

GIST: tratamiento para la enfermedad avanzada

A. ESTIVAL, C. BALAÑA, M. DOMENECH, L. ANGELATS

ICO-B-ARGO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

RESUMEN

El GIST es un tumor resistente a quimioterapia, con menos de un 5% de respuestas. Imatinib, inhibidor de tirosina quinasa de KIT y PDGFR, es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con GIST avanzado, a dosis de 400 mg/d, con tasas de respuesta del 45%, SLP de 18 meses y SG de 55 meses.

Las dos opciones en segunda línea son sunitinib e imatinib a 800 mg (esta segunda alternativa parece más beneficiosa para los pacientes portadores de mutación de KIT en exón 9). Regorafenib es el único fármaco aprobado en tercera línea. El conocimiento del perfil mutacional tiene un valor pronóstico y predictivo de respuesta que, probablemente, en un futuro nos ayudará a seleccionar mejor los tratamientos para pacientes con genotipo específico. El papel de la cirugía en el estadio avanzado es controvertido, aunque puede plantearse de manera individualizada en casos con enfermedad oligometastásica en respuesta al tratamiento y siempre que se prevea una cirugía completa.

PALABRAS CLAVE: GIST Avanzado. Tratamiento. Imatinib. Sunitinib. Regorafenib.

GIST: TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA

El GIST es el clásico ejemplo de tumor resistente a quimioterapia, con menos de un 5% de respuestas y una supervivencia mediana de 14 meses. El estudio molecular de estos tumores (tema tratado en capítulos previos) ha facilitado el desarrollo de terapias diana, como los inhibidores de tirosina quinasa. La mayoría de los GIST expresan KIT, y su mutación es la causa de la activación constitutiva más frecuente en estos tumores. Mesilato de imatinib (STI571, Gleevec™, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Suiza) es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo

ABSTRACT

GISTs are tumor resistant to chemotherapy, with less than 5% of cases responding. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor against KIT and PDGFR is the front line treatment in patients with advanced GIST. At a dose of 400 mg/d, 45% patients achieve a response, 18 months of PFS and 55 months of OS.

Sunitinib and imatinib at 800 mg are both options that can be used as a second line treatment; this last alternative seems more beneficial for patients carrying the KIT mutation in exon 9. Regorafenib is the only drug approved as a third line treatment. The knowledge of the mutational profile has a prognostic and predictive value and, hopefully, in the near future, will help us to select the best approach for patients carrying a specific genotype. The role of surgery in the advance setting is controversial but might be considered in cases with oligometastatic disease, when it is responding to treatment and only when a complete surgery is feasible.

KEY WORDS: *Advanced GIST. Treatment. Imatinib. Sunitinib. Regorafenib.*

para ABL, BCR-ABL, KIT y PDGFR, y es el tratamiento de elección en pacientes con GIST avanzado, metastásico o irresecable quirúrgicamente.

La dosis estándar de imatinib es de 400 mg/día, y fue determinada a raíz de dos ensayos clínicos fase III aleatorizados, el EORTC-ISG-AGITG y el NASG-S0033 (1,2). Estos dos estudios incluyeron pacientes con GIST metastásico o irresecable, con expresión de KIT, y fueron aleatorizados a recibir imatinib a dosis de 400 u 800 mg/día. El primer estudio tenía como objetivo primario la supervivencia libre de progresión (SLP) y el segundo, la supervivencia global (SG). Aunque en el ensayo

de la EORTC inicialmente los datos demostraban una mejoría en SLP en la rama de dosis altas, esto no se confirmó con un mayor seguimiento. Ninguno de los dos demostró un impacto sobre la SG, aunque sí una mayor toxicidad en los pacientes que recibían la dosis superior.

Así pues, la SLP con imatinib a dosis de 400 mg fue de 18 meses y la SG, de 55 meses. Las tasas de respuesta con 400 mg fueron similares en ambos estudios: 5% de casos con respuesta completa; 40% y 45%, respuesta parcial y 25% y 32%, con enfermedad estable (1,2).

Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron la anemia, granulocitopenia, edema, fatiga, náusea, diarrea y dolor pleurítico. No obstante, la mayoría de toxicidades fueron moderadas.

Otro dato interesante que aportaron estos estudios fue la respuesta al aumento de dosis, ya que en los pacientes que progresaban a la dosis de 400 mg se permitía aumentar la dosis a 800 mg. En ambos estudios se vio una estabilización de la enfermedad al incrementar la dosis (29% y 28%) e incluso algunas respuestas (2% y 3%) (3).

Por otro lado, cabe añadir en este apartado que datos procedentes de otros estudios indican que, en los pacientes intervenidos de GIST de alto riesgo que progresan después de completar un tratamiento adyuvante con imatinib, el retratamiento sigue siendo efectivo (84% de respuestas). Así pues, la primera línea de tratamiento en pacientes que han finalizado la adyuvancia sigue siendo imatinib (4).

secable ha sido imatinib, actualmente se conoce que no todos los pacientes responden igual. Esto se debe a que los tumores presentan mutaciones con diferente sensibilidad, e incluso algunas de ellas son totalmente resistentes.

En los dos estudios previamente mencionados (EORTC y NASG), se estudió el perfil mutacional del GIST. Uno de los resultados a destacar es que los pacientes portadores de la mutación en exón 11 de KIT tenían una SLP y SG superior al resto. La SG para los pacientes con mutación de KIT en exón 11 fue de 60 meses, mientras que fue de 38,4 meses en los portadores de mutación en exón 9 y 49 meses para los *wild type* (sin mutación en KIT ni PDGFRA). No obstante, la única diferencia estadísticamente significativa fue entre la mutación en el exón 11 y en el resto de población (5,6). Las tasas de respuesta a imatinib (respuesta completa o parcial) también fueron mejores para los pacientes con mutación en el exón 11: 71,7% frente a 44,4% y 44,6% en caso de mutación en el exón 9 y *wild type*, respectivamente, y el tiempo a la progresión tumoral fue de 24,7 meses frente a 16,7 meses (exón 9) y 12,8 meses (*wild type*) (5) (Tabla I).

El estudio de la EORTC indicó que los pacientes portadores de la mutación en el exón 9 tenían una mayor SLP con la dosis de 800 mg respecto al resto de pacientes. Sin embargo, en el estudio NASG-S0033 no se confirmó un impacto en SLP ni en SG, aunque la tasa de respuesta sí fue mayor (5,7). Posteriormente, se publicó el metanálisis que revisó los 1.640 pacientes tratados en ambos ensayos (8). La presencia de la mutación en el exón 9 de KIT fue el único factor predictivo de respuesta al tratamiento con altas dosis (47% con dosis de 800 mg/día frente al 21% con dosis de 400 mg/día, $p = 0,0037$) que confería, además, un aumento en SLP. No obstante,

IMPACTO DEL GENOTIPADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Aunque durante mucho tiempo la primera línea estándar en todos los pacientes con GIST metastásico o irre-

TABLA I
TASAS DE RESPUESTA A IMATINIB SEGÚN EL GENOTIPO (5)

| <i>Tumor genotype vs. objective clinical response for all CD117 + tumors</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|----------|--------------|----------|---------------|----------|------------|----------|---------------|----------|---------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|
| <i>Genotype</i> | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Response</i> | <i>KIT 8</i> | | <i>KIT 9</i> | | <i>KIT 11</i> | | <i>WT</i> | | <i>KIT 13</i> | | <i>KIT 17</i> | | <i>PDGFRA 12</i> | | <i>PDGFRA 18</i> | |
| | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> | <i>No.</i> | <i>%</i> |
| CR | | | 1 | 3.1 | 18 | 6.4 | 3 | 4.5 | 0 | 0.0 | | | | | | |
| PR | 1 | 100.0 | 11 | 34.4 | 162 | 57.2 | 22 | 32.8 | 2 | 40.0 | 1 | 25.0 | 1 | 100.0 | 1 | 25.0 |
| SD | | | 12 | 37.5 | 53 | 18.7 | 19 | 28.4 | 1 | 20.0 | 2 | 50.0 | | | 2 | 50.0 |
| PD | | | 3 | 9.4 | 18 | 6.4 | 12 | 17.9 | 1 | 20.0 | 1 | 25.0 | | | 1 | 25.0 |
| NA | | | 5 | 15.6 | 32 | 11.3 | 11 | 16.4 | 1 | 20.0 | | | | | | |
| | 1 | | 32 | | 283 | | 67 | | 5 | | 4 | | 1 | | 4 | |

Nota: Responses were reported for both confirmed and unconfirmed tumor from eligible patients.

KIT 8: mutation of KIT exon 8; WT: wild type (no mutation of KIT or PDGFRA); CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NA: not assessable.

dado que estos datos no se traducen en un impacto en SG, el uso de imatinib a dosis de 800 mg/día en pacientes portadores de mutación de KIT en el exón 9 sigue siendo un tema de controversia (Fig. 1). Su elección debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios y toxicidad.

Aunque infrecuente, y poco representada en los estudios realizados, los pacientes con la mutación más frecuente de PDGFRA, la D842V, son completamente resistentes a imatinib (9). Ningún estudio ha demostrado respuestas y, en los pacientes que han conseguido una estabilización de la enfermedad, esta ha durado unos pocos meses. Así pues, actualmente están probándose moléculas diana contra este genotipo específico, algunas de ellas con resultados esperanzadores, como crenolanib y avapritinib (BLU-285) (10,11). Otras mutaciones menos frecuentes de PDGFRA también han demostrado resistencia a imatinib *in vitro* (D842Y, D843-843IM), mientras que algunas, como la V561D, son extremadamente sensibles, con datos de respuesta parecidos a la mutación en exón 11 de KIT (7,9,12).

Finalmente, recopilando todos estos datos, podemos concluir que el conocimiento de la biología molecu-

lar del tumor nos aporta una información pronóstica y predictiva, importante antes del inicio de una terapia. Probablemente, en un futuro cercano será determinante para aplicar el tratamiento adecuado a cada paciente y mutación.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

La eficacia citotóxica de imatinib puede verse a partir de las 4 semanas de su inicio, cuando se produce el fenómeno llamado “degeneración mixoide”, en el que las células neoplásicas son sustituidas por un material mixoide compuesto por células necróticas (13). Aun así, imatinib no es únicamente un agente citotóxico, sino que también es citostático, de modo que algunas de las células del GIST pueden permanecer en modo quiescente y, a lo largo del tiempo, desarrollar mutaciones de resistencia al tratamiento y proliferar (14). Las mutaciones primarias (que se dan hasta en un 15% de casos) y la aparición de mutaciones de resistencias secundarias llevan a una inevitable progresión tumoral (15). Así pues, aunque se trata de un tratamiento bien tolerado y ofrece un prolongado periodo de supervivencia libre de progresión (con una mediana de 24 meses) (1), la eficacia de imatinib está limitada a dichas mutaciones.

Antes de plantear un cambio de actitud terapéutica en pacientes con GIST metastásico en tratamiento con imatinib, deben tomarse una serie de consideraciones: confirmar que se trate de una progresión real y no de una respuesta tipo CHOI (16), asegurar que el paciente está cumpliendo correctamente con la posología y descartar interacciones farmacológicas que reduzcan los niveles sanguíneos del fármaco (17,18). Una vez confirmada la progresión, deben plantearse las diferentes alternativas.

El aumento de dosis de imatinib, de 400 mg/día a 800 mg/día, puede ser una opción. En los dos estudios comentados previamente en primera línea (EORTC-ISG-AGITG y el American Intergroup study -S0033), los pacientes que progresaban y hacían cruzamiento a la rama de 800 mg/día obtuvieron respuestas parciales o enfermedad estable (30% en ambos ensayos) (1,2). En el estudio de la EORTC, el tiempo medio a la progresión fue únicamente de 81 días, aunque el 18% de los pacientes se mantuvo sin progresión durante 1 año más después del incremento de la dosis (3).

La otra opción de tratamiento en segunda línea es Sunitinib. Maleato de sunitinib (SUTENT, SU11248; Pfizer, Nueva York, Estados Unidos) es un inhibidor multiquinasa activo frente a KIT, PDGFRA y las tres isoformas del receptor de VEGF, característica que le diferencia de imatinib. El estudio fase III, que le dio la aprobación en segunda línea, aleatorizó (2:1) 312 pacientes con GIST avanzado en progresión a imatinib a recibir sunitinib a dosis de 50 mg durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas o placebo (19). La SLP en los pacientes

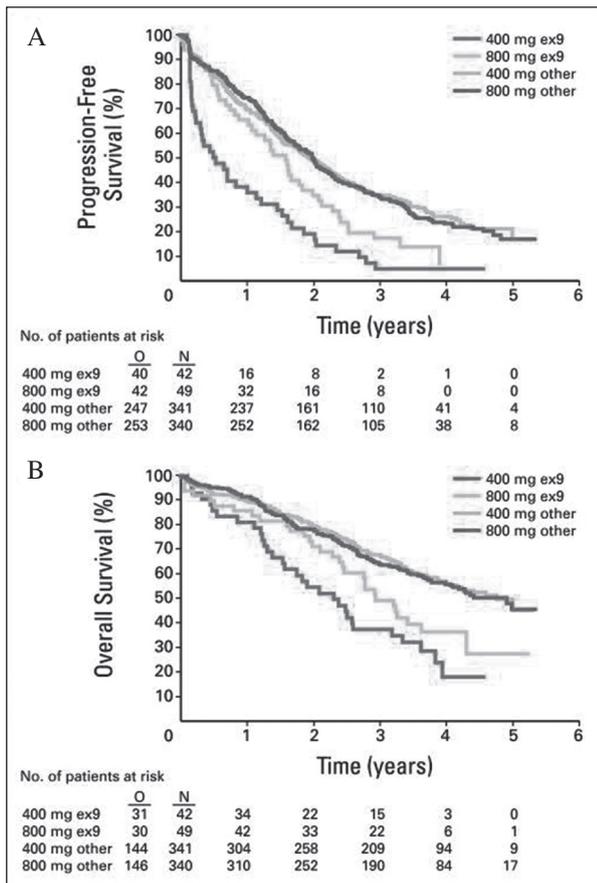


Fig. 1. SLP y B: SG según genotipado en pacientes tratados con Imatinib a 400 mg/día y 800 mg/día (8).

tratados con sunitinib fue de 27,3 semanas frente a 6,4 semanas en la rama control (HR 0,33, 95% CI 0,23-0,47; $p < 0,0001$). La respuesta al tratamiento fue modesta, con un 7% de respuestas parciales, aunque con un 58% de pacientes con enfermedad estable.

Las toxicidades grado 3 más comunes fueron fatiga, síndrome mano-pie, hipertensión, diarrea y trastornos hematológicos en las tres series, aunque cabe destacar que la fatiga en cualquier grado se dio hasta en un 20% en pacientes con placebo (frente al 29% en la rama del fármaco). Estudios posteriores han observado que la hipertensión parece correlacionarse con la eficacia al tratamiento (20). Otros efectos adversos característicos de sunitinib son el cambio en la coloración de la piel y el pelo, la estomatitis y el hipotiroidismo. La posología de sunitinib a 37,5 mg/día de manera continua es una alternativa eficaz, con un mejor perfil de seguridad (21).

Un estudio intentó dilucidar el mejor tratamiento de segunda línea entre la escalada de imatinib a 800 mg/día o sunitinib en pacientes con GIST portadores de la mutación en el exón 11 de KIT (22). Se trata de un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 79 pacientes (64%) que habían recibido imatinib 800 mg/día y 44 (36%) a los que se les había administrado sunitinib (28 pacientes con el esquema de 50 mg 4 semanas *on/2 off* y 16 tratados con 37,5 mg continuado). Los pacientes que progresaban al aumento de dosis de imatinib se trataban con sunitinib. Se observó un beneficio clínico en 46 de los 79 pacientes (58,2%) del grupo de escalada de dosis a 800 mg/día, con respuesta parcial en el 18,9%. En el grupo de sunitinib, un 65,9% de pacientes (29 de 44) tuvo un beneficio clínico, con un 31,8% de pacientes (14 de 44) con respuesta parcial. Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas ni en beneficio clínico ni en tasa de respuestas ($p = 0,5194$ y $p = 0,1660$).

El tiempo a la progresión fue mejor en los pacientes que recibían sunitinib: 10 meses (95% CI, 9,7-10,9) frente a 5 meses (95% CI, 3,6-6,7) para los tratados con imatinib a 800 mg/día ($p = 0,012$). Un análisis de subgrupos determinó que imatinib era menos efectivo en los pacientes que tenían una delección en el exón 11 de KIT que en los pacientes portadores de otra mutación en dicho exón. No se observaron diferencias significativas en SG, probablemente por el cruzamiento, así como tampoco en la eficacia de los dos esquemas de sunitinib.

Así pues, podemos concluir que las dos alternativas en segunda línea son sunitinib y el aumento de dosis de imatinib a 800 mg/día. Esta segunda opción parece más beneficiosa para los pacientes portadores de mutación en exón 9. Del mismo modo, los pacientes con esta mutación (exón 9 de KIT) obtienen un mayor beneficio clínico que los pacientes con tumores con mutación en el exón 11 (58% frente al 34% en beneficio clínico y 37% frente al 5% en respuestas, respectivamente; $p = 0,002$), con mejor SLP y SG. Por otro lado,

los pacientes con mutaciones secundarias en el exón 13 y 14 de KIT parecen beneficiarse más del tratamiento con sunitinib que aquellos con mutación en el exón 17 y 18 de KIT (7,8 frente a 2,3 meses en SLP [$p = 0,0157$] y 13 frente a 4 meses en SG [$p = 0,16$]) (23).

TRATAMIENTO TRAS PROGRESIÓN A SUNITINIB

Actualmente, el único tratamiento aprobado a la progresión de sunitinib es regorafenib.

Regorafenib es un fármaco inhibidor multiquinasa que bloquea quinasas implicadas en la angiogénesis (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF y BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). Estudios preclínicos demostraron la actividad del fármaco en GIST y otros modelos tumorales (24), por lo que prosiguió su investigación centrada en pacientes con GIST en un estudio fase 2. En este estudio, se confirmó su actividad en pacientes con GIST resistentes a tratamientos tirosina quinasa previos, consiguiendo una SLP de 10 meses (25). A raíz de estos datos, se decidió realizar el estudio fase III aleatorizado contra placebo (2:1), en el que se incluyeron pacientes con GIST metastásico o irreseccable en progresión a imatinib y/o sunitinib (el 97% había recibido previamente ambos fármacos) (26). Regorafenib fue prescrito a dosis de 160 mg/día durante 3 semanas en ciclos de 4 semanas y las toxicidades grado 3 más frecuentes fueron la hipertensión (23,5%), el síndrome mano-pie (19,7%) y la diarrea (5,3%). El síndrome mano-pie, en cualquier grado, se dio en más de la mitad de los pacientes tratados (56,1%).

La SLP fue de 4,8 meses para los pacientes que recibieron Regorafenib frente a 0,9 meses para el grupo de placebo (HR 0,27; 95% CI, 0,19-0,39; $p < 0,0001$), y en el 75,9% de pacientes tratados con regorafenib (101 de 133) se objetivó un beneficio clínico (4,5% respuesta parcial y 71,4% enfermedad estable). Estos datos no impactaron en la SG, probablemente por el entrecruzamiento de pacientes.

TRATAMIENTO A LA PROGRESIÓN A IMATINIB, SUNITINIB Y REGORAFENIB

Dado que no hay tratamientos aprobados a la progresión de estos tres fármacos tirosina quinasa, la primera actitud a considerar es la inclusión de los pacientes en un ensayo clínico.

Otra alternativa a plantear puede ser el retratamiento con imatinib o con alguno de los agentes tirosina quinasa recibidos previamente, aunque la eficacia es escasa y no parece impactar en la calidad de vida, por lo que en estos casos hay que tener en cuenta el balance riesgo-beneficio (27,28).

Otros tratamientos tirosina quinasa, como sorafenib, pazopanib y ponatinib, han sido testados en pacientes con GIST, aunque la evidencia es menor. Sorafenib (Nexavar, Bayer Healthcare Pharmaceuticals y ONYX Pharmaceuticals) demostró actividad en pacientes con GIST en progresión a imatinib y sunitinib en dos estudios fase II (29,30). La dosis utilizada fue de 400 mg/12 horas, obteniendo respuestas en el 13% de los pacientes y enfermedad estable en más del 50%. La SLP fue de 4,9 y 5,3 meses en cada uno de los estudios y la SG de 9,7 y 13 meses. Por tanto, tanto los datos de eficacia como la toxicidad son muy parecidos a los obtenidos con regorafenib.

Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKilne, Philadelphia, PA) también ha sido ensayado en el mismo perfil de pacientes en dos estudios. El estudio fase II PAZOGIST obtuvo una SLP a 4 meses del 45% (frente al 18% con placebo; $p = 0,03$) y SLP de 3,4 meses. Posteriormente, otro estudio reportó una SLP de 1,9 meses (31,32). Así pues, en conclusión, pazopanib tampoco aporta mayor eficacia que regorafenib.

Ponatinib es un fármaco inhibidor de KIT –incluyendo los casos con mutación en el exón 17– y de PDGFRA. Se han presentado datos prometedores del estudio fase II en pacientes pretratados con varias líneas (el 74% de casos había recibido 4 líneas). El beneficio clínico en portadores de la mutación primaria en el exón 11 fue del 55% (33). Actualmente hay otro ensayo fase II en reclutamiento (POETIG).

Para concluir, con los datos de los que disponemos en la actualidad podemos decir que el retratamiento puede ser una opción en pacientes seleccionados y que el resto de tratamientos ensayados tiene poca evidencia que apoye su uso.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Afortunadamente, en los últimos años se han iniciado estudios con nuevos fármacos (valatinib, masatinib, crenolanib, avapritinib, DCC-2618) en pacientes con esta patología, algunos de ellos con resultados prometedores, aunque aún iniciales (10,11,34,35).

Todo indica que en los próximos años el tratamiento del GIST metastásico puede sufrir cambios interesantes (al menos en genotipos específicos) gracias a la incorporación de nuevas terapias eficaces en pacientes portadores de mutaciones infrecuentes.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

El tratamiento quirúrgico del GIST metastásico ha sido, y sigue siendo, tema de controversia, por lo que merece un apartado propio en este capítulo. Muy proba-

blemente debido a la supervivencia prolongada de estos pacientes, incluso en enfermedad avanzada, las intervenciones sobre el tumor primario y las metástasis son tema de constante investigación.

En muchos tumores, incluyendo el sarcoma, la metastasectomía ha conseguido aumentar el tiempo libre de enfermedad o incluso su curación. Diversos estudios retrospectivos han objetivado una mejoría en supervivencia en pacientes en respuesta a imatinib sometidos a una cirugía completa de las metástasis (36,37). La cirugía parcial o *debulking* no parece impactar en el pronóstico (38).

Teóricamente, la resección de lesiones metastásicas debería eliminar las células quiescentes y evitar o retrasar la aparición de mutaciones de resistencia a imatinib. No obstante, desafortunadamente, no se han podido realizar estudios prospectivos aleatorizados con un gran número de pacientes, y es poco probable que puedan llevarse a cabo en un futuro, con lo que la evidencia sobre este tema es limitada.

En un estudio con 39 pacientes diagnosticados de GIST con metástasis hepáticas, se objetivó mejor supervivencia en aquellos que se trataban con imatinib neoadyuvante (durante 6 meses) y cirugía seguida de imatinib que en los que recibían únicamente imatinib. La supervivencia a 1 año fue del 100% en el primer grupo y del 89% en el segundo, mientras que a 3 años fue del 85% frente al 60%, respectivamente (39). Las diferencias en supervivencia entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas, e incluso se beneficiaron los pacientes con escasa respuesta a imatinib.

Un segundo estudio prospectivo fase III intentó reclutar pacientes con GIST metastásico en respuesta a imatinib (tratados durante 3-12 meses) y aleatorizarlos a seguir con el tratamiento o realizar cirugía de la enfermedad residual y seguir con imatinib. El estudio se cerró prematuramente por falta de reclutamiento, con 41 pacientes (de los 210 planeados). La SLP a 2 años fue del 57,7% en los pacientes solo con imatinib y del 88,4% en la rama de cirugía, mientras que la SG fue de 49 meses en el primer grupo y no se alcanzó en el segundo. No se consiguieron diferencias estadísticamente significativas entre la SG en las dos ramas de tratamiento, aunque sí hubo indicios de que la cirugía podía tener un beneficio (40). Cabe destacar que ningún paciente incluido tenía metástasis hepáticas.

Uno de los últimos estudios publicados sobre el tema intentó buscar factores prequirúrgicos que impactaran sobre la supervivencia en pacientes con GIST que recibían cirugía de la enfermedad metastásica (41). Se concluyó que los pacientes oligometastásicos y en respuesta al tratamiento sistémico serían los mejores candidatos para la cirugía de las metástasis, aunque algunos pacientes en progresión podrían beneficiarse en menor grado. El tiempo de tratamiento con imatinib previo a la cirugía no fue factor pronóstico.

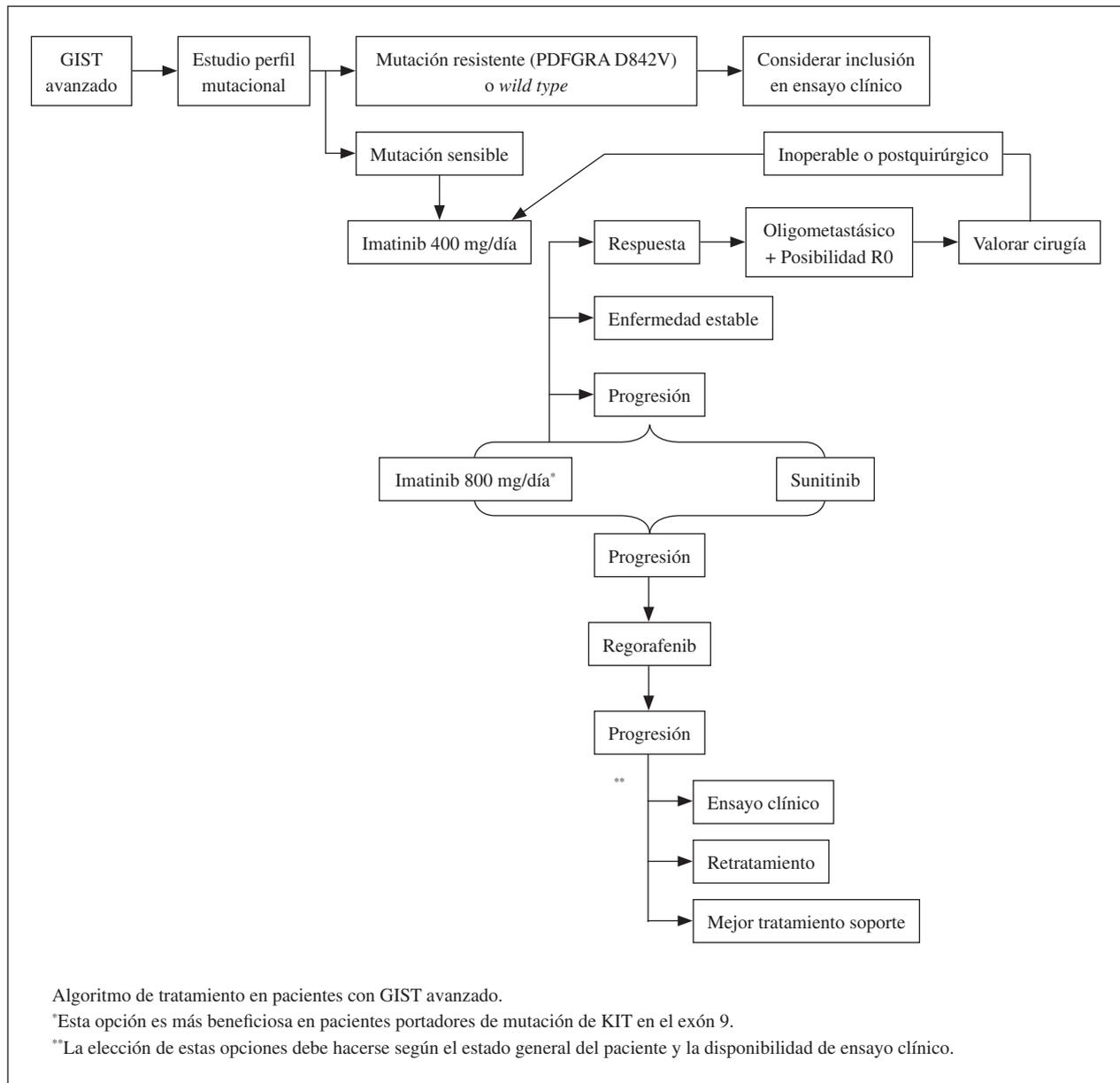
La recomendación de cirugía de las metástasis en pacientes con GIST metastásico debe proponerse en caso de que la enfermedad sea oligometastásica y se encuentre en respuesta al tratamiento, siempre que se prevea una cirugía completa. La resección del tumor primario tiene un objetivo diferente, por lo que debe considerarse como tratamiento paliativo en pacientes que presenten síntomas como el sangrado, el dolor, la oclusión o la perforación.

En cualquier caso, sí puede determinarse que en pacientes metastásicos con intervención completa y libres de enfermedad debe mantenerse el tratamiento con imatinib de por vida, ya que la persistencia de enfer-

medad microscópica no tratada lleva a una inevitable progresión y se ha demostrado que, aunque en el momento de la progresión se reintroduzca imatinib, no todos los pacientes responden de nuevo (42).

CORRESPONDENCIA:
 Anna Estival
 ICO-B-ARGO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
 Carretera de Canyet, s/n
 08916 Badalona, Barcelona
 e-mail: aestival@toncolgia.net

ANEXO 1: ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL GIST AVANZADO



BIBLIOGRAFÍA

1. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-32.
3. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751-7.
4. Reichardt P, Hartmann JT, Hall KS, et al. Response to imatinib Rechallenge of GIST That Recurs Following Completion of Adjuvant imatinib Treatment - the First Analysis in the SSGXVIII/AIO Trial Patient Population. *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl. 2):15.
5. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5360-7.
6. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of Long-term Results of imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017;3(7):944-52.
7. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1093-103.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1247-53.
9. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357-64.
10. Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4375-84.
11. Heinrich MC, Jones RL, Mehren Mv, et al. Clinical activity of BLU-285 in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11011-.
12. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344(14):1052-6.
14. Liu Y, Perdreau SA, Chatterjee P, et al. imatinib mesylate induces quiescence in gastrointestinal stromal tumor cells through the CDH1-SKP2-p27Kip1 signaling axis. *Cancer Res* 2008;68(21):9015-23.
15. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4182-90.
16. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9.
17. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3141-7.
18. Poveda A, Martínez V, Serrano C, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1221-8.
19. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
20. George S, Reichardt P, Lechner T, et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23(12):3180-7.
21. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959-68.
22. Vincenzi B, Nannini M, Fumagalli E, et al. imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. *Oncotarget* 2015.
23. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352-9.
24. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129(1):245-55.
25. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2401-7.
26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.
27. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175-82.
28. Yoo C, Ryu MH, Nam BH, et al. Impact of imatinib rechallenge on health-related quality of life in patients with TKI-refractory gastrointestinal stromal tumours: Sub-analysis of the placebo-controlled, randomised phase III trial (RIGHT). *Eur J Cancer* 2016;52:201-8.
29. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15):10502-.
30. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs* 2012;30(6):2377-83.
31. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):632-41.
32. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014;25(1):236-40.
33. Heinrich MC, vonMehren M, Demetri GD, et al. A phase 2 study of ponatinib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: Initial report. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl. 15):10506-.
34. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, et al. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naive patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 2010;46(8):1344-51.

35. Joensuu H, De Braud F, Grignani G, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer* 2011;104(11):1686-90.
36. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2325-31.
37. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245(3):341-6.
38. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):412-9.
39. Xia L, Zhang MM, Ji L, et al. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today* 2010;40(10):936-42.
40. Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1772-8.
41. Roland CL, Bednarski BK, Watson K, et al. Identification of preoperative factors associated with outcomes following surgical management of intra-abdominal recurrent or metastatic GIST following neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Surg Oncol* 2018.
42. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):942-9.