



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de GIST(2016), elaborada por GEIS/SEOM

El Grupo Español de Investigación en Sarcomas(GEIS) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) acaban de publicar en la revista digital ***Oncología Clínica y Traslacional*** de diciembre de el año **2016**, Volumen 18, ***Número 12***, pp 1221-1228, una actualización de la Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de GIST.

La Guía se ha publicado en inglés y desde colectivogist hemos traducido un amplio resumen al castellano, también publicamos el texto original en inglés.

Autores

A. Poveda¹ • V. Martinez² • C. Serrano³ • I. Sevilla⁴ • M. J. Lecumberri⁵ • R. D. de Beveridge⁶ • A. Estival⁷ • D. Vicente⁸ • J. Rubio⁹ • J. Martin-Broto¹⁰

1 Department of Medical Oncology, Instituto Valenciano de Oncología, IVO, Valencia, Spain

2 Department of Medical Oncology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

3 Department of Medical Oncology, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

4 Investigación Clínica y Traslacional en Cáncer, Instituto de Investigaciones Biomédicas de Málaga (IBIMA), Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria de Málaga, Málaga, Spain

5 Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, Spain

6 Musculoskeletal and Gastric Tumor Unit, Department of Medical Oncology, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain

7 Department of Medical Oncology, Instituto Catalán de Oncología, ICO-Badalona, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

8 Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Badalona, Spain

9 Department of Medical Oncology, Instituto Catalán de Oncología, ICO-Girona, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

10 Department of Medical Oncology and Instituto de Biomedicina, IBIS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Av. Manuel Siurot, s/n, 41013 Sevilla, Spain

Abstracto

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto digestivo, y esta enfermedad ha servido como modelo paradigmático para el desarrollo racional con éxito de las terapias dirigidas. La introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa con actividad contra KIT / PDGFRA en ambos estadios localizados y avanzados ha mejorado notablemente la supervivencia de una enfermedad antes considerada resistente a todos los tratamientos sistémicos. Las directrices de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) proporcionan un consenso multidisciplinar y actualizado para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con GIST. Animamos a que el manejo de estos pacientes se realice dentro de equipos multidisciplinarios en los centros de referencia.

Prólogo

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es el tumor mesenquimal no sólo es el tumor más frecuente del tracto digestivo, sino también es el sarcoma más frecuente, con una incidencia media de 12-14 casos por millón de habitantes cada año. Con la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) como imatinib, esta entidad se redefinió con el apoyo histológico, inmunotinción de kit, y el perfil mutacional específico. Desde entonces, la investigación clínica y básica ha aumentado el conocimiento en torno a los GIST que permite el registro de tres líneas diferentes de terapias dirigidas en la enfermedad avanzada y que demuestra el papel de imatinib adyuvante en GIST localizado de alto riesgo.

La conexión de red es necesaria para ofrecer la mejor información sobre el pronóstico y la opción terapéutica para los pacientes con GIST. El genotipo y el enfoque multidisciplinario deben ser obligatorios en el contexto de los GIST. La presente actualización de las directrices GIST SEOM señala los procedimientos diagnósticos y terapéuticos estándar. Nosotros invitamos a considerar un buen cumplimiento de estas directrices, que son una versión actualizada de la anterior [1], así como para difundir esta información en su área de influencia.

Metodología

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y el Grupo Español de Investigación en Sarcoma (GEIS) convocaron conjuntamente un panel de expertos. Este panel estuvo a cargo de la revisión sistemática de la literatura, y cada miembro es responsable de dar retroalimentación a todo el documento. La tarea de escribir el manuscrito y dar las siguientes recomendaciones a distintos niveles evidencias y de grados se distribuyeron según las recomendaciones de ASCO (**Tabla 1**). Por lo tanto, el consenso de expertos se basa en la evidencia clínica y la literatura disponible en el momento en que se escriben.

Tabla 1

Niveles de evidencia y grados de recomendación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO):

Niveles de evidencia

- I.** La evidencia del meta-análisis centrado en ensayos bien diseñados y controlados. Los ensayos aleatorizados con baja incidencia de falsos negativos o positivos
- II.** La evidencia de al menos un bien diseñado estudio experimental. Los ensayos aleatorios con alta incidencia de falsos negativos o positivos
- III.** La evidencia de bien diseñado, pero ningún ensayo aleatorio: fase / II de ensayos, cohortes y estudios de casos y controles I
- IV.** Las pruebas de ensayos no experimentales como los estudios observacionales
- V.** La evidencia de casos y ejemplos clínicos

grados de recomendación

- A.** Hay una evidencia de tipo I o hallazgos consistentes en múltiples estudios con evidencia II, III, o IV
- B.** Hay un tipo II, III, o IV con los hallazgos principalmente consistentes
- C.** Hay un tipo II, III, o IV con resultados inconsistentes en su mayoría
- D.** Existe escasa o ninguna evidencia empírica sistemática

La evaluación diagnóstica

Radiología

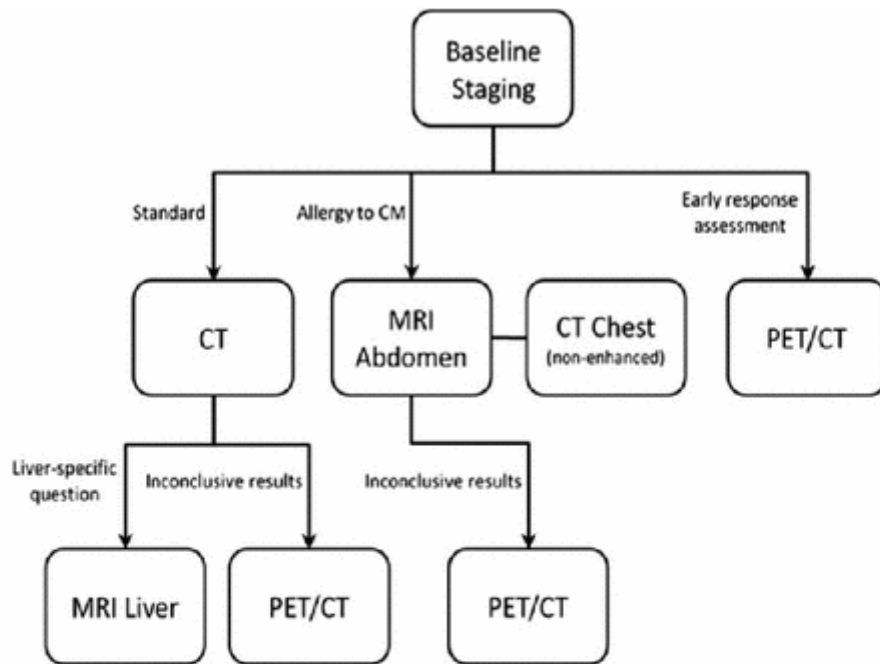
El TAC es la técnica más común de imagen para el diagnóstico, la evaluación inicial de la extensión del tumor, y el post-tratamiento de seguimiento de los GIST [2]. El TAC con contraste con las adquisiciones de imagen de las fases arterial y portal está indicado para evaluar la extensión del tumor. El estudio del parénquima hepático durante la fase arterial es importante, porque cualquier pequeña metástasis hepáticas existente pueden detectarse, puede que no sean visibles durante la fase de portal [3]. Para los propósitos de seguimiento, sin contraste, el TAC en fase portal debería ser suficiente. Recomendación: Choi [4], en lugar de RECIST, es el criterio recomendado para la evaluación radiológica (Tabla [A, B III] 2). La cuantificación de la densidad media del tumor se mide a través de retorno de la inversión, incluyendo las áreas tumorales máximas en las imágenes adquiridas en la fase portal y se expresa en unidades Hounsfield (UH).

Tabla 2

criterios de evaluación radiológica RECIST y Choi

Respuesta	RECIST	CHOI
La respuesta completa (CR)	Todas las lesiones deben desaparecer	Todas las lesiones deben desaparecer No hay nuevas lesiones
La respuesta parcial (PR)	La reducción del tamaño del 30% de la suma de las lesiones objetivo	La reducción del tamaño > 10% o disminución de la densidad $\geq 15\%$ HU
enfermedad estable (SD)	Entre PR y PD	No cumple con los criterios de CR, PR o PD Sin síntoma deterioro debido a la progresión del tumor
La enfermedad progresiva (PD)	Las lesiones diana aumentan > 20%	La suma de diámetros más larga aumenta > 10% sin la disminución de la densidad Nuevos nódulos intratumorales Aumento del tamaño de los nódulos anteriores o intratumorales

La resonancia magnética (MRI) es útil para el estudio local de tumores localizados en el área de la pelvis, en los casos de potencial resección de metástasis hepáticas debido a la mayor sensibilidad en la detección de lesiones hepáticas pequeñas y, por otra parte, es un método alternativo para el TAC si existen contraindicaciones para realizar el TAC (**Fig. 1**). **El PET** se reserva para los casos no concluyentes por otras técnicas, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética o para evaluar la temprana respuesta al imatinib. **FDG-PET** también se puede utilizar para identificar la resistencia temprana al tratamiento en los pacientes, de modo que puedan comenzar un tratamiento alternativo.



Recommendation	Levels of Evidence and Grades of Recommendation
Choi instead of RECIST, is the recommended criteria for radiological assessment	III,B
Genotype should be mandatory before starting imatinib treatment in GIST.	III,B
Laparoscopic surgery is only accepted when is performed by expert surgeons, R0 is achievable and it is foreseen that tumor capsule is unbroken during the extraction.	IV,D
It should be used the most validated risk classification criteria: the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) criteria or the modified consensus criteria.	III,B
The recommendation is 3 year-period of adjuvant Imatinib 400 mg/day in high risk localized GIST patients.	I,A
Genotype should be mandatory before adjuvant imatinib administration.	III,B
The recommendation is to advise neoadjuvant imatinib for preserving organs or facilitating surgery in the context of risk of tumor rupture	IV,B
The recommendation for upfront systemic therapy in unresectable or metastatic GIST is imatinib 400 mg with the exception of exon 9-mutated GISTs for which 800 mg achieves significantly higher PFS.	I,A
The surgical approach in metastatic setting is an option in selected patients with good response to initial imatinib.	III,C
The recommendation after imatinib failure is to increase the dose up to 800 mg or to introduce Sunitinib.	III,B and II,B
Regorafenib should be the recommendation after imatinib and sunitinib failure.	II,B
After stopping adjuvant imatinib a closest follow-up is necessary for the next year.	IV,D

Higo. 1

Algoritmo de técnicas de imagen en GIST

Histología

No hay un consenso general sobre la necesidad de un diagnóstico histológico preoperatorio en el contexto de los tumores resecables, intramurales y clínicos del tracto gastrointestinal. Sin embargo, cuando se considera imatinib neoadyuvante para una maniobra downstaging, un núcleo-biopsia percutánea guiada por TAC (con material suficiente para un recuento mitótico adecuado y el análisis molecular) debe ser realizada. En este contexto, es necesario tanto, una clasificación por grupos de riesgo y una caracterización del genotipo para tomar decisiones terapéuticas correctas.

Las características macroscópicas de los GIST rara vez es invasiva, pero a veces, se observa ulceración de la membrana mucosa [5]. GIST se presenta por lo general como solitario, familiar en la tríada de Carney, o en GIST relacionados con la NF1, múltiples tumores puede ser vistos. El informe de patología debe incluir siempre la medición del tumor en tres dimensiones, la existencia de la cuantificación de la necrosis y la distancia entre la lesión y el margen de la resección, la resección incompleta está asociada con mal pronóstico. Asimismo, la información acerca de la integridad del tumor es relevante, ya que la interrupción de la pseudocápsula es perjudicial [6].

Las características microscópicas: tres tipos histológicos pueden distinguirse según el aspecto celular: células fusiformes (77%), células *epitelioides* (8%), y la *mixtas* (15%). Es importante destacar que, el conteo de la mitosis se ha llevado a cabo en las áreas más activas. Aunque expresado tradicionalmente como número de mitosis por 50 campos de alta potencia (HPF), es recomendable contar mitosis en áreas de 5 mm², equivalente a 25 HPF con una lente de 20X, o 21 HPF con una lente de 22X [7] (este corresponde a 50 HPF en la clasificación de riesgo Miettinen).

La inmunohistoquímica: más del 95% de los GIST tienen expresión de CD117 (c-kit) con el patrón de tinción citoplasmática difusa, rara vez en el aparato de Golgi o membrana. Por otra parte, el 70-90% también expresan CD34, actina el 20-30%, S-100 el 8-10%, y desmina el 2-4%. DOG1 opcionalmente se puede incluir en el panel inicial y es muy recomendable en GIST-con tumores c-Kit negativos [8]. SDHB y SDHA son útiles para la

identificación de pacientes con *KIT* / *PDGFRA* tipo salvaje con la deficiencia de SDH. La Inmunotinción negativa SDHA identifica aquellos pacientes portadores de la mutación en el gen *SDHA*.

Biología Molecular

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) albergan característicamente en el 85% de los casos la activación de mutaciones en los genes *KIT* o *PDGFRA* que codifican un receptor tirosina quinasa. Estas mutaciones son mutuamente exclusiva. La mutación más frecuente (70-75%) se encuentra en el dominio de la membrana yuxtaósea, exón 11, seguido por la mutación en el exón 9 (dominio extracelular) [9]. Con menor frecuencia, las mutaciones primarias en el trifosfato de adenosina (ATP) -bolsillo vinculante (exón 13) o se encuentran en el bucle de activación (exón 17) [10].

Las mutaciones *PDGFRA*-activación ocurren en el 5-7% de los GIST y que también codifican un receptor de tirosina quinasa (derivado de plaquetas de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento alfa) [11]. Las mutaciones primarias *PDGFRA* se podrían encontrar en el bucle de activación (6% de los casos), codificada por el exón 18 (siendo el D842V, la mutación más frecuente), en el dominio yuxtaposición de membrana (0,7%) codificada por el exón 12, y la primera tirosina quinasa dominio (exón 14).

Por último, existe un subgrupo de 12-15% de los GIST adultos (90% de los GIST pediátricos) que carecen de mutaciones en *KIT* y *PDGFRA* y son, por lo tanto, llamado GIST "tipo salvaje" [10]. En este subgrupo, se pueden encontrar los pacientes con mutaciones *BRAF* o succinato deshidrogenasa (SDH) deficientes.

Casi la mitad de los pacientes con deficiencia de la jerarquía digital sincrónica SDH tiene mutaciones del gen de la subunidad, más comúnmente A (30%), y B, C, o D (en conjunto 20%). En el otro 50%, silenciamiento epigenético (debido a la metilación) del complejo SDH parece ser la posible patogénesis. ***Hay dos síndromes relacionados con GIST SDH deficientes: la tríada de Carney*** (caracterizados por GIST multifocal gástrico, paraganglioma extra-adrenal y funcional, y condroma pulmonar) y el ***síndrome de Carney-Stratakis*** (GIST y paraganglioma), este último con mutaciones de línea germinal. Los GIST asociados a ***neurofibromatosis-1*** son también *KIT* y *PDGFRA* tipo salvaje, pero no SDH deficiente.

El mecanismo más común que involucra la resistencia TKIs implica la expansión de clones tumorales que albergan una variedad de mutaciones secundarias en KIT o PDGFRA que son resistentes a imatinib.

implicaciones clínicas de estado mutacional

Recomendación: El genotipo debe ser obligatorio antes de comenzar el tratamiento con imatinib en GIST **[III, B]**. El valor pronóstico de la enfermedad localizada que podría tener implicaciones terapéuticas adyuvantes **[12]** o el valor predictivo que es especialmente relevante en el escenario neoadyuvante o metastásico **[13]**. Los casos que albergan el exón 11 son los más sensibles al imatinib. Los pacientes con mutaciones exon 9 tienen significativamente mejor Supervivencia Libre de Progresión si fueron tratados con 800 mg de imatinib en lugar de 400 mg. Además, la mutación D842V en el exón 18 de PDGFRA exhibe resistencia a todo el TKI registrada en GIST.

Manejo de la enfermedad localizada

Cirugía

El tratamiento estándar de oro para el GIST localizado es la eliminación completa, una cirugía de tipo R0 sin rotura del tumor. Para lograr este objetivo, el tumor debe ser radiológicamente resecable y la morbilidad quirúrgica debería ser aceptable. En casos especiales con tumores grandes o lugares complicados (por ejemplo, el recto, unión gastroesofágica), la mejor opción de tratamiento debe ser discutido en un contexto multidisciplinario, debido a que la escisión de tejido no afectado no es deseable y lo que se recomienda es evitar la resección de múltiples vísceras o causando daños funcionales, siendo el tratamiento neoadyuvante una buena herramienta en estas condiciones. De forma rutinaria, no se recomienda la linfadenectomía **[14]**.

En cuanto al margen de la resección, si la cirugía era R1, una nueva escisión se podría ofrecer, siempre compartiendo la decisión con el paciente y la prevención de pérdida de funcionalidad. En los tumores de bajo riesgo, no hay evidencia clara de que los márgenes R1 implican un pronóstico peor y la espera podría ser un enfoque adecuado **[15]**. **Recomendación:** La cirugía laparoscópica se acepta solamente cuando se lleva a cabo por cirujanos expertos, R0 es alcanzable, y se prevé que la cápsula del tumor no se ha roto durante la extracción **[IV, D]**.

Factores pronósticos en GIST resecado localizado

La evaluación del riesgo de recaída para GIST primario resecado quirúrgicamente es fundamental no sólo para proporcionar información pronóstica, sino también para estimar el beneficio potencial de imatinib adyuvante. Factores pronósticos en GIST incluyen recuento mitótico (expresado como el número de mitosis en una superficie total de 5 mm², el tamaño del tumor y la localización del tumor (localización extra-gástrica conlleva un peor resultado). La ruptura espontánea o intraoperatoria de la cápsula también debe ser registrada y considerada como . un factor pronóstico muy pobre. Varios sistemas de estratificación de riesgo se han propuesto e incluir algunos o todos los factores pronósticos antes mencionados. **Recomendación:** se debe utilizar los criterios de clasificación de riesgo más validados: el Instituto de las Fuerzas Armadas de Patología (EE.UU.) (AFIP).

Los criterios AFIP (**Tabla 3**) [7] o los criterios de consenso modificados [III, B].

Los criterios de riesgo AFIP resultaron ser los más aptos para los pacientes con GIST en una serie GEIS.

Tabla 3

Clasificación por grupos de riesgo según el criterio de la AFIP

Tamaño (cm)	recuento mitótico (50 HPF)	Ubicación
Muy bajo riesgo		
2-5	≤5	Gástrico
Riesgo bajo		
> 5 y ≤10	≤5	Gástrico
2-5	≤5	Intestinal
riesgo intermedio		
> 10	≤5	Gástrico
> 5 y ≤10	≤5	Intestinal
2-5	> 5	Gástrico
Alto riesgo		
2-5	> 5	Intestinal
> 10	≤5	Intestinal
> 5 y ≤10	> 5	Gástrico
> 10	> 5	Gástrico
> 5 y ≤10	> 5	Intestinal
> 10	> 5	Intestinal

La rotura del tumor tiene la consideración de micrometástasis peritoneales

El tratamiento adyuvante

Varios ensayos clínicos aleatorizados en fase III han aclarado el valor de imatinib en el tratamiento adyuvante. Los datos del estudio ACOSOG Z9001 establecieron que de 1 año de imatinib fue superior al placebo en términos de supervivencia libre de recaída (RFS) para GIST resecado mayor de 3 cm. Este beneficio se fortaleció con los resultados de los siguientes estudios: EORTC 62024/10-GEIS de 0 vs 2 años de imatinib (incluyendo pacientes de riesgo intermedio y alto) y el estudio / AIO SSGX-VIII de 1 frente a 3 años de imatinib (incluyendo sólo los pacientes de alto riesgo) [16, 17]. Por otra parte, el último estudio obtuvo un aumento de la supervivencia global (SG) con 3 años de imatinib en comparación con 1 año en pacientes de alto riesgo (de conformidad con las modificaciones NIH). **En una actualización de 2016 con una mediana de seguimiento de 90 meses, el beneficio se mantuvo, con 5**

años RFS del 71% durante 3 años, frente a 52% por 1 año y 5 años OS de 92 vs 85%, respectivamente (HR 0,60; 95% CI 0,37 a 0,97; p = 0,036) [18]. Por lo tanto, la recomendación es período de 3 años de imatinib adyuvante 400 mg / día en pacientes con GIST localizado de alto riesgo [I, A].

*El tratamiento adyuvante para pacientes de bajo riesgo no está indicado, y en la actualidad, no hay datos suficientes para recomendar el tratamiento adyuvante en pacientes de riesgo intermedio. **Recomendación:** El genotipo debe ser obligatorio antes de la administración de imatinib adyuvante [III, B], ya que las mutaciones que implican 557/558 del exón 11 en el gen KIT determinan un riesgo de supervivencia libre de recaída similar a la de alto riesgo en pacientes con gist gástrico y de riesgo intermedio [12]. Además, no tiene sentido administrar imatinib adyuvante en el contexto de la mutación D842V.*

El tratamiento neoadyuvante

Las ventajas de la utilización neoadyuvante incluyen la citorreducción para facilitar una resección R0, el potencial para la preservación de órganos y un enfoque quirúrgico menos invasivo y, finalmente, una disminución en la hipervascularidad del tumor, que puede conducir a una disminución en el riesgo de hemorragia intraoperatoria o rotura del tumor. ***Las ubicaciones típicas de este enfoque incluyen el recto, esófago, unión gastroesofágica, curvatura menor del estómago, y en los tumores con un alto riesgo de ruptura. La respuesta tumoral máxima se observa generalmente después de 4-12 meses de tratamiento.*** El genotipo es obligatorio como se explicó antes. Imatinib se puede detener el día antes de la cirugía y se reinicia tan pronto como la ruta enteral se ha restablecido. El tratamiento adyuvante con imatinib se debe dar después de la cirugía por un período de 3 años en total, incluyendo tanto los tratamientos pre y post-operatorio. Por lo tanto, ***la recomendación es asesorar imatinib neoadyuvante para la conservación de órganos o facilitar la cirugía en el contexto de riesgo de ruptura del tumor [IV, B].***

La gestión de la enfermedad avanzada

El tratamiento de la enfermedad no resecable o metastásica

El mesilato de imatinib (STI571, Gleevec®) es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa (TKI) del ABL, BCR-ABL, KIT, y PDGFR. La dosis estándar de imatinib es de 400 mg / día, y se estableció en base a dos ensayos aleatorizados de fase III, en pacientes con carcinoma metastásico positivo c-kit o GIST no resecable, la comparación de las dosis diarias de 400 vs 800 mg [19, 20]. Las tasas de beneficio clínico (CR + PR + SD) de 800 y 400 mg fueron del 90 y el 88% en el estudio NASG-S0033 y el 91 y 87%, respectivamente, en la EORTC. **La mediana de la SLP en los pacientes tratados con imatinib es de alrededor de 22 meses.** Por otra parte, no hubo diferencias en la supervivencia global y el perfil de toxicidad fue favorable en los 400 mg / d brazo. Una pequeña pero significativa ventaja PFS fue documentado por el grupo de dosis alta en el ensayo EORTC. Los eventos adversos más comunes con imatinib son edema (70%) (especialmente periorbital), náuseas (50%), diarrea (45%), mialgias (40%), fatiga (35%), dermatitis o eritema (30%), dolor de cabeza (25%), y dolor abdominal (25%). La recomendación para la terapia sistémica por adelantado en GIST no resecable o metastásico es imatinib 400 mg, con la excepción de los **GIST exón 9 mutados-para los que 800 mg logra PFS significativamente más altos [i, A]**. Es dudoso que el imatinib deba ser recomendada en GIST KIT / PDGFRA tipo salvaje.

La cirugía en el contexto de la enfermedad metastásica

Varios estudios retrospectivos han demostrado beneficio en la supervivencia de la cirugía citorrreductora y la extirpación completa de la enfermedad metastásica residual después de la respuesta al tratamiento inicial con imatinib, pero nunca se ha demostrado de forma prospectiva [21].

En el mayor de estos estudios, 12 meses la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron del 80 y 95%, respectivamente, pero es imposible evaluar la contribución específica de la cirugía para las tasas de supervivencia.

En la actualidad, el enfoque quirúrgico en el tratamiento del cáncer metastásico es una opción en pacientes seleccionados con buena respuesta inicial a imatinib [III, C]. Es necesario continuar con imatinib después de la extirpación de todas las lesiones visibles para mantener la remisión de la enfermedad, en base a la evidencia de que la interrupción de imatinib en los resultados de la

enfermedad metastásica es la progresión rápida [III, A] [22]. Para los pacientes con progresión de la enfermedad limitada, citorreducción quirúrgica se ha asociado con un intervalo libre de progresión en el mismo intervalo que para el tratamiento de segunda línea con sunitinib. Por lo tanto, esta puede ser una opción paliativa en el paciente individual con la progresión limitada mientras continúa imatinib [V, C].

El tratamiento sistémico después de un fallo de imatinib

Aunque la mayoría de los pacientes con GIST responde al tratamiento con imatinib, aproximadamente el 10-15% de ellos muestran resistencia primaria, y un 40-50% desarrollan resistencia secundaria al agente en un tiempo medio hasta la progresión de cerca de 24 meses. Todos los datos clínicos, incluida la densidad de la lesión en el TAC, posibles interacciones farmacológicas, y el cumplimiento del paciente al tratamiento, deben ser evaluados antes de la escalada de dosis de imatinib o cambiar a sunitinib.

Cuando la enfermedad progresa a la dosis de 400 mg / día, un incremento a 800 mg / día es una opción. Dos estudios (EORTC-ISG-AGITG y estudio americano Intergroup S0033) han mostrado respuestas parciales o enfermedad estable durante un cierto periodo alrededor del 30% de los pacientes [19].

El malato de sunitinib es un inhibidor multidiana oral de KIT, PDGFR, VEGFR. Un estudio pivotal de fase III informó que la tasa de respuesta al fracaso imatinib con sunitinib fue casi un 10%, y la tasa de beneficio clínico fue de aproximadamente el 65% [23]. Sobre la base de estos resultados, sunitinib 50 mg / día en una pauta de administración intermitente de 4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas recibió la aprobación reglamentaria para el tratamiento de imatinib-resistentes o intolerantes a imatinib para GIST avanzado. Aunque no hay estudios aleatorizados hasta la fecha han comparado los horarios de sunitinib dosis intermitentes y continuas, ambos son igualmente recomendables. Astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión, y el hipotiroidismo son los efectos adversos más frecuentes con sunitinib. ***Un estrecho seguimiento de la hipertensión arterial, la función cardíaca y las hormonas tiroideas está indicado durante el tratamiento con sunitinib.*** La recomendación tras el fracaso de imatinib es aumentar la dosis hasta 800 mg [III, B] o introducir sunitinib [II, B].

La resistencia a imatinib y sunitinib

Regorafenib, un inhibidor multikinasa disponible por vía oral con actividad contra KIT, recientemente se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con GIST no resecable y / o metastásico tras el fracaso de imatinib y sunitinib. En un ensayo aleatorizado de fase III se evaluaron ciclos de 28 días de regorafenib 160 mg al día, 3 semanas , 1 semana de descanso.

El perfil de toxicidad de regorafenib fue consistente con la de otros inhibidores de la quinasa con espectro objetivo similar y los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la hipertensión, la reacción cutánea mano-pie y diarrea [24]. La participación en ensayos clínicos debe considerarse después del fallo a regorafenib, ya que no hay opciones de tratamiento estándar aprobadas. **Otros enfoques terapéuticos podrían incluir la reexposición imatinib o pazopanib.** Por lo tanto, debe ser regorafenib la recomendación después de imatinib y el fracaso sunitinib [II, B].

Seguir

No existen ensayos clínicos que evalúan el seguimiento de los pacientes con GIST, por tanto, estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos. Las recomendaciones de seguimiento se basan en el riesgo de recaída, que dependen de la localización del tumor, el tamaño, la mitosis, y la ruptura del tumor para GIST localizados y resecaos. El objetivo de seguimiento en GIST es detectar la enfermedad subclínica en el momento, en donde la mayor parte es todavía pequeña [25]. Los pacientes con tumores grandes tienen el menor tiempo al fracaso en imatinib. TAC o MRI abdominopélvica se deben utilizar cuando una recaída ocurre generalmente en el peritoneo o el hígado. La misma técnica de imagen se debe utilizar durante el seguimiento de un determinado paciente. Exámenes físicos y análisis de sangre no detectan las recaídas que de otro modo serían encontrados por tomografía computarizada. La endoscopia sólo está indicada en los GIST familiares y en algunos casos de resecciones R1 en gástrico, esofágico, o tumores de recto. **La recomendación para el GIST de riesgo intermedio-alto riesgo para los pacientes resecaos localizados es llevar a cabo una tomografía computarizada cada 3-4 meses durante los 3 primeros años, a continuación, cada 6 meses hasta 5 años y después anualmente.**

Después de detener imatinib adyuvante, un seguimiento mas continuado es necesario para el siguiente año [IV, D].

referencias

1. 1.

Un Poveda, Rivera M, Martin J. directrices SEOM para los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST). Clin Oncol Transl Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst México. 2012; 14 (7): 536-40.[Google Académico](#)

2. 2.

Kalkmann J, Zeile M, Antoch G, Berger M, Diederich S, Dinter D, et al. Informe de consenso sobre la gestión radiológica de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST): recomendaciones del Grupo de Trabajo de imagen GIST alemán.El cáncer de imagen Off Publ Int cáncer de imagen Soc. 2012; 12: 126-35.[Google Académico](#)

3. 3.

Bensimhon D, Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Nemeth J, Pocard M, et al. Obtención de imágenes de tumores del estroma gastrointestinal. J Radiol. 2009; 90 (4): 469-80.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

4. 4.

Choi H, Charansangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. La correlación de la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones en pacientes con metástasis de tumores del estroma gastrointestinal tratados en una sola institución con mesilato de imatinib: propuesta de nuevos criterios de respuesta de la tomografía computarizada. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007; 25 (13): 1753-9.[CrossRef Google Académico](#)

5. 5.

Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Los tumores estromales gastrointestinales del estómago en los niños y adultos jóvenes: un clínico-patológico, inmunohistoquímico y estudio genético molecular de 44 casos con largo plazo de seguimiento y revisión de la literatura. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29 (10): 1373-1381.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

6. 6.

Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. El riesgo de recidiva del tumor del estroma gastrointestinal después de la cirugía: un análisis de cohortes de población agrupados. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (3): 265-74.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

7. 7.

Miettinen M, tumores estromales gastrointestinales Lasota J.: la patología y el pronóstico en diferentes sitios. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23 (2): 70-83.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

8. 8.

Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. El anticuerpo monoclonal DOG1.1 muestra mayor sensibilidad que KIT en el diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal, incluyendo subtipos inusuales. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33 (3): 437-46.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

9. 9.

Serrano C, George S. Los recientes avances en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal. *Ther Adv Med Oncol*. 2014; 6 (3): 115-27.[CrossRef PubMed PubMedCentral Google Académico](#)

10. 10.

Corless CL, CM Barnett, Heinrich MC. Los tumores del estroma gastrointestinal: origen y oncología molecular. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11 (12): 865-78.[PubMed Google Académico](#)

11. 11.

Corless CL, Schroeder A, D Griffith, Ciudad A, L McGreevey, Harrell P, et al. Mutaciones PDGFRA en tumores del estroma gastrointestinal: frecuencia, espectro y la sensibilidad in vitro a imatinib. J Clin Oncol. 2005; 23 (23): 5357-64.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

12. 12.

Wozniak A, P Rutkowski, Schöffski P, Ray-Coquard I, Hostein I, Schildhaus HU, et al. Genotipo del tumor es un factor pronóstico independiente en los tumores del estroma gastrointestinal primarios de origen gástrico: un análisis multicéntrico europeo basado en ConticaGIST. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 2014; 20 (23): 6105-16.[CrossRef Google Académico](#)

13. 13.

Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Mutaciones de la cinasa y la respuesta de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal metastásico. J Clin Oncol. 2003; 21 (23): 4342-9.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

14. 14.

Un Poveda, del Muro XG, López-Guerrero JA, Martínez V, Romero I, Valverde C, et al. GEIS 2013 directrices para los sarcomas gastrointestinales (GIST). Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74 (5): 883-98.[CrossRef PubMed PubMedCentral Google Académico](#)

15. 15.

McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Microscópicamente márgenes positivos para los tumores del estroma gastrointestinal primaria: análisis de los factores de riesgo y la recurrencia del tumor. J Am Coll Surg. 2012; 215 (1): 53-9 (**discusión** 9-60).[CrossRef PubMed PubMedCentral Google Académico](#)

16. dieciséis.

Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Tiempo hasta el fallo definitivo de la Primera

Inhibidor de tirosina quinasa en localizado GI tumores del estroma tratado con imatinib como adyuvante: una Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer de tejido blando y el hueso Grupo sarcoma Intergroup ensayo aleatorizado en colaboración con la Trials Group Australasia gastrointestinal , UNICANCER, francés Grupo sarcoma, sarcoma Grupo italiano, español y el Grupo de Investigación en sarcomas. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2015; 33 (36): 4276-83.[CrossRef Google Académico](#)

17. 17.

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Sala K, Hartmann JT, Rosa D, Schutte J, et al. Uno contra tres años de imatinib adyuvante para el tumor del estroma gastrointestinal operable: un ensayo aleatorio. JAMA. 2012; 307 (12): 1265-1272.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

18. 18.

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Sala K, Reichardt A, Hartmann JT, Rosa D, et al. Imatinib adyuvante de alto riesgo tumor del estroma gastrointestinal: análisis de un ensayo aleatorio. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016; 34 (3): 244-50.[CrossRef Google Académico](#)

19. 19.

Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Fase III aleatorizado, ensayo intergrupar evaluar el mesilato de imatinib en dos niveles de dosis en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal no resecable o metastásico que expresan el kit de la tirosina quinasa del receptor: S0033. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008; 26 (4): 626-32.[CrossRef Google Académico](#)

20. 20.

Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. La supervivencia libre de progresión en los tumores estromales gastrointestinales con imatinib en dosis altas: ensayo aleatorio. Lanceta. 2004; 364 (9440): 1127-1134.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

21. 21.

Raut CP, Posner M, J Desai, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. El tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal avanzado después del tratamiento con la terapia sistémica específica usando inhibidores de la quinasa. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006; 24 (15): 2325-31.[CrossRef Google Académico](#)

22.22.

Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud M, Delbaldo C, et al. Prospectivo multicéntrico aleatorizado de fase III del estudio de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzado comparando interrupción vs continuación del tratamiento más allá de 1 año: el sarcoma grupo francés. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007; 25 (9): 1107-1113.[CrossRef Google Académico](#)

23.23.

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Eficacia y seguridad de sunitinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado tras el fracaso de imatinib: un ensayo controlado aleatorio. *Lanceta*. 2006; 368 (9544): 1329-1338.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

24.24.

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Eficacia y seguridad de regorafenib para los tumores del estroma gastrointestinal avanzado tras el fracaso de imatinib y sunitinib (GRID): un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3. *Lanceta*. 2013; 381 (9863): 295-302.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

25.25.

Joensuu H, Martin J-Broto, Nishida T, Reichardt P, P Schöffski, Maki RG. Estrategias de seguimiento para pacientes con tumores del estroma gastrointestinal tratados con imatinib o sin adyuvante después de la cirugía. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (12): 1611-7.[CrossRef PubMed Google Académico](#)

Informacion registrada

© El Autor (s) 2016

El acceso abierto

Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia Creative Commons Reconocimiento 4.0 Licencia Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se dé crédito correspondiente al autor (s) original y la fuente, proporcionar un enlace a la licencia Creative Commons, e indicar si se han realizado cambios.

TEXTO INTEGRO Y ORIGINAL:

guiageis seom gist 2016 ingles

