

Tratamiento médico adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

V. MARTÍNEZ-MARÍN, J. L. TORRES TENOR, A. PERTEJO FERNÁNDEZ, J. L. RAMÓN PATIÑO,
D. SÁNCHEZ CABRERO, A. REDONDO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El único tratamiento curativo de los GIST localizados es una cirugía óptima R0 sin ruptura capsular ni margen afecto. No obstante, en base a los resultados de estudios aleatorizados fase III, se ha demostrado que con la administración adyuvante de 400 mg diarios de Imatinib se logra incrementar el beneficio en SLR (supervivencia libre de recaída), e incluso en SG (supervivencia global), como ocurre en el caso de 3 años de tratamiento. Además, se ha mejorado en la selección de los pacientes que obtienen un mayor beneficio de la terapia adyuvante, identificando factores tanto pronósticos como predictivos de vital importancia en este escenario, aunque aún queda por integrar de forma sistemática y en guías clínicas el papel del genotipado en el riesgo de recaída y definir mejor el beneficio que obtienen de imatinib las distintas mutaciones de KIT, PDGFRA y aquellos tumores sin mutaciones ni KIT ni PDGFRA, denominados clásicamente como wild-type (WT).

Sin embargo, en la actualidad, con la información de la que disponemos y aceptada de forma unánime, el tratamiento estándar adyuvante es de 400 mg diarios de imatinib durante 3 años para aquellos pacientes de alto riesgo, salvo en la mutación de resistencia en PDGFRA D842V y en los WT con mutación de NF-1.

PALABRAS CLAVE: GIST. Imatinib. Tratamiento adyuvante. Genotipo. Factores pronósticos. Sistema de clasificación de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento curativo del GIST es la resección completa tipo R0 (cirugía óptima) con la pseudocapsula del tumor intacta y márgenes microscópicos negativos. Para ello, los pacientes deberán cumplir unos criterios de resecabilidad, no debe haber evidencia de

ABSTRACT

The only curative treatment for localized GISTs is an optimal R0 surgery without capsular rupture or affected margin. However, based on the results of randomized phase III studies, it has been shown that with the adjuvant administration of imatinib 400mg daily, it is possible to increase the benefit in SLR (relapse-free survival), and even in SG (overall survival) as it occurs in the case of 3 years of treatment. It has also been improved in the selection of patients who obtain a greater benefit from adjuvant therapy, identifying both prognostic and predictive factors of vital importance in this scenario. Although the role of genotype in the risk of relapse still needs to be integrated systematically and in clinical guidelines, and the benefit obtained from imatinib should be better defined for the different mutations of KIT, PDGFRA and for those tumors without mutations or KIT or PDGFRA, called classically as wild-type (WT).

However, currently with the information that we have and unanimously accepted, the standard adjuvant treatment is imatinib 400mg daily for 3 years for those patients at high risk, except for the mutation of resistance in PDGFRA D842V and in the WT tumors with mutation of NF-1.

KEY WORDS: GIST. Imatinib. Adjuvant treatment. Genotype. Prognostic factors. Risk grading system.

enfermedad metastásica, la morbimortalidad del procedimiento debe ser aceptable, deben realizarse resecciones simples limitadas del tumor y no se precisan márgenes amplios; sin embargo, no deben realizarse enucleaciones del tumor. Dada la infrecuencia de la afectación metastásica ganglionar, la linfadenectomía no está indicada (1-4).

La resección laparoscópica de GIST en centros experimentados puede ser una opción segura y tan efectiva como la laparotomía siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta y los mismos cuidados ante una eventual rotura tumoral (5).

Sin embargo, pese a la realización de un tratamiento curativo correcto, las tasas de recaída tumoral y mortalidad fueron elevadas en las series pre-imatinib. Por este motivo se desarrollaron distintos sistemas de gradación del riesgo de recaída y diferentes ensayos clínicos en el escenario adyuvante con el fin de identificar a aquellos pacientes que podrían obtener beneficio de un tratamiento médico tras la cirugía.

FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Los distintos sistemas de clasificación de riesgo han ido evolucionando. Se han vuelto más precisos al incorporar nuevos factores pronósticos identificados en base a la evidencia científica a lo largo del tiempo y han sido validados en diferentes series (6) (Tabla I).

El primer sistema de evaluación fue desarrollado por el grupo de la NIH y publicado por Fletcher en 2002, e incluyó solamente el tamaño tumoral y la actividad mitótica, estableciendo 4 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, interme-

dio y alto riesgo). En un análisis multivariante se observó que tanto la actividad mitótica $\geq 5/50$ CGA (campos de gran aumento) como el tamaño tumoral ≥ 10 cm predicen de forma independiente la respuesta al tratamiento (7).

Posteriormente, en 2006 el Instituto de las Fuerzas Americanas de Patología (AFIP) desarrolló una nueva y compleja clasificación tras una revisión realizada por Miettinen y Lasota de una cohorte de 1.765 casos de GIST gástricos y 906 GIST intestinales con seguimiento a largo plazo. Al igual que la revisión de NIH, se concluyó que el tamaño y la actividad mitótica tienen un valor importante en la evolución de estos tumores, pero junto a estos se añadió la localización del tumor como otro factor pronóstico (8).

Comparando la clasificación AFIP con la NIH, en la serie de los GIST gástricos se observó que un 2% de aquellos casos con tamaño entre de 2 y 10 cm y < 5 mitosis / 50 CGA desarrollaron progresión de la enfermedad (este grupo correspondía al de bajo riesgo y riesgo intermedio de la clasificación NIH). Asimismo, pacientes con tumores gástricos de ≥ 10 cm y < 5 mitosis / 50 CGA tuvieron relativamente baja tasa de muerte por GIST (un 11%), y estos pacientes, en cambio, se englobaron en el grupo de alto riesgo de la clasificación de NIH. Esta misma revisión observó otros factores de pronóstico desfavorable en los GIST gástricos, como la localización en la unión esófago-gástrica o fundus, la presencia de necrosis de coagulación, invasión mucosa o ulceración.

TABLA I
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE RECAÍDA EN GIST OPERADO VALIDADOS

	<i>Riesgo muy bajo</i>	<i>Riesgo bajo</i>	<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Riesgo alto</i>
Consenso NIH (2002)	< 2 cm y < 5 índice mitótico	2 a 5 cm y < 5 índice mitótico	5 a 10 cm y < 5 índice mitótico o < 5 cm y 6 a 10 índice mitótico	> 5 cm y > 5 índice mitótico o > 10 cm y cualquier índice mitótico o cualquier tamaño y > 10 índice mitótico
AFIP (2006)	≤ 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 2 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico; ≤ 2 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 2 cm y ≤ 5 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 10 cm y ≤ 5 índice mitótico; > 2 cm y ≤ 5 cm, y > 5 índice mitótico Intestinal: > 5 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 5 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 10 cm o > 5 índice mitótico
NIH Modificada (2008)	Todos: < 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Todos: 2,1 a 5 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: 2,1 a 5 cm y > 5 índice mitótico o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico Todos: < 5 cm y 6-10 índice mitótico	Todos: Rotura tumor, o > 10 cm, o > 10 índice mitótico, o > 5 cm y > 5 índice mitótico No gástrico: 2,1-5 cm y > 5 índice mitótico, o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico

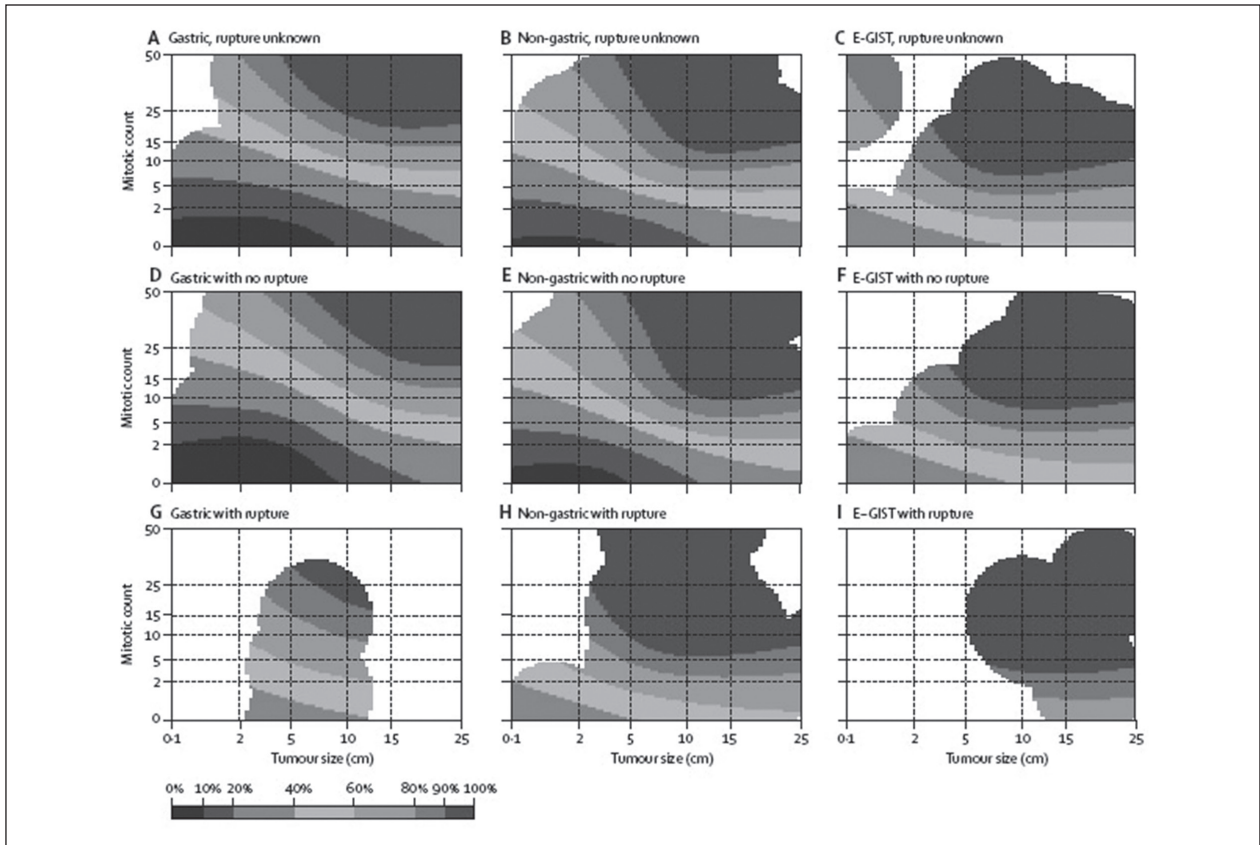


Fig. 1. Mapas continuos de Joensuu.

En lo que se refiere a la serie intestinal, de nuevo el tamaño y las mitosis tuvieron un valor pronóstico muy importante; además, la mortalidad relacionada con el tumor fue superior a la que se presentaba en los gástricos. De nuevo la necrosis de coagulación, la invasión mucosa y la ulceración fueron factores asociados con evolución desfavorable, a los que hay que añadir también la atipia difusa y la morfología epitelioides.

No obstante, el sistema de clasificación más completo es la actual NIH modificada, publicada por Joensuu en 2008 (9), en la que a los factores pronósticos clásicos (tamaño tumoral y mitosis en 50 CGA o en 5 mm²) se incorporan tanto la localización como un nuevo factor independiente del resto: la ruptura de la cápsula tumoral (10). De gran importancia es el hecho de que los “olvidados” tumores de exactamente 5 mitosis son claramente estratificados según este sistema, que ha sido validado mediante su aplicación a series amplias, demostrando que identifica particularmente bien un único grupo de alto riesgo (11).

Además de estos sistemas de clasificación, son de utilidad los mapas continuos de Joensuu o nomogramas como los de Gold o Rossi para permitir una estimación más personalizada del riesgo (12-14) (Figs. 1 y 2).

SERIES RETROSPECTIVAS PRE-IMATINIB

La amplia experiencia publicada por el hospital MD Anderson, con una muestra de 99 pacientes a los que se realizó una resección completa del tumor (R0), mostró una recidiva tumoral en el 50% de los pacientes antes de los dos años y medio, con una mediana de SG de 46 meses (15). Datos similares fueron obtenidos en una serie

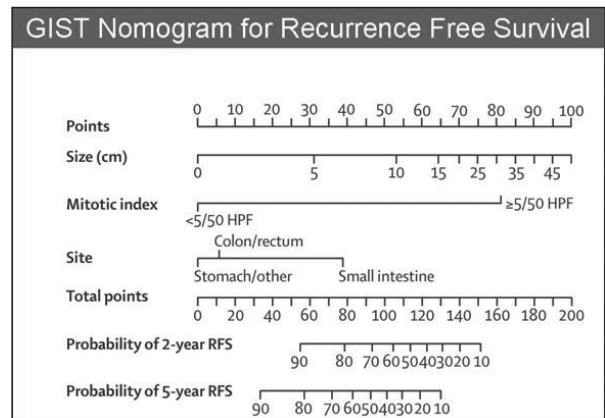


Fig. 2. Nomograma de Gold.

del Memorial SKCC, donde 80 pacientes con enfermedad localizada, tras resección completa, presentaron una tasa de recaída a los 2 años del 40% con una SG a los 5 años del 54% y una mediana de SG de 66 meses (16). La necesidad de mejorar la tasa de curación de los pacientes tras la cirugía, unida a la resistencia a la quimioterapia de este tipo de tumor, fueron decisivas para la introducción de imatinib en el escenario adyuvante tras los primeros datos de eficacia obtenidos en la enfermedad metastásica (17).

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS FASE II Y III EN ADYUVANCIA

A continuación, se detallarán los diferentes ensayos realizados en adyuvancia con imatinib durante los últimos 15 años y que finalmente han llevado a su aprobación durante 3 años a dosis de 400 mg diarios como tratamiento estándar en tumores de alto riesgo (6, 18) (Tabla II).

El estudio fase II ACOSOG Z9000 incluyó 106 pacientes entre los años 2001 y 2003 que fueron tratados con 400 mg diarios de imatinib durante un año tras una resección completa macroscópica tumoral. Los pacientes incluidos presentaban un GIST de alto riesgo, definido como tal un tamaño mayor o igual a 10 cm, la presencia de más de 4 implantes peritoneales o bien la existencia de ruptura capsular (19).

Tras 7,7 años de seguimiento, la tasa de recurrencia fue del 54%, con una SLR del 96%, 60% y 40% a los 1, 3, y 5 años, respectivamente. La tasa de SG a 5 años fue del 83%, muy superior a la de los controles históricos. Las recaídas durante el año de tratamiento fueron escasas, aunque hubo recaídas tardías, incluso a los 4 años de finalizar el tratamiento. Pese a que el conteo mitóti-

co no fue considerado como un criterio de inclusión, la presencia de ≥ 5 mitosis en 50 CGA fue un factor de mal pronóstico en el análisis multivariante. Tras aplicar posteriormente la clasificación de Miettinen a los pacientes incluidos, 57 serían considerados de alto riesgo y 41, de riesgo moderado, los primeros de los cuales presentaban una peor SG y SLR. La tolerancia al tratamiento fue buena, de manera que el 83% de los pacientes incluidos pudo completar el año (19).

Se realizó un estudio mutacional retrospectivo en aquellos pacientes de los que se disponía de material adecuado: el 73,6% del total de los incluidos en el estudio. Aunque los tumores con mutaciones del exón 11 –especialmente deleciones– fueron los de peor pronóstico y se asociaron también a un mayor índice mitótico, obtuvieron un claro beneficio con el tratamiento con imatinib, con una mediana de SLR de 42 meses. Sin embargo, pese a la limitación del pequeño tamaño muestral, los pacientes con mutaciones del exón 9 presentaron las peores tasas de SLR, con una mediana de 19 meses, lo que es un factor pronóstico independiente tras el multivariante (HR 5,1, $p = 0,013$), con una tendencia a peor SG (mediana de 54 meses frente a los 103 meses para tumores con mutaciones del exón 11). En los escasos pacientes con mutaciones en PDGFRA o en aquellos WT, no se vieron diferencias en SLR con el uso o no de imatinib adyuvante (19).

Después del estudio anterior, DeMatteo lideró el estudio ACOSOG Z9001 primera fase III aleatorizado en adyuvancia, en el que se comparó 1 año de tratamiento con 400 mg diarios de imatinib frente a placebo, teniendo como objetivo principal la SLR (20,21). Se incluyeron 713 pacientes, con el criterio de inclusión de presentar un GIST localizado reseado mayor o igual a 3 cm y kit+. Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 20 meses, se publicaron los primeros análisis de eficacia, en los que la rama experimental con imatinib mostró un

TABLA II
ESTUDIOS FASE III RANDOMIZADOS ADYUVANTES EN GIST LOCALIZADO (6)

	<i>ACOSOG Z9001</i>	<i>EORTC 62024</i>	<i>SSG XVIII/AIO</i>
Agente	Imatinib	Imatinib	Imatinib
Diseño	400 mg, 0 frente a 1 año	400 mg, 0 frente a 2 años	400 mg, 1 frente a 3 años
n	713	835	397
Ratio	1:1	1:1	1:1
Criterios de inclusión	Kit+ y ≥ 3 cm	Riesgo intermedio y alto	Riesgo alto
Objetivo	SLR	SG→SLFI	SLR
Beneficio	SLR:80 % frente a 75%, HR 0.6, $p < 0,001$	SLFI: 87% frente a 84%, HR 0,79, $p = 0,21$ SLR: 69% frente a 63%, $p < 0,001$	SLR: 71,7% frente a 52%, HR 0,6, $p < 0,001$ SG: 92% frente a 58%, HR 0,6, $p = 0,036$
Seguimiento	74 meses	56,4 meses	90 meses

beneficio en SLR en la población por ITT frente a placebo (98% frente a 83%, HR 0,35, $p < 0,001$), aunque sin diferencias en SG (99,2% frente a 99,7%, $p = 0,47$). Cuando se analizaron los resultados en función del tamaño, se objetivó que este beneficio en SLR era solo para los tumores grandes (con un tamaño de entre 6-10 cm, SLR del 98% con imatinib frente al 76% con placebo, $p = 0,05$). Las diferencias eran aún más acusadas en tumores de más de 10 cm (77% frente a 41%, $p < 0,0001$) (20).

En 2014 Corless y cols. publicaron la actualización de este estudio y, con una mediana de seguimiento de 74 meses, se mantuvo un incremento en SLR para la rama con imatinib (HR 0,6, $p < 0,001$). Pese al mayor seguimiento, un año con imatinib no se tradujo en una mejora de la SG, de tal forma que aquellos pacientes con recaídas tras suspenderlo volvieron a presentar un beneficio con su uso. En esta actualización se presentaron los datos retrospectivos de la revisión patológica y del análisis mutacional, realizados en el 90% y en el 71% de las muestras, respectivamente.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para SLR en la rama con placebo sin que el genotipado resultase un factor pronóstico independiente, pese a que las deleciones del exón 11 habían mostrado una asociación en el univariante (HR 2,46, IC 95% 1,19-5,10, $p = 0,05$). En la rama de tratamiento tampoco resultó una asociación significativa del genotipo con SLR ($p = 0,13$). En cambio, sí resultaron significativos en el multivariante, para ambas ramas del estudio, el tamaño (peor en tumores grandes), la localización (peor en intestino delgado) y el índice mitótico (peor por encima de 5 mitosis). Este último factor fue el que con más fuerza se asoció al detrimento en SLR, de manera que los tumores con más de 10 mitosis tuvieron un HR de 7,81 (IC 95% 4,42-13,83, $p < 0,001$).

No obstante, sí se observó un efecto positivo del uso de imatinib adyuvante durante un año frente a placebo para SLR en aquellos pacientes con deleciones del exón 11 ($p < 0,001$). Por el contrario, no se observó un claro beneficio en el resto de tipos de mutaciones analizadas de KIT y PDGFRA ni en los pacientes WT. Sin embargo, es necesario tener en cuenta el pequeño número de pacientes analizados para cada subgrupo y el hecho de que, dentro de las mutaciones del exón 9, para ambas ramas del estudio los grupos no estaban bien equilibrados (21).

En 2004 se inició el ensayo fase III multicéntrico EORTC 62024 Intergrupo, en el que colaboraron 12 países (Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, España, Italia, el Reino Unido, Nueva Zelanda, Singapur, Holanda, Alemania y Polonia) y en el que se aleatorizó casi 900 pacientes durante 2 años a tomar 400 mg diarios de imatinib frente a observación (22). Se incluyeron un 40% de tumores de riesgo intermedio y el resto de alto riesgo, según la clasificación NIH 2002 de Fletcher. El objetivo principal del estudio era la SG, aunque fue cambiado en 2009 por supervivencia libre de “fallo a imatinib” (SLFI) debido al pequeño número de fallecimientos y

recaídas en la rama control. Se definió “fallo a imatinib” como el tiempo que transcurría desde el comienzo de imatinib hasta la utilización de otro ITK, como una medida indirecta de resistencias secundarias. Los resultados intermedios de este estudio fueron publicados en diciembre de 2015. Tras un seguimiento de 4,7 años no hubo diferencias en la SLFI a los 5 años (87% para imatinib frente al 84% para placebo, HR 0,79, $p = 0,21$) ni en la SG a los 5 años (100% para imatinib frente al 99% para placebo). Sin embargo, de forma consistente con el resto de estudios, se demostró un claro beneficio en SLR para el imatinib, tanto a los 3 años (84% frente a 66%) como a los 5 años (69% frente a 63%), $p < 0,001$. En ESMO 2017 se comunicaron los datos del análisis final tras 9,1 años de seguimiento sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas para SLFI ($p = 0,307$) ni para SG ($p = 0,429$) tanto a 5 como a 10 años, y manteniéndose el beneficio en SLR para la rama experimental con imatinib (23). Sin embargo, aún no han sido publicados los datos de supervivencia en función del estatus mutacional de los tumores de los pacientes incluidos en este estudio.

La primera publicación del estudio SSG XVIII/AIO, ensayo fase III aleatorizado multicéntrico, fue realizada por Joensuu en 2012 tras 4,5 años de seguimiento, que mostró beneficio en su objetivo primario —SLR— (y, sorprendentemente, también en SG) para 3 años de imatinib. De esta forma, quedó establecida la duración estándar del tratamiento con imatinib adyuvante que seguimos en la actualidad (24).

Entre 2004 y 2008 se incluyeron casi 400 tumores kit+ de alto riesgo (mayores de 10 cm o más de 10 mitosis o más de 5 cm y más de 5 mitosis o cápsula rota) que fueron aleatorizados 1:1 a recibir 3 años frente a 1 año de imatinib 400 mg/día. La actualización, publicada en 2016 tras 90 meses de seguimiento, mantiene el beneficio comunicado previamente, con una SLR a los 5 años del 71,1% para la rama de 3 años de imatinib frente al 52,3% para 1 año (HR 0,6, IC 95% (0,44-0,81, $p < 0,001$) y una SG a los 5 años del 91,9% frente al 58,3%, respectivamente (HR 0,6, IC 95% (0,37-0,97, $p = 0,036$). El tratamiento con imatinib durante 3 años fue relativamente bien tolerado y no supuso más eventos cardíacos ni segundas neoplasias (25).

Recientemente se publicaron los datos del análisis mutacional actualizado tras un seguimiento de 88 meses (26). De los 400 pacientes incluidos en el estudio, pudo realizarse el genotipado a 341 con muestra tumoral adecuada. En un 80,4% de los casos se encontró una mutación en KIT; en un 12,6%, una mutación en PDGFRA, y solo un 7% de los pacientes carecía de mutaciones en ambos genes (fueron considerados WT). Dentro de las mutaciones halladas en KIT, las más frecuentes fueron las del exón 11, de las que un 54,4% deleciones o inserciones-deleciones. Los pacientes con mutaciones en PDGFRA o en el exón 11 que no eran deleciones

(es decir, sustituciones, mutaciones puntuales o inserciones) tuvieron mejor pronóstico, con una SLR favorable respecto a aquellos con deleciones o inserciones-deleciones en el exón 11 o mutaciones en el exón 9. Sin embargo, los pacientes con algún tipo de deleción en el exón 11 (es decir, los de peor pronóstico) fueron los que obtuvieron mayor beneficio del tratamiento con 3 años de imatinib respecto a recibir solo 1 año, con una SLR a los 5 años del 71% frente al 41,3%, $p < 0,001$. En el resto de mutaciones estudiadas del exón 11 y en las mutaciones del exón 9 no se observaron diferencias estadísticamente significativas para SLR entre ambas ramas de tratamiento con imatinib. Además, 30 pacientes con la mutación crítica p.Trp557_Lys558del tuvieron aún peor pronóstico que el resto de pacientes incluidos en el estudio, con una SLR a los 5 años del 48,3% frente al 65,2%, $p = 0,001$.

Sin embargo, cuando se analizó el pronóstico en función del tiempo de tratamiento con imatinib recibido, se objetivó que las deleciones del exón 11, incluidas aquellas que afectan a los codones 557 y/o 558 y a la mutación crítica p.Trp557_Lys558del, se asociaban a un mal pronóstico con peor SLR al recibir solo 1 año de imatinib. Sin embargo, en el brazo de 3 años de imatinib dicha asociación se perdía y dejaban de ser factores con un impacto negativo sobre la SLR. De la misma manera, se observó que, dentro del subgrupo analizado de deleciones del exón 11, aquellos tumores con índice mitótico más alto perdían su asociación a peor pronóstico si la duración de imatinib era de 3 años.

A través principalmente de estos dos últimos ensayos, se evidencia el importante número de recaídas a los 6-18 meses tras la finalización del tratamiento con imatinib. Además, la publicación de este análisis exploratorio del genotipado del SSG XVIII/AIO ha puesto de relevancia el efecto que una mayor duración del tratamiento con imatinib puede tener sobre el riesgo de recurrencia, cambiando incluso el efecto pronóstico de factores conocidos, como el estatus mutacional y el número de mitosis.

Todo ello refleja la incertidumbre existente en cuanto a la correcta duración del tratamiento adyuvante y, si de ser mayor, llegaríamos a ser capaces no solo de retrasar las recaídas, sino de curar a los pacientes.

Intentando aclarar este hecho, se llevó a cabo el ensayo fase II PERSIST 5 (NCT00867113), estudio realizado en Estados Unidos, no aleatorizado, de un solo brazo, con objetivo primario SLR y en el que se administró 400 mg diarios de imatinib durante 5 años a 85 pacientes con GIST localizado operado y de riesgo significativo (es decir, incluyeron tanto riesgo alto como intermedio). La SLR a los 5 años fue del 90%, aunque la tasa de discontinuaciones antes de los 5 años fue del 49% (27).

En la misma línea están, por un lado, el ensayo fase III SSG XXII-GEIS42 (NCT02413736), en el que se randomiza a pacientes con tumores de alto riesgo tras haber completado 3 años de imatinib a continuar hasta 5 años frente a observación y, por otro, el ensayo ImadGIST

(NCT2260505) liderado por el grupo francés, un fase III randomizado que compara 3 años de imatinib frente a 6 en pacientes con riesgo de recaída $\geq 35\%$. Actualmente, ambos en proceso de reclutamiento. Aún habremos de esperar unos años para conocer sus resultados.

En base a los resultados de estos ensayos clínicos fase III, las guías clínicas internacionales (ESMO, NCCN) y nacionales (SEOM, GEIS) recomiendan tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años en pacientes de alto riesgo (1-4). El tratamiento en pacientes de bajo riesgo no está indicado en ninguna de ellas. Por tanto, es esencial establecer de forma correcta el riesgo de recaída de los pacientes con un GIST operado, utilizando para ello los sistemas de clasificación más actualizados (NIH modificada), así como otras herramientas de apoyo para el cálculo individualizado, como los nomogramas de Gold y Rossi o los mapas continuos de Joensuu.

SITUACIONES CONTROVERTIDAS Y PAPEL DEL GENOTIPADO

Hay áreas grises que las guías no aclaran y que siguen generando controversia en su manejo (6). Este es el caso de los pacientes de riesgo intermedio, en los que no hay evidencia suficiente derivada de estudios fase III randomizados para recomendar que sean tratados con imatinib de forma sistemática, con lo que la decisión queda a criterio del médico y paciente. Sin embargo, en esta situación de riesgo intermedio la guía NCCN deja la puerta abierta a realizar un año de imatinib en base a que este tipo de pacientes estaba incluido en el estudio ACOSOG Z9001.

En el caso de la ruptura capsular, la recomendación unánime de las guías es realizar tratamiento adyuvante durante al menos tres años, aunque la duración óptima sería indefinida, lo que es especialmente difícil de plantear en pacientes jóvenes. Por otro lado, Casali presentó en ESMO 2017 los datos del subgrupo de pacientes con ruptura capsular dentro del estudio EORTC 62024 Intergrupo, sin que se encontrara en ellos beneficio ni en SLFI ni SG por recibir tratamiento con imatinib (23). En el análisis exploratorio del estudio SSG XVIII/AIO publicado en *JAMA* el pasado año no se han comunicado los datos a más seguimiento del impacto de la duración de imatinib sobre la ruptura capsular (26).

Aun así, hay consenso en la comunidad científica para considerarlos como tumores con enfermedad micrometastásica y, por tanto, ofrecerles un tratamiento hasta progresión como en la enfermedad diseminada. Por último, en situaciones de cirugía de borde afecto (R1), la reescisión puede contemplarse en casos seleccionados, aunque las recomendaciones no son unánimes al no estar claro que esta actitud impacte en la supervivencia. Ante todo, primero es necesario clasificar al paciente según su riesgo de recaída, pues en casos de tumores de bajo riesgo,

y cuando la ampliación de bordes pueda implicar una alteración funcional severa, es obligado comentar con el paciente la posibilidad de una actitud expectante frente a una acción quirúrgica agresiva con secuelas funcionales.

La integración del genotipo en los sistemas de clasificación de riesgo sigue siendo un tema discutido, pero podría ser de ayuda para establecer mejor el riesgo de recaída de los pacientes. Las únicas recomendaciones específicas realizadas por las guías clínicas respecto al genotipo son las siguientes:

- En tumores con la mutación resistente en PDGFRA D842V, no debe realizarse tratamiento con imatinib adyuvante, dado que no aporta beneficio.
- En tumores WT con presencia de mutación NF1 debe evitarse el tratamiento adyuvante. En el resto de casos WT –que son la mayoría–, se necesitan más datos de ensayos clínicos para una recomendación sistemática de cómo proceder y, por el momento, la decisión de iniciar tratamiento con imatinib adyuvante debe ser individualizada.
- En tumores con mutaciones del exón 9 se desconoce cuál es la dosis óptima de imatinib. Extrapolando los datos obtenidos en enfermedad diseminada, parece que la dosis de 800 mg diarios podría ser más eficaz. Sin embargo, no hay estudios en adyuvancia que valoren dicha dosis, por lo que este escenario no está aprobado.
- Para el resto de mutaciones parece claro el beneficio con imatinib a la dosis estándar de 400 mg diarios.

El grupo GEIS comunicó en ESMO 2014 los resultados de un estudio retrospectivo para valorar la influencia del genotipado en el riesgo de recaída que se realizó en una muestra de 394 GIST localizados. Con una mediana de seguimiento de 84 meses, la SLR a los 7 años fue del 60% para los tumores de riesgo intermedio y del 34% para los de alto riesgo ($p = 0,0001$). Cuando se analizó el impacto que tenía la presencia de la delección de los codones 557-558 del exón 11 en el riesgo de recaída para los tres grupos de riesgo, se objetivó un detrimento en la SLR a 7 años en el grupo de riesgo intermedio, en este caso, del 26% ($p = 0,009$), un valor muy similar al que presentaban los pacientes de alto riesgo. Tras el análisis multivariante, la presencia de la delección 557-558 se mantuvo como un factor de pronóstico independiente para SLR ($p = 0,042$) (28).

En la misma línea, el grupo de Wozniak publicó resultados pronósticos similares tras el análisis retrospectivo de una serie de 1.056 pacientes con GIST localizado (R1/RO). En el análisis multivariante encontraron también que el genotipo era un factor independiente de mal pronóstico ($p < 0,0001$). Con una mediana de seguimiento de 52 meses, la presencia de mutaciones del exón 9 (HR 1,47, $p = 0,037$) y la delección 557-558 del exón 11 en tumores gástricos (HR 1,45, $p = 0,004$) suponía unas tasas de SLR a los 5 años del 37,9% y 33,1%, respec-

tivamente. En base a esto, establecieron un algoritmo de manejo del GIST localizado, de forma que aquellos pacientes con GIST gástrico de riesgo intermedio y delección 557-558 debían tratarse con imatinib durante 3 años ante las altas posibilidades de recaída, muy similares a las de los tumores de alto riesgo (29).

CORRESPONDENCIA:

Virginia Martínez Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: virgimarín9@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer treatment reviews* 2017;55:107-19.
2. Poveda A, Martínez V, Serrano C, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). *Clinical & translational oncology* 2016;18(12):1221-8.
3. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2014;25(Suppl. 3):iii21-6.
4. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2016;14(6):758-86.
5. Lian X, Feng F, Guo M, et al. Meta-analysis comparing laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 5 cm. *BMC Cancer* 2017;17(1):760.
6. Fernández Hernández JA, Martínez-Marín V. Actualización y revisión del manejo de los tumores del estroma gastrointestinal GIST. Madrid: Arán Ediciones; 2018.
7. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human pathology* 2002;33(5):459-65.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in diagnostic pathology* 2006;23(2):70-83.
9. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology* 2008;39(10):1411-9.
10. Martín-Broto J, Martínez-Marín V, Serrano C, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clinical & Translational Oncology* 2017;19(5):536-45.
11. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *EJSO* 2011;37(10):890-6.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The Lancet Oncology* 2012;13(3):265-74.
13. Gold JS, Gonen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 2009;10(11):1045-52.
14. Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with

- long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1646-56.
15. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Annals of surgery* 1992;215(1):68-77.
 16. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000;231(1):51-8.
 17. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
 18. Martínez-Marín V, Maki RG. Knowns and Unknowns of Gastrointestinal Stromal Tumor Adjuvant Therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45(3):477-86.
 19. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg* 2013;258(3):422-9.
 20. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
 21. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1563-70.
 22. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4276-83.
 23. G. Casali P, Le Cesne A, Poveda A, et al. LBA55 Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib as an adjuvant: Final results of the EORTC STBSG, AGITG, UNICANCER, FSG, ISG, and GEIS randomized trial; 2017.
 24. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama* 2012;307(12):1265-72.
 25. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(3):244-50.
 26. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2017;3(5):602-9.
 27. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11009-.
 28. Broto JM, Calabuig S, Rubio J, et al. 1416P Dintegrating genotype in risk classification for gist recurrence. A spanish group for sarcoma research (GEIS) study. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):iv495-iv596.
 29. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6105-16.