

## Tumores del estroma gastrointestinal: Guías de Práctica Clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento

†

### 1. El ESMO / European Sarcoma Red Grupo de Trabajo \*

1. ↪ \* *Correspondencia a:* Directrices ESMO Grupo de Trabajo, Oficina de Head ESMO, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Suiza. E-mail: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org)

### Incidencia

---

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores raros, con una incidencia estimada de 1.5/100 000/año (datos no ajustados) [ 1 ]. Esto sólo cubre los GIST clínicamente relevantes, ya que probablemente se podrían encontrar un número mucho mayor de lesiones microscópicas patológicamente, si se buscasen.

La mediana de edad es de alrededor de 60-65 años, con una amplia gama. Es muy raro que ocurran en los niños, aunque los GIST pediátricos representan un subconjunto distinto, marcado por la predominancia del sexo femenino, la ausencia de mutaciones de KIT / derivados de plaquetas factor de crecimiento alfa (PDGFRA), la localización gástrica, multicéntrico y las posibles metástasis en los ganglios linfáticos [ 2 ].

### Varios síndromes están relacionados con GIST:

- Tríada de Carney: Síndrome caracterizado por los GIST gástricos, paraganglioma, condromas pulmonares, que pueden darse en diferentes edades, por lo que es difícil descartar esta condición en el GIST tipo salvaje y en el pediátricos [ 3 ].
- Neurofibromatosis tipo 1: por lo general en GIST de tipo salvaje, los GIST localizados predominantemente en el intestino delgado y posiblemente multicéntrico [ 4 ].
- Síndrome Carney-Stratakis caracterizado por mutaciones de la línea germinal de succinato deshidrogenasa subunidad B (SDHB), SDH subunidad C (SDHC) y SDH subunidad D (SDHD), lo que lleva a una diada de GIST y paraganglioma [ 5 , 6 ].
- Se han descrito familias con mutaciones dominantes autosómicas en la línea germinal de KIT o PDGFRA, presentando GIST múltiple a una edad temprana.

## Diagnóstico

---

Cuando se detectan pequeños nódulos esófago-gástrico o duodenal <2 cm de tamaño, la biopsia endoscópica puede ser difícil y la laparoscópica / escisión laparotomía puede ser la única manera de hacer un diagnóstico histológico. Muchos de estos pequeños nódulos, si se diagnostican como GIST, serán de bajo riesgo, o entidades cuya significación clínica no está clara. Por lo tanto, el enfoque estándar para estos pacientes es la evaluación de ultrasonido endoscópico y seguimiento anual, reservando la escisión para los pacientes cuyo tumor aumenta de tamaño o se vuelve sintomático. Por otra parte, la decisión puede ser compartida con el paciente para realizar una evaluación histológica, también dependiendo de la edad, la esperanza de vida y la comorbilidad. Si el seguimiento es la elección, una política óptima de vigilancia basada en la evidencia es insuficiente. Una elección lógica puede ser tener un control primero a corto plazo (por ejemplo, a los 3 meses) y, a continuación, en caso de evidencia de crecimiento, un programa más relajado de seguimiento.

En un GIST pequeño, probado histológicamente, el tratamiento estándar es la escisión, a menos que se espere la morbilidad severa. Alternativamente, en caso de un GIST de bajo riesgo, la decisión puede ser compartida con el paciente para el seguimiento de la lesión. Sin embargo, el enfoque estándar para nódulos rectales (recto-vaginal) es la biopsia / escisión después de la evaluación con ultrasonido, independientemente del tamaño del tumor, debido a que el riesgo de un GIST en este sitio es mayor y las implicaciones locales para la cirugía son más críticas. Una política de seguimiento puede ser una opción, para ser compartida con el paciente, en el caso de lesiones de pequeño tamaño y en contextos clínicos.

El enfoque estándar de nódulos  $\geq 2$  cm de tamaño es la biopsia / escisión, ya que, si son GIST, se asocian con un riesgo más alto. Si hay un nódulo abdominal no susceptible de evaluación endoscópica, laparoscópica / laparotómica, la escisión es el método estándar. Si hay una masa, especialmente si la cirugía posible es que sea una resección multivisceral, múltiples biopsias con aguja gruesa son el enfoque estándar. Deben ser obtenidas a través de la guía del ultrasonido endoscópico, o por medio de un ultrasonido / tomografía computarizada (CT)-guiada por un abordaje percutáneo. Esto puede permitir al cirujano planificar la mejor manera de acuerdo con el diagnóstico histológico y puede evitar la cirugía para enfermedades que no lo merecen (por ejemplo, linfomas, tumores mesentéricos fibromatosis de células germinales). El riesgo de contaminación peritoneal es insignificante si el procedimiento se realiza correctamente. **Por otra parte, las lesiones en situación de riesgo (por ejemplo, masas quísticas) las biopsias deben realizarse sólo en centros especializados.** La inmediata laparoscópica / laparotómica escisión es una alternativa de forma individualizada, especialmente si la cirugía es limitada. Si un paciente se presenta con enfermedad metastásica obvia, entonces es suficiente una biopsia del foco metastásico y el paciente generalmente no requiere una laparotomía para fines de diagnóstico. La muestra de tumor debe ser fijado en 4% de formalina tamponada (Bouin fijación no debe ser utilizado, ya que impide el análisis molecular).

Patológicamente, el diagnóstico de GIST se basa en la morfología y la inmunohistoquímica (CD117 y / o DOG1) [ 7 , 8 ]. Una proporción de los GIST (en el rango de 5%) son CD117-negativo. El recuento mitótico tiene valor pronóstico y debe ser expresada como el número de mitosis en un área total de 5 mm<sup>2</sup>, que conceptualmente es equivalente a 50 campos de alta potencia. Si se duda, el análisis mutacional de las mutaciones conocidas que involucran genes KIT y PDGFRA puede confirmar el diagnóstico de GIST, (sobre todo en GIST sospechosos CD117/DOG1-negativo). El análisis mutacional tiene un valor predictivo de la sensibilidad a la terapia dirigida molecular y valor pronóstico, por lo que su inclusión en el estudio diagnóstico de todos los GIST se debe considerar una práctica habitual (con la posible exclusión de GIST no rectales <2 cm, que son muy poco probables). La centralización del análisis mutacional en un laboratorio (posiblemente matriculado en un programa de garantía de calidad externa y con la experiencia en la enfermedad) puede ser útil.

Se recomienda una segunda opinión de un experto patológico en todos los casos en que el diagnóstico original se hace fuera de un centro de referencia.

Se aconseja colección de fresco / tejido congelado, porque las nuevas evaluaciones de la patología molecular podrían hacerse en una etapa posterior por interés del paciente. Se debe buscar el consentimiento informado para un banco del tumor, lo que permite su posterior análisis e investigación, siempre y cuando esto esté autorizado por las normas locales e internacionales.

## **Etapa de clasificación y evaluación de riesgos**

---

La clasificación TNM tiene varias limitaciones y por lo tanto no se recomienda.

Los factores pronósticos son el índice mitótico, tamaño del tumor y la localización del tumor (GIST gástricos tienen un pronóstico mejor que en el intestino delgado o GIST rectales). Los márgenes quirúrgicos y la rotura del tumor son factores adicionales que afectan al pronóstico. Por lo tanto debe registrarse la rotura del tumor, ya sea antes o durante la cirugía, ya que representa un factor pronóstico muy desfavorable.

Una clasificación de riesgo ampliamente utilizado es el del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas, que incorpora la localización del tumor primario, el recuento mitótico y tamaño del tumor, que son los tres principales factores de pronóstico en los GIST localizados [ 9 , 10 ]. La estimación del riesgo en los subgrupos se basa en datos limitados, pero esta clasificación se distingue mejor a través de diferentes niveles de riesgo en comparación con los Institutos Nacional de 2002 de los criterios del Consenso de Salud (NIH). Esto se correlaciona con el pronóstico en un estudio epidemiológico, demostrando que la categoría de "alto riesgo" tiene un pronóstico mucho peor que los otros. Las categorías "muy bajo riesgo " y " bajo riesgo" tienen un pronóstico muy favorable. En la mayor parte de la serie basada en la población, la categoría de "riesgo intermedio" de la clasificación de Consenso del NIH no discrimina a los pacientes con un pronóstico desfavorable. Un nomograma utilizando los tres criterios se ha desarrollado en otra serie [ 11 ]. Cuando se utilizan estas herramientas, es importante apreciar que el índice mitótico y el tamaño del tumor son variables continuas no lineales, de modo que los umbrales deberían interpretarse con prudencia (*Tabla 1*).

La ruptura del tumor es un factor pronóstico muy desfavorable, por lo que su presencia tiende a contrarrestar los factores pronósticos convencionales.

Teniendo en cuenta todo esto, se han generado mapas pronóstico a través de un grupo de pacientes con GIST, no tratados con terapia adyuvante. [ 12 ]. Incorporan el índice mitótico y el tamaño del tumor como variables continuas no lineales, mientras que la rotura del tumor se considera además de la localización del tumor. Han sido validados contra una serie de referencia.

El estado mutacional no se ha incorporado en cualquier clasificación de riesgo, hasta ahora, aunque algunos genotipos tienen una historia natural distinta.

**Tabla 1. Las probabilidades de metástasis o muerte asociadas a los tumores GIST de estómago y de intestino delgado según la tasa mitótica y el tamaño del tumor<sup>a</sup>**

Group	Tumor parameters		Percentage of patients due to relapse			
	Size	Mitotic rate	Gastric GISTs	Jejunal and ileal GISTs	Duodenal GISTs	Rectal GISTs
1	≤2 cm	≤5 per 50 HPFs	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2 ≤5 cm	≤5 per 50 HPFs	1.9 very low	4.3 low	8.3 low	8.5% low
3a	>5 ≤10 cm	≤5 per 50 HPFs	3.6 low	24 moderate		
3b	>10 cm	≤5 per 50 HPFs	12 moderate	52 high	34 high <sup>b</sup>	57 <sup>c</sup> high <sup>b</sup>
4	≤2 cm	>5 per 50 HPFs	0 <sup>c</sup>	50 <sup>c</sup>	<sup>d</sup>	54 high
5	>2 ≤5 cm	>5 per 50 HPFs	16 moderate	73 high	50 high	52 high
6a	>5 ≤10 cm	>5 per 50 HPFs	55 high	85 high		
6b	>10 cm	>5 per 50 HPFs	86 high	90 high	86 high <sup>b</sup>	71 high <sup>b</sup>

**a-**Datos basados en estudios previamente publicados sobre el seguimiento a largo plazo de 1055 gástricos, 629 intestino pequeño, 144 duodenales y 111 GIST rectal [12, 15, 18, 30].

**b-** Los grupos 3a y 3b o 6a y 6b se combinan con los GIST duodenal y rectal, debido al pequeño número de casos.

**c-** Denotes las categorías de tumores con un número muy pequeño de casos.

**d-** tumores de dicha categoría no se incluyeron en el estudio. Tenga en cuenta que los pequeños GIST del intestino delgado tienen peor pronóstico que los GIST gástricos de mayor índice mitótico y superior de tamaño.

**GIST:** tumor del estroma gastrointestinal; **HPF:** campo de gran aumento.

## Escenificando procedimientos

---

La mayoría de las recaídas afectan al peritoneo y al hígado, lo que hay que tener en cuenta en los procedimientos de estadificación. El TC abdominal y pélvico realizado con contraste es la prueba de elección para la estadificación y seguimiento. La resonancia magnética (RM) o la ecografía con contraste pueden ser alternativas. Para los GIST rectales, MRI proporciona mejor información de estadificación preoperatoria. La tomografía computarizada del tórax o los rayos X y pruebas de laboratorio de rutina complementan la puesta en escena de trabajo del paciente asintomático. La evaluación de la captación de FDG FDG-utilizando una tomografía por emisión de positrones (PET), o FDG-PET-CT/MRI, es útil sobre todo cuando la detección precoz de la respuesta del tumor a la terapia molecular dirigida es de especial preocupación.

## Tratamiento

---

Es necesario la planificación del tratamiento multidisciplinario (que implica patólogos, radiólogos, cirujanos y oncólogos médicos), como la que está disponible en los centros de referencia para los sarcomas y los GIST, y / o dentro de las redes de referencia compartiendo conocimientos multidisciplinarios y tratar un gran número de pacientes al año.

## Enfermedad localizada

El tratamiento estándar de los GIST localizados es la extirpación quirúrgica completa, sin la disección de ganglios linfáticos clínicamente negativos [III, A]. Si se ha previsto la escisión laparoscópica, la técnica tiene que seguir los principios de la cirugía oncológica [ 13 ] [III, A]. Un abordaje laparoscópico está claramente desaconsejado en pacientes que tienen tumores grandes, debido al riesgo de rotura del tumor, que se asocia con un riesgo muy alto de recaída. La escisión R0 es el objetivo (margen de escisión sin células tumorales).

Cuando la cirugía R0 implica secuelas funcionales importantes, y el tratamiento médico preoperatorio no ha ayudado o no puede ser dado, la decisión puede ser tomada y compartida con el paciente para aceptar márgenes R1 (margen de escisión que contiene células tumorales) [IV, B]. Esto es particularmente cierto para las lesiones de bajo riesgo, en la ausencia de una demostración formal de que la cirugía R1 se asocia con una peor supervivencia global (OS).

Si la escisión R1 se llevó a cabo puede ser una opción una nueva escisión, siempre y cuando el sitio original de la lesión se pueda encontrar, y no se prevean secuelas importantes de funcionamiento.

El riesgo de recidiva puede ser sustancial, como se define en las clasificaciones de riesgo disponibles. **El tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asoció con una supervivencia libre de recaída y la ventaja OS en un ensayo aleatorizado en comparación con 1 año de tratamiento en pacientes de alto riesgo [ 14 ].** Anteriormente, un ensayo controlado con placebo demostró que dosis de imatinib con una duración prevista de un año, es capaz de prolongar la supervivencia sin recaída en > 3 cm GIST localizados con una resección macroscópicamente completa [ 15 ].

**Por lo tanto, la terapia adyuvante con imatinib durante 3 años es el tratamiento estándar de los pacientes con un alto riesgo de recaída [1, A].** No debe considerarse la terapia adyuvante cuando el riesgo es bajo. Hay espacio para compartir la toma de decisiones cuando el riesgo es intermedio [ 16 ].

El análisis mutacional es fundamental para tomar una decisión clínica sobre la terapia adyuvante. De hecho, hay consenso en que **GIST mutados PDGFRA D842V- no deben ser tratados con una terapia adyuvante**, dada la falta de sensibilidad de este genotipo tanto *in vitro* e *in vivo* [IV, A]. Teniendo en cuenta los datos que apoyan el uso de una **dosis más alta de imatinib (800 mg al día) en el caso de una mutación KIT exón 9 en GIST avanzado**, muchos médicos prefieren utilizar esta dosis, incluso en el entorno adyuvante para este genotipo [ 17 - 19 ] .

Problemas regulatorios podrían limitar esta práctica, que no está respaldado por ningún estudio controlado en el tratamiento adyuvante. No hay consenso acerca de si GIST de tipo salvaje debe ser tratado con terapia adyuvante. Esto refleja su menor sensibilidad a imatinib, así como su peculiar historia natural, que es a menudo más indolente, especialmente en el caso de GIST sindrómica. Los análisis de subgrupos de los ensayos aleatorios disponibles son demasiado limitados para proporcionar evidencia suficiente sobre esto. La cooperación internacional y Europea es vital para determinar las mejores prácticas en el GIST pediátrico extremadamente raro.

En caso de rotura del tumor en el momento de la cirugía, hay derrame de células tumorales en la cavidad peritoneal, y por lo tanto, la enfermedad oculta peritoneal puede ser asumida. Esto pone al paciente en un riesgo muy alto de recaída peritoneal. Por lo tanto, estos pacientes deben ser considerados para el tratamiento con imatinib. La duración óptima del tratamiento en estos casos es desconocida, dada la incertidumbre en cuanto a si debe considerarse como prácticamente metastásico.

Si la cirugía R0 no es factible, o se podría lograr a través de cirugía menos mutilante función / parco en el caso de citorreducción **se recomienda pre-tratamiento con imatinib** (esto incluye una gastrectomía total y todos los otros procedimientos mayores), [ 20 , 21 ] [IV, A]. Este también puede ser el caso si el cirujano cree que la conducta quirúrgica es más segura después de la citorreducción (por ejemplo, el riesgo de hemorragia y rotura del tumor se reduce).

**Tras la respuesta máxima del tumor, por lo general después de 6-12 meses, se realiza la cirugía.** El análisis mutacional es crucial, ya que ayuda a excluir genotipos menos sensibles o resistentes (por ejemplo PDGFRA mutaciones D842V) de la terapia con imatinib y permite el uso de la dosis apropiada para mutaciones KIT exón 9. La evaluación temprana de la respuesta del tumor es obligatoria, así que la cirugía no se retrasa en el caso de que no responda la enfermedad. Particularmente en la falta de un análisis mutacional, la imagen funcional hace posible evaluar la respuesta del tumor muy rápidamente, dentro de unas pocas semanas. Existen datos limitados para guiar al médico sobre cuándo dejar imatinib antes de la cirugía, sin embargo, se puede dejar **2-3 días antes de la cirugía y se puede reanudar rápidamente cuando el paciente se recupera de la cirugía.**

## Enfermedad metastásica

En pacientes inoperables localmente avanzados y pacientes metastásicos, el imatinib es el tratamiento estándar [ 22 - 26 ] [III, A]. Esto se aplica también a los pacientes metastásicos que han sido completamente liberados de todas las lesiones quirúrgicamente, **aunque la cirugía como método fundamental de GIST metastásico, no se recomienda. La dosis estándar de imatinib es de 400 mg al día [I, A]. Sin embargo, los datos han demostrado que los pacientes con mutaciones en KIT exón 9 les va mejor en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) en un nivel de dosis más elevado, es decir, 800 mg al día, que es lo que el tratamiento estándar en este subgrupo [ 27 ] [III, A].**

**El tratamiento debe ser continuado indefinidamente**, ya que la interrupción del tratamiento generalmente es seguido por la progresión del tumor relativamente rápido en casi todos los casos, incluso cuando las lesiones han sido previamente extirpadas quirúrgicamente [ 28 ] [II, B].

Cuando se inicia el tratamiento, el paciente debe ser alertado de la importancia del cumplimiento de la terapia, así como de las interacciones con medicaciones concomitantes y los alimentos, y el manejo adecuado de efectos secundarios. La intensidad de la dosis debe ser mantenida por una gestión adecuada de los efectos secundarios y se debe aplicar una correcta política de reducciones de dosis e interrupciones en el caso de la toxicidad excesiva y persistente.

Debe llevarse a cabo un estrecho seguimiento de la respuesta del tumor en las fases tempranas del tratamiento. Debe mantenerse el seguimiento durante todo el tratamiento, ya que el riesgo de progresión secundaria persiste en el tiempo. Sin embargo, en el caso de la respuesta del tumor, el control puede ser relajado con el tiempo (por ejemplo, 3 a 6 meses), especialmente después de 5 años de respuesta, porque hay datos preliminares que sugieren una reducción en el riesgo de recaída.

Los datos retrospectivos sugieren que los niveles plasmáticos de imatinib subóptimos se asocian con un peor pronóstico [ 29 ]. Serían necesarios nuevos estudios para confirmar esta forma prospectiva. Aparte de su uso potencial para adaptar la dosis de imatinib, la evaluación del nivel plasmático puede ser útil en el caso de: (i) los pacientes que reciben medicación concomitante que les ponen en riesgo de interacciones importantes, (ii) las toxicidades inesperadas observadas; (iii) y dirigir racionalmente al médico para aumentar la dosis de 400 mg, a 800 mg al día.

**La extirpación completa de la enfermedad metastásica residual ha demostrado estar relacionada con un buen pronóstico, siempre que el paciente esté respondiendo al tratamiento con imatinib**, pero queda por demostrar si esto es debido a la cirugía o por la selección de pacientes [30 - 32 ]. En los ensayos aleatorios no resultó factible, por lo que en el momento actual, la opción quirúrgica debe ser individualizada después de compartir la decisión con el paciente en casos de incertidumbre [III, C].

La extirpación quirúrgica de la enfermedad que progresa no ha sido gratificante en las series publicadas, pero la cirugía de progresión limitada, como el "nódulo dentro de una masa", se ha asociado con un intervalo libre de progresión en el mismo intervalo que para la segunda línea de tratamiento con sunitinib. Por lo tanto, esto puede ser una opción paliativa en el paciente individual con una progresión limitada, mientras continúa imatinib [V, C]. Pueden ser seleccionados los procedimientos no quirúrgicos (tratamiento local, tales como procedimientos de ablación, etc).

**El enfoque estándar en el caso de la progresión tumoral en 400 mg es para aumentar la dosis de imatinib a 800 mg al día [ 23 - 26 ] [III, B], con la posible excepción de las mutaciones insensibles (si son tratadas con la dosis más baja). El escalado de la dosis es particularmente útil en caso de un GIST KIT mutado exón 9 (si una dosis más alta no fue seleccionada desde el principio), posiblemente en caso de cambios en la farmacocinética del fármaco en el tiempo, o tal vez en el caso de algunas alteraciones secundarias moleculares [ 27 ]. Debe ser descartada una falsa progresión en las imágenes, debido a los patrones de respuesta (ver más abajo). También el incumplimiento del paciente se debe descartar como posible causa de la progresión del tumor, así como las interacciones farmacológicas con medicamentos concomitantes.**

**En caso de progresión o intolerancia a imatinib (después de los intentos de controlar los efectos secundarios también mediante el asesoramiento de expertos), el tratamiento estándar de segunda línea de tratamiento es sunitinib [ 33 ] [I, B]. El fármaco demostró su eficacia en cuanto a la SLP siguiendo un régimen de "4 semanas en tratamiento y 2 semanas de descanso". Una dosis diaria de (37,5 mg) puede ser eficaz y bien tolerada, aunque ninguna comparación formal se ha llevado a cabo dentro de un ensayo clínico aleatorizado. Esta programación puede por lo tanto ser considerada como una opción sobre una base individualizada [ 34 ] [III, B].**

**Después de fracasar en el sunitinib, un estudio prospectivo controlado con placebo, aleatorizado demostró que regorafenib es capaz de prolongar la PFS [ 35 ]. Cuando esté disponible comercialmente, esta terapia se recomienda para la terapia de tercera línea específica de los pacientes que no responden al imatinib y sunitinib [I, B].**

**Los pacientes con GIST metastásico deben ser considerados para la participación en ensayos clínicos de nuevas terapias o combinaciones.**

Existe evidencia anecdótica de que los pacientes que ya han progresado en imatinib en ocasiones pueden beneficiarse al reexponerse a la misma droga. **Del mismo modo, mantener el tratamiento con un agente anti-tirosina quinasa, incluso en el caso de enfermedad progresiva, puede ralentizar la progresión en comparación con detenerlo** (si no hay otra opción disponible en el momento). Por lo tanto, el tratamiento reexposición o continuación con un agente anti-tirosina quinasa al que ya ha sido expuesto el paciente es una opción en pacientes con progresión [V, B]. Por otro lado, el uso de combinaciones de agentes anti-tirosina quinasa fuera de los estudios clínicos se debe desalentar, debido al potencial para la toxicidad considerable.

## **Respuesta evaluación**

La actividad antitumoral se traduce en la reducción del tumor en la mayoría de los pacientes, pero algunos pacientes pueden mostrar sólo los cambios en la densidad del tumor en el TC, o estos cambios pueden preceder a un encogimiento retardado del tumor. Estos cambios en la apariencia radiológica del tumor deben ser considerados como la respuesta del tumor. En particular, incluso algún aumento en el tamaño del tumor puede ser indicativo de la respuesta del tumor, si se disminuye la densidad del tumor en el TC [ 36 , 37 ]. Incluso la "aparición" de nuevas lesiones puede ser debido a que son más evidentes cuando es cada vez menos denso.



Por lo tanto, tanto el tamaño del tumor y la densidad de tumor en el TC, o cambios consistentes en la ecografía o resonancia magnética con contraste, deben ser considerados como criterios para la respuesta tumoral. Una exploración FDG-PET ha demostrado ser altamente sensible en la evaluación temprana de la respuesta del tumor y puede ser útil en casos de duda, o cuando la predicción temprana de la respuesta es de gran utilidad (por ejemplo, tratamientos citorreductores preoperatorios). Sin embargo, una pequeña proporción de los GIST no tienen la captación de FDG. La ausencia de progresión del tumor después de meses de tratamiento igualmente equivale a una respuesta del tumor. Por otra parte, la progresión tumoral puede no estar acompañada por cambios en el tamaño del tumor. De hecho, un cierto aumento de la densidad del tumor dentro de las lesiones tumorales puede ser indicativo de la progresión del tumor. Un patrón de progresión típica es el "nódulo dentro de la masa", por el cual una porción de una lesión se convierte en hiperdensa.

## Seguimiento

---

No existen datos publicados que indican la rutina óptima de la política de seguimiento de los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad localizada. Las recaídas ocurren más a menudo en el hígado y / o el peritoneo (otros sitios de metástasis, incluyendo lesiones óseas, son poco frecuentes). La tasa de mitosis probablemente afecta a la velocidad a la que tienen lugar las recaídas. La evaluación de riesgos basada en el recuento mitótico, tamaño del tumor y la localización del tumor puede ser útil en la elección de la rutina de las políticas de seguimiento. Pacientes de alto riesgo suelen tener una recaída dentro de 1-2 años desde el final de la terapia adyuvante. Pacientes de bajo riesgo puede tener una recaída posterior, aunque esto es mucho menos probable. Dicho esto, el seguimiento de rutina difiere entre las instituciones.

Los óptimos seguimientos no son conocidos. A modo de ejemplo, en algunas instituciones de alto riesgo, los pacientes se someten a un seguimiento rutinario con tomografía computarizada o una resonancia magnética cada 3-6 meses durante 3 años durante la terapia adyuvante (con estricto seguimiento clínico debido a la necesidad de controlar los efectos secundarios de la terapia adyuvante), salvo contraindicación; a continuación, en el abandono de la terapia adyuvante cada 3 meses durante 2 años, luego cada 6 meses hasta 5 años después de suspender la terapia adyuvante y anualmente durante 5 años.

Para los tumores de bajo riesgo, la utilidad de un seguimiento de rutina no se conoce, si resulta seleccionado, este se lleva a cabo con una tomografía computarizada o una resonancia magnética cada 6-12 meses durante 5 años.

GIST de muy bajo riesgo probablemente no merecen el seguimiento de rutina, aunque hay que tener en cuenta que el riesgo no es nulo.

La exposición a rayos X es un factor a tener en cuenta, con la RM abdominal puede ser una opción alternativa a la tomografía computarizada.

## Nota

---

Estas guías de práctica clínica se han desarrollado siguiendo un proceso de consenso sobre la base de un evento consenso organizado por ESMO en Milán, Italia, en enero de 2012 y perfeccionado después. Se trataba de expertos de la comunidad de los grupos de investigación europeos de sarcoma, redes de excelencia y de la Facultad ESMO. Sus nombres se indican a continuación. El texto refleja un consenso general entre ellos, aunque cada uno de ellos no necesariamente resulta coherente con su / sus propios puntos de vista. El grupo trabajó sobre el texto de las Directrices de la ESMO de años anteriores, cuya autoría también debe ser acreditada.

## Consensus Panel ESMO Directrices 2012

---

- - 
  - *Jean-Yves Blay, Francia (Moderador)*
  - *Carl Blomqvist, Finlandia*
  - *Sylvie Bonvalot, Francia*
  - *Boukovinas Ioannis, Grecia*
  - *Paolo G. Casali, Italia*
  - *Enrique De Alava, España*
  - *Angelo Paolo Dei Tos, Italia*
  - *Uta Dirksen, Alemania*
  - *Florence Duffaud, Francia*
  - *Mikael Eriksson, Suecia*
  - *Alexander Fedenko, Federación de Rusia*
  - *Andrea Ferrari, Italia*
  - *Ferrari Stefano, Italia*
  - *Xavier García del Muro, España*
  - *Hans Gelderblom, Bélgica*
  - *Robert Grimer, Reino Unido*
  - *Alessandro Gronchi, Italia*
  - *Kirsten Sundby Hall, Noruega*
  - *Bajo Hassan, Reino Unido*
  - *Pancras Hogendoorn, Países Bajos*
  - *Peter Hohenberger, Alemania*
  - *Rolf Issels, Alemania*
  - *Heikki Joensuu, Finlandia*
  - *Lorenz Jost, Suiza*
  - *Heribert Jurgens, Alemania*
  - *Leo Kager, Austria*
  - *Axel Le Cesne, Francia*
  - *Serge Leyvraz, Suiza*
  - *Javier Martín, España*
  - *Merimsky Ofer, Israel*
  - *Toshirou Nishida, Japón*
  - *Piero Picci, Italia*
  - *Peter Reichardt, Alemania*
  - *Piotr Rutkowski, Polonia*
  - *Marcus Schlemmer, Alemania*
  - *Stefan Sleijfer, Países Bajos*
  - *Silvia Stacchiotti, Italia*
  - *Antoine Taminiau, Países Bajos*
  - *Eva Wardelmann, Alemania*
-

## Conflicto de intereses

---

Prof. Blay ha informado: Consultoría / honorarios: Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, PharmaMar, la financiación de investigación: PharmaMar. Dr. Boukovinas ha informado: las regalías de Novartis. Dr. Casali ha informado: Consultoría / honorarios: Bayer, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, PharmaMar, y Sanofi-Aventis. Prof. De Alava ha informado: fondos de investigación de PharmaMar. Dr. Tos Dei ha informado: consultoría para Novartis, Pfizer y GlaxoSmithKline; beca de investigación de Novartis. Dr. Eriksson ha informado: honorarios de Novartis, Biovitrum huérfano sueco, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme y Pfizer. Dr. Fedenko ha informado: bureau de oradores para Roche, Jansen, Lilly. Dr. Ferrari ha informado: financiación de la investigación: Amgen, MolMed, PharmaMar, Infinity y asesoría: Takeda y Merck. Dr. Gelderblom ha informado: fondos de investigación de Pfizer, Novartis, PharmaMar, Eisai, GlaxoSmithKline, y el Infinito. Sr. Grimer ha informado: bureau de oradores para Takeda. Dr. Gronchi ha informado: recompensas e indemnizaciones consejo asesor de Novartis Pharma, honorarios y cobertura de viajes de PharmaMar, honorarios de Pfizer. Prof. Hassan ha informado: iniciados por el investigador, los ensayos de fase temprana con Takeda y Astellas, Presidente de la Conferencia de Takeda simposios satélite, consejo científico del sarcoma de Reino Unido, las subvenciones de Investigación del Cáncer del Reino Unido y la UE 7PM. Prof. Hohenberger ha informado: financiación de la investigación: Novartis, GlaxoSmithKline, PharmaMar, las juntas asesoras de Novartis, PharmaMar, GlaxoSmithKline y Pfizer. Prof. Joensuu ha informado: apoyo a la investigación de Novartis. Prof. Jurgens ha informado: becas de investigación institucional: Roche, Pfizer y Takeda. Prof. Kager ha informado: consejo asesor de Takeda. Dr. Le Cesne ha informado: honorarios: Pfizer, PharmaMar, Novartis. Prof. Nishida ha informado: fondos de investigación de Novartis. Dr. Picci ha informado: consejos asesores de Merck y Takeda. Dr. Reichardt ha informado: consejo consultivo: Novartis, Pfizer, PharmaMar, Bayer, Merck Sharp & Dohme; Honorarios: Novartis, Pfizer, PharmaMar, Merck Sharp & Dohme, Amgen. Dr. Rutkowski ha informado: honorarios y oficina de oradores y consejo asesor de Novartis; honorarios de Pfizer. Dr. Schlemmer ha informado: financiación de la investigación y honorarios de Novartis. Dr. Sleijfer ha informado: Financiación de la investigación: Novartis, GlaxoSmithKline, Bayer, Pfizer. Dr. Stacchiotti ha informado: apoyo a la investigación y el viaje de Amgen Dompé; función de asesoramiento, apoyo a la investigación y honorarios de Novartis, el apoyo a la investigación y honorarios de Pfizer, y apoyo a la investigación de Bayer, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline, Infinity, Lilly, Molmed PharmaMar, Sanofi-Aventis y Schering Plough. Prof. Wardelmann ha informado: honorarios y donaciones de Novartis. Otros autores han informado de posibles conflictos de interés.

## Reconocimientos

---

*Agradecemos profundamente a Barbara Dore, Lecoïnte Estelle y Roger Wilson (SPAEN), que eran observadores representantes de los pacientes.*

## Notas al pie

---

- 
- † *Aprobado por las Directrices de la ESMO Grupo de Trabajo: Diciembre 2006, última actualización de junio de 2012. Esta publicación sustituye a la versión publicada anteriormente- Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): V98-V102.*
- © *El autor, 2012. Publicado por la Oxford University Press en nombre de la Sociedad Europea de Oncología Médica. Todos los derechos reservados. Para los permisos, por favor correo electrónico: @journals.permissions.oup.com*

## Referencias

---

1. ↵
  1. Gatta G ,
  2. van der Zwan JM ,
  3. Casali PG ,
  4. et al

. cánceres raros no son tan raros: la carga de cáncer poco frecuente en Europa . Eur J Cancer 2011 ; 47 ( 17 ) : 2493 -2511 . doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.008 .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
2. ↵
  1. Pappo COMO ,
  2. Janeway KA

. pediátricos tumores del estroma gastrointestinal . Hematol Oncol Clin North Am 2009 ; 23 ( 1 ) : 15 - 34 . doi: 10.1016/j.hoc.2008.11.005 .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
3. ↵
  1. Zhang L ,
  2. Smyrk TC ,
  3. Young WF Jr . ,
  4. et al

. Los tumores gástricos del estroma en la tríada de Carney son diferentes vista clínico, como en su conducta desde gástricos esporádicos tumores del estroma gastrointestinal: hallazgos en 104 casos. Am J Surg Pathol 2010 ; 34 ( 1 ) : 53 - 64 . doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c20f4f .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
4. ↵
  1. Miettinen M ,
  2. Fetsch JF ,
  3. Sobin LH ,
  4. et al

. Los tumores del estroma gastrointestinal en pacientes con neurofibromatosis 1: un estudio clínico-genético y molecular de 45 casos . Am J Surg Pathol 2006 ; 30 ( 1 ) : 90 - 96 . doi: 10.1097/01.pas.0000176433.81079.bd .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
5. ↵
  1. Pasini B ,
  2. McWhinney SR ,
  3. Bei T ,
  4. et al

. Genética clínica y molecular de los pacientes con el síndrome de Carney-Stratakis y mutaciones de línea germinal de los genes que codifican para subunidades de la succinato deshidrogenasa SDHB, SDHC, y SDHD . Eur J Hum Genet 2008 ; 16 ( 1 ) : 79 - 88 . doi: 10.1038 / sj.ejhg.5201904 .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
6. ↵
  1. Gaal J ,
  2. Stratakis CA ,
  3. Carney JA ,
  4. et al

. SDHB inmunohistoquímica: una herramienta útil en el diagnóstico de Carney-Stratakis tríada de Carney y tumores del estroma gastrointestinal . Mod Pathol 2011 ; 24 ( 1 ) : 147 - 151 . doi: 10.1038/modpathol.2010.185 .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
7. ↵
  1. Fletcher CDM ,
  2. Berman JJ ,
  3. Corless C ,
  4. et al

. Diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal: un enfoque de consenso . Pathol Humanos 2002 ; 33 : 459 - 465 . doi: 10.1053/hupa.2002.123545 .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
8. ↵
  1. Rubin BP ,
  2. Blanke CD ,
  3. Demetri GD ,
  4. et al

- . Protocolo para el estudio de muestras procedentes de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal . Arch Pathol Lab Med 2010 ; 134 : 165 - 170 .  
[MedlineWeb of Science](#)
9. ↵
1. Miettinen M ,  
 2. Lasota J  
 . tumores del estroma gastrointestinal: revisión de la morfología, patología molecular, pronóstico y diagnóstico diferencial . Arch Pathol Lab Med 2006 ; 130 : 1466 - 1478 .  
[MedlineWeb of Science](#)
10. ↵
1. Miettinen M ,  
 2. Lasota J  
 . tumores del estroma gastrointestinal: patología y el pronóstico en diferentes sitios . Semin Diagn Pathol 2006 ; 23 ( 2 ): 70 - 83 .Examen doi: [10.1053/j.semdp.2006.09.001](#) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
11. ↵
1. Oro JS ,  
 2. Gönen M ,  
 3. Gutierrez A ,  
 4. et al  
 . Desarrollo y validación de un nomograma de pronóstico para la supervivencia libre de recidiva después de la resección quirúrgica completa de los tumores primarios localizados estroma gastrointestinal: un análisis retrospectivo . Lancet Oncol 2009 ; 10 : 1045 - 1052 . doi: [10.1016/S1470-2045 \(09\) 70242 - 6](#) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
12. ↵
1. Joensuu H ,  
 2. Vehtari A ,  
 3. Riihimäki J ,  
 4. et al  
 . Riesgo de recurrencia de tumor del estroma gastrointestinal después de la cirugía: un análisis agrupado de cohortes de base poblacional . Lancet Oncol 2012 ; 13 ( 3 ): 265 - 74 . doi: [10.1016/S1470-2045 \(11\) 70299-6](#) .  
[CrossRefMedline](#)
13. ↵
1. Novitsky YW ,  
 2. Kercher KW ,  
 3. Canta RF ,  
 4. et al  
 . Resultados a largo plazo de la resección laparoscópica de los tumores del estroma gastrointestinal gástrico . Ann Surg 2006 ; 243 : 738 - 745 . doi: [10.1097/01.sla.0000219739.11758.27](#) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
14. ↵
1. Joensuu H ,  
 2. Eriksson M ,  
 3. Sundby Salón K ,  
 4. et al  
 . Uno contra tres años de imatinib adyuvante para operable tumor del estroma gastrointestinal: un ensayo aleatorizado . JAMA 2012 ; 307 ( 12 ): 1265 - 1272 . doi: [10.1001/jama.2012.347](#) .  
[CrossRefMedline](#)
15. ↵
1. Dematteo RP ,  
 2. Ballman KV ,  
 3. Antonescu CR ,  
 4. et al  
 . mesilato de imatinib adyuvante después de la resección de localizada, principal tumor del estroma gastrointestinal: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo . Lancet 2009 ; 373 :1097 - 1104 . doi: [10.1016/S0140-6736 \(09\) 60500-6](#) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
16. ↵
1. Gronchi A ,  
 2. Judson I ,  
 3. Nishida T ,  
 4. et al  
 . Tratamiento adyuvante con imatinib de GIST: tierra firme o aún arenas movedizas? Un comentario en nombre de la EORTC tejido blando y óseo Sarcoma de grupo, el Grupo de Sarcoma italiano, el Grupo de Estudios Clínicos del sarcoma NCRI (Reino Unido), el Grupo de Estudio japonés en GIST, el Grupo Francés de

Sarcoma y el Grupo de Sarcoma españoles (GEIS). Eur. J Cancer 2009 ; 45 : 1103 - 1106 . doi: [10.1016/j.ejca.2009.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.02.009) .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

17. ↵

1. Debiec Rychter- M ,
2. Sciot R ,
3. Le Cesne A ,
4. et al

. mutaciones en KIT y la selección de la dosis de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal . Eur J Cancer 2006 ; 42 : 1093 - 1103 . doi: [10.1016/j.ejca.2006.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.030) .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

18. ↵

1. Heinrich MC ,
2. Owzar K ,
3. Corless CL ,
4. et al

. Correlación genotipo de quinasa y el resultado clínico en el North American Intergroup Trial Fase III del mesilato de imatinib para el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal avanzado: CALGB 150105 Estudio de Cáncer y Leucemia Grupo B y el Southwest Oncology Group . J Clin Oncol 2008 ; 26 ( 33 ) : 5360 - 5367 . doi: [10.1200/JCO.2008.17.4284](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284) .

[Abstract](#) / [FREE Texto completo](#)

19. ↵

1. Heinrich MC ,
2. Corless CL ,
3. Demetri GD ,
4. et al

. quinasa mutaciones y la respuesta de imatinib en pacientes con metástasis de tumores del estroma gastrointestinal . J Clin Oncol 2003 ; 21 ( 23 ) : 4342 - 4349 . doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190) .

[Abstract](#) / [FREE Texto completo](#)

20. ↵

1. Eisenberg BL ,
2. Harris J ,
3. Blanke CD ,
4. et al

. Fase II de prueba de mesilato de imatinib neoadyuvante / adyuvante (IM) para primario avanzado y metastásico / recurrente operable tumor del estroma gastrointestinal (GIST): primeros resultados de RTOG 0132/ACRIN 6665 . J Surg Oncol 2009 ; 99 : 42 - 47 . doi: [10.1002/jso.21160](https://doi.org/10.1002/jso.21160) .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

21. ↵

1. Fiore M ,
2. Palassini E ,
3. Fumagalli E ,
4. et al

. mesilato de imatinib preoperatoria para no resecables o localmente avanzado los tumores primarios del estroma gastrointestinal (GIST) . Eur J Surg Oncol 2009 ; 35 : 739 - 745 . doi: [10.1016/j.ejso.2008.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2008.11.005) .

[Medline](#)

22. ↵

1. Demetri GD ,
2. von Mehren M ,
3. Blanke CD ,
4. et al

. Eficacia y seguridad de mesilato de imatinib en los tumores avanzados del estroma gastrointestinal . N Engl J Med 2002 ; 347 : 472 - 480 . doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461) .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

23. ↵

1. Blanke CD ,
2. Demetri GD ,
3. von Mehren M ,
4. et al

. Resultados a largo plazo de un ensayo aleatorizado de fase II de la norma-versus dosis más altas de mesilato de imatinib en pacientes con irresecable o metastásico, los tumores gastrointestinales estromales expresan KIT . J Clin Oncol 2008 ; 26 : 620 - 625 . doi: [10.1200/JCO.2007.13.4403](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4403) .

[Abstract](#) / [FREE Texto completo](#)

24.

1. Blanke CD ,

2. Rankin C ,  
3. Demetri GD ,  
4. et al  
. Fase III aleatorizado, ensayo intergrupar evaluar el mesilato de imatinib en dos niveles de dosis en pacientes con irresecable o metastásico, los tumores gastrointestinales estromales expresan el receptor quinasa tirosina kit: S0033 . J Clin Oncol 2008 ; 26 : 626 - 632 . doi: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452) .  
[Abstract / FREE Texto completo](#)
25. 1. Verweij J ,  
2. Casali PG ,  
3. Zalcberg J ,  
4. et al  
. supervivencia libre de progresión en los tumores estromales gastrointestinales con dosis altas de imatinib: ensayo aleatorizado . Lancet 2004 ; 364 : 1127 - 1134 . doi: [10.1016/S0140-6736\(04\)17098-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17098-0) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
26. ↵
1. Zalcberg JR ,  
2. Verweij J ,  
3. Casali PG ,  
4. et al  
. Resultado de los pacientes con avanzados tumores gastrointestinales estromales cruzar a una dosis diaria de imatinib 800 mg después de la progresión de 400 mg . Eur J Cancer 2005 ; 41 :1751 - 1757 . doi: [10.1016/j.ejca.2005.04.034](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.04.034) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
27. ↵  
Tumor del estroma gastrointestinal Meta-Analysis Group (MetaGIST) .Comparación de dos dosis de imatinib para el tratamiento de tumores no resecables o metastásicos del estroma gastrointestinal: un meta-análisis de 1.640 pacientes . J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1247 - 1253 . doi: [10.1200/JCO.2009.24.2099](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.2099) .  
[Abstract / FREE Texto completo](#)
28. ↵
1. Le Cesne A ,  
2. Ray-Coquard I ,  
3. Bui BN ,  
4. et al  
. Suspensión de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal después de 3 años de tratamiento: un estudio abierto de fase 3 aleatorizado multicéntrico juicio . Lancet Oncol 2010 ; 11( 10 ): 942 - 949 . doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70222-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70222-9) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
29. ↵
1. Demetri GD ,  
2. Wang Y ,  
3. Wehrle E ,  
4. et al  
. Imatinib niveles en plasma se correlacionan con un beneficio clínico en pacientes con irresecable / metastásico tumores del estroma gastrointestinal . J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3141 - 3147 . doi: [10.1200/JCO.2008.20.4818](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4818) .  
[Abstract / FREE Texto completo](#)
30. ↵
1. Raut CP ,  
2. Posner M ,  
3. Desai J ,  
4. et al  
. Tratamiento quirúrgico de tumores avanzados del estroma gastrointestinal después del tratamiento con terapia dirigida sistémico con inhibidores de la quinasa . J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2325 - 2331 . doi: [10.1200/JCO.2005.05.3439](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.3439) .  
[Abstract / FREE Texto completo](#)
31. 1. Gronchi A ,  
2. Fiore M ,  
3. Miselli F ,  
4. et al  
. Cirugía de la enfermedad residual después de la terapia dirigida molecular con mesilato de imatinib en GIST avanzado / metastásico . Ann Surg 2007 ; 245 : 341 - 346 . doi: [10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b](https://doi.org/10.1097/01.sla.0000242710.36384.1b) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
32. ↵

1. Mussi C ,
  2. Ronellenfisch U ,
  3. Jakob J ,
  4. et al
- . post-cirugía imatinib en GIST avanzado / metastásico: ¿vale la pena en todos los pacientes? Ann Oncol 2010 ; 21 : 403 -408 . doi: [10.1093/annonc/mdp310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp310) .  
[Abstract](#) / [FREE Texto completo](#)
33. ↵
1. Demetri GD ,
  2. van Oosterom AT ,
  3. Garrett CR ,
  4. et al
- . Eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado tras el fracaso de imatinib: un ensayo controlado aleatorio . Lancet 2006 ; 368 : 1329 -1338 . doi: [10.1016/S0140-6736 \(06\) 69446-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69446-4) .  
[MedlineWeb of Science](#)
34. ↵
1. George S ,
  2. Blay JY ,
  3. Casali PG ,
  4. et al
- . Evaluación clínica de la dosificación diaria continua de malato de sunitinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado después de fallo de imatinib . Eur J Cancer 2009 ; 45 ( 11 ): 1959 - 1968 . doi: [10.1016/j.ejca.2009.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.02.011) .  
[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
35. ↵
1. Demetri G ,
  2. Reichardt P ,
  3. Kang Y ,
  4. et al
- . aleatorizado fase III de ensayo de regorafenib en pacientes (pts) con metástasis y / o inoperable tumor del estroma gastrointestinal (GIST) progresan a pesar del tratamiento previo con imatinib por lo menos (IM) y sunitinib (SU): Ensayo GRID . J Clin Oncol 2012 ; 30 ( Suppl. ). Abstr.LBA10008 .  
[Busque en Google Scholar](#)
36. ↵
1. Benjamin RS ,
  2. Choi H ,
  3. Macapinlac HA ,
  4. et al
- . Debemos desistir mediante RECIST, al menos en GIST . J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1760 - 1764 . doi: [10.1200/JCO.2006.07.3411](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3411) .  
[Abstract](#) / [FREE Texto completo](#)
37. ↵
1. Choi H ,
  2. Charnsangavej C ,
  3. Faria SC ,
  4. et al
- . Correlación de la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal metastásico tratados en una sola institución con mesilato de imatinib: propuesta de nuevos criterios de respuesta de tomografía computarizada . J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1753 - 1759 . doi: [10.1200/JCO.2006.07.3049](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3049) .

[http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii49.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii49.full)