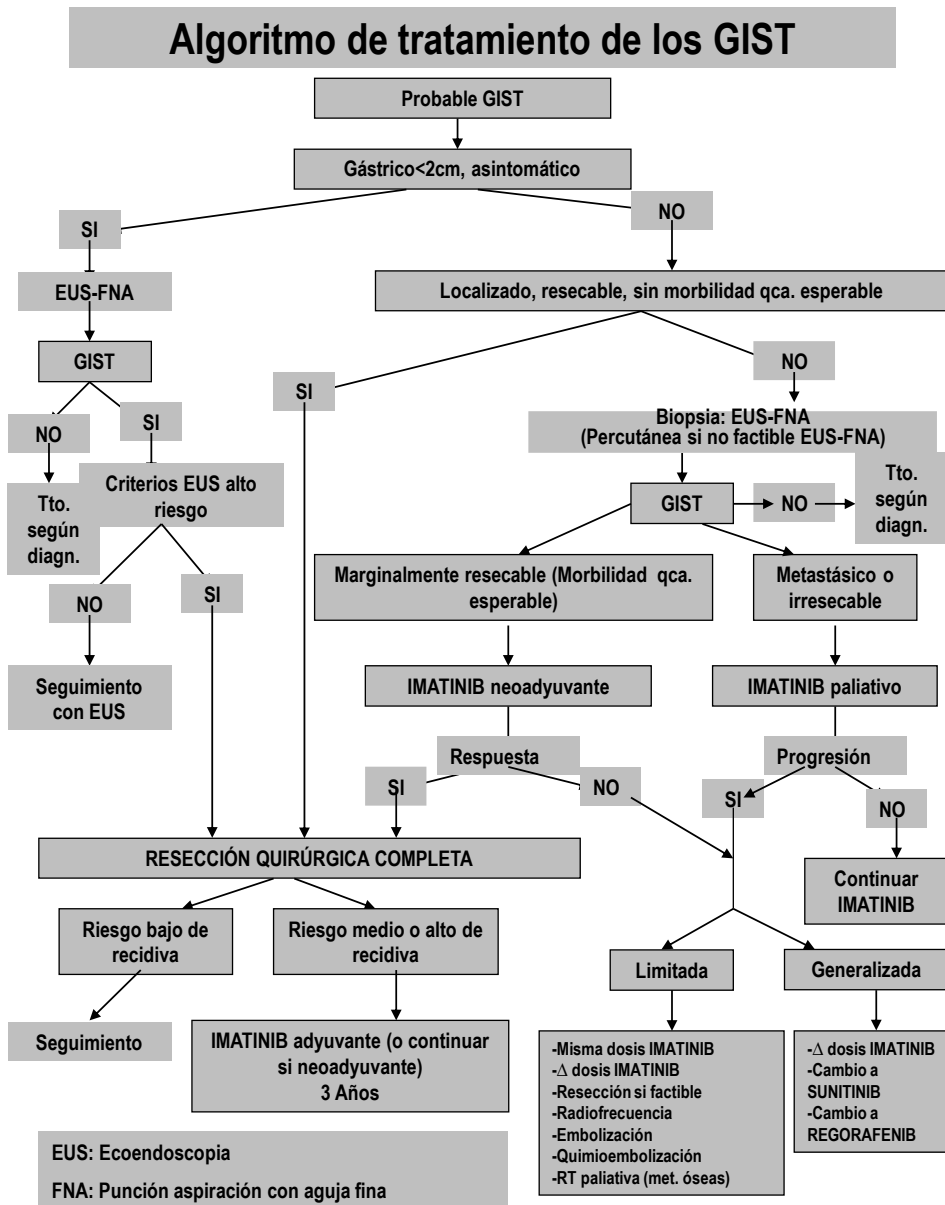
12. Scola D, Bahoura L, Copelan A, Shirkhoda A, Sokhandon F. Getting the GIST: a pictorial review of the various patterns of presentation of gastrointestinal stromal tumors on imaging. *Abdominal Radiology (NY)*. 2017;42(5):1350-1364.
13. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with longterm follow-up. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2005;29(10):1373-81.
14. Briggler AM, Graham PG, Westin GF, Folpe AL, Jaroszewski DE, Okuno SH, et al. Clinicopathologic features and outcomes of gastrointestinal stromal tumors arising from the esophagus and gastroesophageal junction. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2018;9(4):718-727.
15. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019;10(1):144-154.
16. Liu Q, Kong F, Zhou J, Dong M, Dong Q. Management of hemorrhage in gastrointestinal stromal tumors: a review. *Cancer Management and Research*. 2018;10:735-743.
17. Tu L, Hohenberger P, Allgayer H, Cao H. Standard Approach to Gastrointestinal Stromal Tumors-Differences between China and Europe. *Visceral Medicine*. 2018;34:353-358.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Version 2.2019. Eskuragarri: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
19. Marcella C, Shi RH, Sarwar S. Clinical Overview of GIST and Its Latest Management by Endoscopic Resection in Upper GI: A Literature Review. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018;68(6):42-56.
20. Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *Journal of Nuclear Medicine*. 1991;32:623-648.
21. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. *WJG*. 2018;24(18):1925-1941.
22. Sepe PS, Moparty B, Pitman MB, Saltzman JR, Brugge WR.. EUS-guided FNA for the diagnosis of GI stromal cell tumors. Sensitivity and cytologic yield. *Clinical Endoscopy*. 2009;70(2):254-261.

23. Polkowski M, Bergman JJ. Endoscopic ultrasonography-guided biopsy for submucosal tumors: Needleless needling? *Endoscopy*. 2010;42(4):479-489.
24. Von Mehren M. Management of Gastrointestinal Tumors. *Surgical Clinics*. 2016;96(8):1059-1075.
25. Flores-Funes D, Lirón-Ruiz RJ, Pérez-Guarinos CV, Martín-Lorenzo JG, Torralba-Martínez JA, Giménez-Bascuñana A, et al. Perfil clínico y anatomopatológico de los tumores estromales gastrointestinales de un hospital de área: Estudio descriptivo y revisión de la literatura. *Cirugía Española*. 2017;95(7):391-396.
26. Christopher L. Corless CL, Fletcher JA, MC. Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3813-3825.
27. Sepe PS, Brugge WR. Guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2009;6(6):363-371.
28. Suster S, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors with prominent signet-ring cell features. *Modern Pathology*. 1996;9(6):609-613.
29. Chul Hong Park, CH, Kim GH, Lee BE, Song GA, Park DY, Choi KU, et al. Two staging systems for gastrointestinal stromal tumors in the stomach: which is better? *BMC Gastroenterology*. 2017;17(141):1-8.
30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Cancer AJCO. *AJCC Cancer Staging Manual*. 4.ed. Chicago: Springer; 2010.
31. Nishida T, Hirota S, Yanagisawa A, Sugino Y, Minami M, Yamamura Y, et al. Clinical practice guidelines for gastrointestinal stromal tumor (GIST) in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(5):416-430.
32. Li J, Ye Y, Wang J, Zhang B, Qin S, Shi Y et al. Chinese consensus guidelines for diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor. *Chin J Cancer Res*. 2017;29(4):281-293.
33. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272.
34. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib. A randomised control trial. *Lancet*. 2006;381(9863):295-302.

35. Rodrigues JBSR, Campanati RG, Nolasco F, Bernardes AM, Sanches SRA, Savassi-Rocha PR. Pre-operative gastric GIST downsizing. The importance of neoadjuvant therapy. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;31(1):1427-1429.
36. Iwatsuki M, Harada K, Iwagami S, Eto K, Ishimoto T, Baba Y. et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;3(1):43-49.
37. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, Choi H, Qiao W, Thall P. A Randomized, Phase II Study of Preoperative plus Postoperative Imatinib in GIST: Evidence of Rapid Radiographic Response and Temporal Induction of Tumor Cell Apoptosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(4):910-919.
38. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Elservier.* 2008;39(10):1411-1419.
39. Hirota S, Isozaki S, 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(5350):577-580.
40. Flores-Funes D, Lirón-Ruiz RJ, Pérez-Guarinos CV, Martín-Lorenzo JG, Torralba-Martínez JA, Giménez-Bascuñana A, et al. Perfil clínico y anatomopatológico de los tumores estromales gastrointestinales de un hospital de área: Estudio descriptivo y revisión de la literatura. *Cir Esp.* 2017;95(7):391-396.
41. Ronellenfitch U, Hohenberger P. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors: State of the Art of Laparoscopic Resection and Surgery for M1 Tumors. *Visc Med.* 2018;34(5):367-374.
42. Khoo CY, Chai X, Quek R, Teo MCC, Goh BKP. Systematic review of current prognostication systems for primary gastrointestinal stromal tumors. *European Journal of Surgical Oncology.* 2018;44(4):388-394.

1. ERANSKINA: BASURTOKO TRATAMENDU PROTOKOLOA

20. Irudia. GISTen tratamenduaren algoritmoa. Iturria: Basurtoko Unibertsitate Ospitaleko GISTen protokoloa.



2. ERANSKINA: ALDAGAIEN HAUTAKETA

20. Taula. Aldagaien hautaketa. Ondorengo taulan analisia burutzeko aldagai guztien zerrenda ageri da, azpitaldetan banatuta.

Filiazio-datuak	Jaiotze-data Sexua
Analisi-taldea	Gaixotasunaren hedapena
Diagnostikoa	Diagnostiko-data OTA Ekoendoskopioa Diagnostiko anatomopatologikoa Tamaina Kokapena
Neoadjubantzia	Mota Iraupena Etete arrazoiak Bukaerako egoera Bukaerako tamaina Neoadjubantzia ez ematearen arrazoiak
Kirurgia	Kirurgia egin zitzaien edo ez Kirurgia-data Abordai mota Erauzketa mota Ebakuntza barneko haustura Organo anitzeko erauzketa Asoziatutako organoak Konplikazioak
Anatomia patologikoa	TNM sailkapena Afektatutako gongoil kopurua Erauzitako gongoil kopurua Mutazio ikerketa Tamaina Mitosi kopurua Ertzen egoera Estadioa
Adjubantzia	Iraupena Etete arrazoiak Adjubantzia ez ematearen arrazoiak
Jarraipena	Egungo egoera Heriotza arrazoiak Errezidiben presentzia Errezidiben kokapena Errezidiben tratamendu kirurgikoa

3. ERANSKINA: CLAVIEN-DINDO SAILKAPENA

21. Taula. Clavien-Dindo sailkapena. Taula honetan ebakuntza osteko konplikazioen sailkapena adierazten da, Clavien-Dindorena, alegia.

Gradua		Definizioa
I		Ebakuntza osteko jarraipenean tratamendu farmakologikorik, ebakuntza kirurgikorik, endoskopiarik edota ikerketa erradiologikorik behar ez duen konplikazioa. Onartzen den tratamendua antiemetikoak, antipiretikoak, analgesikoak, diuretikoak, elektrolitoak eta fisioterapia bezalako botikak dira. Gradu horretan sartzen dira, halaber, gainazaleko infekzioak.
II		Tratamendu farmakologikoa behar da, I graduko konplikazioetan baimendutakoak ez diren farmakoekin. Odol-transfusioak eta guztizko nutrizio parenterala ere sartzen dira.
III		Ebakuntza kirurgikoa, endoskopikoa edo erradiologikoa behar du.
	a	Anestesia orokorrik gabe.
	b	Anestesia orokorrarekin.
IV		Hilgarria izan daitekeen konplikazioa (nerbio-sistema zentralaren konplikazioak barne: garuneko odol-jarioa, garuneko infartua, araknoide azpiko odol-jarioa; baina aldi baterako eraso iskemikoak alde batera utzita), Tarteko Zainketa/Intentsiboetako Unitatearen beharra eskatzen duena.
	a	Organo bakarraren funtzio galera (dialisia barne).
	b	Organo anitzeko funtzio galera.
V		Pazientearen heriotza.
d atzizkia		Pazienteak konplikazioen bat badu alta ematen zaion unean, dagokion konplikazio-mailara lotuko da "d" atzizkia. Etiketa horrek konplikazio osoa ebaluatzeko asmotan, jarraipena egiteko beharra adierazten du.

