

**ESMO**

*Annals  
of Oncology*

**DIRECTRICES ESMO/GIST/2018**

# Tumores del estroma gastrointestinal: guías de práctica clínica ESMO-2018 para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

*Autores, referencias y metodología en el texto original:*

<https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdy095/5004450#>

## Incidencia y epidemiología

---

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son tumores poco comunes, con una incidencia estimada no ajustada de alrededor de 1/100 000 / año [1]. Esto solo cubre los GIST clínicamente relevantes, ya que, si se investiga, se puede encontrar un número mucho mayor de lesiones de  $\leq 1$  cm de diámetro (microGIST) en el examen histopatológico del tejido del estómago en individuos de mediana edad y ancianos.

Hay una ligera prevalencia en los hombres. La edad media es de alrededor de 60-65 años, con un amplio rango. La ocurrencia en niños es muy rara. GIST pediátrico representa un subconjunto clínicamente y molecularmente distinto, marcado por predominio femenino, ausencia

de mutaciones de *KIT* / *PDGFRA* ( factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa) mutaciones frecuentes o silenciamiento de los cuatro genes que codifican las subunidades de la enzima complejo succinato deshidrogenasa (SDH), ubicación multicéntrica gástrica y posibles metástasis a los ganglios linfáticos [ 2 ].

### **Algunos síndromes están relacionados con GIST:**

- **El síndrome de tríada de Carney**, marcado por GIST gástricos, paraganglioma y condromas pulmonares (estos pueden ocurrir a diferentes edades) [ 3 ];
- **Síndrome de Carney-Stratakis**, marcado por una tríada de GIST y paraganglioma [ 4 , 5 ]; y
- **Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)**, que posiblemente conduzca a GIST de tipo salvaje (WT), a menudo multicéntrico, predominantemente localizado en el intestino delgado [6].

Las familias con mutaciones germinales autosómicas dominantes de *KIT* son un hallazgo extremadamente raro, que se presenta con múltiples GIST a una edad temprana, posiblemente junto con otras características asociadas tales como máculas pigmentadas de la piel, urticaria pigmentosa e hiperplasia difusa de las células intersticiales de Cajal en la pared intestinal.

## **Diagnóstico y patología / biología molecular**

---

Cuando se detectan pequeños nódulos esofagogástricos o duodenales (menores) <2 cm de tamaño, la biopsia endoscópica puede ser difícil y la escisión laparoscópica / laparotómica puede ser la única forma de hacer un diagnóstico histológico. Muchos de estos nódulos pequeños, si se diagnostican como GIST, serán de bajo riesgo o entidades cuya importancia clínica sigue sin

estar clara. **Por lo tanto, el abordaje estándar para pacientes con nódulos esofagogástricos o duodenales <2 cm es la evaluación ecográfica endoscópica y luego el seguimiento, reservando la escisión para pacientes cuyo tumor aumenta de tamaño o se vuelve sintomático** [IV, C]. Como opción, el paciente puede optar por someterse a una evaluación histológica, también en función de la edad, la esperanza de vida y las comorbilidades. Si el seguimiento es la opción, falta una política de vigilancia óptima basada en la evidencia.

**En un pequeño GIST probado histológicamente, el tratamiento estándar es la escisión, a menos que se espere una mayor morbilidad.** Alternativamente, en el caso de un posible GIST de bajo riesgo en la biopsia, la decisión puede tomarse con el paciente para el seguimiento de la lesión. Sin embargo, **una excepción es el abordaje estándar de los nódulos rectales representados por biopsia o escisión después de la evaluación por ultrasonido endorrectal y la resonancia magnética (RM) pélvica, independientemente del tamaño del tumor y la tasa mitótica.** De hecho, **el riesgo de progresión de un GIST clínicamente significativo en este sitio es mayor, su pronóstico es significativamente peor en comparación con la mayoría de los GIST gástricos y las implicaciones locales para la cirugía son más críticas.** Una política de seguimiento puede ser una opción, para ser discutida con el paciente, en el caso de lesiones pequeñas y siempre que el riesgo quirúrgico sea particularmente alto (comorbilidades, edad, etc.).

**El abordaje estándar para los tumores con un tamaño (mayor)  $\geq 2$  cm es la biopsia / escisión, ya que se asocia con un mayor riesgo de progresión si se confirma como GIST** [IV, C]. Si hay un nódulo abdominal no apto para la evaluación endoscópica, la extirpación laparoscópica / laparotómica es el enfoque estándar. Si hay una masa, especialmente si la cirugía es una resección multivisceral, las biopsias múltiples con aguja gruesa son el método estándar. Deben obtenerse mediante guía ecográfica endoscópica o mediante un abordaje percutáneo guiado por tomografía computarizada (TC). Esto puede permitir al cirujano planificar el mejor abordaje de acuerdo con el diagnóstico histológico y evitar la cirugía para enfermedades que podrían no ser beneficiosas (p. Ej., Linfomas, fibromatosis mesentérica y tumores de células germinales). El riesgo de contaminación peritoneal es insignificante si el procedimiento se lleva a cabo correctamente. Además, las lesiones en riesgo a este respecto (p. Ej., Masas quísticas)

solo deben biopsiarse en centros especializados. **La extirpación laparoscópica / laparotómica inmediata es una opción individualizada, especialmente si la cirugía es limitada.** Si un paciente presenta una enfermedad metastásica obvia, basta una biopsia del foco metastásico y el paciente generalmente no necesita una laparotomía para fines de diagnóstico. La muestra tumoral se debe fijar en formalina tamponada al 4% (no se debe usar fijador de Bouin, ya que previene el análisis molecular).

**Patológicamente, el diagnóstico de GIST se basa en la morfología y la inmunohistoquímica, siendo este último positivo para CD117 (KIT) y / o DOG1 (ver Tabla 1) [7, 8]. Una proporción de GIST (en el rango del 5%) es CD117-negativo. El recuento mitótico tiene un valor pronóstico y debe expresarse como el número de mitosis en un área total de 5 mm<sup>2</sup> [que reemplaza al área anterior de 50 campos de alta potencia (HPF)]. El análisis mutacional para mutaciones conocidas que involucran *KIT* y *PDGFRA* puede confirmar el diagnóstico de GIST, si es dudoso (particularmente en casos poco frecuentes de GIST sospechoso para CD117 / DOG1). El análisis mutacional tiene un valor predictivo para la sensibilidad a la terapia molecular dirigida y al valor pronóstico.** Su inclusión en el estudio diagnóstico de todos los GIST debería considerarse una práctica estándar [II, A] (con la posible exclusión de los GIST no rectales (menores) <2 cm, que muy probablemente nunca serán candidatos para recibir tratamiento médico). La centralización del análisis mutacional en un laboratorio inscrito en un programa externo de garantía de calidad y con experiencia en la enfermedad puede ser útil. El diagnóstico patológico centralizado se recomienda más para GIST WT, para confirmar el diagnóstico de GIST con un patólogo experto en un centro de referencia. En GIST WT, la inmunohistoquímica para SDHB se realiza para identificar GIST deficientes en SDH. En el GIST cuádruple negativo (*KIT* / *PDGFRA* / *BRAF* / *SDH*), debe excluirse un síndrome NF1 subyacente no reconocido [9]. Se fomenta la recolección de tejido fresco congelado, para permitir que se realicen nuevas evaluaciones de patología molecular en una etapa posterior. Se debe buscar el consentimiento informado para el almacenamiento del tumor (siguiendo las pautas locales e internacionales), lo que permite posteriores análisis e investigaciones.

**Tabla 1.**

**Tabla de sinopsis de medicina personalizada**

Biomarcador	Método	Utilizar	LoE	GoR
Índice mitótico	<i>Patología</i>	Clasificación de la enfermedad Relevancia pronóstica Utilizada para decisiones de tratamiento médico	IV	UN
KIT / PDGFRA / BRAF	<i>Secuenciación de Sanger o NGS</i>	Clasificación de la enfermedad Relevancia pronóstica Relevancia predictiva Utilizado para las decisiones de tratamiento médico Actualmente accionable / orientable	yo	UN
SDH	<i>IHC</i>	Clasificación de la enfermedad Relevancia pronóstica Relevancia predictiva Utilizado para las decisiones de tratamiento médico	III	UN

GoR, grado de recomendación; IHC, inmunohistoquímica; LoE, nivel de evidencia; NGS, secuenciación de próxima generación; PDGFRA, receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas; SDH, succinato deshidrogenasa.

**Table 1. (ORIGINAL)**

Personalised medicine synopsis table

<b>Biomarker</b>	<b>Method</b>	<b>Use</b>	<b>LoE</b>	<b>GoR</b>
Mitotic index	Pathology	Disease classification Prognostic relevance Used for medical treatment decisions	IV	A
<i>KIT/PDGFRA/ BRAF</i>	Sanger sequencing or NGS	Disease classification Prognostic relevance Predictive relevance Used for medical treatment decisions Currently actionable/ targetable	I	A
SDH	IHC	Disease classification Prognostic relevance Predictive relevance Used for medical treatment decisions	III	A

GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; LoE, level of evidence; NGS, next generation sequencing; PDGFRA, platelet-derived growth factor receptor alpha; SDH, succinate dehydrogenase.

**Se necesita planificación de tratamiento multidisciplinario, que incluya patólogos, radiólogos, cirujanos y oncólogos médicos, así como gastroenterólogos, especialistas en medicina nuclear, etc., según corresponda. La gestión debe llevarse a cabo en centros de referencia para sarcomas y GIST y / o en redes de referencia que comparten experiencia multidisciplinaria y tratan a un gran número de pacientes anualmente.**

## Estadificación y evaluación de riesgos

La clasificación revisada de la Unión para el Control Internacional del Cáncer de tumores, ganglios y metástasis de tumores malignos (UICC TNM 8), incorpora los principales factores de pronóstico en GIST (ver **Tabla 2**) [10].

**Tabla 2.**

**Factores pronósticos para GIST UICC TNM 8 (modificado a partir de [10])**

Factores pronósticos	Tumor relacionado	Relacionado con el host	Medio ambiente relacionado
<b>Esencial</b>	Sitio anatómico Tipo histológico Tamaño del tumor Profundidad de invasión Grado (bien a pobremente diferenciado) Categoría M Tasa mitótica		
<b>Adicional</b>	Presencia de la mutación <i>KIT</i> Sitio Mutación en el gen <i>KIT</i> o <i>PDGFRA</i> Márgenes de resección quirúrgica Estado de presentación (primario versus recurrencia)	NF1 Años	Calidad de la cirugía
<b>Nuevo y prometedor</b>	TP53 Ki-67 Hipoxia tumoral		

**GIST**, tumor del estroma gastrointestinal; **NF1**, neurofibromatosis tipo 1; **PDGFRA**, factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas; **TNM**, tumor, nodo, metástasis; **TP53**, proteína tumoral 53; **UICC**, Unión para el Control Internacional del Cáncer.

Modificado de [10] con el permiso de John Wiley & Sons, Inc.



**Table 2. (ORIGINAL)**

Prognostic factors for GIST UICC TNM 8 (modified from [10])

Prognostic factors	Tumour related	Host related	Environment related
Essential	Anatomical site		
	Histological type		
	Size of tumour		
	Depth of invasion		
	Grade (well to poorly differentiated)		
	M category		
	Mitotic rate		
Additional	Presence of <i>KIT</i> mutation		
	Mutational site in <i>KIT</i> or <i>PDGFRA</i> gene		
	Surgical resection margins		
	Presentation status (primary versus recurrence)	NF1 Age	Quality of surgery
New and promising	TP53		
	Ki-67		
	Tumour hypoxia		

GIST, gastrointestinal stromal tumour; NF1, neurofibromatosis type 1; PDGFRA, platelet-derived growth factor alpha; TNM, tumour, node, metastasis; TP53, tumour protein 53; UICC, Union for International Cancer Control.

Modified from [10] with permission from John Wiley & Sons, Inc.

Los factores pronósticos son la tasa mitótica, el tamaño del tumor y el sitio del tumor (los GIST gástricos tienen un mejor pronóstico que los GIST del intestino delgado o los GIST rectales). **La rotura del tumor es un factor pronóstico adverso adicional y debe registrarse, independientemente de si se realizó antes o durante la cirugía.** El estado mutacional no se ha incorporado en ninguna clasificación de riesgo en la actualidad, aunque algunos genotipos tienen una historia natural distinta y, sobre todo los GIST WT tienen presentaciones clínicas y curso pecuniare. **El GIST localizado con la mutación PDGFR D842V generalmente se asocia con un buen pronóstico y resistencia al imatinib.**

Se han propuesto varias clasificaciones de riesgo. Una clasificación de riesgo ampliamente utilizada fue propuesta por el Armed Forces Institute of Pathology, que incorpora el recuento mitótico primario, el tamaño del tumor y el sitio del tumor, es decir, los tres principales factores pronósticos en los GIST localizados [11, 12]. Se ha desarrollado un nomograma que utiliza los tres criterios en otra serie [13] Al usar estas herramientas, es importante apreciar que el índice mitótico y el tamaño del tumor son variables continuas no lineales, por lo que los umbrales se interpretan de forma inteligente. Los mapas de contorno pronóstico se generaron a través de un grupo de series de pacientes con GIST no tratados con terapia adyuvante, que incorporan el índice mitótico y el tamaño tumoral como variables continuas no lineales, mientras que la ruptura del tumor se considera además del sitio del tumor [ 14 ]. Han sido validados contra una serie de referencia.

**Los procedimientos de estadificación consideran que la mayoría de las recaídas afectan el peritoneo y el hígado. La exploración con contraste abdominal y la exploración pélvica pélvica es la investigación de elección para la estadificación y el seguimiento.** La resonancia magnética puede ser una alternativa. **Para los GIST rectales, la MRI proporciona una mejor información de estadificación preoperatoria.** La tomografía computarizada del tórax y las pruebas de laboratorio de rutina complementan el estudio de estadificación del paciente asintomático. La evaluación de la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) mediante una tomografía por emisión de positrones con FDG (PET) o FDG-PET-CT / MRI es útil

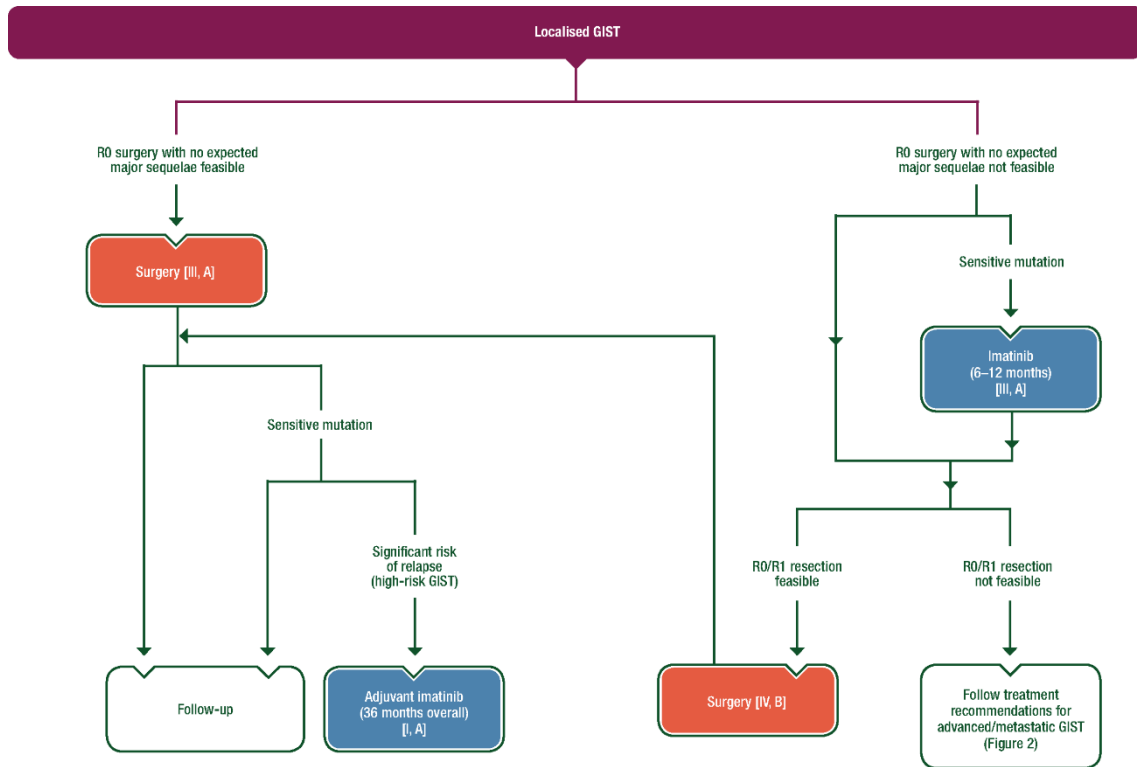
principalmente cuando la detección temprana de la respuesta tumoral a la terapia molecular dirigida es de especial interés

## Manejo de enfermedad local / locorregional (ver figura 1)

---

El tratamiento estándar de los GIST localizados es la extirpación quirúrgica completa de la lesión, sin disección de los ganglios linfáticos clínicamente negativos [III, A]. Si se planea la escisión laparoscópica, la técnica debe seguir los principios de la cirugía oncológica [III, A] [15] ***Un abordaje laparoscópico se desaconseja claramente en pacientes que tienen tumores grandes, debido al riesgo de ruptura del tumor, que se asocia con un riesgo muy alto de recaída.*** El objetivo es la escisión R0 (es decir, una escisión cuyos márgenes están libres de células tumorales). Cuando la cirugía R0 implica secuelas funcionales importantes, y el tratamiento médico preoperatorio no es efectivo, se puede tomar la decisión con el paciente de aceptar los posibles márgenes R1 (microscópicamente positivos) [IV, B]. Esto es aún más aceptable para las lesiones de bajo riesgo, dada la falta de una demostración formal de que la cirugía R1 se asocia con una peor supervivencia general (SG). Si ya se realizó la escisión de R1, la reexcisión puede ser una opción, siempre que se pueda encontrar el sitio original de la lesión y no se prevean secuelas funcionales importantes.

Figura 1.



Ver diapositiva de descarga grande

Gestión de GIST local / locorregional. **GIST**, tumor del estroma gastrointestinal; **R0**, sin tumor residual; **R1**, tumor residual microscópico.

El riesgo de recaída puede ser sustancial, según lo definido por las clasificaciones de riesgo disponibles. El tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años se asoció con una supervivencia libre de recaída (RFS) y la ventaja de la SG en comparación con 1 año de tratamiento en pacientes de alto riesgo en un ensayo aleatorizado [16]. Anteriormente, un ensayo controlado con placebo demostró que el imatinib administrado por una duración planificada de 1 año puede prolongar la RFS en los GIST localizados que tienen un diámetro  $\geq 3$  cm con una resección macroscópicamente completa [17]. Por lo tanto, **la terapia adyuvante con imatinib durante 3 años es el tratamiento estándar para pacientes con un riesgo significativo de recaída** [I, A]. Se necesita un proceso compartido de toma de decisiones cuando el riesgo es intermedio [18] Se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados para evaluar las duraciones más prolongadas de la terapia adyuvante en los GIST.

El beneficio asociado con el imatinib adyuvante puede variar según el tipo de mutación *KIT* / *PDGFRA*, siendo mayor en pacientes con mutaciones por delección del exón 11 *KIT* [19, 20]. El análisis mutacional es crítico para tomar una decisión clínica sobre la terapia adyuvante. **Existe consenso en que los GIST modificados con *PDGFRA D842V* no deben tratarse con ninguna terapia adyuvante, dada la falta de sensibilidad de este genotipo tanto *in vitro* como *in vivo*** [IV, D]. Teniendo en cuenta los datos que **respaldan el uso de una dosis más alta de imatinib (800 mg diarios) en el caso de mutación *KIT* exón 9 en el GIST avanzado**, algunos médicos expertos prefieren usar esta dosis incluso en el entorno adyuvante para este genotipo [II, B] [ 21-23 ]. Las restricciones reglamentarias pueden limitar esta práctica, que actualmente no es compatible con la configuración de adyuvantes mediante ensayos controlados.

**Con respecto a los llamados GIST WT *KIT* / *PDGFRA* / *BRAF*, existe un consenso para evitar el tratamiento adyuvante en los GIST negativos relacionados con *NF1* y *SDH*** [IV, D]. Esto refleja su falta de sensibilidad al imatinib y otros inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) aprobados en el contexto avanzado, así como a su peculiar historia natural, que a menudo es más indolente. Sin embargo, los análisis de subgrupos de los ensayos aleatorios disponibles son demasiado limitados para proporcionar evidencia suficiente. La cooperación europea e

internacional sería vital para determinar las mejores prácticas en el GIST pediátrico extremadamente raro.

En caso de ruptura del tumor en el momento de la cirugía, hay un derrame de células tumorales en la cavidad peritoneal; por lo tanto, se puede suponer que existe una enfermedad peritoneal oculta. Esto pone al paciente en un riesgo muy alto de recaída peritoneal [24]. Por lo tanto, estos pacientes deben considerarse para terapia con imatinib [IV, A]. La duración óptima del tratamiento en estos casos es desconocida, dada la incertidumbre de si estas células se deben considerar como metastásicas.

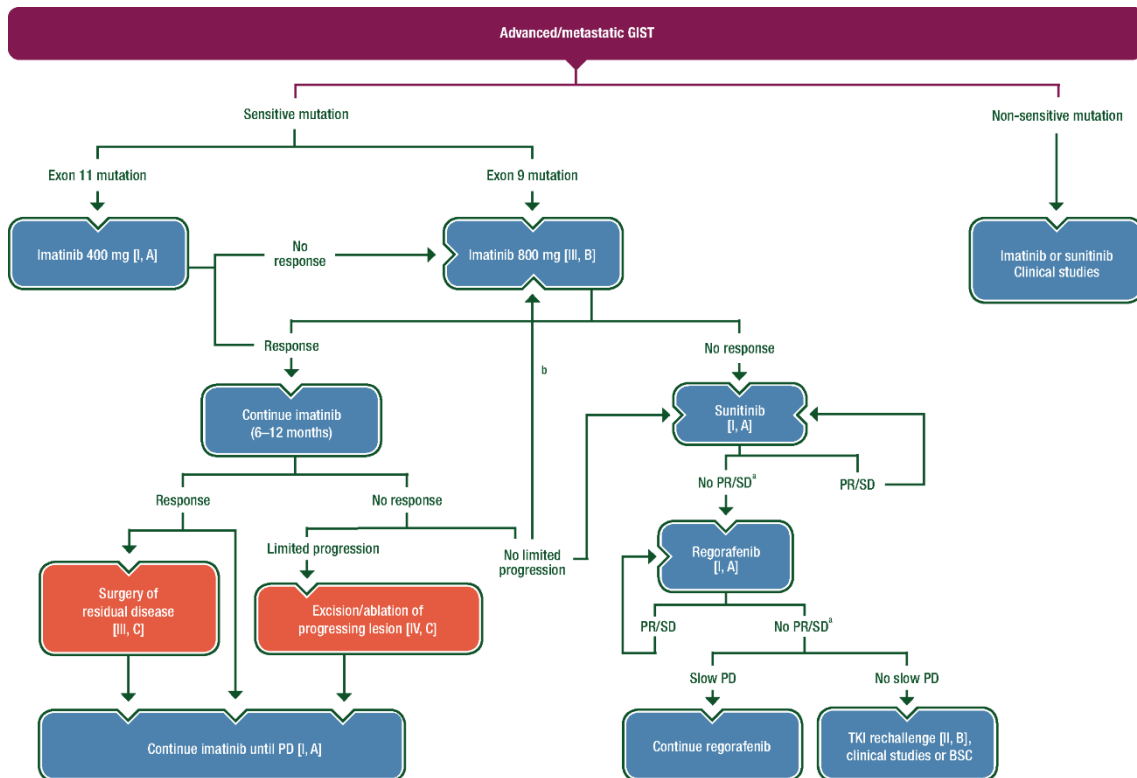
Si la cirugía R0 no es factible, o podría lograrse mediante una menor cirugía de mutilación / preservación de función en el caso de la reducción volumétrica (esto incluye la gastrectomía total y todos los demás procedimientos importantes), **el pretratamiento con imatinib es estándar** [III, A] [25, 26]. Este también puede ser el caso si el cirujano cree que la resección quirúrgica es más segura después de la citorreducción (por ejemplo, el riesgo de hemorragia y la ruptura del tumor se reduce). Una deficiencia puede ser la falta de conteo mitótico confiable para una estratificación de riesgo precisa para la terapia adyuvante postoperatoria. **Se recomienda una biopsia con análisis histológicos y mutacionales para confirmar el diagnóstico histológico, para excluir genotipos resistentes a la terapia con imatinib (p. Ej., PDGFRA D842V).mutaciones) y para proponer la dosis de 800 mg de imatinib para mutaciones de KIT exón 9 menos sensibles. Después de la respuesta tumoral máxima, generalmente después de 6-12 meses, se lleva a cabo la cirugía.** Se requiere una evaluación temprana de la respuesta tumoral para evitar retrasar la cirugía en el caso de una enfermedad que no responde. Las imágenes funcionales permiten evaluar la respuesta tumoral muy rápidamente, en pocas semanas, particularmente en ausencia de análisis mutacional. Existen datos limitados para guiar al médico sobre cuándo suspender el tratamiento con imatinib antes de la cirugía; **sin embargo, se puede detener con seguridad unos días o incluso un día antes de la cirugía y se puede reanudar rápidamente cuando el paciente se recupera de la cirugía.**

## Manejo de enfermedad avanzada / metastásica (ver Figura 2)

---

El imatinib es el tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada inoperable y metastásica [I, A] [27-30], así como para los pacientes tratados previamente con imatinib adyuvante que no recidivaron mientras lo recibían. Imatinib es también el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad metastásica a los que se les han extirpado todas las lesiones quirúrgicamente, aunque no se recomienda la cirugía como enfoque primario en el entorno metastásico. **La dosis estándar de imatinib es de 400 mg diarios [I, A]. Sin embargo, los datos han demostrado que los pacientes con tumores que albergan la mutación *KIT* exón 9 tienen una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) en un nivel de dosis más elevado, es decir, 800 mg diarios, que se mantiene como tratamiento estándar en este subgrupo [III, B ] [ 31 ].** Pacientes con una mutación *PDGFRA D842V* generalmente es insensible al imatinib [32] y a otros TKI y, por lo tanto, son candidatos para estudios clínicos sobre nuevos agentes dirigidos a esta mutación. Es dudoso que los pacientes con el denominado GIST WT SDH-deficiente se beneficien de TKI disponibles, aunque hay informes de actividad de sunitinib [33].

**Figura 2.**



**Ver diapositiva de descarga grande**

**Manejo de GIST avanzado / metastásico.** Se puede considerar <sup>una</sup> cirugía de progresión limitada. <sup>b</sup> Si se trató previamente con 400 mg de imatinib. **BSC**, la mejor atención de apoyo; **GIST**, tumor del estroma gastrointestinal; **PD**, enfermedad progresiva; **PR**, respuesta parcial; **SD**, enfermedad estable; **TKI**, inhibidor de tirosina quinasa.



**En el contexto metastásico, el tratamiento con imatinib debe continuarse indefinidamente, ya que la interrupción del tratamiento generalmente es seguida por una progresión tumoral relativamente rápida, incluso cuando las lesiones han sido previamente extirpadas quirúrgicamente** [I, A] [ 34 ]] Cuando se inicia el tratamiento, se debe alertar al paciente sobre la importancia de cumplir con la terapia, así como sobre las interacciones con medicamentos y alimentos concomitantes, y las mejores formas de manejar los efectos secundarios. La intensidad de la dosis debe mantenerse mediante un tratamiento adecuado de los efectos secundarios, y se debe aplicar una política correcta de reducciones de la dosis e interrupciones en el caso de una toxicidad excesiva y persistente. Los datos retrospectivos sugieren que los niveles plasmáticos subóptimos de imatinib se asocian con un peor resultado, aunque nunca se ha establecido una correlación con el resultado prospectivo [35].] Además de su uso potencial para adaptar la dosis de imatinib, la evaluación del nivel plasmático puede ser útil en el caso de: (i) pacientes que reciben medicamentos concomitantes que los ponen en riesgo de interacciones importantes o pacientes con resecciones quirúrgicas previas capaces de disminuir los niveles plasmáticos; (ii) toxicidades inesperadas observadas; y (iii) progresión en 400 mg, para llevar racionalmente al médico a aumentar la dosis a 800 mg diarios.

**Se debe llevar a cabo una monitorización estrecha de la respuesta tumoral en las primeras fases del tratamiento. El seguimiento debe continuarse durante todo el tratamiento, ya que el riesgo de progresión secundaria persiste con el tiempo. Se ha demostrado que la extirpación completa de la enfermedad metastásica residual se asocia con un buen pronóstico, siempre que el paciente responda a imatinib, pero nunca se ha demostrado prospectivamente si esto se debe a cirugía o a la selección del paciente** [36-39]. Los ensayos aleatorizados no demostraron ser factibles (se suspendieron temprano debido a la acumulación lenta), excepto en un pequeño ensayo positivo en el que todos los pacientes tenían enfermedad peritoneal [40].] **Por lo tanto, la opción quirúrgica debe individualizarse después de tomar la decisión con el paciente en caso de incertidumbre** [III, C]. La extirpación quirúrgica de la enfermedad progresiva no ha sido beneficiosa en series retrospectivas publicadas, pero la cirugía de progresión limitada, como el "nódulo dentro de una masa", se ha asociado con una SLP en el mismo rango que para el tratamiento de segunda línea con sunitinib. Por lo tanto, esta puede ser una opción paliativa para un paciente individual con

progresión limitada, mientras continúe con imatinib [IV, C]. Se pueden seleccionar procedimientos no quirúrgicos (por ejemplo, tratamiento local, como ablaciones o radioterapia paliativa). **En el caso de progresión tumoral en 400 mg, una opción puede ser aumentar la dosis de imatinib a 800 mg diarios** [III, B], con la excepción de las mutaciones insensibles (si se trata con la dosis más baja) [27-30]. La escalada de dosis es particularmente útil en el caso de un GIST mutado del exón 9 de *KIT* (si no se seleccionó una dosis mayor desde el principio), posiblemente en el caso de cambios en la farmacocinética del fármaco a lo largo del tiempo o en el caso de algunas alteraciones moleculares secundarias. La progresión falsa en las imágenes debe descartarse debido a los patrones de respuesta (ver a continuación). Además, se debe descartar el incumplimiento del paciente como posible causa de progresión tumoral, así como las interacciones medicamentosas con medicamentos concomitantes.

En el caso de progresión confirmada o intolerancia poco frecuente al imatinib (después de intentar controlar los efectos secundarios mediante asesoramiento de expertos, aprovechar las reducciones de dosis y posiblemente la evaluación del nivel plasmático), **el tratamiento estándar de segunda línea es otro TKI, sunitinib** [I, A] [ 41 ] . El fármaco se demostró eficaz en términos de SLP después de un régimen de "4 semanas con / 2 semanas de descanso". Los datos han demostrado que un régimen oral diario dosificado continuamente con una dosis diaria más baja (37,5 mg) es eficaz y bien tolerado, aunque no se ha llevado a cabo ninguna comparación formal dentro de un ensayo clínico aleatorizado [ 42 ]. Por lo tanto, este cronograma podría considerarse una opción individualizada [III, C].

**Después de la progresión confirmada en sunitinib, un ensayo prospectivo controlado con placebo aleatorizado demostró que el regorafenib, a la dosis de 160 mg diarios durante 3 de cada 4 semanas, puede prolongar significativamente la SLP.** Esta terapia, cuando se vuelve rutinariamente disponible, es por lo tanto una terapia estándar de tercera línea para pacientes que progresan o no responden a imatinib y sunitinib [I, A] [ 43 ].

**Los pacientes con un GIST metastásico deben considerarse para la participación en ensayos clínicos de nuevas terapias o combinaciones. Existen pruebas controladas de que los pacientes que ya han progresado con imatinib pueden beneficiarse cuando vuelven a ser desafiados con el mismo medicamento [44].] Asimismo, existe evidencia de**

que continuar un tratamiento con TKI, incluso en el caso de enfermedad progresiva, puede ralentizar la progresión en lugar de detenerla (si no hay otra opción disponible en ese momento), al menos en una proporción de pacientes con una progresión lenta. Por lo tanto, la reexposición o la continuación del tratamiento más allá de la progresión con imatinib al que el paciente ya ha estado expuesto es una opción [II, B]. Por otro lado, se debe desalentar el uso de combinaciones de TKI fuera de los estudios clínicos, debido a la posibilidad de una considerable toxicidad. Varios TKI se han probado en ensayos de fase II no controlados en pacientes resistentes a imatinib, con observaciones de actividad en solo una fracción del total de pacientes.

## Evaluación de respuesta

---

La evaluación de la respuesta es compleja, y la progresión temprana, en particular, debe ser confirmada por un equipo experimentado. La actividad antitumoral se traduce en la reducción del tumor en la mayoría de los pacientes, pero algunos pacientes pueden mostrar cambios solo en la densidad del tumor en la tomografía computarizada, o estos cambios pueden preceder a la retracción tardía del tumor. Estos cambios en la apariencia radiológica del tumor deben considerarse como la respuesta tumoral. Incluso un aumento en el tamaño del tumor puede ser indicativo de la respuesta tumoral si la densidad del tumor en la TC disminuye [45].] La "aparición" de nuevas lesiones también podría deberse a la detección más fácil de tumores menos densos. Por lo tanto, tanto el tamaño tumoral como la densidad tumoral en la tomografía computarizada, o los cambios consistentes en la RM o la ecografía con contraste, se deben considerar como criterios para la respuesta tumoral. Una gammagrafía con FDG-PET ha demostrado ser altamente sensible en la evaluación temprana de la respuesta tumoral y puede ser útil en casos donde hay dudas o cuando la predicción temprana de la respuesta es

particularmente útil (p. Ej., Tratamientos citorreductores preoperatorios) [46]. Sin embargo, una pequeña proporción de GIST no tiene captación de FDG. La ausencia de progresión tumoral después de 6 meses de tratamiento también se considera una respuesta tumoral [47]. Por otro lado, la progresión del tumor puede no ir acompañada de cambios en el tamaño del tumor. De hecho, algún aumento en la densidad tumoral dentro de las lesiones tumorales puede ser indicativo de progresión del tumor. Un patrón de progresión típico es el "nódulo dentro de la masa", por el cual una parte de la lesión que responde se vuelve hiperdensa [48].

## Seguimiento

---

No hay datos publicados que indiquen la política óptima de seguimiento de rutina 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, incluidas las lesiones óseas y otros sitios, pueden ser menos raros a lo largo del curso de la enfermedad metastásica tratada con varias líneas de terapia). La tasa mitótica probablemente afecte la velocidad a la que ocurren las recaídas. La evaluación del riesgo basada en el recuento mitótico, el tamaño del tumor y el sitio del tumor puede ser útil para elegir la política de seguimiento de rutina. **Los pacientes de alto riesgo generalmente tienen una recaída dentro de 1-3 años desde el final de la terapia adyuvante. Los pacientes de bajo riesgo pueden tener una recaída más tarde, aunque esto es mucho menos probable.** Los horarios de seguimiento de rutina difieren entre las instituciones.

Los horarios óptimos de seguimiento no se conocen. Como ejemplo, en **algunas instituciones, los pacientes de alto riesgo se someten a un seguimiento de rutina con una tomografía computarizada abdominal o una resonancia magnética cada 3 a 6 meses durante 3 años durante la terapia adyuvante** (con un seguimiento clínico más estricto debido a la necesidad

de administrar los efectos secundarios de la terapia adyuvante), a menos que esté contraindicado, **luego del cese 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 adicionales.**

Para tumores de **bajo riesgo**, se desconoce la utilidad de un seguimiento de rutina; si se selecciona, esto se puede llevar a cabo con una tomografía computarizada o una resonancia magnética abdominal, por ejemplo, cada 6-12 meses durante 5 años.

Los GIST de **muy bajo riesgo** probablemente no requieran un seguimiento de rutina, aunque el riesgo no es cero. La exposición a los rayos X es un factor a considerar, especialmente en los GIST de bajo riesgo, siendo la MRI abdominal una alternativa [49].

**Tabla 3.**

## Resumen de recomendaciones

### *Diagnóstico y patología / biología molecular*

La evaluación endoscópica con ultrasonido y luego el seguimiento es el abordaje estándar para pacientes con nódulos esofagogástricos o duodenales menores de <2 cm [IV, C]

La biopsia / escisión es el abordaje estándar para tumores de tamaño mayores de  $\geq 2$  cm [IV, C]

La inclusión del análisis mutacional en el estudio diagnóstico de todos los GIST debe considerarse una práctica estándar [II, A] (con la posible exclusión de los GIST no rectales <2 cm)

## **Manejo de enfermedades locales / locorreregionales**

El tratamiento estándar de los GIST localizados es la extirpación quirúrgica completa de la lesión, sin disección de los ganglios linfáticos clínicamente negativos [III, A]

Si se planea la escisión laparoscópica, la técnica debe seguir los principios de la cirugía oncológica [III, A]

Cuando la cirugía R0 implica secuelas funcionales importantes, y el tratamiento médico preoperatorio no es efectivo, se puede tomar la decisión con el paciente de aceptar una posible resección R1 [IV, B]

La terapia adyuvante con imatinib durante 3 años es el tratamiento estándar de pacientes con riesgo significativo de recaída [I, A]

Los GIST *modificados con PDGFRA D842V* no deben tratarse con imatinib adyuvante [IV, D]

Debe evitarse el tratamiento adyuvante en los GIST negativos relacionados con expresión NF1 y SDH [IV, D]

Los pacientes con un riesgo muy alto de recaída peritoneal (en caso de ruptura del tumor en el momento de la cirugía) deben considerarse para la terapia con imatinib [IV, A]

Si la cirugía R0 sin secuelas importantes esperadas no es factible, el pretratamiento con imatinib es estándar [III, A]

---

## **Manejo de enfermedad avanzada / metastásica**

Imatinib es el tratamiento estándar de la enfermedad localmente avanzada inoperable y metastásica [I, A]

Imatinib es también el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad metastásica a los que se les han extirpado todas las lesiones quirúrgicamente, aunque no se recomienda la cirugía como enfoque primario en el entorno metastásico. La dosis estándar de imatinib es de 400 mg al día [I, A]

El tratamiento estándar de pacientes con mutación del exón 9 de *KIT* es de 800 mg al día de imatinib [III, B]

En el entorno metastásico, el tratamiento con imatinib debe continuarse indefinidamente, a menos que la intolerancia o la solicitud específica del paciente interrumpa [I, A]

La cirugía de enfermedad metastásica residual debe individualizarse después de tomar la decisión con el paciente en caso de incertidumbre [III, C]

La extirpación quirúrgica de la enfermedad progresiva se debe considerar para un paciente individual con progresión limitada, mientras se continúa con imatinib [IV, C]

En el caso de progresión tumoral con 400 mg de imatinib, la dosis puede aumentarse a 800 mg diarios [III, B] (con la excepción de las mutaciones insensibles)

En el caso de progresión confirmada o intolerancia poco frecuente al imatinib, el tratamiento estándar de segunda línea es sunitinib [I, A]

Regorafenib, a la dosis de 160 mg al día durante 3 de cada 4 semanas, es la terapia estándar de tercera línea para pacientes que progresan o no responden a imatinib y sunitinib [I, A]

El reto o la continuación del tratamiento más allá de la progresión con imatinib al que el paciente ya ha estado expuesto es una opción [II, B]

---

**GIST**, tumor del estroma gastrointestinal; **NF1**, neurofibromatosis tipo 1; **PDGFRA**, factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas; **R0**, sin tumor residual; **R1**, tumor residual microscópico; **SDH**, succinato deshidrogenasa.

#### **Tabla 4.**

Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos - Sistema de Calificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos <sup>a)</sup>)

## **Niveles de evidencia**

---

**yo** Evidencia de al menos un gran ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad

---

II	Pequeños ensayos aleatorios o grandes ensayos aleatorizados con sospecha de sesgo (calidad metodológica más baja) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
III	Estudios prospectivos de cohorte
IV	Estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles
V	Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos

## Grados de recomendación

<b>UN</b>	Se recomienda fuertemente evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial
<b>segundo</b>	Evidencia fuerte o moderada para la eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
<b>do</b>	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, ...), opcional
<b>re</b>	Evidencia moderada contra la eficacia o para un resultado adverso, generalmente no recomendado
<b>mi</b>	Evidencia sólida contra la eficacia o para un resultado adverso, nunca recomendado
<b>Un</b>	Con el permiso de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América [ 50 ]

**Autores, referencias y metodología en el texto original:**



<https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdy095/5004450#>

Información traducida y redactada por



**Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO): <http://www.esmo.org/>**

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), es la principal organización profesional europea que representa a los oncólogos médicos.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) es la organización profesional líder en Europa comprometida con el avance de la especialidad de oncología médica y la promoción de un enfoque multidisciplinar para el tratamiento y la atención del cáncer.