

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Ki-67 como factor pronóstico en tumores del estroma
gastrointestinal (GIST)

Autora:

Alegría Silvestre Montero

Director/es:

Dr. Juan Ángel Fernández Hernández

Dr. Antonio González Gil

Murcia, Mayo de 2026

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Ki-67 como factor pronóstico en tumores del estroma
gastrointestinal (GIST)

Autora:

Alegría Silvestre Montero

Director/es:

Dr. Juan Ángel Fernández Hernández

Dr. Antonio González Gil

Murcia, Mayo de 2026



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Silvestre Montero	Nombre: Alegría
DNI: 49247606Y	Grado: Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Ki-67 como factor pronóstico en tumores del estroma gastrointestinal (GIST)	

El **Dr. Juan Ángel Fernández Hernández**, Tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V, B,^o a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 6 de Mayo de 2026.

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los pacientes que han formado parte de este estudio. Con su enfermedad y sufrimiento, hacen posible sin saberlo, el progreso de la ciencia para mejorar el bienestar de futuros pacientes.

A mis tutores, el Dr. Antonio González Gil, y en especial, al Dr. Juan Ángel Fernández Hernández, por transmitirme su pasión por el tema elegido, así como por la gran labor docente y dedicación que ha tenido conmigo.

A mi madre, por estar siempre presente, por su confianza y esfuerzo constante. Gracias por enseñarme el valor del trabajo, la constancia y darme la oportunidad de llegar hasta aquí.

A mis hermanos, por estar siempre a mi lado, por vuestra paciencia, y por celebrar conmigo cada pequeño logro.

A mi abuela Alegría, que siempre ha presumido con orgullo de su “nieta médica”. No hay persona que haya estado más orgullosa de mí a lo largo de este proceso que ella.

De manera muy especial, una mención a mi padre, por representar los valores profesionales y humanos que más admiro. Como médico, tu dedicación y tu amor por esta profesión han sido mi mayor inspiración a lo largo de esta carrera. Gracias por enseñarme, con tu ejemplo diario, que la medicina es, sobre todo, humanidad.

ABREVIATURAS

- **GIST**: tumor del estroma gastrointestinal.
- **EGIST**: tumores del estroma gastrointestinal extragastrointestinales.
- **KIT (CD117)**: receptor tirosina quinasa.
- **PDGFRA**: receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- **WT (Wild-type)**: tipo salvaje (sin mutaciones en *KIT* o *PDGFRA*).
- **HCUVA**: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- **HULAMM**: Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor.
- **HDA**: hemorragia digestiva alta.
- **HDB**: hemorragia digestiva baja.
- **AFIP**: Armed Forces Institute of Pathology (clasificación pronóstica).
- **NIH**: National Institutes of Health.
- **AJCC/TNM**: clasificación tumoral (Tumor, Nódulos/ganglios, Metástasis).
- **SLR**: supervivencia libre de recaída.
- **SG**: supervivencia global.
- **CGA**: campos de gran aumento.
- **p**: valor de significación estadística.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	7
ABREVIATURAS	9
RESUMEN	13
PALABRAS CLAVE/ DESCRIPTORES	14
ABSTRACT	15
INTRODUCCIÓN	17
1.1 GENERALIDADES DE LOS TUMORES GIST	17
1.2 SISTEMAS PRONÓSTICOS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA EN GIST	18
1.3 Ki-67	19
1.4 Ki-67 EN TUMORES GIST	19
1.5 OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
2.1 DISEÑO Y MARCO DEL ESTUDIO	21
2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
2.3 METODOLOGÍA Y VARIABLES ANALIZADAS	21
2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DECLARACIÓN ÉTICA	23
RESULTADOS	24
3.1 DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	24
3.2 ÍNDICE Ki-67 SEGÚN GRUPO DE RIESGO ASIGNADO	25
3.3 ÍNDICE Ki-67 Y TAMAÑO TUMORAL	26
3.4 ÍNDICE Ki-67 Y TASAS DE SUPERVIVENCIA	26
3.5 FACTORES DE RIESGO PARA SLR Y SG	26
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	32
ANEXOS	33
BIBLIOGRAFÍA	35
TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS	38

RESUMEN

Antecedentes: Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo. Su comportamiento biológico es variable, por lo que resulta fundamental disponer de herramientas fiables para la estratificación pronóstica. Los sistemas actuales se basan principalmente en el tamaño tumoral, el índice mitótico y la localización, pero presentan limitaciones en la predicción individual del riesgo. En este contexto, el índice Ki-67, como marcador de proliferación celular, ha emergido como un posible factor pronóstico adicional.

Objetivos: El objetivo principal es evaluar el valor del índice Ki-67 como factor pronóstico en pacientes con GIST. De forma específica, se pretende analizar su relación con las características clínico-patológicas y determinar su utilidad en la predicción de la recurrencia tumoral y la supervivencia.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 92 pacientes diagnosticados de GIST entre 1999 y 2025. Se recogieron variables clínicas, anatomopatológicas y de seguimiento, incluyendo tamaño tumoral, índice mitótico, clasificación AFIP y Ki-67. Se llevó a cabo un análisis descriptivo y comparativo, así como análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier y modelos de regresión de Cox para identificar factores pronósticos asociados a supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG).

Resultados: Los valores elevados de Ki-67 se asociaron de forma significativa con características de mayor agresividad tumoral, como mayor tamaño y categorías de alto riesgo según la clasificación AFIP. Asimismo, se observó una correlación positiva entre el índice Ki-67 y el tamaño tumoral. En el análisis de supervivencia, los pacientes con valores de Ki-67 superiores a la media (9,66%) presentaron una menor supervivencia libre de recaída, con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el Ki-67 no mostró asociación significativa con la supervivencia global ni mantuvo valor pronóstico independiente en el análisis multivariante, donde variables clásicas como el

índice mitótico, la edad y el tamaño tumoral fueron los principales determinantes del pronóstico.

Conclusiones: El índice Ki-67 aporta información relevante en la caracterización biológica de los GIST y puede contribuir a mejorar la estratificación del riesgo, especialmente en la predicción de la recaída. No obstante, su papel debe entenderse como complementario a los factores pronósticos clásicos, que continúan siendo los principales determinantes del pronóstico. Su incorporación podría resultar de utilidad en la individualización del manejo clínico en casos seleccionados.

Palabras clave/ Descriptores

GIST, Ki-67, recurrencia, pronóstico, riesgo.

ABSTRACT

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the digestive tract. Their biological behavior is highly variable, making reliable prognostic stratification tools essential. Current risk stratification systems are mainly based on tumor size, mitotic index, and location; however, they have limitations in predicting individual patient risk. In this context, the Ki-67 index, as a marker of cellular proliferation, has emerged as a potential additional prognostic factor.

Objectives: The primary objective of this study is to evaluate the prognostic value of the Ki-67 index in patients with GIST. Specifically, we aim to analyze its relationship with clinicopathological features and to assess its usefulness in predicting tumor recurrence and survival.

Materials and Methods: A retrospective multicenter study was conducted including 92 patients diagnosed with GIST between 1999 and 2025. Clinical, pathological, and follow-up variables were collected, including tumor size, mitotic index, AFIP classification, and Ki-67. Descriptive and comparative analyses were performed, as well as survival analysis using Kaplan–Meier curves and Cox regression models to identify prognostic factors associated with recurrence-free survival (RFS) and overall survival (OS).

Results: Higher Ki-67 values were significantly associated with features of greater tumor aggressiveness, such as larger tumor size and high-risk categories according to the AFIP classification. A positive correlation between Ki-67 index and tumor size was also observed. In survival analysis, patients with Ki-67 values above the mean (9.66%) showed lower recurrence-free survival, with statistically significant differences. However, Ki-67 was not significantly associated with overall survival and did not retain independent prognostic value in multivariate analysis, where classical variables such as mitotic index, age, and tumor size were the main determinants of prognosis.

Conclusions: The Ki-67 index provides relevant information for the biological characterization of GIST and may contribute to improved risk stratification, particularly in predicting recurrence. Nevertheless, its role should

be considered complementary to classical prognostic factors, which remain the main determinants of prognosis. Its incorporation may be useful for individualizing clinical management in selected cases.

Key words

GIST, Ki-67, recurrence, prognosis, risk.

INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades de los tumores GIST

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es el tumor mesenquimal más frecuente del tubo digestivo y representa más del 80 % de estas neoplasias. Aunque su incidencia es baja, tiene gran relevancia clínica por los avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas. La incidencia anual estimada es de 7 a 15 casos por millón de habitantes y afecta principalmente a adultos entre la sexta y séptima década de la vida ¹.

La localización más frecuente es el estómago, seguido del intestino delgado, especialmente yeyuno e íleon. Con menor frecuencia aparece en recto o esófago ². Existe, además, un pequeño porcentaje de tumores extradigestivos, localizados en mesenterio, epiplón o retroperitoneo ³.

Muchos GIST son asintomáticos, y se diagnostican de forma incidental. Cuando producen síntomas, los más habituales son dolor abdominal, hemorragia digestiva, anemia, náuseas, vómitos o sensación de masa abdominal. Los tumores gástricos suelen presentar un comportamiento más indolente que los del intestino delgado ⁴.

Histológicamente, se clasifican en fusocelulares, epitelioides y mixtos. El diagnóstico inmunohistoquímico se basa principalmente en la positividad para CD117 (*KIT*), junto con otros marcadores como DOG1 y CD34. El índice proliferativo Ki-67 puede aportar información pronóstica adicional.

A nivel molecular, alrededor del 75-80 % presentan mutaciones en *KIT* y entre un 10-15 % en *PDGFRA*. Los tumores sin mutaciones en ambos genes se denominan “*wild-type*” ⁵.

El diagnóstico combina ecoendoscopia con biopsia y tomografía computarizada con contraste para estadificación y seguimiento ⁶. El tratamiento de elección en enfermedad localizada es la resección quirúrgica completa ⁷. En casos avanzados o metastásicos, los inhibidores de tirosina quinasa han

mejorado de forma significativa el pronóstico, siendo imatinib la primera línea terapéutica ⁸.

En conclusión, el GIST es una neoplasia infrecuente, cuyo manejo actual se basa en un diagnóstico preciso y un tratamiento individualizado, lo que ha mejorado notablemente la supervivencia y el control de la enfermedad ⁹.

1.2 Sistemas pronósticos y estratificación del riesgo de recidiva en GIST

Tras la cirugía de los GIST, existe riesgo de recurrencia, por lo que es fundamental estimar el pronóstico para decidir tratamiento adyuvante y seguimiento. Aunque se han propuesto diversos modelos, no existe un sistema único universalmente aceptado ¹⁰.

Los principales factores pronósticos son el tamaño tumoral, el índice mitótico, la localización anatómica y la rotura tumoral ¹¹. Los tumores grandes, con elevada actividad mitótica o localizados fuera del estómago presentan peor evolución. La rotura tumoral se asocia a muy alto riesgo de recidiva ¹².

Entre los sistemas más utilizados destacan los criterios NIH de Fletcher, basados en tamaño tumoral e índice mitótico, y los criterios NIH modificados de Joensuu, que añaden la localización y la rotura tumoral ¹³.

La clasificación AFIP de Miettinen, divide los GIST en muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo según tamaño, índice mitótico y localización. Los tumores de muy bajo riesgo (<2 cm y ≤ 5 mitosis) tienen una probabilidad casi nula de progresión, mientras que los de bajo riesgo (2–5 cm y baja actividad mitótica) suelen tener evolución favorable. El riesgo intermedio incluye combinaciones de tamaño y proliferación más variables, con pronóstico dependiente de la localización. Por último, los de alto riesgo (gran tamaño y/o alto índice mitótico), especialmente en localizaciones no gástricas, presentan alta probabilidad de recidiva y comportamiento agresivo ¹⁴.

El sistema AJCC/TNM valora la extensión anatómica mediante la clasificación T, N y M, incorporando también el índice mitótico, aunque la afectación ganglionar es infrecuente en GIST ¹⁵.

El índice mitótico se basa en el recuento de mitosis tumorales y continúa siendo un parámetro esencial, pese a ciertas limitaciones técnicas en su valoración ⁴.

En conclusión, la valoración pronóstica del GIST debe ser individualizada y combinar distintos sistemas para optimizar el tratamiento y el seguimiento postoperatorio ¹⁰.

1.3 Ki-67

El antígeno Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico ampliamente utilizado para evaluar la proliferación celular en distintos tumores. Está codificado por el gen *MKI67* y se expresa únicamente en células en fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis), permaneciendo ausente en células quiescentes (G0), lo que lo convierte en un indicador fiable de actividad proliferativa. El índice Ki-67 se expresa como el porcentaje de células tumorales con tinción nuclear positiva y se determina mediante técnicas de inmunohistoquímica ¹⁶.

Numerosos estudios han demostrado que un índice Ki-67 elevado se asocia con características tumorales más agresivas y peor pronóstico clínico en diversos tipos de cáncer. Se ha relacionado con grados histológicos más avanzados, mayor tamaño tumoral y peores resultados en términos de supervivencia global y libre de enfermedad. Por ello, se considera un biomarcador pronóstico complementario útil en oncología, aunque su aplicación clínica sigue limitada por la falta de estandarización en la cuantificación y en los puntos de corte aceptados ¹⁷.

1.4 Ki-67 en tumores GIST

En los últimos años, el índice Ki-67 ha despertado gran interés como marcador pronóstico en los GIST. Diversos estudios han demostrado que su expresión se correlaciona con parámetros clásicos de agresividad tumoral, como el índice mitótico, el tamaño del tumor y las clasificaciones de riesgo NIH ¹⁸.

Además, niveles elevados de Ki-67 se han asociado con mayor riesgo de recurrencia, peor supervivencia global y mayor probabilidad de enfermedad metastásica, siendo más frecuentes en tumores clasificados como de riesgo intermedio y alto. Algunos estudios sugieren incluso que podría actuar como factor pronóstico independiente ¹⁹.

No obstante, persiste la falta de consenso respecto al punto de corte óptimo, situándose habitualmente entre el 5 % y el 10 %. En conjunto, estos hallazgos respaldan el interés del Ki-67 como herramienta complementaria para refinar la estratificación pronóstica en los tumores GIST ²⁰.

1.5 Objetivos

Los GIST presentan un comportamiento biológico variable, por lo que es necesario disponer de métodos fiables de estratificación del riesgo que permitan orientar el pronóstico, seleccionar tratamiento adyuvante y planificar el seguimiento. Aunque se han desarrollado diversos sistemas pronósticos, ninguno es definitivo y continúan incorporando nuevas variables, como el índice Ki-67. La hipótesis de este Trabajo Fin de Grado plantea que existen diferencias en las características de los GIST según su índice Ki-67. Con el fin de contrastarla, se establecen los siguientes objetivos:

1. Proponer una clasificación de los pacientes con GIST basada en el índice Ki67, determinando un punto de corte y analizando las características clínicas e histopatológicas de los grupos obtenidos.
2. Evaluar si dicha clasificación presenta valor pronóstico

MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño y marco del estudio

El presente trabajo es un estudio de carácter observacional retrospectivo en el que se analizaron los datos de pacientes que, con diagnóstico de GIST, fueron tratados en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y el Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM), entre enero de 1999 y noviembre de 2025. Este estudio fue diseñado para analizar el papel pronóstico del Ki-67 en GIST. En total, se incluyeron en el estudio 92 pacientes.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: El diagnóstico de certeza para GIST se estableció siguiendo los criterios consensuados con las guías y algoritmos internacionales en base a sospecha clínica y datos compatibles de histología e inmunohistoquímica. Del total de éstos, se incluyeron únicamente aquellos pacientes a los que se les había realizado el conteo inmunohistoquímico del Ki-67 y mayores de 18 años.

Criterios de exclusión: Se excluyeron de la serie aquellos pacientes que no cumplían los criterios antes expuestos y aquellos diagnosticados con anterioridad al periodo de estudio, puesto que el diagnóstico diferencial con otros tipos tumorales, como por ejemplo leiomiomas, no estaba consensuado en tal fecha por no haberse demostrado la implicación diagnóstica del marcador *KIT* (CD117) en los GIST.

2.3 Metodología y variables analizadas

Para la recogida de datos de este estudio retrospectivo se elaboró una base de datos mediante hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel®. Los datos se recopilaron a partir del archivo histórico del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HCUVA y el HULAMM. Nuestra serie abarca un

periodo de seguimiento de 26 años (1999-2025), habiendo recopilado datos de un total de 92 pacientes.

Para cada paciente de la serie, se analizaron las variables que detallamos a continuación:

- Edad. Años del paciente en el momento del diagnóstico.
- Sexo. Varón o mujer.
- Clínica principal. Se contabilizó como manifestación clínica el síntoma principal que motivó la consulta y el inicio del estudio. Se consideraron los siguientes escenarios: hallazgo incidental (asintomático), hemorragia digestiva alta (HDA), dolor abdominal, hemorragia digestiva baja (HDB) y masa abdominal.
- Localización. Distinguimos entre estómago, esófago, intestino delgado, recto y metastásicos al diagnóstico.
- Neoadyuvancia (tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa preoperatorio). Se consideraron tanto los casos con intención neoadyuvante como los casos con tratamiento preoperatorio por otras razones, por ejemplo, casos de GIST metastásicos.
- Tipo de cirugía. Pudiendo ser abierta o laparoscópica.
- Rotura tumoral. Sí o no.
- Estancia. Días de ingreso desde la intervención hasta el alta hospitalaria.
- Tamaño. Diámetro máximo del GIST, medido en centímetros.
- Índice mitótico. Se contabilizó el número total de mitosis vistas al microscopio óptico, en muestras teñidas con hematoxilina-eosina, tras visualizar 50 campos de gran aumento aleatorios (CGA), lo que equivale a una superficie de 5mm² en total.
- Celularidad numérica. Se distinguen 3 patrones: epitelioide, fusocelular o mixto.
- Índice de Ki-67. Para la valoración del índice Ki-67, se contabilizó el número de núcleos teñidos tras la inmunohistoquímica para dicho marcador respecto del número total de núcleos, realizando dicho contaje en las áreas de mayor expresión. Se obtiene así un número en forma de porcentaje de núcleos positivos, que expresa actividad de proliferación celular.
- Mutación numérica. Diferenciamos entre material no valorable, mutaciones en el gen *c-KIT*, *PDGFRA* y *WildType*.

- Escala de riesgo AFIP (Miettinen). Estratificación del riesgo de recidiva: sin riesgo, bajo riesgo, riesgo moderado y riesgo alto.
- Adyuvancia (tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa postoperatorio). Se consideraron tanto los casos con intención adyuvante, como los casos con tratamiento postquirúrgico aplicado por otras razones, por ejemplo, enfermedad residual o metastásica.
- Recaída de enfermedad. Se consideró recaída o recidiva, la reaparición de un foco de GIST, tras un intervalo de tiempo sin evidencia de enfermedad tumoral. En caso afirmativo, se consideró la localización y tiempo en meses hasta su aparición.
- Supervivencia libre de recidivas, de cirugía a primera recaída o muerte (SLR). Se consideró SLR al periodo transcurrido desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta el diagnóstico de la primera recaída de enfermedad, fecha de éxitus o finalización del seguimiento (en meses).
- Supervivencia global (SG). Se consideró SG al periodo transcurrido desde el diagnóstico o cirugía inicial hasta la fecha de éxitus o finalización del seguimiento (en meses).
- Éxitus. Sí o no.

2.4 Análisis estadístico y declaración ética

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de investigación del hospital y se desarrolló bajo los principios éticos de la Declaración de Helsinki. El análisis se realiza con el programa estadístico SPSS. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Para el análisis comparativo, se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas, y la t de Student para las variables cuantitativas. La SLR y la SG se analizaron mediante curvas de Kaplan-Meier, comparándose mediante el test de Log-Rank. Asimismo, se realizaron análisis univariante y multivariante mediante regresión de Cox para identificar factores pronósticos. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

3.1. Descripción de la serie

De los 92 pacientes que conformaron la muestra 53 eran hombres (57,6%) y 39 mujeres (42,4%). La edad media global al diagnóstico fue de 62,13 años con un rango que osciló entre 23 años el paciente más joven y 87 el de mayor edad.

Del total de los pacientes de la serie, 32 pacientes (34,8%) debutaron con hemorragia digestiva alta, siendo las melenas la manifestación clínica más frecuente; 28 (30,4%) se diagnosticaron de manera incidental; 19 casos (20,7%) presentaron dolor y molestias abdominales como síntoma principal; 7 (7,6%) siendo una masa abdominal la forma de presentación; y, por último, 6 pacientes (6,5 %) debutaron con una hemorragia digestiva baja.

La cirugía fue abierta en 83 pacientes (90,2%) de los pacientes, laparoscópica en 8 pacientes (8,7%), y hubo un paciente que no se operó (1,1%). La estancia media hospitalaria fue de 16,48 días, con un rango que osciló entre 0 días (resección endoscópica) hasta 120 días de ingreso (paciente que sufrió complicaciones postoperatorias diversas, siendo finalmente exitus).

Un total de 8 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante (8,7%). El fármaco utilizado en primera línea fue el imatinib, a dosis de 400 mg/día. En cuanto al tratamiento postoperatorio, éste se pauteó en 32 pacientes (34,8%). El fármaco de primera línea fue el imatinib, a dosis de 400 mg/día, salvo en los casos con mutación en exón 9 de *c-KIT* que doblaron la dosis a 800 mg/día.

Respecto a la localización anatómica principal de los tumores, el estómago fue el órgano más afectado con 47 casos (51,09%), seguido por el intestino delgado con 35 casos (38,04%). Los tumores localizados en el recto representaron 7 casos (7,61%), mientras que los casos clasificados como metastásicos en el momento del diagnóstico sumaron los 3 pacientes (3,26%) restantes.

El tamaño medio de los GIST en la serie global fue de $7,5 \pm 7,7$ cm, con un rango que osciló entre los 0,4 del tumor más pequeño hasta los 48 cm del tumor con mayor tamaño. En cuanto al índice mitótico, la media fue $6 \pm 7,5$ mitosis/50CGA, con un rango entre 0 y 36 mitosis/50CGA.

En 4 de los pacientes (4,3%) tuvo lugar la rotura del GIST, no dándose en 88 (95,7%) de los pacientes.

De acuerdo con el patrón histológico, el tipo celular predominante fue el fusiforme con 45 pacientes (48,9%), seguido del patrón mixto con 39 pacientes (42,4%), y el patrón epitelioide en 6 casos (6,5). Hay dos pacientes (2,2%) en los que la muestra fue insuficiente y no se pudo valorar.

De las 92 muestras tumorales, se pudo realizar el análisis genético en 83 casos (90,2%). De las 9 muestras restantes (9,8%), el estudio genético no fue valorable. Un total de 59 casos de los 83 analizados (71,1%) mostraron mutaciones en el gen *c-KIT*. En 11 casos de los 83 (13,3%) se identificaron mutaciones en *PDGFRA*. En 13 casos (15,7%) no se detectaron mutaciones ni en *c-KIT* ni en *PDGFRA*, por lo que fueron considerados como *doble wild-type* (WT).

Se clasificó según la clasificación pronóstica AFIP (Miettinen) como sin riesgo a 24 pacientes (26,1%), como bajo riesgo a 23 (25,0%), como riesgo moderado a 9 (9,8%) y como alto riesgo a 35 (38,0%). En 1 paciente (1,1%), la muestra fue insuficiente para su valoración.

A lo largo del periodo de seguimiento, 21 pacientes (22,8%) sufrieron una recaída de enfermedad. Sólo un paciente no fue considerado al tratarse de un GIST identificado en un órgano donante.

Fallecieron 24 pacientes (26,1%) de los cuales 13 (54,2%) murieron como consecuencia del GIST, 5 (20,8%) por otras neoplasias y 6 (25,0%) por otras causas. La SLR media fue de 37,81 meses, con un rango de 0-196 meses. La SG media fue de 50,7 meses (tabla 1).

3.2 Índice Ki-67 según grupo de riesgo asignado

La media del índice de Ki-67 para los pacientes clasificados como sin riesgo según la clasificación AFIP fue de $2,96 \pm 3,43$, para los pacientes de bajo riesgo de $3,65 \pm 3,50$, para los de riesgo moderado de $6,56 \pm 3,68$, y de $19,14 \pm 23,62$ para los de alto riesgo. Hallamos diferencias estadísticamente significativas en el índice de Ki-67 presente entre los pacientes clasificados como sin riesgo y los de alto riesgo según la clasificación AFIP, así como entre los pacientes de bajo riesgo y los de alto riesgo ($p < 0,01$).

3.3 Índice Ki-67 y tamaño tumoral

Para el tamaño tumoral obtenemos una correlación positiva estadísticamente significativa ($p = 0,005$) bilateral entre el tamaño tumoral y el índice de Ki-67, con una r de 0,293 (figura 1).

3.4 Índice Ki-67 y tasas de supervivencia

3.4.1 Análisis mediante uso de valor medio Ki67

El índice Ki-67 medio en la serie global fue de $9,66 \pm 16,50\%$, con una mediana de 3% y un rango comprendido entre 0% y 90%.

SG según punto de corte Ki67 = 9,66. La SG a 1, 3 y 5 años fue de: En el grupo con $Ki-67 \leq 9,66$: 90,8% al año, 78,4% a los 3 años, 74,7% a los 5 años. En el grupo con $Ki-67 > 9,66$: 96,7% al año, 91,6% a los 3 años, 70,0% a los 5 años (tabla 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global en función de presentar un índice Ki-67 mayor o menor de 9,66 ($p = 0,79$) (figura 2).

SLR según punto de corte Ki67 = 9,66. La SLR a 1, 3 y 5 años fue de: En el grupo con $Ki-67 \leq 9,66$: 92,4% al año, 78,7% a los 3 años, 78,7% a los 5 años. En el grupo con $Ki-67 > 9,66$: 86,7% al año, 75,8% a los 3 años, 45,9% a los 5 años (tabla 2). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de recaída en función de presentar un índice Ki-67 mayor o menor de 9,66, evidenciándose un mayor tiempo libre de recaída en los pacientes con $Ki-67 \leq 9,66$ ($p = 0,015$; test de Log-Rank) (figura 2).

3.5 Factores de riesgo para SLR y SG

Se realizaron modelos de regresión de Cox univariante y multivariante utilizando dos estrategias analíticas: Ki-67 categorizado según la media de la cohorte (9,66%) y Ki-67 como variable continua. El análisis univariante evalúa cada variable de forma independiente, mientras que el multivariante permite identificar factores pronósticos independientes tras ajustar por el resto de covariables.

3.5.1 Análisis Univariante y Multivariante usando la media

En el análisis univariante, los pacientes con Ki-67 superior a la media presentaron 3,48 veces mayor riesgo de recaída, lo que sugiere que una mayor actividad proliferativa tumoral se relaciona con comportamiento biológico más agresivo. Asimismo, cada aumento del índice mitótico incrementó de forma significativa el riesgo de recurrencia. La clasificación AFIP de alto riesgo mostró la asociación más potente con recaída. Sin embargo, tras el ajuste multivariante, el Ki-67 perdió significación estadística, indicando que parte de su efecto podría estar mediado por variables pronósticas clásicas como el índice mitótico y la clasificación AFIP.

El Ki-67 categorizado por la media no mostró asociación significativa con la supervivencia global. Por el contrario, la edad se comportó como factor pronóstico independiente, observándose un incremento aproximado del 6% en el riesgo de fallecimiento por cada año adicional. Del mismo modo, los tumores de mayor tamaño presentaron peor pronóstico, reforzando el papel del tamaño tumoral como variable pronóstica consolidada en GIST (tabla 3).

3.5.2 Análisis Univariante y Multivariante usando Ki6-7 como variable continua

Cuando el Ki-67 se analizó como variable continua, cada incremento del 1% se asoció con un aumento del 2% en el riesgo de recaída, lo que respalda una relación progresiva entre proliferación celular y recurrencia tumoral. No obstante, tras el ajuste multivariante desapareció dicha significación, persistiendo únicamente el índice mitótico y la clasificación AFIP como predictores independientes.

El Ki-67 continuo tampoco mostró relación significativa con la supervivencia global. De nuevo, la edad y el tamaño tumoral mantuvieron un impacto pronóstico independiente, sugiriendo que la mortalidad global en esta cohorte estuvo más condicionada por variables clínicas clásicas que por el índice proliferativo tumoral (tabla 4).

DISCUSIÓN

El índice Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico de proliferación celular expresado en las fases activas del ciclo celular y ausente en fase G0¹⁶. Por ello, constituye una aproximación biológica directa a la fracción proliferativa tumoral y, potencialmente, un indicador más preciso de actividad celular que otros parámetros indirectos empleados de forma habitual¹⁷. En los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), el pronóstico se ha sustentado clásicamente en variables consolidadas como el tamaño tumoral, el índice mitótico y la localización anatómica, integradas posteriormente en sistemas de estratificación como AFIP o Joensuu. No obstante, dichos modelos no siempre permiten discriminar con exactitud la evolución individual de todos los pacientes, especialmente en categorías intermedias de riesgo. En este contexto, la incorporación de biomarcadores adicionales como el Ki-67 resulta de indudable interés clínico¹⁰.

El objetivo fundamental del presente trabajo fue analizar el valor pronóstico del Ki-67 en una cohorte de pacientes con GIST, valorando su relación con la supervivencia libre de recaída (SLR), la supervivencia global (SG) y otras variables clínico-patológicas de relevancia. Los resultados obtenidos sugieren que el Ki-67 podría desempeñar un papel complementario en la estratificación pronóstica, particularmente en lo referente al riesgo de recurrencia tumoral^{1,19}.

Uno de los hallazgos más consistentes del estudio fue la asociación significativa entre valores elevados de Ki-67 y peor SLR. Esta relación se observó tanto al categorizar el marcador mediante el punto de corte correspondiente a la media de la cohorte como al analizarlo como variable continua. La concordancia entre ambos enfoques metodológicos refuerza la robustez del resultado y disminuye la probabilidad de que se trate de un hallazgo condicionado exclusivamente por la elección de un umbral estadístico¹⁸.

Desde una perspectiva biológica, este comportamiento resulta plenamente verosímil. Los tumores con mayor actividad proliferativa poseen, previsiblemente, una mayor velocidad de crecimiento, mayor capacidad de

progresión local y mayor probabilidad de persistencia microscópica tras la resección quirúrgica. En consecuencia, es razonable que presenten tasas superiores de recidiva. El Ki-67 se comportaría así como un marcador funcional de agresividad tumoral, capaz de identificar neoplasias con evolución potencialmente más desfavorable ^{16,17}.

Sin embargo, en los modelos multivariantes el Ki-67 perdió significación estadística. Esta observación debe interpretarse de forma rigurosa. No implica necesariamente ausencia de utilidad clínica, sino más probablemente colinealidad biológica con otros factores pronósticos ya consolidados, especialmente el índice mitótico y el tamaño tumoral ^{20,21}. En otras palabras, parte de la información aportada por el Ki-67 ya estaría recogida por variables incluidas en los sistemas clásicos de riesgo. Desde esta perspectiva, el Ki-67 no parece destinado a sustituir los modelos actuales, sino a complementarlos en situaciones donde estos muestran menor capacidad discriminativa.

Dicha utilidad complementaria podría ser particularmente relevante en los denominados escenarios de incertidumbre clínica. Existen pacientes clasificados como riesgo intermedio que presentan recaída precoz, mientras que otros considerados de mayor riesgo mantienen una evolución favorable prolongada. En estos casos, disponer de un marcador adicional de proliferación podría contribuir a individualizar decisiones relativas al seguimiento radiológico, intensidad de vigilancia o indicación de tratamiento adyuvante.

Otro resultado de especial interés fue la ausencia de asociación significativa entre Ki-67 y supervivencia global. En nuestra serie, la SG estuvo condicionada fundamentalmente por la edad y el tamaño tumoral, variables que mantuvieron significación en los modelos ajustados ^{21,22}. Este hallazgo, lejos de resultar contradictorio, probablemente refleja la profunda transformación terapéutica experimentada por el GIST en las últimas dos décadas.

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa, con imatinib como paradigma inicial, modificó de forma sustancial la historia natural de la enfermedad avanzada. Posteriormente, la disponibilidad de nuevas líneas terapéuticas como sunitinib o regorafenib consolidó un modelo asistencial en el

que muchos pacientes con recaída o enfermedad metastásica alcanzan supervivencias prolongadas. En consecuencia, la mortalidad global depende hoy no solo de la biología tumoral inicial, sino también de la sensibilidad molecular al tratamiento, la aparición de resistencias secundarias, la secuenciación terapéutica y la calidad global del manejo oncológico.

Bajo esta realidad clínica, resulta comprensible que un biomarcador estrechamente vinculado con recurrencia tumoral no muestre necesariamente el mismo impacto sobre SG ^{23,24}. Dicho de otro modo, la recaída ya no implica inexorablemente una rápida evolución letal, como ocurría en la era pre-imatinib. Por ello, en cohortes contemporáneas la SLR puede constituir un desenlace más sensible y apropiado que la SG para estudiar biomarcadores pronósticos en GIST localizado.

Asimismo, se objetivó asociación entre valores elevados de Ki-67 y otras variables clásicamente relacionadas con mal pronóstico, como mayor tamaño tumoral y categorías AFIP de alto riesgo ²⁵. Esta coherencia interna refuerza la plausibilidad biológica de los resultados, al situar el Ki-67 dentro de un patrón global de agresividad tumoral y no como una variable aislada ¹⁸.

Nuestros hallazgos son, en términos generales, concordantes con la literatura disponible. Diversos estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas han comunicado una asociación entre Ki-67 elevado y mayor probabilidad de recurrencia, metástasis o peor evolución clínica. Sin embargo, persiste notable heterogeneidad metodológica entre series, especialmente respecto al punto de corte utilizado, la técnica de cuantificación inmunohistoquímica, el número de campos analizados y las variables incluidas en los modelos multivariantes. Esta falta de estandarización explica, al menos en parte, que el Ki-67 no se haya incorporado de forma universal a las principales escalas pronósticas internacionales ¹.

Precisamente, la determinación del umbral óptimo continúa siendo una cuestión abierta. Los puntos de corte descritos en la literatura oscilan habitualmente entre 5% y 10%, lo que pone de manifiesto la ausencia de consenso. En nuestra cohorte, la media se situó en 9,66%, aunque la mediana

inferior sugiere distribución asimétrica condicionada por valores extremos elevados. Este dato aconseja prudencia a la hora de interpretar umbrales absolutos y refuerza el interés metodológico del análisis como variable continua, al preservar toda la información cuantitativa del marcador ¹⁹.

El presente estudio presenta limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, entre ellas posible sesgo de selección, pérdida de datos y heterogeneidad en el seguimiento clínico. Asimismo, se trata de una cohorte multicéntrica con tamaño muestral moderado, lo que puede limitar potencia estadística en algunos análisis. Debe añadirse que el periodo temporal amplio probablemente incluye cambios diagnósticos y terapéuticos relevantes. Finalmente, la determinación del Ki-67 pudo no estar completamente estandarizada durante todo el periodo de inclusión. No obstante, estas limitaciones son comparables a las de buena parte de la literatura existente y no invalidan el interés de los resultados obtenidos ¹¹.

Desde una perspectiva práctica, el Ki-67 reúne características deseables como biomarcador clínico: disponibilidad amplia, bajo coste relativo e integración sencilla en el estudio anatomopatológico rutinario. Su incorporación sistemática podría resultar especialmente útil en pacientes con riesgo intermedio o en situaciones donde las variables clásicas ofrecen información insuficiente ^{16,17}.

En conclusión, el Ki-67 mostró asociación significativa con la recurrencia tumoral y con variables reconocidas de agresividad biológica en pacientes con GIST. Aunque no demostró superioridad pronóstica independiente frente a los modelos convencionales, sí parece constituir una herramienta complementaria valiosa para refinar la estimación del riesgo de recaída. En la era actual de terapias eficaces como imatinib, donde la supervivencia global depende crecientemente de la capacidad terapéutica, la utilidad clínica del Ki-67 podría residir, precisamente, en anticipar qué pacientes presentan mayor probabilidad de recurrencia y requieren un manejo más individualizado ^{8,9}.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio permiten aceptar parcialmente la hipótesis de trabajo, al demostrarse que el índice Ki-67 puede aportar información clínica y pronóstica relevante en los pacientes con GIST.

1. Fue posible establecer una clasificación de los pacientes utilizando como punto de corte la media de la cohorte (9,66%). Los casos con valores elevados de Ki-67 presentaron con mayor frecuencia características asociadas a mayor agresividad tumoral, especialmente mayor tamaño tumoral y pertenencia a categorías de alto riesgo según la clasificación AFIP. Estos hallazgos sugieren que el Ki-67 refleja de forma adecuada la actividad biológica del tumor y puede contribuir a mejorar la estratificación inicial del riesgo.

2. La clasificación basada en Ki-67 mostró utilidad pronóstica en relación con la supervivencia libre de recaída, observándose mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con valores elevados. Sin embargo, no se objetivó asociación significativa con la supervivencia global ni mantuvo valor pronóstico independiente en los modelos multivariantes, probablemente debido al peso de otros factores clásicos y al impacto de los tratamientos dirigidos actuales, especialmente imatinib, que han mejorado notablemente la evolución de estos pacientes.

En conjunto, el Ki-67 puede considerarse un marcador complementario útil en el manejo del GIST, especialmente orientado a identificar pacientes con mayor riesgo de recaída. No obstante, son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que permitan definir con mayor precisión su papel dentro de los sistemas pronósticos actuales.

ANEXOS

ANEXO 1



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

El Comité Ético de Investigación de las Áreas II y VIII ha revisado y evaluado la documentación referida al trabajo académico:

Título: KI67 como marcador pronóstico en tumores GIST.

Alumno/a – Autor/a: Alegría Silvestre Montero
Tipo: Observacional retrospectivo

Fecha versión evaluada: vs. 02/02/26

Expediente CEI nº: I-AREA2_26-33_AlegríaSilvestre

Información del estudio y partes implicadas

Co-Investigador y tutor Local: Juan Ángel Fernández Fernández
Servicio/Centro Salud: Sº Cirugía del Hospital Univ. Los Arcos del Mar Menor

Tutor académico (Universidad): _no consta_

Documentación evaluada:
Formulario de presentación
- Protocolo/memoria científica.

Evaluando la documentación presenta y los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente para este tipo de estudios, emite el siguiente informe:

Informe:

X favorable

Cartagena 30 de abril de 2026

Secretaria del CEI

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



ANEXO 2



Autorización para la participación en estudio de investigación:

Con el título "*KI67 como marcador pronóstico en tumores GIST* ", que cuenta como investigador principal en el Área de Salud VIII-Mar Menor a Dña. **SILVESTRE MONTERO, ALEGRIA**, con DNI: **49247606Y**, estudiante de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM), y que cuenta como tutor de la investigación al Dr. FERNANDEZ HERNÁNDEZ, JUAN ÁNGEL, profesional del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, tras la presentación y posterior evaluación del citado estudio por parte del Responsable de Investigación y de la Gerencia del Área de Salud VIII-Mar Menor,

INFORMA:

Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio, además son adecuados tanto el procedimiento previsto para obtener los datos como el respeto por la confidencialidad (*adjunta compromiso firmado por el investigador y por su tutor-trabajador del SMS*) y el estudio no supone un coste directo al centro.


Y que esta dirección **ACEPTA** que dicho estudio pueda ser realizado mediante la realización de: revisión de historias clínicas en nuestra Área de Salud relacionadas al tema de la investigación.

Lo que firmo en Pozo Aledo, a 13 de abril de 2026.

Rafael Gomis Cebrián

Director Gerente
Área VIII Salud
Servicio Murciano de Salud
(Firmado electrónicamente)

13/04/2026 14:59:39
GOMIS CEBRIAN, RAFAEL
Este es una copia editable imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3 de la Ley 39/2015. Los firmantes y los sellos de firma se muestran en los recuadros.
Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.com.es/verificadocumentos> e introduciendo el código de verificación (CV) (ARM-cde7f08-5726-111-90ee-02426000ca)



BIBLIOGRAFÍA

1. **Li J, Wang AR, Chen XD, Pan H, Li SQ.** Ki67 for evaluating the prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett.* 2022;23(6):189.
2. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2):399-415.
3. **Kim KH, Nelson SD, Kim DH, Choi KU, Kim SJ, Min KW, et al.** Diagnostic relevance of overexpression of PKC- θ and DOG-1 and KIT/PDGFR α gene mutations in extragastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res.* 2012;32(3):923-37.
4. **Miettinen M, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
5. **Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al.** PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):4342-9.
6. **Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al.** Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(1):144-54.
7. **Fernández-Hernández JA, Cantín-Blázquez S, García-Somacarrera E, Varo-Pérez E, González-López JA, Asencio-Pascual JM, et al.** Avances en tumores del estroma gastrointestinal: ¿hacia dónde vamos? *Cir Cir.* 2022;90(2):267-77.
8. **Judson I, Jones RL, Wong NACS, et al.** Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines. *Br J Cancer.* 2025;132:1-10.
9. **Golčić M, Jones RL, Huang P, Napolitano A.** Evaluation of systemic treatment options for gastrointestinal stromal tumours. *Cancers (Basel).* 2023;15:4081.
10. **Han D, Deneve J, Gonzalez RJ.** Recurrence risk after resection of gastrointestinal stromal tumors: size is not all that matters... The consequences of tumor rupture. *Am Surg.* 2012;78(1):74-9.
11. **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 Epidemiol.* 2016;40:39-46.
12. **Chen S, Sang K, Chen W, Jin J, Chen X, Zhu G, et al.** Risk factors and prognostic analysis of gastrointestinal stromal tumor recurrence-metastasis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:1127146.
 13. **Chang DK.** A high risk group in the modified national institutes of health consensus criteria for the gastrointestinal stromal tumor: a clear indication of the adjuvant imatinib. *Intest Res.* 2014;12(3):176-7.
 14. **Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J.** Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477–89.
 15. **Maki RG.** The rule of fives, a simple way to stratify risk for primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Clin Sarcoma Res.* 2012;2:21.
 16. **Scholzen T, Gerdes J.** The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
 17. **Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, Rasmi RR.** Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chim Acta.* 2019;491:39-45.
 18. **Zhao WY, Xu J, Wang M, Zhang ZZ, Tu L, Wang CJ, et al.** Prognostic value of Ki67 index in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(5):2298-304.
 19. **Wang JP, Liu L, Li ZA, Wang Q, Wang XY, Lin J.** Ki-67 labelling index is related to the risk classification and prognosis of gastrointestinal stromal tumours: a retrospective study. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(2):103-14.
 20. **Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al.** Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Cancer.* 2008;112(3):608-15.
 21. **Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al.** Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(10):890-6.
 22. **Rossi S, Miceli R, Messerini L, Bearzi I, Mazzoleni G, Capella C, et al.** Natural history of imatinib-naive GISTs. *Ann Oncol.* 2011;22(1):161-7.

23. **Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al.** Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4764-74.
24. **Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M.** Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):22.
25. **Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al.** Gastrointestinal stromal tumors: clinical course and prognostication. *Cancer.* 2005;103(4):821-9.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1: descripción de serie.

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>Resultados</i>
Sexo	Varón	57,6%
	Mujer	42,4%
Edad media		62,13 años
Clínica	HDA	34,8%
	Dolor abdominal	20,7%
	Masa abdominal	7,6%
	Incidental	30,4%
	HDB	6,5%
	Cirugía	Abierta
Laparoscópica		8,7%
Otros		1,1%
Estancia media		16,48 ± 19,65 días
Neoadyuvancia		8,7%
Adyuvancia		34,8%
Localización tumoral	Estómago	51,1%
	Intestino delgado	38,04%
	Recto	7,60%
	Metastásicos	3,26%
Tamaño		7,5 ± 7,7 cm
Índice mitótico		6 ± 7,5 mitosis/50CGA
Rotura		4,3%
Patrón histológico	Fusiforme	48,9%
	Mixto	42,4%
	Epitelioide	6,5%
	No valorable	2,2%
Genética	<i>C-KIT</i>	71,1%
	<i>PDGFRA</i>	13,3%

	<i>Doble Wild-Type</i>	15,7%
AFIP	Sin riesgo	26,1%
	Bajo riesgo	25%
	Moderado riesgo	9,8%
	Alto riesgo	38%
	No valorable	1,1%
Recaída		22,8%
Éxitus		26,1%
SLR		37,81 meses
SG		50,7 meses

Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.

Tabla 2: SG y SLR según punto de corte Ki-67=9,66.

<i>Parámetro supervivencia</i>	Grupo Ki67	1 año %	3 años %	5 años %
SG	Ki67 ≤ 9,66	90,8	78,4	74,7
	Ki67 > 9,66	96,7	91,6	70,0
SLR	Ki67 ≤ 9,66	92,4	78,7	78,7
	Ki67 > 9,66	86,7	75,8	45,9

Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.

Tabla 3: Análisis univariante y multivariante usando Ki-67 según media (9,66%). SLR y SG.

	Variable	HR uni	P uni	HR multi	P multi
SLR					
	Ki67 > 9,66%	3,48	0,014	1,71	0,302
	Índice mitótico	1,12	<0,001	1,07	0,046
	AFIP alto riesgo	33,20	0,001	20,11	0,008
SG					
	Ki67 > 9,66%	1,11	0,790	0,98	0,964
	Edad	1,06	0,005	1,06	0,004
	Tamaño tumoral	1,06	0,004	1,07	0,004

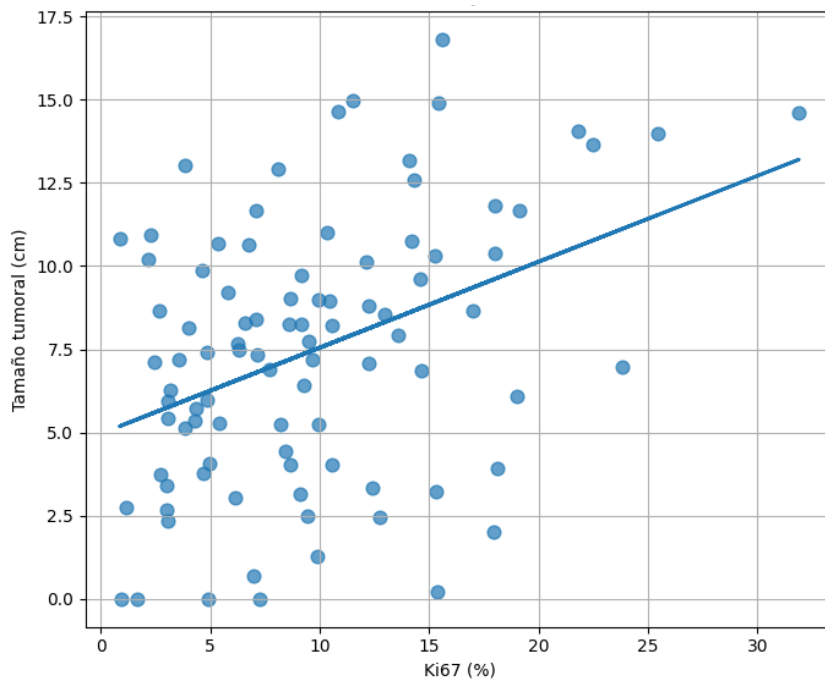
Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.

Tabla 4: Análisis univariante y multivariante usando Ki-67 como variable continua. SLR y SG.

	Variable	HR uni	P uni	HR multi	P multi
SLR					
	Ki67 %	1,02	0,016	0,99	0,400
	Índice mitótico	1,12	<0,001	1,07	0,046
	AFIP alto riesgo	33,20	0,001	20,22	0,008
SG					
	Ki67 %	1,01	0,117	1,00	0,781
	Edad	1,06	0,005	1,06	0,004
	Tamaño tumoral	1,06	0,004	1,07	0,004

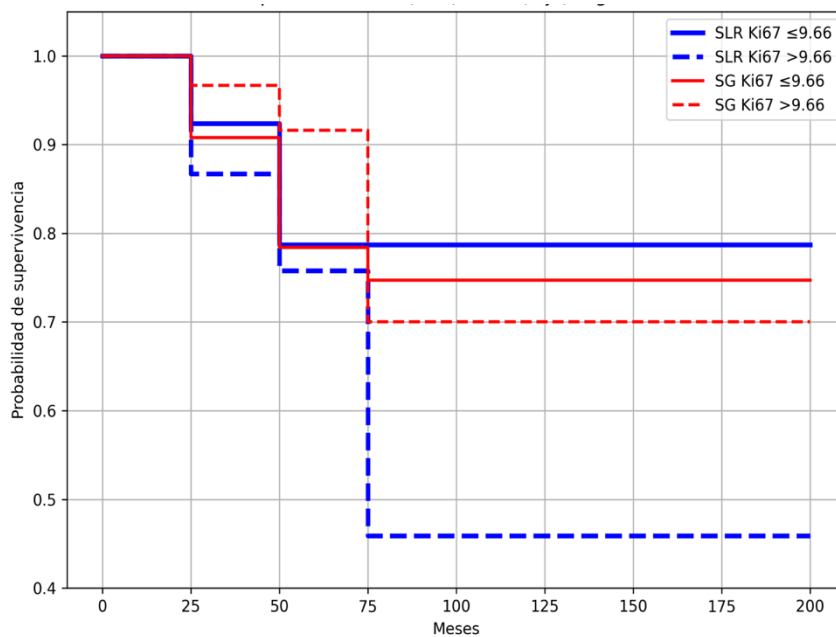
Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.

Figura 1: relación variable tamaño (eje de ordenadas) e índice de Ki-67 (eje de abscisas).



Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.

Figura 2: curva Kaplan-Meier para SG (rojo) y SLR (azul) según Ki-67 =9,66.



Fuente: Elaboración propia con la base de datos del estudio.