



<http://www.grupogeis.org/>

Directrices GEIS para sarcomas gastrointestinales (GIST)

Publicado en línea: 03 de marzo de, 2017

Fuente: [http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(16\)30136-0/fulltext](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(16)30136-0/fulltext)

Autores

Andrés Poveda a,* , Xavier García del Muro b, Jose Antonio López-Guerrero c, Ricardo Cubedo d, Virginia Martínez e, Ignacio Romero a, César Serrano f, Claudia Valverde f, Javier Martín-Broto g, On behalf of GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas)

a Instituto Valenciano de Oncología, Calle del Profesor Beltrán Bàguena, 8, 46009 Valencia, Spain

b Institut Català d'Oncologia, Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

c Fundación Instituto Valenciano de Oncología, C/ Prof Bagueña, 19, 46009 Valencia, Spain

d Hospital Puerta de Hierro, Calle Manuel de Falla, 1, 28222 Majadahonda, Madrid, Spain

e Hospital La Paz, Paseo de la Castellana, 261, 28046 Madrid, Spain

f Hospital Vall d'Hebrón, Passeig de la Vall d'Hebrón, 119-129, 08035 Barcelona, Spain

g Hospital Virgen del Rocío, Av Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla, Spain

PROLOGO

Los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más comunes, se originan en el tracto digestivo. Tienen una morfología característica, son generalmente positivos para CD117 (c-kit) y son causados principalmente por la activación de mutaciones en los genes *KIT* o *PDGFRA* (1). En raras ocasiones, se producen en lugares extraviscerales como el epiplón, mesenterio, la pelvis y el retroperitoneo.

Los GIST se han convertido en un modelo de trabajo multidisciplinario en oncología: la participación de varias especialidades (oncólogos, patólogos, cirujanos, biólogos moleculares, radiólogos...) han supuesto grandes avances en la comprensión de este tumor y la consolidación de una terapia dirigida, imatinib, como el primer tratamiento molecular efectivo en tumores sólidos. **Tras su introducción, la supervivencia media de los pacientes con GIST avanzado o metastásico aumentó de 18 a más de 60 meses.** Sunitinib y regorafenib son dos agentes dirigidos aprobados en todo el mundo para el tratamiento de segunda y tercera línea, respectivamente, para GIST metastático.

DIAGNOSTICO

RADIOLOGÍA

El diagnóstico radiológico de los GIST es similar a la de otros tumores del tracto digestivo. En varios estudios, los GIST aparecen como lesiones submucosas [1] y en estudios de ultrasonido aparecen como masas hipoecoicas que, cuando son grandes, pueden desplazar a las estructuras vecinas y mostrarse quísticos, necróticos o áreas hemorrágicas.

Una tomografía computarizada [2] de exploración y formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) son la primera elección para el estudio de ubicación y extensión [3]. Una tomografía computarizada con contraste de imagen y adquisiciones de la fase arterial y portal permite la identificación de las lesiones hepáticas hipervasculares que de otro modo pasan desapercibidas y son evidentes cuando se convierten en hipodensas con el tratamiento. Esto último podría sugerir erróneamente la progresión debido a la aparición de nuevas lesiones. **Por el contrario, una tomografía computarizada sin contraste endovenoso permite la detección de la hemorragia o la calcificación intratumoral.**

En una exploración TAC, los tumores aparecen también como masas exoluminales circunscritas que, tras el contraste, muestran la mejora heterogénea, especialmente los tumores grandes, que pueden tener áreas necróticas-hemorrágicas o componentes degenerativos [4] .

Una resonancia magnética es útil para el estudio local de tumores localizados en el área pélvica [5], así como para el estudio del mesentérico y la extensión peritoneal.

HISTOLOGÍA

Las técnicas para el diagnóstico histológico

La técnica de elección para proporcionar diagnóstico histológico es la ecoendoscopia guiada por biopsia o una biopsia percutánea guiada por TAC cuando la primera opción no sea posible. Aunque la FNA (aspiración con aguja fina) endoscópica se podría realizar sobre los tumores esofagogástricos, esta técnica no suele proporcionar suficiente material para llevar a cabo un diagnóstico adecuado, ni un definitivo análisis histológico y molecular, por lo tanto una biopsia podría también realizarse [[6] , [7] , [8] , [9]]. Si la biopsia fuese compleja, se requeriría de una incisión laparoscópica o laparotomía con el fin de obtener el diagnóstico. Sin embargo, el uso de fórceps de biopsia para una polipectomía aumenta el riesgo de perforación y debe ser evitado y realizarse sólo en casos excepcionales.

La biopsia endoscópica preoperatoria no es necesaria cuando una lesión es considerada sospechosa, resecable y operable. Por otra parte, sería necesario para los pacientes con enfermedad diseminada o en los cánceres localmente avanzados, considerándose la terapia neoadyuvante, con el fin de iniciar el tratamiento de acuerdo con el análisis mutacional [10].

PATOLOGÍA

GIST es el tumor mesenquimal más frecuente originado en el tracto digestivo. Tienen características morfológicas características y en general son positivos para CD117 (c-kit), y tienen mutaciones activas en KIT o PDGFRA [11].

LAS CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

Los sitios más comunes

Normalmente se encuentran en el estómago (60%), intestino delgado, yeyuno y el íleon (30%), el duodeno (5%), el recto (2-3%) y el colon (1-2%). Son mucho menos frecuentes en el esófago (<1%). En algunos casos hay presencia de tumor diseminado

con tumor primario desconocido y un pequeño número se origina en el epiplón, mesenterio y retroperitoneo [[12], [13]]. Las metástasis son típicamente intra-abdominal que implica el peritoneo y el hígado. Desde la distancia son de aspecto extraño y por lo general se encuentran en la piel, los huesos y los tejidos blandos.

Morfología

El tamaño de los GIST es variable (hasta 38 cm). La mayoría de los tumores miden alrededor de 5 cm en el momento del diagnóstico. Por lo general se originan en el tracto digestivo y pueden ser submucosos, intramurales o subserosos. Rara vez son invasivos y con frecuencia hay ulceración de la membrana mucosa con un mal pronóstico [12]. Se muestran por lo general áreas necróticas, hemorrágicas y degeneración quística [14]. Por lo general son solitarios en los casos esporádicos, pero pueden tener múltiples lesiones [15] en los GIST familiar o neurofibromatosis y en la tríada de Carney [16]. Su patrón de crecimiento es extenso (21%) y pseudo-extenso (45%) o infiltrante (24%). El informe de patología debe incluir siempre medición tridimensional del tumor, la existencia de cuantificación de necrosis y la distancia entre la lesión y el margen, la resección incompleta está asociada con mal pronóstico [17] .

Características microscópicas

Tres tipos histológicos pueden distinguirse de acuerdo con la apariencia celular: células fusiformes (77%), células epitelioides (8%) y células mixtas (15%) [11]. El tipo epitelial se observa con más frecuencia en el estómago y epiplón [18].

El recuento mitótico tiene un valor pronóstico y debe ser expresada como el número de mitosis en un área total de 5 mm² (que es equivalente a los antiguos 50 campos de alta potencia) [[19], [20]]. Estrictos criterios se deben seguir como picnosis y cariorrexis, y no deben pasarse por alto.

La inmunohistoquímica

Más del 95% de los GIST tiene CD117 expresión (c-kit) con el patrón de tinción citoplásmica difusa pero rara vez en el aparato de membrana o de Golgi. Hay una intensa tinción en el 75% de los casos. Por otra parte, el 70-90% también expresan CD34, el 20-30% de actina, 8-10% S-100 y desmina en 2-4% [11]. La positividad inmunohistoquímica (IHC) para CD117 es independiente del estado mutacional de kit y PDGFRA [21]. El marcador DOG1 por IHC, correspondiente al transportador de potasio ANO1, opcionalmente se puede incluir en el panel inicial de la IHC y es altamente recomendado en c-kit negativo [22] en el que DOG1 se expresa en más del 35% de los casos. *La expresión por IHC de CD117 y / o DOG1 confirma el diagnóstico de GIST.*

En los GIST de tipo salvaje (WT), sin mutaciones en KIT y PDGFRA la inmunohistoquímica se puede hacer para la proteína SDHB [[20] , [23]].

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial en GIST fusiforme comprende principalmente los tumores de músculo liso (leiomioma y leiomiosarcoma); schwannoma y el tumor de la vaina del nervio periférico maligno; tumor miofibroblástico inflamatorio; tumor fibroso solitario, carcinoma sarcomatoide; pólipo fibroide inflamatorio y fibroidmatosis desmoide. El diagnóstico diferencial de GIST epiteliode incluye carcinomas poco diferenciados; cánceres del sistema endocrino y variantes de leiomiosarcoma epiteliode y tumor maligno de vaina nerviosa periférica. Afortunadamente, las características morfológicas, junto con un panel inmunohistoquímico adecuado permiten un diagnóstico apropiado [14].

GIST Kit-negativos

Entre el 4% y el 5% de los GIST con características morfológicas típicas son negativos para CD117 [[24] , [25]]. Aquellos con manchas negativas o débil tinción de menos del 10% de la extensión del tumor, deben ser considerados como tales. Los GIST Kit-negativo es clínicamente, patológicamente y genéticamente diferente de los GIST Kit-positivos. A pesar de que se encuentran más frecuentemente en el estómago, también se pueden observar en el epiplón y en la superficie peritoneal. Son poco positivos para CD34 y actina, mientras que, curiosamente, la expresión de desmina es de aproximadamente el 30%, especialmente en lesiones en el estómago y de morfología epitelioide [22]. Se observó DOG1-positivo en un poco más de un tercio de los tumores [22].

Los GIST KIT-negativo presentan un verdadero reto diagnóstico. Se recomienda referirse estos casos a un centro de referencia, se extiende el panel de la inmunohistoquímica con otros marcadores tales como DOG1 y un estudio obligatorio para las mutaciones KIT y PDGFRA, siendo conscientes de que hay un pequeño porcentaje de GIST con morfología típica, negativa para CD117 y DOG1 y de tipo salvaje para KIT y PDGFRA [25]. Debe tenerse en consideración que la desdiferenciación en GIST puede ocurrir ya sea de novo o después de la exposición crónica a imatinib y puede representar un escollo de diagnóstico. Este fenómeno no está relacionado con mutaciones adicionales en KIT, pero podría ser secundaria a la inestabilidad genética, ya sea representada por la pérdida de heterocigosidad o bajo nivel de amplificación de Kit [26].

Las recomendaciones finales

- El diagnóstico anatomopatológico se basa tanto en características microscópicas únicas como en técnicas auxiliares (CD-117, CD34, actina, desmina, S-100 y DOG1), que son muy importantes para confirmar el diagnóstico.

El informe de patología debe incluir información para las directrices de evaluación del riesgo (**Tabla 1**) [27]: ubicación, tamaño del tumor, número de mitosis en un área total de 5 mm² contado en las regiones y los márgenes más activos.

La Tabla 1			
Tumores del estroma gastrointestinal primarios (GIST): directrices de evaluación de riesgos			
parámetros tumorales		Riesgo de progresión ^b (%)	
Índice mitótico ^{una}	tamaño	estómago ^d	Intestino delgado ^d
≤5	≤2 cm	No (0%)	No (0%)
	> 2 a ≤5 cm	Muy bajo (1,9%)	Baja (4,3%)
	> 5 a ≤10 cm	Baja (3,6%)	Moderada (24%)
	> 10 cm	Moderada (10%)	Alta (52%)
> 5	≤2 cm	No ^c	alta ^c
	> 2 a ≤5 cm	Moderada (16%)	Alta (73%)
	> 5 a ≤10 cm	Alta (55%)	Alta (85%)
	> 10 cm	Alta (86%)	Alta (90%)

^{un} número de mitosis en un área total de 5 mm².

^b Definido como metástasis o muerte relacionada con el cáncer.

^c pequeño número de casos.

^d Ver estómago para epiplón y otros lugares (esófago, colon, peritoneo y mesenterio) ver intestino delgado.

- Es aconsejable consultar los casos complejos o inusuales en centros con experiencia.
- Con respecto a los tumores de morfología atípica, se requiere un fenotipo extendido de DOG1 así como el análisis de las mutaciones de los genes kit y PDGFRA.
- Se aconseja guardar tejido fresco / congelado, porque las nuevas evaluaciones de patología molecular podrían hacerse en una etapa posterior en interés del paciente.

Biología Molecular

Los GIST se caracterizan por la activación de mutaciones en los genes KIT y PDGFRA que se muestran mutuamente excluyentes, que codifican una tirosina quinasa receptor de tipo III (TKR) [[14] , [15]]. Las mutaciones de KIT se encuentran en 60-85% de los

tumores GIST mientras que las mutaciones PDGFRA se encuentran en un 5-10%. Aproximadamente el 10-15% de los GIST no tienen mutaciones detectables en cualquiera de estos receptores (GIST tipo salvaje), lo que sugiere que otras rutas moleculares también pueden estar involucradas en la patogénesis de estos tumores [[21] , [28] , [29] , [30]].

Espectro de mutaciones en los GIST

Las mutaciones encontradas en los GIST afectan principalmente a los exones que codifican dominios funcionales de receptores de KIT y PDGFRA. Entre los principales tipos de mutaciones se encuentran las siguientes: deleciones, mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones y mutaciones complejas [29].

La detección de la mutación antes de la terapia del inhibidor tirosina quinasa (TK), tales como imatinib, se conoce como mutación primaria (y afecta principalmente a los exones 11, 9, 13 y 17 de Kit, y los exones 18, 12 y rara vez afecta al 14 de PDGFRA). Mientras tanto, las mutaciones detectadas durante el tratamiento, que son en gran medida responsables de la resistencia a los inhibidores de TK, se conocen como mutaciones secundarias (detectadas generalmente en los exones 13, 14 y 17 de kit y 18 de PDGFRA) [[28] , [29]].

Mutaciones en KIT

Las mutaciones en KIT más comunes afectan el exón 11 (dominio juxtamembrane). Aproximadamente el 70% de los GIST presentan algún tipo de mutación en este exón [[28] , [31]]. Las mutaciones más frecuentes en este exón son deleciones intersticiales, comúnmente afecta el comienzo del exón 11 (entre los codones 550 y 579) y, especialmente, los codones 557-559. Luego hay mutaciones puntuales, aunque con una menor incidencia y limitados a cuatro codones (557, 559, 560 y 576). Por último, en el extremo final del exón (entre los codones 571 y 591) y en una proporción mucho más pequeña de los pacientes, las duplicaciones en tándem asociadas

a GIST gástrico y epitelioides se encuentran en la morfología de células mixtas [[21] , [32] , [33] , [34]].

En el exón 9 (dominio extracelular), sólo se han descrito la duplicación de los residuos 502-503 y está presente en 9-20% de los casos, dependiendo del estudio. Esta mutación se asocia principalmente con GIST de ubicación intestino delgado y tienen mayor potencial maligno [[29] , [34]].

Los dominios KIT-TK son codificados por los exones 13 y 17. Las mutaciones puntuales sólo se han encontrado en estos exones, la frecuencia está comprendida entre 0,8 y 4,1% para el exón 13 inferior al 1% en el caso del exón 17 [[21] , [29] , [34] , [35] , [36]].

Mutaciones PDGFRA

En general, la tasa de frecuencia estimada de mutaciones PDGFRA en GIST es de 5-10% [[21] , [28] , [37]], que se asocian con GIST gástrico localizado y de morfología epitelioides [[21] , [31] , [37]]. Las mutaciones se concentran en el dominio yuxtamembrana (0,7%) codificada por el exón 12; en dominio TK (6%) codificada por el exón 18, la mutación D842V siendo la más frecuente (65% -75%); y muy rara vez en el exón 14 (0,1%) [[21] , [28] , [31] , [37]].

La comparación entre los GIST localizados y avanzados ha demostrado que las mutaciones del exón 18 de PDGFRA así como en el exón 11 de KIT sustituciones son más propensos a verse en pacientes con GIST localizados (odds ratio 7,9, 3,1, 2,7 y 2,5, respectivamente), mientras que en el exón 9 de KIT 502_503dup y el exón 11 de KIT 557_559 son más frecuentes en GIST metastásico (odds ratio de 0,3 y 0,5, respectivamente) [38].

GIST tipo salvaje

Alrededor del 12-15% de los GIST de adultos y en el 90% de los GIST pediátricos no tienen mutaciones en KIT y PDGFRA [29]. Otras vías de señalización intracelular

como la controlada por BRAF con mutaciones descritas en el 7% de los GIST de tipo salvaje [39] y las mutaciones en los genes de succinato deshidrogenasa enzimáticas complejas de subunidades (SDH), la mayoría asociadas con mutaciones de la línea germinal [40] , están involucrados en estos tumores.

Aproximadamente el 7,5% de los GIST (30% GIST WT) son SDH-deficiente no impulsadas por mutaciones KIT / PDGFRA. La aparición de los GIST SDH con deficiencia se limita al estómago, y por lo general se presentan en niños y adultos jóvenes que representan un espectro de comportamiento clínico indolente progresivo. La progresión lenta es una característica común, incluso después de que la diseminación metastásica haya tenido lugar, y muchos pacientes viven años con metástasis. Los GIST SDH deficientes tienen características morfológicas incluyendo la participación multinodular de la pared gástrica, a menudo múltiples tumores separados, invasión linfovascular común, y ocasionales metástasis de ganglios linfáticos. El diagnóstico es la pérdida de la succinato deshidrogenasa subunidad B (SDHB) de las células tumorales y esto puede evaluarse prácticamente por inmunohistoquímica. SDHA se pierde en los casos asociados a mutaciones de SDHA. Aproximadamente la mitad de los pacientes SDH tienen mutaciones del gen de la subunidad, a menudo de la línea germinal y más comúnmente A (30%), y B, C o D (en conjunto 20%), con ambos alelos inactivados en las células tumorales de acuerdo con el modelo de gen supresor de tumor clásico . La mitad de los casos no están asociados con mutaciones SDH y el silenciamiento epigenético del complejo SDH es la posible patogenia. La pérdida de SDH provoca la acumulación de succinato y la activación de la señalización de pseudohipoxia a través de la sobreexpresión de proteínas HIF. La activación de factor de crecimiento 1-señalización similar a la insulina también es típico de estos tumores. Los GIST SDH deficientes son un grupo único de los GIST con un defecto metabólico de la energía como mecanismo clave oncogénico [30] , [41]].

GIST KIT-negativo

Aproximadamente el 5% de los GIST son c-kit negativo, lo que lleva a la dificultad de diagnóstico. Entre el 30% y el 50% de estos tumores presentan mutaciones en KIT o sobre PDGFRA [31] , [42] , [43] , [44]], que puede tener implicaciones terapéuticas. La noción de que un GIST puede ser negativo para c-kit, así como de tipo

salvaje para las mutaciones de KIT y PDGFRA no está del todo claro considerando la posibilidad de que el diagnóstico actual es por exclusión [31]. Además, el último consenso Europeo propuso el uso de un análisis mutacional de kit y PDGFRA para confirmar el diagnóstico en casos de GIST negativos, especialmente en CD117 / DOG1 [20].

Síndromes asociados con GIST

En la actualidad, hay muchos síndromes asociados con GIST, la mayoría de ellos en el que se identifica una mutación de línea germinal en un gen predisposición (SDH, KIT o genes NF1). En estos casos se recomienda que estos pacientes y sus familiares se les revise en una unidad de consejo genético.

Los siguientes síndromes que se relacionan con GIST:

- (1)
Asociado con la deficiencia de SDH-:
 - Triada de Carney: se caracteriza por GIST gástrico, paraganglioma, condroma pulmonar, que puede desarrollarse en cualquier grupo de edad, por lo que es difícil de desechar esta condición en GIST pediátrico de tipo salvaje [45] .
 - Síndrome de Carney-Stratakis: se caracteriza por mutaciones de línea germinal en algunas subunidades del complejo enzima SHD. Caracterizado por una tríada de GIST y paraganglioma [[46], [47]].

- (2)
La neurofibromatosis tipo 1 (NF1): causada por mutaciones que inactivan el gen NF1. Asociado con el GIST tipo salvaje predominantemente situado en el intestino delgado [48]. La pérdida de NF1 conduce a altos niveles de activación de RAS y la hiperactivación de MAPK vía [30].

Las recomendaciones finales

Recomendamos encarecidamente que se incluya un análisis sistemático molecular en el diagnóstico de todos los GIST, dado el tipo de información predictiva y pronóstica relevante proporcionada y necesaria en los casos de GIST sin CD117 y expresión DOG1. En estos casos, se recomienda derivar a los pacientes a un centro de referencia con su propio laboratorio, integrado en los programas de garantía de calidad y experiencia probada.

Enfermedad localizada

Cirugía

La resección quirúrgica completa es el tratamiento estándar para GIST localizado. Los criterios radiológicos para la irreseccabilidad incluyen la infiltración del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o la vena mesentérica arterio-portal. La linfadenectomía es innecesaria dada la baja frecuencia de afectación de los ganglios linfáticos o metástasis. Algunas excepciones pueden ser los GIST SDH deficientes especialmente en la población pediátrica.

El objetivo es lograr una cirugía R0 tipo (cirugía óptima), la eliminación completa dejando una cápsula intacta. Se acepta la resección segmentaria del intestino y el estómago, por lo tanto, una cirugía más agresiva y extensa para eliminar tejido no afectado es innecesaria. Es necesario en algunos casos, eliminar los órganos vecinos y realizar una cirugía “escisión en bloque” a pesar de que una resección multi-visceral debe ser evitada y una consulta multidisciplinaria se debe hacer en primer lugar. La extracción endoscópica no se recomienda en tumores de esófago y gástrico debido a la dificultad para obtener resecciones completas R0. Las superficies peritoneales y hepáticas deben ser examinadas cuidadosamente durante una laparotomía para descartar la diseminación tumoral. La resección del tumor debe realizarse cuidadosamente para evitar la rotura del tumor [10].

Con respecto a la resección R1 (escisión marginal que contiene células tumorales), una re-escisión podría ser ofrecida y compartida con el paciente, si esto no implica secuelas funcionales importantes. En el contexto de la cirugía R1, si el tumor es de muy bajo o bajo riesgo, el médico puede decidir con el paciente esperar y ver qué pasa, en comparación con una cirugía agresiva con daño permanente ya que no hay evidencia clara de que los márgenes R1 conlleven un peor pronóstico en tales casos [[10] , [49] , [50]].

Un abordaje laparoscópico puede ser considerado para los tumores en localizaciones anatómicas favorables por cirujanos expertos, sólo en situaciones en las que una resección completa sin ruptura de la cápsula sea factible, y debe ser eliminado en una bolsa de plástico. A este respecto, un enfoque laparoscópico se desaconseja en pacientes con tumores voluminosos [[10] , [51] , [52]].

Los factores pronóstico después de la cirugía en GIST localizado

La evaluación de riesgo de recaída para GIST primario es de suma importancia no sólo porque proporciona información pronóstica cuando se trata de determinar los factores de riesgo, sino que también estima el beneficio potencial de imatinib adyuvante. En 2002, un índice se propuso (NIH NIH Consensus o Fletcher) [18] basado en los estudios de los factores pronósticos de pacientes con GIST localizado, para estimar el riesgo de recurrencia (Tabla 2 ; Fig. 1), basada en el número de mitosis por 50 campos de alta potencia (HPF), el tamaño del tumor primario y las dos variables de mayor importancia pronóstica. Principalmente, parece que cualquier GIST tiene potencial maligno y el índice hace posible clasificar a los pacientes con GIST de acuerdo con los factores de riesgo y la resección completa.

Tabla 2		
Grupo de riesgo de acuerdo con Fletcher et al. [18].		
	tamaño ^a	Índice mitótico (50 HPF) ^b
Muy bajo riesgo	<2 cm	≤5 la mitosis
Riesgo bajo	2-5 cm	≤5 la mitosis
De riesgo intermedio	≤5 cm	6-10 mitosis
	5-10 cm	≤5 la mitosis
Alto riesgo	> 5 cm	> 5 mitosis
	> 10 cm	Cualquier número de mitosis
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis

a el tamaño tiene en cuenta la dimensión máxima. La variación se acepta con la medición de los tumores antes o después de la fijación y las diferencias existentes entre los observadores.

b 50 HPF representan entre 10 y 12 mm² en la densidad óptica actual. Idealmente, el índice mitótico se debe expresar de acuerdo con la superficie a examinar en base a la ampliación de campo de potencia (HPF).

Posteriormente, Miettinen et al., analizaron los datos de 1.765 pacientes con GIST gástrico y observaron que los pacientes sólo desarrollaron metástasis en 2-3% de los tumores con <10 cm y <5 mitosis / 50 HPF, en comparación con 68% de los que presenta > 10 cm y > 5 mitosis / 50 HPF [12]. Una segunda serie que incluye 906 pacientes con <10 cm y <5 mitosis 50 HPF tumor / situado en el yeyuno y el íleon, presentó recurrencia en 24% en comparación con 90%, que presenta > 10 cm y > 5 mitosis 50 tumor / HPF.

Basándose en estos datos, estos mismos autores proponen un nuevo índice de riesgo (AFIP / Miettinen) que incluye el sitio anatómico [27]. Esta clasificación refleja mejor la población de alto riesgo que el índice Fletcher Tabla 3 ; especialmente entre los grupos de bajo riesgo e intermedio. El riesgo de recaída del cáncer gástrico varía del 2% en los tumores con <5 mitosis por 50 HPF al 90% en los GIST del tracto gastrointestinal

en los tumores de más 10 cm y mas de 5 mitosis / 50 HPF. La casuística de grupo GEIS ha demostrado que la clasificación del Miettinen exhibió significación estadística para los grupos de alto riesgo, bajo e intermedio. Este no fue el caso cuando se utilizó la clasificación Fletcher [33]. Las principales diferencias entre los dos sistemas de clasificación se encuentra en pacientes con GIST gástrico, de más de 10 cm pero con <5 mitosis por HPF. Usando la clasificación de Fletcher, el último sería en el grupo de alto riesgo con una supervivencia libre de recidiva (RFS) de 50% a los 5 años. Sin embargo, caerían dentro de la categoría de riesgo intermedio con un RFS de 80% de acuerdo con la clasificación de grupos Miettinen. En el otro extremo del espectro nos encontramos con tumores GIST de ubicación extragástrica de <5 cm y más de 5 mitosis por HPF. Según la clasificación de Fletcher, caerían dentro del grupo intermedio con una probabilidad RFS de 85% frente a estar en el grupo de alto riesgo con 45% RFS en la clasificación de grupos Miettinen. Es importante señalar que Miettinen considera un área total 5 mm² en 50 campos HPF caracterizados por el uso de diferentes componentes ópticos, mientras que en la práctica 50 HPF corresponde típicamente a un área total de 10 mm². Por lo tanto, si utilizamos la clasificación de riesgo de Miettinen, deberíamos también hacer la corrección de dividir el número de mitosis por la mitad incluyendo los elementos ópticos actuales por 50 HPF. Otras clasificaciones de riesgo teniendo éxito como el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (TNM) [53] o el nomograma [54] para la evaluación del riesgo individual muestran algunas diferencias, como la evidencia anecdótica de extensión ganglionar o el sesgo de selección que gravan los estudios en algunas grandes centros y magnificar la probabilidad de recaída. Joensuu H. introdujo recientemente una clasificación de cápsula ruptura conocido como NIH modificada que simplifica la clasificación del sitio (gástrico / no gástrico), pero al mismo tiempo hace que los mapas de calor sean más complejos como la categorización de las variables continuas que no utiliza [55] .

Tabla 3			
Grupo de riesgo adaptado de Miettinen et al.			
	tamaño	Índice mitótico (50 HPF) ^{una}	Ubicación
Muy bajo riesgo	2-5 cm	≤5 la mitosis	Gástrico
Riesgo bajo	> 5 y ≤10 cm	≤5 la mitosis	Gástrico
	2-5 cm	≤5 la mitosis	Intestinal
De riesgo intermedio	> 10 cm	≤5 la mitosis	Gástrico
	> 5 y ≤ 10 cm	≤5 la mitosis	Intestinal
	2-5 cm	> 5 mitosis	Gástrico
intestinal de alto riesgo	2-5 cm	> 5 mitosis	Intestinal
	> 10 cm	≤5 la mitosis	Intestinal
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Gástrico
	> 10 cm	> 5 mitosis	Gástrico
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Intestinal
	> 10 cm	> 5 mitosis	Intestinal

^{un} 50 HPF representan un área de 5 mm² en los campos ópticos usados por Miettinen.

Las directrices de la NCCN [56] y ESMO [20] tienden a favorecer la clasificación de Miettinen cuando se considera la ruptura capsular que se compara a la diseminación peritoneal.

Un problema adicional que plantea, al menos teóricamente, es con respecto a los ensayos clínicos con imatinib adyuvante diseñados utilizando la clasificación de riesgo de Fletcher. Recomendamos el tratamiento con imatinib adyuvante para pacientes con GIST gástrico para los tumores de 10 cm o más grandes con <5 mitosis / HPF (considerado como de alto riesgo de acuerdo con Fletcher), cuando el riesgo de recurrencia es del 65%. Por lo tanto, el enfoque más racional debe tener en cuenta la información sobre el pronóstico más reciente en el que el alto riesgo de recurrencia sea más preciso. Aunque los tumores GIST son un modelo para las llamadas terapias diana

molecular, los factores pronósticos moleculares no han sido incorporados en el riesgo de las clasificaciones de recurrencia.

Hay evidencia que indica que el tipo y la localización de la mutación tiene un efecto sobre el riesgo de recurrencia. Las delecciones que afectan el exón 11, codón 557/558 (de ahora en adelante referido como mutación crítica del gen c-KIT, tienen un riesgo de recurrencia superior y que se producirán dentro de los primeros 3-4 años después de la cirugía [[33] , [57]]. El papel principal de “mutación crítica” se ha confirmado en series recientes [[55] , [58]]. Además, dos estudios confirman el valor pronóstico independiente de las mutaciones que llevan delecciones en los codones 557 y / o 558 dentro gen KIT. En una serie retrospectiva llevada a cabo por la red Conticanet de 1.056 casos de GIST localizados, los autores encontraron que los gist gástricos de riesgo intermedio que albergan “mutaciones críticas” tenían significativamente peor pronóstico que otra agrupación de mutaciones y este valor pronóstico también fue significativo en el análisis multivariante [59]. Del mismo modo, en otra serie del grupo GEIS con casi 400 pacientes, los pacientes con mutaciones críticas tenían significativamente peor supervivencia libre de recaída en los gist de riesgo intermedio, 26% en comparación con el 64%. En la misma línea, este valor pronóstico mostró ser independiente en el análisis multivariante [60]. En ambos estudios, las mutaciones dentro de PDGFRa mostraron una tendencia hacia un mejor pronóstico.

Las recomendaciones finales

- (1)
El tratamiento estándar de los GIST localizados es la resección quirúrgica completa (III, A)
- (2)
Se recomienda el uso de la clasificación del grupo de riesgo propuesto por Miettinen, ya que es mejor en la identificación de las poblaciones de bajo, intermedio y alto riesgo. La ruptura espontánea o intraoperatoria de la cápsula debe ser considerada como un factor pronóstico muy pobre.
- (3)
El tipo de eliminación de mutaciones que afectan a los codones 557 y 558 confiere un riesgo de recurrencia, independientemente de su clasificación anterior, según las distintas series. El riesgo es mayor en los primeros 30 meses después de la cirugía y luego cae drásticamente. (IV, A)

El tratamiento adyuvante

A pesar de que la resección completa es factible en los casos de GIST más localizados, todavía hay una tasa de recurrencia de hasta un 50% de acuerdo con algunos estudios. Por tanto, el papel de imatinib como tratamiento adyuvante para prevenir la recurrencia se ha evaluado en varios ensayos clínicos. La evidencia derivada de los grandes ensayos aleatorios de fase III ACOSOG Z9001 [[61] , [62]] y SSGX-VIII / AIO [63], ha mostrado un beneficio en la supervivencia libre de recaída (RFS) con imatinib. Además, el estudio SSGX-VIII / AIO mostró un aumento de la supervivencia global (OS) con 3 años de la administración de imatinib frente a 1 año en pacientes de alto riesgo (de acuerdo con las modificaciones NIH). En un análisis de 2016 de seguimiento con mediana de seguimiento de 90 meses, la RFS a 5 años fue del 71% durante 3 años de imatinib vs 52% para 1 año de imatinib, y OS a 5 años fue del 92% vs 85%, respectivamente (HR 0,60; IC del 95%, 0,37 a 0,97; $p = 0,036$) [64] .

En vista de estos resultados, los dos guías de la NCCN y la ESMO, así como el consenso de la comunidad científica, recomiendan 3 años de tratamiento adyuvante con imatinib en pacientes con GIST de alto riesgo. No está indicado el tratamiento adyuvante para pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, actualmente no hay suficiente evidencia científica para apoyar el tratamiento adyuvante con imatinib en pacientes de riesgo intermedio. Sobre la base de estas consideraciones, para los casos dudosos, es importante llevar a cabo una evaluación del riesgo de recurrencia y clasificarlos adecuadamente mediante el uso de herramientas de clasificación modificadas (Miettinen clasificación modificada de Joensuu H).

Todavía hay muchas áreas poco claras en relación con la duración del tratamiento adyuvante, si más de 3 años de tratamiento aumentarían el beneficio en los pacientes con mayor riesgo. Los datos de PERSISTIR-5 (NCT00867113) pueden arrojar alguna luz sobre esta cuestión. ***El SSG XXII es un ensayo clínico aleatorizado e intergrupar en fase III de 3 años, frente a los 5 años de imatinib en los tumores GIST de más alto riesgo, definido como GIST gástrico con el recuento mitótico > 10/50 HPF o GIST no gástrico con recuento mitótico > 5/50 HPF, o tumor que presenta ruptura.*** Este estudio

está actualmente reclutando -también en España a través GEIS- y sus resultados podrían definir la duración del tratamiento con imatinib adyuvante (NCT02413736).

Por otra parte, otro aspecto que necesita ser aclarado es si la recaída puede ser evitable o simplemente retrasa, dadas las recaídas, observadas en el ensayo SSGX-VIII / AIO, siguientes a la interrupción del tratamiento adyuvante entre los 6-12 meses en ambos brazos [63].

Casos especiales

- ***La rotura de la cápsula:*** Estos son generalmente aceptados como pacientes metastásicos dado que el 100% recae, por lo menos a nivel peritoneal. Por lo tanto, la administración de imatinib se recomienda como entorno de enfermedad avanzada.
- ***Los genotipos específicos:*** imatinib adyuvante no se recomienda en pacientes con la mutación D842V PDGFR dada su resistencia conocida a ella. No hay consenso en relación con el beneficio de una dosis diaria de 400 mg de imatinib para los portadores de una mutación del exón 9 en el gen KIT. La eficacia de una dosis diaria de 800 mg de imatinib se extrapoló a partir de la evidencia de enfermedad diseminada. Sin embargo, en este escenario, no se ha demostrado en ensayos clínicos y, por lo tanto, no ha sido aprobado para el tratamiento adyuvante. No parece que la supervivencia en pacientes con GIST tipo salvaje aumente con el uso de imatinib adyuvante, por tanto, todavía existe controversia sobre la administración de imatinib y cada caso debe ser considerado individualmente, aunque en los GIST relacionados con la NF-1 existe un consenso para evitar el tratamiento adyuvante.
- ***Los pacientes con cirugía R1:*** No hay evidencia que confirme los beneficios del imatinib adyuvante en pacientes de bajo riesgo con márgenes microscópicos

afectados. Una nueva escisión quirúrgica podría ser considerada para estos casos (ver sección quirúrgica).

Las recomendaciones finales

- (1)
Los pacientes de alto riesgo: se recomienda 3 años de tratamiento adyuvante con imatinib (I, A)
- (2)
Los pacientes de bajo riesgo: el tratamiento adyuvante no está indicado (I, A).
- (3)
Pacientes de riesgo intermedio: Actualmente no hay suficiente evidencia científica para apoyar el tratamiento adyuvante con imatinib (III, B). Para los casos de incertidumbre, es importante llevar a cabo una evaluación del riesgo de recurrencia y clasificarlos adecuadamente mediante el uso de herramientas de clasificación modificados (Miettinen clasificación modificada de H Joensuu) y considerar el genotipo.
- (4)
Por último, *los GIST con mutación D842V PDGFRa* no deben ser tratados de manera independiente de la clasificación de riesgo (IV, A)

La enfermedad avanzada

Tratamiento de la enfermedad no resecable o metastática

La dosis y la eficacia del tratamiento con imatinib

Los tumores estromales gastrointestinales han sido un ejemplo paradigmático de los tumores resistentes a la quimioterapia con menos del 5% de respuestas y 14 meses como mediana de supervivencia según recoge la literatura. El mesilato de imatinib (STI571, GleevecTM, Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza) es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo (TKI), cuyos objetivos incluyen ABL, BCR-ABL, KIT y PDGFR, y constituye un agente muy eficaz para el tratamiento clínico de GIST avanzado, metastático o quirúrgicamente no resecable [[66] , [67]].

La dosis estándar de imatinib de 400 mg por día se estableció a partir de dos diferentes ensayos aleatorizado de fase III en GIST metastático con inmunotinción positiva para kit (EORTC-ISG-AGITG y NASG-S0033). En ambos ensayos dosis diarias de 400 mg frente a 800 se compararon sin ninguna diferencia en la supervivencia y con un perfil de toxicidad más favorable para la dosis más baja. Las tasas de beneficios clínicos (CR, PR y SD) para 400 mg y 800 mg fueron 90% y 88% respectivamente en el estudio NASG-S0033. Estas cifras fueron 91% y 87% respectivamente en el estudio EORTC-ISG-AGITG. Además, no hubo diferencia estadísticamente significativa, en términos de supervivencia libre de progresión (PFS), favoreciendo dosis de 800 mg en el ensayo europeo: tasa libre de progresión a los 2 años 52% vs 44% (HR 0,78) [68] , [69] . En un meta-análisis de 1640 pacientes que participaron en los ensayos mencionados, un ligero pero todavía significativamente ventaja fue encontrado en términos de PFS para el grupo de dosis alta [70] . Sin embargo, no se detectó ninguna ventaja en la supervivencia y por lo tanto la dosis estándar, por recomendación general, es de 400 mg al día.

Valor predictivo del genotipo para la eficacia de imatinib

Curiosamente, una de las características más notables de los estudios clínicos de imatinib para el tratamiento de los GIST es la observación constante que define subconjuntos de acuerdo con el estado mutacional de los GIST teniendo diferentes resultados durante el tratamiento y por lo tanto deben ser considerados en el diseño de estrategias de tratamiento.

Las respuestas a imatinib dependen del dominio funcional afectado [71] . La **Tabla 4** enumera la correlación entre el genotipo del tumor y la respuesta objetiva (respuestas parciales y completas) en cuatro ensayos (fase I-III). Sobre la base de 768 genotipos de GIST, las tasas de respuesta objetiva para las mutaciones en el exón 11 de KIT, el exón 9 y los GIST WT fueron del 72%, 38% y 28% respectivamente [72] , [73] , [74] . Del mismo modo, las probabilidades de resistencia primaria a imatinib para exón 11 de KIT, el exón 9 de KIT, y los GIST WT fueron del 5%, 16% y 23% respectivamente (**Tabla 1**). Una observación más sorprendente es que Kit y el estado mutacional de PDGFRA se correlacionan con el tiempo hasta la progresión (TTP) y la supervivencia global (SG), con una supervivencia superior vista en los pacientes con GIST que llevan una mutación

del exón 11 de KIT. Por ejemplo, en el ensayo estadounidense de fase III, la mediana de TTP para los pacientes con GIST que albergan mutaciones del exón 11 de KIT, el exón 9 de KIT y WT fue de 25, 17 y 12,8 meses respectivamente. Una de las ventajas del sistema operativo similar se observó para los pacientes con mutaciones en el exon 11 de KIT (60 meses) en comparación con los observados para el exón 9 de KIT (38 meses) o WT (49 meses). Resultados comparables con respecto a la TTP, sistema operativo y el estado mutacional de KIT también se observaron en los ensayos de fase Europea / Australasia III [73].

Tabla 4

Relación entre el estado mutacional de KIT, la tasa de respuesta y el resultado de la terapia con imatinib.

	Fase europea I / II (n = 37)	Fase B2222 II (n = 127)	Europea / AustralianAsian fase III (n = 363)	Fase de América del Norte SWOG S0033 III (n = 324)	Peso promedio
respuesta objetiva	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
KIT exón 11	83 (24)	83b (85)	70b (248)	67b (211)	71 (568)
KIT exón 9	25 (4)	48 (23)	35 (58)	40 (25)	38 (110)
sin mutación	33 (6)	0 (9)	25 (52)	39 (33)	28 (100)
Enfermedad progresiva					
KIT exón 11	4%	5%	3%	8%	5%
KIT exón 9	0%	17%	17%	16%	16%
sin mutación	33%	56%	19%	21%	23%

^{un} Definido como respuesta completa o parcial por SWOG (B2222) o criterios RECIST (todos los otros ensayos); excluidos los pacientes no evaluables.

^b Diferencia estadísticamente frente exón 9 de KIT y no hay grupos de mutación.

Por otro lado, el meta-análisis también confirmó las observaciones notificadas previamente en el ensayo / Australasia Europea y por lo tanto se concluyó que las mutaciones exón 9 de KIT constituían un factor predictivo dependiente de la dosis para el tratamiento de imatinib, identificaron pacientes con una mejor respuesta a dosis altas de imatinib (400 mg dos veces al día). En consecuencia, el riesgo estimado de progresión para los pacientes con mutaciones en el exón 9 de KIT se redujo drásticamente (42%; $p = 0,0017$) en el brazo 800-mg día en comparación con la dosis de 400 mg / día de imatinib. En la misma dirección, el riesgo de muerte también se redujo en un 31% en este subgrupo de pacientes.

Sólo un pequeño número de pacientes con GIST que albergan mutaciones PDGFRA se incluyeron en la fase original de los ensayos I-III. Sobre la base de los datos in vitro, la mutación PDGFRA más común en GIST, D842V, es totalmente resistente a los efectos de imatinib [37]. Entre los pacientes cuyo GIST albergaba una mutación PDGFRA D842V en el ensayo de fase III de América, no hubo respuestas objetivas y no se observó enfermedad estable durante unos meses en los pacientes. De los experimentos in vitro el *dasatinib* mostró actividad en líneas celulares de GIST con esta mutación específica [75], algo confirmado recientemente en el ámbito clínico [76].

Cuestiones prácticas sobre imatinib como primera línea de tratamiento en GIST

- ***¿Cuánto tiempo debe durar la terapia?*** El ensayo BFR14 que asignó al azar los pacientes con GIST no progresivos frente a la interrupción de imatinib después de 1, 3, o 5 años de tratamiento mostró que la interrupción del tratamiento se asoció con un alto riesgo de progresión incluso en pacientes con una respuesta completa [77]. Curiosamente, a pesar de que la reexposición a imatinib podría controlar la enfermedad en la mayoría de los pacientes, la calidad de la respuesta del tumor rara vez alcanza lo que tuvo antes de la interrupción del tratamiento [78]. En consecuencia, ***en pacientes con GIST metastásico o no resecable, imatinib debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad, incluso cuando las lesiones***

metastásicas hayan sido extirpado quirúrgicamente anteriormente o hasta que la toxicidad sea inaceptable. (I, A).

- (2)

Educación del paciente. Aunque imatinib es generalmente un fármaco bien tolerado con tan solo un 2 por ciento de efectos adversos de grado III-IV, la larga duración del tratamiento y los efectos secundarios de grado III persistentes podría impactar en el cumplimiento del tratamiento y por consiguiente en el resultado de la enfermedad. Por lo tanto, *una buena educación de los pacientes sobre la importancia del cumplimiento y las posibles interacciones con otros medicamentos o alimentos, así como un manejo adecuado y oportuno de los efectos secundarios es crucial.*

- (3)

Aunque rara vez, algunos pacientes experimentan intolerancia a imatinib. En esta configuración, el tratamiento con agentes de segunda línea como Sunitinib [7] debe ser discutido. *En algunos pacientes, nilotinib también podría contemplarse* (IIB) [79].

- (4)

Los niveles plasmáticos de imatinib. A pesar de que aún no se ha demostrado en un entorno prospectivo, los datos retrospectivos sugieren que los bajos niveles plasmáticos en estado estacionario se asocian con un peor resultado. Por lo tanto, la mediana del tiempo hasta la progresión fue de 11,3 meses para los pacientes con niveles en plasma de imatinib <1,110 ng / ml en comparación con más de 30 meses para los pacientes con niveles en plasma por encima de ese umbral (80). Los niveles en plasma podría ser especialmente útil en caso de sospecha de cumplimiento pobre como la causa de la progresión del tumor, en pacientes con riesgo de interacciones potencialmente importante con otros fármacos concomitantes o toxicidades inesperadas. (IV, B)

- (5)

La reexposición de imatinib después del tratamiento adyuvante. Para los pacientes que recaen durante el tratamiento adyuvante, tratamientos de segunda línea incluyendo imatinib 800 mg / día y sunitinib deben ser discutidos, como se explica en las siguientes secciones. **Para aquellos pacientes que recaen con**

enfermedad metastásica o irreseccable después de la interrupción de imatinib, aunque no hay evidencia prospectiva directa, en base a los datos del ensayo BRF14 se ha mencionado anteriormente, e indirectamente observando la tasa de respuesta del 84% a la reexposición de imatinib de los pacientes que se repitió tras la finalización de tratamiento con imatinib adyuvante en el ensayo SSGXVIII / AIO, *la recomendación general es que imatinib debe ser prescrito de nuevo a la misma dosis como se recomienda para primera línea.* (IV, B)

Las recomendaciones finales

- (1)
El genotipo es obligatorio para el tratamiento de pacientes con GIST avanzado / metastásico. Evidencia II, A.
- (2)
Imatinib 400 mg / día es la dosis recomendada en primera línea en GIST avanzado / metastásico. Evidencia I, A.
- (3)
En Gist con mutaciones en el exón 9, imatinib 800 mg / día es la dosis recomendada. Evidencia II, A.
- (4)
En Gist WT, sin mutaciones en PDGFR / KIT no está lo suficientemente claro que imatinib deba ser la norma. En estos pacientes, se debe fomentar la inscripción en los ensayos clínicos específicos (es decir regorafenib para GIST WT; NCT02638766).
- (5)
En mutaciones D842V, imatinib es resistente, los tratamientos alternativos distintos de imatinib se podrían tener en cuenta (es decir *dasatinib*). (IV, B). Sin embargo, si se dispone de ensayo clínico, debe ser la primera opción en este subgrupo de pacientes (es decir. *Los próximos ensayos con los inhibidores de PDGFR D842V Crenolanib o BLU-285 (NCT02508532).*

Cirugía como parte de la terapia de primera línea en GIST metastático

Aunque el tratamiento sistémico con imatinib es el pilar del GIST metastático, varios estudios retrospectivos han demostrado beneficio en la supervivencia con cirugía citorreductora a continuación de la respuesta inicial con imatinib, en comparación con los controles históricos en población similar de pacientes tratados solamente con imatinib [[81] , [82]]. En el más grande de estos estudios [81], no había evidencia de enfermedad después de la cirugía en el 78% de los pacientes con enfermedad estable antes de la cirugía, y sólo el 4% se mantuvo con enfermedad voluminosa. A los doce meses la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron de 80% y 95%, respectivamente. Por desgracia, en un ensayo en fase III de la EORTC para evaluar este tema se cerró antes de tiempo debido a la falta de quórum. Por lo tanto, se podría considerar en pacientes seleccionados con buena respuesta inicial a imatinib, cuya enfermedad metastásica se considere resecable. Imatinib debe mantenerse después de la cirugía. Evidencia V, C.

Evaluación de la respuesta

Un TAC trifásico abdominal y pélvico consta de una fase no realizada, una fase arterial, y una fase venosa portal del hígado. Esto permite la identificación de las lesiones hepáticas hipervasculares que de otro modo pasarían desapercibidas y son evidentes cuando se convierten en hipodensas con el tratamiento. Debido a la baja frecuencia metastásica de las metástasis pulmonares (2%) [83] el estudio de imagen torácica sólo está indicado bajo la sospecha clínica.

Los criterios Choi [84] combinan cambios tanto en tamaño (RECIST1.1) como en las medidas de densidad (unidades Hounsfield: HU) (***Tabla 5***). Los cambios en la densidad de la lesión se deben evaluar cuantitativa y cualitativamente por ROI (región de interés). Las respuestas pueden imitar la progresión debido al tamaño creciente de algunas lesiones que sólo pueden ser interpretadas considerando HU [85].

Tabla 5

Criterios de evaluación de respuesta.

	RECIST	PET	Criterios Choi
La respuesta completa (CR)	Todas las lesiones deben desaparecer	La falta de captación de FDG	Todas las lesiones deben desaparecer
		Incapaz de distinguirlo de los tejidos circundantes	No hay nuevas lesiones
La respuesta parcial (PR)	La disminución de tamaño 30% de la suma de lesiones diana	La disminución de tamaño del 15-25% de SUV después de 1 ciclo y más del 25% después de los ciclos subsiguientes	La disminución de tamaño > 10% o disminución de la densidad $\geq 15\%$ HU
Enfermedad estable (SD)	Entre PR y PD	<Aumento del 25% o SUV disminuye <15%	No cumple con los criterios de CR, PR o Pd
			Ningún síntoma de deterioro debido a la progresión del tumor
La enfermedad progresiva (PD)	lesiones objeto aumentan > 20%	SUV aumentos > 25% o nueva captación lesión	Aumenta el tamaño un > 10% sin la disminución de la densidad
			Nuevos nódulos intratumorales,
			Tamaño o tejido parte de los aumentos de lesión hipodensa

FDG: fluorodeoxiglucosa; **PET:** tomografía por emisión de positrones; Volumen **SUV** estandarizado de captación; Unidades Hounsfield: **HU**.

Tanto RECIST 1.1 como los criterios de Choi [84] deben tenerse en cuenta para evitar la confusión con pseudoprogression debido a la degeneración mixoide o hemorragia intratumoral ([Tabla 2](#)).

Otras técnicas

La MRI está estrictamente limitada a estudios hepáticas, ubicaciones complejas tales como el recto [86] y a las reacciones alérgicas a contraste de yodo, ya que la evaluación de HU no es factible. *El PET* se reserva para los casos no concluyentes por otras técnicas como la resonancia magnética o tomografía computarizada o para la temprana evaluación de la respuesta al imatinib [87] cuando una línea de base de PET esté disponible. Sin embargo PET es útil para la detección temprana de las respuestas [88] y es obligatorio en algunas indicaciones neo-adyuvantes.

El tratamiento para los pacientes con progresión de la enfermedad después del fallo de imatinib

En los pacientes con GIST avanzado que progresan al tratamiento con imatinib, la primera medida a llevar a cabo es comprobar el cumplimiento del tratamiento y descartar posibles interacciones con otros medicamentos que podrían disminuir la eficacia. Se puede considerar determinar las concentraciones de imatinib en plasma, para analizar mejor estas cuestiones [80]. Si el cumplimiento del tratamiento es correcto, el tratamiento sistémico debe ser cambiado.

Aumento de la dosis de imatinib. Una opción a considerar podría ser el aumento de la dosis de imatinib a 800 mg / día. Este enfoque se basa en los resultados de la cruce a 800 mg después de progresión de la enfermedad en 400 mg en el ensayo EORTC fase III [90] y el Intergroup Americana (estudio S0033) [69] .***En ambos casos, el 30% de los pacientes que cruzaron a imatinib de alta dosis logra el control de la enfermedad.*** En el estudio EORTC, la mediana del tiempo hasta la progresión fue corto, 81 días. Sin embargo, el 18% de los pacientes se mantuvo libre de progresión un año después. La incidencia de la anemia y la astenia aumenta significativamente con esta dosis; Por lo tanto, se requiere un seguimiento estricto. Algunos estudios retrospectivos sugieren que los pacientes con mutaciones KIT exón 9 pueden beneficiarse

especialmente de este enfoque. Sin embargo, el beneficio parece ser menor en los pacientes con mutaciones KIT exón 11 [91] , [92] , [93]].

Sunitinib es un inhibidor selectivo multidiario que es activo contra de el tipo alfa y de tipo beta PDGFR y receptores VEGFR. Los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III versus placebo reveló una prolongación del tiempo hasta la progresión de 1,5 a 6,3 meses en los pacientes con GIST que progresaron en el tratamiento con imatinib [94]. Fue aprobado por la EMA y la FDA para el tratamiento de pacientes con GIST con resistencia a la terapia con imatinib y para aquellos que no lo toleran. La dosis recomendada es de **50 mg** por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de un período de descanso de 2 semanas, aunque una dosis diaria ininterrumpida de **37,5 mg** podría ser una alternativa válida [95]. Los efectos secundarios más comunes fueron astenia, toxicidad de la piel, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo. El desarrollo de la hipertensión parece estar correlacionado con el beneficio de sunitinib [96]. Por lo tanto, el tratamiento activo de este efecto adverso sin interrupción de la terapia de sunitinib, cuando sea posible, se recomienda. Un estudio retrospectivo mostró una eficacia del fármaco mayor en pacientes con GIST de tipo salvaje y GIST con mutaciones de KIT en el exón 9 y 11 [97] , [10]]. Del mismo modo, los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento sunitinib fueron aquellos con mutaciones de KIT secundarias en el exón 13 y 14 en comparación con aquellos que presentan mutaciones en el exón 17 y 18.

Las recomendaciones finales

- (1)

La primera medida recomendada a llevar a cabo cuando un paciente con GIST metastásico avanza con imatinib es comprobar la adherencia al tratamiento y descartar interacciones entre medicamentos. (III, B).

- (2)
Después del fallo de imatinib, sunitinib a 50 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de un período de descanso de 2 semanas es la terapia recomendada. (I, A).
- (3)
Antes de sunitinib, sin embargo, imatinib a dosis de 800 mg / día es una opción que se podría considerar, especialmente en pacientes con GIST que albergan mutaciones de KIT exón 9 (III, B)

La resistencia a imatinib y sunitinib

regorafenib

Regorafenib (Stivarga, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.), un inhibidor multikinasa activo por vía oral con actividad contra varias quinasas que incluyen kit, fue aprobado recientemente por la FDA y la EMA para el tratamiento de pacientes con GIST no resecable o metastásico después del fracaso o intolerancia a imatinib y sunitinib. Un ensayo multicéntrico en fase III aleatorizados (2: 1) 199 pacientes con GIST tratados previamente con al menos imatinib y sunitinib a regorafenib (n = 133) o placebo (n = 66) [98]. Este ensayo se reunió con el criterio principal de valoración que demuestra una mejora en MPFS de 0,9 meses en el grupo de placebo a 4,8 meses en el brazo de tratamiento. No se observaron diferencias en ambos grupos debido al diseño cruzado. Según se observó con sunitinib, la mayoría del beneficio fue en forma de SD, con una tasa de control de la enfermedad, definida como CR, PR o SD a las 12 semanas de 52,6% para los pacientes tratados con regorafenib y 9,1% de los tratados con placebo. ***La dosis recomendada es de 160 mg por vía oral una vez al día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días.*** Los ciclos se hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El perfil de toxicidad de regorafenib fue consistente con la de otros inhibidores de la quinasa con espectro objetivo

similar. Acontecimientos adversos de grado 3 o superior se informaron en el 61% de los pacientes que recibieron regorafenib, y el más común fueron la hipertensión, reacción de la piel de mano-pie y diarrea. Se requirieron interrupciones de dosis y reducciones de dosis para los eventos adversos en 58% y 50% de los pacientes que reciben regorafenib, aunque la tasa de interrupción del tratamiento fue baja (2,3%). De acuerdo con un informe preliminar del ensayo de fase II [99], regorafenib, a diferencia de sunitinib, parece ser activo contra algunas mutaciones secundarias de KIT en el exón 17, aunque más datos todavía son necesarios.

Otras opciones de tratamiento después de la progresión a regorafenib

Las opciones de tratamiento siguientes a imatinib, sunitinib y regorafenib se encuentran todavía en fase experimental. Cualquier paciente en esta primera etapa debe ser considerado para participar en un ensayo clínico.

La reexposición a imatinib puede ser también considerada para la paliación de síntomas, además del mejor tratamiento de soporte. Hay pruebas aleatorias que apoya el uso de la reexposición a imatinib después del fracaso a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) [100]. El mantenimiento o la reexposición de TKIs a la que el paciente ya había progresado pueden considerarse [[100] , [102]], aunque los beneficios y riesgos deberán vigilarse cuidadosamente.

Varios otros inhibidores multicitinasas han mostrado actividad en GIST resistentes, la mayoría de ellos en la era pre-regorafenib. La mayoría de estos datos provienen de pequeños estudios de fase II, y por lo tanto el nivel de evidencia es bajo.

Sorafenib (Nexavar, Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals) es una TKI estructuralmente relacionados a regorafenib. Dos ensayos clínicos en fase II de un solo brazo han demostrado actividad en pacientes con GIST después de la progresión al menos de imatinib y sunitinib, con una tasa de control de la enfermedad y una MPFS

similar a la de sunitinib y regorafenib [[103] , [104]]. Además, estudios in vitro han demostrado un amplio espectro de inhibición de mutaciones secundarias de KIT, con la excepción de quinasas resultantes de sustituciones en KIT del codón D816 [105]. Sorafenib podría ser considerado en pacientes con GIST después de la evolución de sunitinib y la intolerancia a regorafenib, dadas las altas posibilidades de compartir perfil de actividad similar.

El estudio aleatorizado de fase II PAZOGIST, el ensayo comparó **pazopanib** (Votrient, GlaxoSmithKline) con placebo en 81 pacientes con GIST después del fracaso al menos a imatinib y sunitinib [106]. La tasa de PFS 4-meses favoreció pazopanib en comparación con placebo (45% vs. 18%, respectivamente; $p = 0,03$). En cualquier caso, estos datos no sugieren actividad mayor que sunitinib o regorafenib.

Ponatinib es un TKI de tercera generación que es altamente activo en pacientes con leucemia mieloide crónica con resistencia a múltiples TKIs. Por otra parte, es uno de los pocos inhibidores de KIT que ha sido probado en un gran panel de variantes de mutaciones de KIT [108]. Ponatinib suprime potentemente todas las mutaciones secundarias de kit con la excepción de V654A. A diferencia de otros TKIs aprobados, es activa contra el kit exón 17 mutaciones D816. Los datos preliminares de un ensayo no aleatorizado de fase II se ha informado recientemente [2]. La tasa de beneficio clínico (CR, PR, SD o ≥ 16 semanas) fue del 55% en pacientes con GIST fuertemente pretratados (74% tenían ≥ 4 agentes anteriores, incluyendo regorafenib) con mutaciones primarias en el exón 11 de Kit. Un segundo ensayo de fase II (POETIG) evaluará aún más la actividad ponatinib y la toxicidad en pacientes con GIST resistentes a imatinib.

Las recomendaciones finales

- (1)
Regorafenib es el estándar actual para pacientes con progresión o intolerancia a imatinib y sunitinib (II, A).

- (2)
Se anima a los médicos a incluir a los pacientes con GIST en ensayos clínicos después de la progresión en todos los tratamientos estándar actuales para la enfermedad avanzada / metastásica (imatinib, sunitinib, y regorafenib).
- (3)
Reintroducción previamente tolerada a imatinib fue eficaz para la paliación de síntomas, pero el riesgo de toxicidades debe ser superado (categoría II, C).
- (4)
Con base en datos limitados, las directrices también han incluido el sorafenib, pazopanib, y ponatinib (categoría IIIC).

Casos especiales

La ruptura de la cápsula: Los pacientes deben ser considerados como metastásicos, ya que prácticamente todos ellos recaerán, en general, como enfermedad diseminada peritoneal no resecable. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento crónico con imatinib.

La decisión de retirar el tratamiento en pacientes que no progresa después de muchos años de tratamiento con imatinib es muy difícil de ser tomada de forma individual. Una estrecha vigilancia es obligatoria durante los próximos años. La mayoría de estos pacientes responderán de nuevo a la reexposición de imatinib después de una progresión eventual.

Cirugía R1: No hay evidencia que confirme los beneficios del imatinib adyuvante en pacientes de bajo riesgo con márgenes microscópicos afectadas. La rescisión quirúrgica podría ser considerada para estos casos, pero no es obligatoria (ver sección quirúrgica).

La terapia neoadyuvante y la inducción

La terapia de inducción sistémica tiene por objeto facilitar la cirugía a través de la reducción del tumor, mientras que la terapia neoadyuvante sistémica tiene la ventaja de la supervivencia en casos en los que de otro modo no serían resecables [109] .

En GIST localmente avanzado no resecable, son pocos los casos que se convertirían en resecable después del tratamiento de inducción con imatinib [110].

Sin embargo, un tratamiento con imatinib citorreductor puede intentarse para los GIST únicamente resecables a expensas de una cirugía mutilante [111]. Ejemplos de tal escenario son los GIST duodenales cerca de la ampolla de Vater que necesitan de un procedimiento de Whipple a pesar de ser un GIST de pequeño tamaño o los GIST rectales cerca del esfínter. Se requiere una respuesta-evaluación temprana, ya que demorar la cirugía podría obstaculizar resultados a largo plazo después de un tratamiento con imatinib sin éxito. El análisis mutacional debe ser obligatorio debido al valor predictivo de algunos genotipos (IIb). Por lo tanto, mutaciones en el exón 9 requerirían 800 mg / día de imatinib; ningún tratamiento de inducción sería activo para mutaciones D842V y es dudoso que imatinib podría ser útil como un tratamiento preoperatorio de inducción para casos de mutaciones PDGFRA y de tipo salvaje. Una tomografía computarizada puede ser suficiente para la respuesta temprana de la evaluación, pero un PET-scan parece aconsejable teniendo en cuenta su capacidad de verificar la eficacia del tratamiento en un plazo muy corto de tiempo [112] .

La duración recomendada del tratamiento preoperatorio no puede basarse en criterios objetivos. Sin embargo, se estima que la cirugía podría realizarse dentro de 6-12 meses después de comenzar imatinib, ya que se espera la respuesta máxima y un riesgo mínimo de resistencia secundaria en este intervalo de tiempo [113].

La terapia adyuvante se debe indicar teniendo en cuenta las características de la biopsia previa obtenida al tratamiento neoadyuvante, no en los derivados de la pieza quirúrgica. Si se aplica, la duración total del tratamiento con imatinib preoperatorio y postoperatorios debe sumar la duración total de tres años un tratamiento adyuvante convencional.

Las recomendaciones finales

- (1)

Hay una falta de evidencia sobre el tratamiento neoadyuvante en GIST operable y por lo tanto no debe utilizarse fuera de los ensayos clínicos.

- (2)

El tratamiento de inducción puede ser útil en casos individuales en los que una disminución en el tamaño del tumor podría evitar un trauma quirúrgico significativo. (III, B).

Pequeños GIST menores de 2 cm

Muchos GIST menores de 2 cm son hallados incidentalmente durante cirugías llevadas a cabo por otras razones. Un pequeño tumor GIST encontrado accidentalmente en una pieza quirúrgica no requiere ningún tratamiento adicional.

Esos casos todavía merecen un seguimiento convencional.

Progresión focal

Hay un tipo bien documentado de resistencia secundaria a imatinib llamado nódulo-en-la-masa. Se trata de una especie de progresión focal de la enfermedad, mientras que la mayor parte de la carga tumoral se mantiene bajo control del tratamiento. Mantenimiento del tratamiento sistémico combinado con tratamientos locales puede mantener al paciente libre de progresión durante más de un año en un tercio de los casos y debe primar sobre tratamientos sistémicos de segunda línea. Los tratamientos locales habitualmente empleadas son la cirugía, la embolización arterial y radioablación. En ausencia de ensayos controlados, la elección de una modalidad de tratamiento local en particular debe basarse en las características de la enfermedad y en la experiencia médica.

Las recomendaciones finales

- (1)
La terapia sistémica no debe ser interrumpida o reemplazada cuando la progresión se limita a un foco focal único o pocos susceptibles de tratamiento local. (III, B).
- (2)
El tratamiento de elección para la progresión focal es el mantenimiento de la terapia sistémica junto con técnicas de control locales apropiadas para cada caso. (III, B).

El seguimiento de los pacientes diagnosticados con GIST

Nivel de evidencia IV, grado de recomendación C.

No hay estudios que analicen la eficacia de diferentes estrategias de seguimiento. Las recomendaciones recientes abogan por el ajuste al riesgo de recurrencia con el tiempo [114] en función del riesgo, tamaño, número de mitosis y la ubicación, de acuerdo con la clasificación de Miettinen [13], el tratamiento y el tiempo adyuvante.

Otras técnicas como la resonancia magnética se limitan estrictamente a estudios hepáticos, ubicaciones complejas tales como el recto y para reacciones alérgicas al yodo de contraste dado que la evaluación de unidades Hounsfield no es factible. El PET se reserva para los casos no concluyentes por otras técnicas como la resonancia magnética o tomografía computarizada o para la evaluación temprana de la respuesta al imatinib [87].

Enfermedad localizada resecable

El seguimiento después de la resección según el grupo de riesgo.

Muy bajo riesgo: extirpado quirúrgicamente: ningún seguimiento.

Muy bajo riesgo y bajo riesgo. TAC anual.

Riesgo intermedio y alto riesgo: Durante 1-2 años tomografía computarizada cada 3-4 meses y cada 6 meses durante 5 años y después anualmente. Tenga en cuenta que una vez que se retira el imatinib, y teniendo en cuenta que las recaídas se producen con mayor frecuencia dentro de los siguientes 2 años, el seguimiento debe mantenerse.

GIST no resecable localizado o enfermedad metastásica

El seguimiento debe llevarse a cabo cada 3 meses desde el principio y se puede prolongar hasta cada 6 meses si se mantiene la estabilidad más allá de un período de cinco años. Como se ha mencionado antes, tanto los criterios de RECIST 1.1 como los de Choi [84] deben tenerse en cuenta para evitar la confusión con pseudoprogression debido a la degeneración mixoide o la hemorragia intratumoral como se describió anteriormente.

Referencias

En el documento original

Publicado en línea: 03 de marzo de, 2017

Fuente: [http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(16\)30136-0/fulltext](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(16)30136-0/fulltext)



“punto de encuentro y de información de los pacientes de gist”