

Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2010

Andrés Poveda*, Vicens Artigas, José Cervera, Juan R. Delgado, Xavier García del Muro, Manuel García Polavieja, José A. López Guerrero, José A. López Martín, Antonio López Pousa, Javier Martín, Virginia Martínez, Luis Ortega, Rafael Ramos, Ignacio Romero y M. José Safont

Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)

Evaluación diagnóstica

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más comunes originados en el tubo digestivo. Se definen como un tipo específico con una morfología característica, generalmente positivo para CD117 (c-kit), producidos/conducidos por mutaciones activadoras de KIT o receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA)¹. También se describen raramente en localizaciones extraviscerales como epiplón, mesenterio, pelvis y retroperitoneo.

Macroscópica

Localizaciones más frecuentes

Estómago (60%), intestino delgado, yeyuno e ileon (30%), duodeno (5%), recto (2-3%), colon (1-2%). Son mucho menos frecuentes en esófago (< 1%). Algunos casos se presentan como tumores diseminados sin tumor primario conocido y un pequeño número de casos se originan en epiplón, mesenterio y retroperitoneo^{2,3}. Las metástasis ganglionares son muy raras. Las metástasis suelen ser intraabdominales en peritoneo y en hígado; las metástasis a distancia son muy raras y suelen verse en piel, hueso y tejidos blandos; en pulmón son excepcionales y se suelen observar en casos rectales o muy avanzados.

Morfología

Su tamaño es variable (desde pocos milímetros hasta 38 cm). La mayoría mide en torno a 5 cm en el momento del diagnóstico.

Típicamente se originan en la pared del tubo digestivo, pueden ser submucosos, intramurales o subserosos. Frecuentemente ulceran la mucosa y raramente la invaden, lo que constituye un signo de mal pronóstico³. Por la importancia pronóstica de la localización es muy importante especificar lo más correctamente posible la situación anatómica del tumor. Suelen presentar áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística⁴. Suelen ser únicos, aunque pueden ser múltiples de forma esporádica⁵, en GIST familiar o asociados a neurofibromatosis y tríada de Carney⁶. Su crecimiento es expansivo (21%), seudoexpansivo (45%) o infiltrativo (24%). Estos dos últimos pueden ser los responsables de una resección incompleta cuando se realiza una enucleación. El patólogo debe siempre referir en su informe el tamaño del tumor en 3 dimensiones, la existencia de necrosis y su cuantificación y el estado de los márgenes y su distancia, ya que la resección incompleta se asocia a peor pronóstico⁷.

Microscópica

El aspecto microscópico es heterogéneo distinguiéndose 3 tipos principales: de células fusiformes (77%), de células epiteloides (8%) y mixtos (15%)¹.

Fusiformes

Los GIST fusiformes están formados por células alargadas de citoplasma pálido, eosinófilo y de aspecto fibrilar y sincitial, que se disponen en haces entrecruzados cortos o con patrón arremolinado. Pueden formar empalizadas nucleares; los núcleos son ovoides y los citoplasmas frecuentemente muestran vacuolas paranucleares.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apoveda@fivo.org (A. Poveda)

Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Gregorio Gea, 31. 46009 Valencia, España.

Epitelioideos

Los GIST epitelioideos están formados por células de citoplasma eosinófilo claro, con crecimiento difuso o formando nidos. A veces las células son vacuoladas y recuerdan a las células en anillo de sello de los carcinomas, mientras que en otras ocasiones son rabdoídes o pequeñas. El tipo epitelioide se observa más frecuentemente en estómago y epiplón.

Mixtos

Los GIST mixtos están formados por una mezcla de células epitelioideas y fusiformes con una transición brusca de ambos tipos celulares o con un tercer tipo ovoideo intermedio⁸.

La densidad celular es variable y el pleomorfismo por lo general poco marcado y focal. Raramente se observan formas pleomórficas o sarcomatosas con atipia difusa y mitosis numerosas, en cuyos casos se debe pensar primero en otros tipos tumorales.

El número de mitosis es muy variable, oscila entre 0 y más de 150 mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA). La mayoría muestran índices mitóticos bajos o muy bajos (≤ 5 mitosis/50 CGA). Por la importancia pronóstica que tiene, debe normalizarse el procedimiento contando mitosis en las áreas más activas, en un total de 50 CGA (que corresponden a 10 mm^2). El criterio debe ser estricto obviando piconosis y cariorrexis. El índice mitótico debe ser gradado: bajo $\leq 5/50$ CGA y alto $> 5/50$ CGA^{9,10}.

Inmunohistoquímica

Más del 95% de los GIST expresan CD117 (c-kit) con patrón de tinción citoplásica difusa y más raramente de membrana, o en el aparato de Golgi. La tinción es de grado intenso en el 75% de los casos. El 70-90% expresan CD34, el 20-30% actina, el 8-10% proteína S-100 y el 2-4% desmina¹. El estudio inmunohistoquímico sirve por lo general para confirmar el diagnóstico de GIST y dada la repercusión en el diagnóstico es imprescindible una adecuada técnica inmunohistoquímica para CD117 con el fin de evitar errores. Se recomiendan los anticuerpos policlonales sin desenmascaramiento antigénico. Como factores pronósticos se recomienda la realización de ki67¹¹. Puede incluirse el DOG1 en el panel inicial de forma optativa y muy recomendable en los casos negativos para c-kit¹², ya que se expresa en más de un 35% de éstos.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial de los GIST fusiformes se lleva a cabo con tumores musculares lisos (leiomiomas y leiomiomasarcomas); schwannoma y tumor maligno de vaina de nervio periférico; tumor miofibroblástico inflamatorio; tumor fibroso solitario; carcinoma sarcomatoide; pólipos fibroide inflamatorio y la fibromatosis desmoide. El diagnóstico diferencial de los GIST epitelioideos se realiza con carcinomas poco diferenciados; carcinomas endocrinos y con las variantes epitelioideas del leiomiosarcoma y del tumor maligno de vaina de nervio periférico. Otro aspecto a destacar sobre todo en los casos con muestras pequeñas endoscópicas y cores, es con otras neoplasias que expresan kit como el melanoma, los tumores de células germinales, los angiosarcomas, los sarcomas de Ewing, los sarcomas granulocíticos y los carcinomas indiferenciados de células pequeñas. Afortunadamente, los rasgos morfológicos y un panel inmunohistoquímico adecuado permiten el diagnóstico⁴ (tabla 1).

GIST negativos para KIT

No hay que olvidar que entre el 4 y el 5% de los GIST con morfología típica son negativos para c-kit^{13,14}. Se deben considerar como tales los que presentan tinción negativa o tinción leve y menor del 10% de la extensión tumoral. Los GIST negativos para c-kit difieren de los positivos en los rasgos clínicos, patológicos y genéticos. Aunque se localizan con mayor frecuencia en el estómago, se observan también en el epiplón y en la superficie peritoneal. Suelen mostrar una morfología epitelioide pura o mixta (epitelioide y fusiforme). En cuanto a los rasgos inmunohistoquímicos, suelen ser menos frecuentemente positivos para CD34 y actina aunque curiosamente la expresión de desmina se aproxima al 30%, sobre todo en las lesiones de estómago y con morfología epitelioide¹². En los casos negativos para c-kit se ha observado positividad para DOG1 en un 39% de los tumores¹², y en la experiencia del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) en el 36% de 25 tumores¹⁵. Otros anticuerpos como proteincasa C theta, un marcador sensible para GIST, tienen un uso limitado por su baja especificidad y sensibilidad¹⁶. La inmunohistoquímica para PDGFRA se ha propuesto como marcador en los c-kit negativos con mutaciones en PDGFRA,

Tabla 1 - Diagnóstico diferencial de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

	CD117	CD34	S100	Actina	Desmina	ALK-1	Catenina beta	Citoqueratina	Sinaptotifisina/cromogranina
GIST	Positivo	Positivo							
Tumores musculares lisos				Positivo	Positivo				
Tumores del nervio periférico				Positivo					
Tumor miofibroblástico inflamatorio				Positivo					
Pólipo fibroide inflamatorio		Positivo							
Fibromatosis desmoide						Positivo			
Carcinoma							Positivo		
Tumores endocrinos								Positivo	

Tabla 2 – Guías de valoración del riesgo de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios

Parámetros del tumor		Riesgo de progresión ^a (%)	
Índice mitótico	Tamaño	Estómago ^b	Intestino delgado ^b
≤ 5 por 50 CGA	≤ 2 cm	No (0)	No (0)
	$> 2-5$ cm	Muy bajo (1,9)	Bajo (4,3)
	$> 5-10$ cm	Bajo (3,6)	Moderado (24)
	> 10 cm	Moderado (10)	Alto (52)
	≤ 2 cm	No ^c	Alto ^c
	$> 2-5$ cm	Moderado (16)	Alto (73)
> 5 por 50 CGA	$> 5-10$ cm	Alto (55)	Alto (85)
	> 10 cm	Alto (86)	Alto (90)

CGA: campos de gran aumento.

^aDefinido como metástasis o muerte relacionada con el tumor.^bPara epíplón ver estómago y para otras localizaciones (esófago, colorrectal, peritoneo y mesenterio) ver intestino.^cPequeño número de casos.

pero con resultados poco reproducibles¹⁷. Muy recientemente se ha propuesto como un biomarcador nuevo la anhidrasa carbónica tipo II, que resulta positiva en el 95% de los GIST y en el 50% de los casos negativos para c-kit, su expresión marcada parece tener un valor pronóstico cuando se compara con baja o nula expresión¹⁸.

La mayoría de los GIST negativos para c-kit son mutantes de la PDGFRA (80-32% según diferentes estudios), o KIT wild type, con pocos casos con mutación de KIT^{13,14}. Las mutaciones de la PDGFR suelen afectar al exón 18. En cuanto al comportamiento, comparados con los GIST positivos para c-kit, es más frecuente que sean de alto riesgo y de comportamiento agresivo. En algún estudio la expresión negativa de c-kit es un factor de mal pronóstico independiente¹⁶.

En relación con estos avances un subgrupo de GIST negativos para c-kit permanece como un reto diagnóstico. Es recomendable referir estos casos a un centro de referencia, ampliar el estudio inmunohistoquímico con otros marcadores como DOG1 y de forma obligatoria realizar estudio mutacional para KIT y PDGFRA, sin olvidar que hay un muy pequeño porcentaje de GIST con morfología típica, negativos para CD117 y DOG1 y con estudio mutacional wild type (negativos para KIT y PDGFRA)¹³. Los casos con morfología no típica, con atipia celular y técnicas inmunohistoquímicas y moleculares negativas no se deben clasificar como GIST.

Recomendaciones finales

- El diagnóstico patológico se basa en los rasgos microscópicos característicos más las técnicas auxiliares inmunohistoquímicas (CD117, CD34, actina, desmina, proteína S-100 y ki-67 para valorar el índice proliferativo) que son muy importantes para confirmar el diagnóstico
- Por su importancia pronóstica, el informe patológico debe incluir el tamaño del tumor, el número de mitosis por 50 CGA (10 mm²) contadas en las áreas más activas y el estado de los bordes en las piezas quirúrgicas.
- Es recomendable referir los casos complejos o con rasgos inusuales a los centros con experiencia.
- En los tumores con morfología típica de GIST y falta de expresión de CD117, es obligado ampliar el fenotipo

con DOG1 y analizar las mutaciones de los genes KIT o PDGFRA.

– Es optativo, aunque conveniente, incluir el grupo de riesgo separado por localización (tabla 2, Miettinen et al), y el grado histológico definido exclusivamente por el nº de mitosis (bajo grado ≤ 5 /50 CGA, alto grado $> 5/50$ CGA).

– Es recomendable estadificar los tumores GIST según la nueva guía de la American Joint Committee on Cancer¹⁰ (tabla 3).

Biología molecular

A nivel molecular, los GIST se caracterizan por presentar mutaciones activadoras (de ganancia de función) que afectan a 2 genes que codifican para receptores tirosincinasa (TK) de forma mutuamente excluyente: KIT y PDGFRA^{19,20}. Las de KIT se detectan entre el 60 y el 85% de los GIST, mientras que las de PDGFRA se encuentran entre el 5 y el 10% de los casos. Aproximadamente un 10-15% de los GIST no presenta mutaciones detectables en ninguno de estos receptores (GIST wild type), lo que indica que otras vías moleculares pueden estar también implicadas en la patogénesis de estos tumores^{21,22}.

Tanto KIT como PDGFRA son receptores TK de tipo III que comparten una estructura común con 3 dominios funcionales principales: un dominio extracelular que incluye una región de unión al ligando y el dominio de dimerización; un dominio yuxtamembrana; y un dominio cinasa dividido en 2 partes: TK1 y TK2. La unión del ligando resulta en la homodimerización del receptor, la activación de la cinasa y la autofosforilación del receptor. La fosforilación de residuos específicos de estos receptores inicia una serie de acontecimientos de señalización intracelular que activa procesos como el crecimiento, la apoptosis, la quimiotaxis y la proliferación celular²³. Las mutaciones oncogénicas que se producen en estos receptores resultan en una activación constitutiva de la actividad cinasa, incluso en ausencia de ligando.

Espectro de mutaciones en GIST

Las mutaciones que se encuentran en los GIST afectan principalmente a aquellos exones que codifican para los dominios

Tabla 3 - Estadio patológico (pTNM)**Tumor primario (pT)**

- pTX: No se puede determinar el tumor primario
- pT0: Sin evidencia de tumor primario
- pT1: Tumor de 2 cm o menos
- pT2: Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm
- pT3: Tumor de más de 5 cm pero menos de 10 cm
- pT4: Tumor de más de 10 cm

Ganglios linfáticos regionales (pN)

- pN0: No hay metástasis en ganglios regionales
- pN1: Metástasis en ganglios regionales

Metástasis (pM)

- pM1: Metástasis a distancia

Índice mitótico**Estadificación: GIST gástricos***

Estadio IA	T1 o T2	N0	M0	Bajo
Estadio IB	T3	N0	M0	Bajo
Estadio II	T1	N0	M0	Alto
	T2	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Bajo
Estadio IIIA	T3	N0	M0	Alto
Estadio IIIB	T4	N0	M0	Alto
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier índice
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier índice

Estadificación: GIST de intestino delgado

Estadio I	T1 o T2	N0	M0	Índice mitótico
Estadio II	T3	N0	M0	Bajo
Estadio IIIA	T1	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Bajo
Estadio IIIB	T2	N0	M0	Alto
	T3	N0	M0	Alto
	T4	N0	M0	Alto
Estadio IV	Cualquier T	N1	M0	Cualquier índice
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier índice

GIST: tumores del estroma gastrointestinal.

*Los criterios de estadificación de los tumores gástricos se pueden aplicar a los GIST de momento. Los criterios de los tumores intestinales se pueden aplicar a los GIST de localizaciones más infrecuentes como esofago, colon, recto y mesenterio.

funcionales de los receptores KIT y PDGFRA y actualmente se clasifican de 3 formas: en función del tipo de mutación, del dominio del receptor afectado y del tratamiento con inhibidores de los receptores TK. Los GIST presentan muchos tipos de mutaciones que incluyen: delecciones, mutaciones puntuales, duplicaciones, inserciones y mutaciones complejas. Las que afectan a los dominios de dimerización o yuxtamembrana se conocen como mutaciones reguladoras, y aquellas que afectan a las regiones TK1 y TK2 como enzimáticas²¹. Por último, las que se detectan antes de empezar un tratamiento con un inhibidor de los receptores TK, como el imatinib, se conocen como mutaciones primarias (y afectan principalmente a los exones 11, 9, 13 y 17 de KIT, y a los exones 18, 12 y raramente 14 de PDGFRA), mientras que aquellas que se detectan durante el tratamiento y que son responsables, en gran medida, de una resistencia adquirida a los inhibidores de los receptores TK se conocen como mutaciones secundarias (generalmente se detectan en los exones 13, 14 y 17 de KIT y 18 de PDGFRA)²¹.

Mutaciones en KIT

Las mutaciones más frecuentes en KIT afectan al exón 11 (dominio yuxtamembrana). Aproximadamente el 70% de los GIST presenta alguna mutación en este exón^{21,23}. El dominio yuxtamembrana se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando^{24,25}. Básicamente se pueden encontrar 3 tipos de alteraciones en este exón. Las más frecuentes son las delecciones intersticiales, que suelen afectar al inicio del exón 11 (región 5', entre los codones 550 y 579) y especialmente a los codones 557 a 559. Con menor incidencia se encuentran las mutaciones puntuales, que por lo general se limitan a 4 codones (557, 559, 560 y 576). Por último, en el extremo final del exón (región 3', entre los codones 571 y 591), y en una proporción de casos mucho menor, se pueden presentar duplicaciones en tandem de un determinado número de codones que se han asociado a GIST de localización gástrica y de morfología epitelioide o mixta^{22,25-27}.

En el exón 9 (dominio extracelular) sólo se ha descrito la duplicación de los residuos 502-503 y está presente en un 9-20% de los casos, dependiendo de los estudios. Esta mutación se asocia fundamentalmente a GIST de localización intestinal y mayor potencial maligno^{25,28-31}.

Los dominios TK1 y TK2 están codificados por los exones 13 y 17 respectivamente. En estos exones sólo se han encontrado mutaciones puntuales y su frecuencia está entre el 0,8 y el 4,1% para el exón 13 e inferior al 1% en el caso del exón 17^{22,25,28,29}.

Mutaciones en PDGFRA

Una minoría de GIST que carecen de mutaciones en KIT las presenta en PDGFRA. Las mutaciones en PDGFRA se han encontrado en el dominio yuxtamembrana (0,7%) codificado por el exón 12, donde se concentran entre los codones 559-572; en el dominio enzimático TK2 (6%), codificado por el exón 18, siendo la mutación D842V la más frecuente (65-75%); y muy raramente en el exón 14 (0,1%) que codifica para el dominio TK1^{21-23,32}. En general, la frecuencia de mutaciones de PDGFRA en GIST se estima en torno al 5-10%^{21,22,32} y se asocian a GIST de localización gástrica y morfología epitelioide^{22,23,32}.

GIST wild type

Aproximadamente el 12-15% de los GIST adultos y el 90% de los GIST pediátricos carecen de mutaciones en KIT y PDGFRA. La patogénesis molecular y la biología de este subgrupo de tumores constituyen una de las áreas de mayor especulación e investigación en la que ya se ha demostrado la implicación de otros receptores TK, como el IGF1R³³ y otras vías de señalización intracelular como la controlada por BRAF, cuyas mutaciones se han descrito en un 7% de los GIST wild type³⁴.

GIST negativos para KIT

En aproximadamente el 5% de los GIST, la inmunotinción para CD117 es completamente negativa o, como mucho, dudosamente positiva, lo que entraña dificultades de carácter diagnóstico. Entre el 30%-50% de estos tumores presenta mutaciones en KIT (mayoritariamente en el exón 11) o en PDGFRA^{23,35-37}, lo cual puede llegar a tener consecuencias terapéuticas. El hecho de que un GIST pueda ser negativo para CD117 y además wild type para las mutaciones de KIT y PDGFRA no está del todo claro, ya que hoy por hoy el diagnóstico se hace por exclusión²³. Es más, el último consenso europeo propone el análisis mutacional de KIT y PDGFRA para confirmar el diagnóstico de GIST, particularmente en los casos negativos para CD117/DOG1³⁸.

GIST familiar

Hasta la fecha se han descrito alrededor de una docena de familias portadoras de mutaciones heredables en KIT o PDGFRA, siendo la mayoría de ellas alteraciones puntuales. La penetrancia de estas mutaciones en las familias es alta ya que la mayoría de los miembros afectados desarrolla uno o más GIST a mediana edad, si bien la mayoría de estos tumores no sigue un curso maligno. Además de los tumores GIST,

los individuos con mutaciones en el exón 11 de KIT pueden desarrollar hiperpigmentación en la piel y mastocitosis²³.

Puesto que en estos pacientes se detecta hiperplasia de células intersticiales de Cajal y múltiples pequeños GIST en el intestino delgado, otro proceso asociado a tumores GIST es la neurofibromatosis múltiple tipo 1. Si bien, en el contexto de este tipo de neurofibromatosis, los GIST tienen intensamente con CD117 pero no presentan mutaciones en KIT y PDGFRA²³.

GIST pediátricos

Alrededor del 1-2% de los GIST acontece en edad pediátrica. La forma de presentación, en la mayoría de los casos, es multinodular, gástrica y de histología epitelioide^{23,25}. El 90% de estos tumores son wild type y el 10% restante responde al genotipo de los GIST adultos.

En ocasiones estos tumores se asocian a la Triada de Carney³⁹ siendo en este caso su genotipo wild type. Sin embargo, aquellos GIST que se desarrollan en el contexto de la triada de Carney pueden aparecer en jóvenes adultos de hasta 30 años²³.

Factores predictivos en enfermedad localmente avanzada y/o metastásica

Correlación genotipo primario con resultados terapéuticos, en primera línea, con imatinib

Los pacientes con mutación en KIT ubicada en el exón 11 tienen más probabilidad de respuesta, un mayor tiempo a la progresión y supervivencia global (SG) al compararlos con casos mutados en el exón 9, o con casos wild type⁴⁰⁻⁴².

En el metaanálisis realizado de los 2 ensayos de fase III (EU-AUS y US-CDN) que comparaban imatinib 400 mg frente a 800 mg diarios en pacientes con GIST metastásicos o irresecables se comprobó, sobre 772 pacientes con mutación conocida, que pacientes con mutación en el exón 11 tuvieron mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y SG respecto a mutación en el exón 9 o wild type, hallazgo que se mantuvo en el análisis multivariante⁴³.

Correlación de genotipo primario con resultados terapéuticos, en primera línea, con dosis de imatinib

En el citado metaanálisis se comprobó que el único factor predictivo para la dosis de imatinib fue, y sólo para SLP, el genotipo de mutación en el exón 9 con mayor beneficio, estadísticamente significativo, en SLP en los pacientes que recibieron dosis altas de imatinib. También se observó una disminución del riesgo de morir en un 31% a favor de la dosis de 800 mg, aunque no alcanzó significación estadística.

Estos hallazgos confirman los datos que habían sido anticipados por el estudio europeo; no así en el americano, probablemente porque en el estudio americano hubo sólo 32 pacientes con mutación en el exón 9 y en el estudio europeo 58. Estos datos clínicos refuerzan los resultados de experimentos *in vitro* en los que la concentración de imatinib requerida para inhibir líneas celulares con mutación en el exón 9 era de 5 a 10 veces mayor que la requerida para inhibir líneas con exón 11 mutado⁴⁴.

Correlación genotipo primario con resultados terapéuticos, en segunda línea, con sunitinib

Sunitinib inhibe múltiples receptores TK (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3) y tiene mayor afinidad en la unión al receptor que el imatinib. Datos derivados de un estudio sobre 78 pacientes (de los 97 incluidos) con información del genotipo preimatinib de 97 individuos incluidos en un ensayo clínico de fase I/II (tratados en segunda línea con sunitinib), obtuvieron una correlación de este fármaco con el genotipo primario. Al evaluar el beneficio clínico (respuestas parciales y estabilizaciones con duración mayor de 6 meses) se obtuvieron diferencias significativas a favor de los que presentaban mutación en el exón 9 o *wild type* en comparación con mutación en el exón 11. Asimismo, la mediana de SLP⁴⁴ fue significativamente mayor en pacientes con genotipo primario de mutación en el exón 9 (19,4 meses; $p = 0,0005$) o *wild type* (19 meses; $p = 0,0356$) respecto a mutados en el exón 11 (5,1 meses; $p = 0,01$). Se obtuvo una mediana de supervivencia significativamente mejor (26,9 meses) para mutados en el exón 9 y para *wild type* de (30,5 meses; $p = 0,0132$) respecto a mutados en el exón 11 (12,3 meses).

Correlación genotipo secundario con eficacia terapéutica de sunitinib
Se admite que la mayor parte de resistencias secundarias observadas en pacientes con GIST metastásicos son motivadas por la aparición de nuevas mutaciones en el mismo gen pero en distintos exones respecto a las mutaciones primarias. Además, en los pacientes inicialmente *wild type* no se han encontrado mutaciones secundarias en pacientes resistentes⁴⁵.

Datos *in vivo* sobre biopsias realizadas a pacientes en el tiempo a la progresión a imatinib aportan información de mutaciones secundarias identificadas en el 64% de los casos disponibles⁴⁴. La SLP y el beneficio clínico fueron significativamente mejor en las mutaciones secundarias localizadas en exones 13 o 14 respecto a las localizadas en exones 17 o 18.

Los resultados *in vitro* refuerzan las hipótesis previas: sunitinib inhibe la fosforilación de KIT con mutaciones dobles como V560D + V654A (exones 11 + 13) y V560D + T670I (exones 11 y 14) los cuales son resistentes a la inhibición de imatinib *in vitro*. Por otra parte, líneas portadoras de doble mutación en los que la segunda mutación afecta a la región activadora como V560D + D816H son resistentes a sunitinib y a imatinib aunque hay algunas variantes con sensibilidad intermedia a imatinib.

A pesar de la correlación existente entre el genotipo secundario y la eficacia de sunitinib, lo cierto es que se ha comunicado una notable heterogeneidad clonal tanto intralesional como entre diferentes lesiones metastásicas en un mismo paciente^{46,47}.

Mecanismos de resistencia a imatinib

La resistencia al imatinib es un problema terapéutico importante, ya que, de los enfermos que no responden a imatinib de entrada (resistencia primaria, un 5-15% de los pacientes) o dejan de responder (resistencia secundaria), apenas un 5% responde a tratamientos tradicionales. La resistencia primaria podría ser definida como la que ocurre en los primeros meses de terapia con imatinib. Esta progresión generalmente

es multifocal, y en estos tumores puede verse una mayor frecuencia de mutaciones en el exón 9 y WT. La resistencia secundaria puede ocurrir con 2 patrones clínicos: *a*) resistencia parcial en la que una localización o un pequeño número de metástasis muestran crecimiento de un nódulo en el interior de una masa tumoral o un aumento de tamaño de un pequeño número de lesiones, con incremento de la captación en la tomografía por emisión de positrones (PET), mientras que el resto de la enfermedad continúa controlada con imatinib, y *b*) resistencia multifocal, con empeoramiento general de la enfermedad.

Los mecanismos de resistencia al imatinib son heterogéneos. Pueden agruparse en varios grupos, y son similares a los que se están describiendo en la LMC:

- Resistencia en la diana debido a una nueva mutación^{48,49}.
- Resistencia de la diana por sobreexpresión, que se acompaña de amplificación genómica de kit, sobreexpresión de la oncoproteína kit sin que se puedan demostrar nuevas mutaciones intrágénicas.
- Resistencia por modulación de la diana, que se manifiesta por la activación de un receptor TK alternativo, que puede acompañarse de una pérdida de expresión de la oncoproteína kit.
- Resistencia funcional: evidenciada por la activación de KIT o de PDGFR en ausencia de una mutación genómica secundaria⁵⁰.

El mecanismo más frecuente es la aparición de una nueva mutación. Ésta puede ser una mutación que por sí sola no conferiría resistencia pero que, al asociarse a la mutación primaria en el exón 11, produce hiperactivación de KIT y resistencia o una mutación que confiere resistencia por sí misma⁵¹. Las mutaciones secundarias en los exones 13, 14, 17 o 18 se producen en el 62% de los GIST con mutación primaria del exón 11 del KIT, pero sólo en el 16% con una mutación primaria del exón 9 y, además, no aparecen mutaciones secundarias en los GIST sin una mutación primaria en KIT o PDGFRA⁵². En los GIST con mutaciones primarias en el exón 11, la mutación secundaria más frecuente aparece en el exón 17⁵³. En una pequeña proporción de pacientes (18,8%) hay evidencia de evolución clonal y/o mutaciones secundarias policlonales. Así, en un mismo paciente, con el tiempo, pueden desarrollarse diferentes mutaciones secundarias en diferentes implantes tumorales, hallazgo que habrá que tener en cuenta en el enfoque terapéutico de estos pacientes^{45,53}.

Recomendaciones finales

En el último consenso multidisciplinario de la ESMO³⁸, se recomienda la incorporación del estudio molecular sistemático al procedimiento diagnóstico de todos los GIST (pero sobretodo en los GIST avanzados), dada la relevancia que este tipo de información está teniendo desde el punto de vista predictivo y pronóstico, y es exigida en los casos de GIST sin expresión de CD117 y DOG1. Para ello se recomienda la remisión de estos casos a centros de referencia con laboratorios integrados en un programa de garantía de calidad y con experiencia contrastada.

El conocimiento de mutaciones secundarias no tiene una traducción clínica tan clara, al menos por el momento, y debería ceñirse a estudios de investigación.

Por último, y dado el interés de los estudios traslacionales en torno a esta neoplasia, se aconseja la colección de tejido en fresco al que puedan aplicarse las nuevas tecnologías al alcance de la patología molecular que, en último término, repercutirían en el interés del paciente.

Factores pronósticos

El índice de Fletcher se desarrolló en 2002 para estimar el riesgo de recidiva⁵⁴ en función del número de mitosis cada 50 CGA y el tamaño del tumor primario se desarrolló en 2002 basándose en estas dos variables de mayor importancia pronóstica (tabla 4 y fig. 1). Cualquier GIST tiene un potencial maligno, y el índice permite clasificar en categorías de riesgo a los pacientes sometidos a una resección completa de un GIST. En 288 pacientes que nunca recibieron imatinib,

el índice de Fletcher mostró que el 50% de los que tenían un riesgo alto fallecía en los 2,5 años siguientes al diagnóstico, el 68% de ellos a causa del tumor; el 50% de los casos con un tumor diseminado moría en 1,5 años (el 69% a causa del tumor), mientras que el resto de los grupos de riesgo tuvo una supervivencia semejante a la esperada en la población sana¹¹. En el estudio del GEIS, el grupo de alto riesgo fue un factor pronóstico independiente respecto a la supervivencia libre de recaída (SLR), sin que se apreciaran diferencias entre los otros subgrupos⁵⁵.

Clasificación de Miettinen-Lasota

Al incluir los datos de localización tumoral con series amplias de GIST gástricos³ y yeyuno-ileales⁵⁶ se observó que los GIST de origen gástrico presentaban mejor pronóstico por grupos de riesgo. A raíz de estos datos, los mismos autores han propuesto un nuevo índice de riesgo en el que se incluye la localización. De esta manera se discriminan mejor las poblaciones de riesgo que con el índice de Fletcher (tabla 5 y fig. 2)

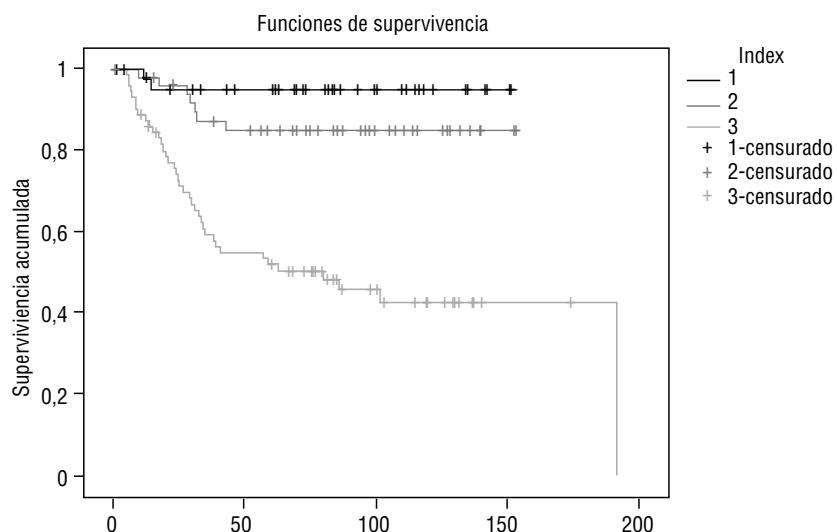


Figura 1 - Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Fletcher en población de 162 pacientes.

Tabla 4 - Grupos de riesgo en los tumores del estroma gastrointestinal según el índice de Fletcher

	Tamaño ^a	Índice mitótico (50 CGA) ^b
Riesgo muy bajo	< 2 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo intermedio	≤ 5 cm	6-10 mitosis
	5-10 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo alto	> 5 cm	> 5 mitosis
	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis

CGA: campos de gran aumento.

^aEl tamaño tiene en cuenta la dimensión mayor. Se admite la variabilidad al medir el tumor antes o después de la fijación y la existente entre distintos observadores.

^bIdealmente, se debería expresar el índice mitótico en relación con la superficie examinada a partir del tamaño de 1 CGA.

Tabla 5 - Grupos de riesgo en los tumores del estroma gastrointestinal según la clasificación de Miettinen-Lasota

	Tamaño	Índice mitótico (50 CGA)	Localización
Riesgo muy bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Gástrica
Riesgo bajo	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástrica
	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Intestinal
Riesgo intermedio	> 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástrica
	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Intestinal
	2-5 cm	> 5 mitosis	Gástrica
Riesgo alto	> 10 cm	≤ 5 mitosis	Intestinal
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Gástrica
	> 10 cm	> 5 mitosis	Gástrica
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Intestinal
	> 10 cm	> 5 mitosis	Intestinal

CGA: campos de gran aumento.

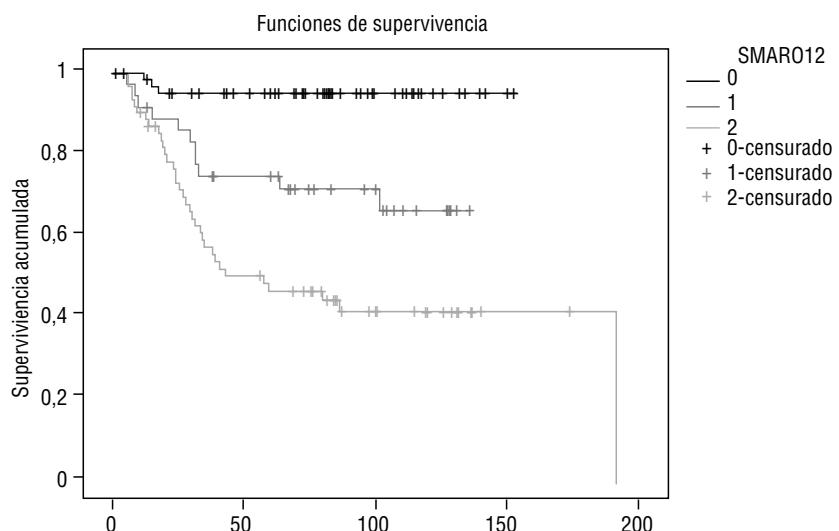


Figura 2 - Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Miettinen en población de 162 pacientes.

especialmente entre el riesgo intermedio y el bajo. El rango de riesgo para la recidiva varía desde un 2% en tumores gástricos con menos del 5 mitosis/50 CGA y con tamaños de 5 cm o menos y del 90% en GIST intestinales con más de 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA⁵⁷.

Nomograma clínico para GIST localizado⁵⁸

El Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ha desarrollado un nomograma para predecir la SLR basado en el tamaño (centímetros), el índice mitótico (< 5 frente a ≥ 5 mitosis/50 CGA) y la localización (estómago, intestino delgado, colon/recto u otros) que ha sido validado en series de la Clínica Mayo y del GEIS pudiendo acceder online a través del siguiente enlace: (<http://www.mskcc.org/applications/nomograms/GastroIntestinal/GastroIntestinalStromalTumor.aspx>).

Como la supervivencia de pacientes con un GIST metastásico ha cambiado sustancialmente desde la introducción del imatinib, se entiende que el análisis de la SLR sea un parámetro más fiable para evaluar el pronóstico que la supervivencia total.

Factores clínicos

La edad, la raza y el sexo no influirían en la SLR, pero para algunos autores tienen peor pronóstico los GIST originados en el intestino delgado y el recto^{57,59}. En un grupo de 162 pacientes estudiado por el GEIS, si bien en el análisis univariable la localización gástrica era más favorable, en el análisis multivariable perdía su importancia a favor del índice de riesgo⁵⁵.

Factores anatomo-patológicos

1. Mitosis/50 CGA
2. Tamaño del tumor primario. En series más recientes y homogéneas que incluyen sólo GIST con CD117, el tamaño no se mostró como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariable, probablemente por la fuerte correlación que hay entre el tamaño y el recuento mitótico⁶⁰⁻⁶².

3. Otros rasgos anatomo-patológicos estudiados: la presencia de necrosis^{61,63}, la atipia nuclear⁶³, el subtipo histológico (epitelioide o fusocelular)⁶⁰, la invasión mucosa⁶⁴ o la densidad celular^{63,65}, sólo han mostrado importancia pronóstica en el análisis univariable.

Tipo de mutación y localización

Varios autores han encontrado una relación entre la presencia de mutaciones en el gen KIT y un peor pronóstico^{61,66-69}, relación cuestionada por otros⁷⁰. Se ha analizado la influencia en la SLR del tipo y la localización de las mutaciones en KIT^{60,67,68,71}, y en 2 estudios se ha apreciado un peor pronóstico entre los pacientes que presentaban delecciones^{68,72}, datos que concuerdan con los encontrados por el GEIS⁵⁵. En una actualización de seguimiento de este trabajo del GEIS⁷³, se ha analizado el valor de la variable «mutación crítica» (la que afecta a los codones 557 y/o 558) durante todo el seguimiento (mediana, 85 meses) y en distintos lapsos (0-4 y > 4 años). La variable ha permanecido con valor pronóstico independiente para todo el seguimiento y en el primer período de 0-4 años. Por otra parte, se comprobó que sigue manteniendo su relevancia pronóstica en SLR a pesar de incluir en la ecuación el índice de Miettinen-Lasota, en el que se incorpora la localización tumoral además del tamaño y el número de mitosis⁷³.

Recomendaciones finales

La clasificación de grupos de riesgo de Miettinen-Lasota agrupa mejor a las poblaciones de riesgo en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto y, por lo tanto, recomendamos su utilización. La herramienta del nomograma es de fácil uso y acceso para establecer el riesgo de un paciente de forma individualizada y poder discutir las opciones de tratamiento adyuvante.

Las mutaciones que afecten a codones 557 y 558 confieren un riesgo para la recidiva independiente de la clasificación anterior en la experiencia de nuestro grupo. Este riesgo es máximo en los primeros 30 meses tras la cirugía y luego baja drásticamente. No obstante, deberemos esperar a estudios prospectivos para comprobar el valor de esta variable.

Técnicas de imagen

Diagnóstico

Aunque en ocasiones el tumor se descubre de forma incidental, el diagnóstico de los GIST es similar al de otros tumores del tubo digestivo. En los estudios baritados los GIST se presentan como lesiones submucosas⁷⁴ y en los estudios ecográficos como masas hipoeogénicas, las cuales, cuando son grandes pueden desplazar estructuras vecinas y mostrar áreas quísticas, necróticas o hemorrágicas.

Estudio del tumor primario

La tomografía computarizada (TC) principalmente y la resonancia magnética (RM) son usadas como primera elección

para el estudio local y de extensión⁷⁵. La TC con contraste y con adquisiciones en la fase arterial y portal permite reconocer lesiones hepáticas hipervasculares que de otro modo pueden pasar inadvertidas y hacerse evidentes cuando se hacen hipodensas con el tratamiento, lo que plantea la posibilidad de progresión por aparición de nuevas lesiones. Por el contrario, la tomografía sin contraste intravenoso permite detectar hemorragia o calcificación intratumoral.

En la TC los tumores se presentan como masas bien circunscritas exoluminales de diferentes tamaños que en vacío suelen tener una densidad de 30-35 unidades Hounsfield (UH) y tras el contraste presentan un realce heterogéneo (50-60 UH) en particular en los grandes tumores que pueden tener áreas necrótico-hemorrágicas o componentes de degeneración⁷⁶.

La RM es útil para el estudio local de los tumores localizados en área pélvica⁷⁷, así como para el estudio de la extensión mesentérica y peritoneal⁷⁸. Las porciones sólidas del tumor tienen una intensidad de señal de baja a moderada en T1 y alta en T2, con realce heterogéneo tras Gadolinio en las secuencias T1⁷⁹. Señales brillantes en T1 indican hemorragia, variando de intensidad según el tiempo de evolución⁸⁰.

Con PET, los GIST pequeños tienen una captación homogéneamente aumentada, mientras que en grandes lesiones (> 4 cm) pueden presentar captación heterogénea⁷⁸.

Seguimiento: valoración de respuesta

La TC es el método de elección para valorar la respuesta al tratamiento. Para el seguimiento, puede ser suficiente con una adquisición sin contraste del hígado seguida de otra en fase portal tras inyección intravenosa de contraste que incluya todo el abdomen.

Cuando el tratamiento es eficaz hay una disminución del número y tamaño de las lesiones. La densidad de la lesión y el realce con contraste son indicativos del comportamiento del tumor de tal modo que los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) pueden subestimar su eficacia^{81,82-84} ya que el aumento de tamaño con disminución de la densidad es indicativo de respuesta. La cuantificación de la densidad media se obtiene con un ROI (region of interest) que incluya la máxima área tumoral en las imágenes obtenidas en fase portal. Del mismo modo, con la RM se puede evaluar la eficacia del tratamiento ya que además del tamaño es posible considerar como respuesta la disminución de la vascularización y la presencia de una señal brillante en secuencias potenciadas en T2⁸⁵.

Un aumento de tamaño no supone necesariamente progresión^{77,82,83,86}. El criterio propuesto por Choi et al^{84,85,87} incluye además del tamaño, la densidad, sugiriendo que una disminución de más del 10% en una dimensión de la lesión y una disminución de más del 15% de la densidad en UH después del tratamiento es un criterio de respuesta (tabla 6). Cuando hay respuesta, las lesiones se hacen homogéneas e hipodensas y desaparecen los vasos tumorales y los realces nodulares. Estos cambios tienen un buen factor pronóstico que pueden verse en el primer mes de tratamiento⁸⁷, aunque la máxima respuesta no se observa hasta los 6-12 meses de tratamiento con imatinib⁸⁸.

Tabla 6 – Criterios para evaluación de la respuesta

	RECIST	PET	Choi et al ^{84,85,87}
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones	Ausencia de captación de FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición de todas las lesiones Sin nuevas lesiones
Respuesta parcial	Disminución del 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana	Disminución de un 15-25% de SUV después de 1 ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución de tamaño $\geq 10\%$ o disminución de densidad $\geq 15\%$ UH Sin nuevas lesiones Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable
Enfermedad estable	Entre RP y PE	Incremento $< 25\%$ o disminución de $< 15\%$ del SUV	No cumple los criterios de RC, RP o PE No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% del diámetro total o aparición de nuevas lesiones	Aumento del SUV $> 25\%$ o aparición de nuevas captaciones	Un incremento del tumor $> 10\%$ sin disminución de la densidad Nuevas lesiones Nuevos nódulos intratumorales, aumento de tamaño de los nódulos existentes o aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa

EE: enfermedad estable; FDG: fluorodesoxiglucosa; PE: progresión de la enfermedad; PET: tomografía por emisión de positrones; RC: respuesta completa; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RP: respuesta parcial; SUV: standardized uptake value; UH: unidades Hounsfield.

La recidiva se presenta típicamente en el abdomen afectando a la cavidad peritoneal, al hígado o a ambos. Raramente afecta a los pulmones, la pleura y la pared abdominal y es inusual la afectación ganglionar.

Cuando hay progresión, o recidiva tras la resección quirúrgica, ésta se presenta como un nódulo nuevo intratumoral o como un aumento de tamaño ($> 10\%$) sin disminución de la densidad de los nódulos tumorales preexistentes⁸⁹. No debe considerarse progresión la presencia de nuevos nódulos hipodensos visibles tras tratamiento cuando pudieron haber pasado desapercibidos.

En el paciente metastásico es posible valorar la respuesta temprana mediante PET con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET). La disminución tanto del número de lesiones como la actividad metabólica son criterios de respuesta⁹⁰. Se acepta que una disminución de más del 25% del valor de captación estándar (SUV, *standardized uptake value*) (comparado con el estudio basal) o una disminución del SUV máximo $< 2,5$ es una buena respuesta en el primer mes de tratamiento (2-4 semanas). La resistencia secundaria se presenta como un aumento de la actividad metabólica 6 meses o más después del tratamiento, cuando esta actividad disminuye inicialmente⁹¹.

Protocolo y algoritmo de seguimiento

A pesar de que con la FDG-PET se puede valorar todo el cuerpo, y es mejor para la evaluación temprana de respuesta al imatinib, esta técnica es menos efectiva que la TC en la valoración de la extensión pretratamiento, debiendo elegirse como técnica de estudio inicial en el que se incluirán el tórax, el abdomen y la pelvis con estudio trifásico del hígado. La RM está indicada en casos de tumores de localización rectal.

Para el seguimiento se debe contemplar el potencial de malignidad, así, pacientes con riesgo intermedio y alto un

estudio de TC o RM cada 3-4 meses durante 3 años seguido de otro TC o RM cada 6 meses hasta el quinto año y uno anual a partir del quinto año es lo indicado. Para pacientes con riesgo bajo es suficiente una TC cada 6 meses durante 5 años. Seguimiento clínico en los casos de muy bajo riesgo^{88,92}.

Tratamiento

Introducción

La planificación terapeútica de un GIST se debe considerar, siempre que sea posible, en un contexto multidisciplinario y en centros de referencia de atención a los sarcomas y GIST con participación en ensayos clínicos multidisciplinarios.

Enfermedad localizada

La estadificación del GIST mediante TC contrastada y/o RM, y específicamente RM en GIST rectal, deberá establecer si el tumor es o no resecable. La presencia de criterios radiológicos de infiltración del tronco celíaco, de la arteria mesentérica superior o del confluente mesentérico-portal, así como la presencia de metástasis hepáticas o peritoneales, contraindica la resección quirúrgica. Estas exploraciones radiológicas determinarán el tamaño del tumor y si hay garantías para efectuar una cirugía con criterios de radicalidad R0. En caso de dudas, la ecoendoscopia gástrica o rectal y la laparoscopia exploradora pueden definir mejor la resecabilidad del GIST.

El estándar terapéutico en el GIST primario localizado es la resección quirúrgica siempre que ésta sea técnicamente posible; no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una morbimortalidad aceptable (tabla 7). El resto de pacientes —especialmente cuando presentan GIST de gran

tamaño y/o en localizaciones específicas como el recto, el esófago y el páncreas, cuya resección implica una alteración funcional importante— serán considerados en un contexto multidisciplinario, como candidatos potenciales a un tratamiento neoadyuvante. La linfadenectomía regional no está indicada en el GIST.

Dado su buen pronóstico, los GIST gástricos < 2cm (muy bajo riesgo de recidiva) pueden ser sometidos a observación secuencial; la resección laparoscópica o endoscópica son opciones aceptadas.

El tamaño tumoral se ha mostrado como factor pronóstico independiente de forma taxativa en todas las clasificaciones, independientemente de la extensión a órganos vecinos o de cualquier otra consideración. La cirugía óptima debe conseguir unos márgenes de resección libres de enfermedad tipo R0, por lo que en ocasiones es necesario sacrificar órganos vecinos al tumor y realizar exéresis quirúrgicas «en bloque».

En el caso de una resección incompleta tipo R1 (cirugía marginal) o R2 (tumor macroscópico residual), se debe valorar la posibilidad de volver a efectuar una resección del lecho tumoral con el fin de conseguir unos márgenes negativos. Cuando este segundo gesto quirúrgico pueda implicar una alteración funcional severa debe valorarse la estadificación tumoral, pues de tratarse de un tumor de muy bajo/bajo riesgo es obligado comentar con el paciente la conveniencia de mantener una actitud expectante frente a la realización de una acción quirúrgica agresiva con secuelas funcionales. En este supuesto los pacientes deben ser sometidos a tratamiento adyuvante con imatinib.

Actualmente, la exéresis de un GIST mediante cirugía laparoscópica o laparoscópica asistida está bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta y con los mismos cuidados ante la posibilidad de una eventual rotura tumoral. Esta cirugía es recomendable específicamente en centros con programas de cirugía laparoscópica avanzada. Los resultados aportados durante los últimos años muestran resultados satisfactorios centrados mayoritariamente en el GIST de localización gástrica y con un tamaño promedio ≤ 5 cm. La asistencia con *hand port* es una opción recomendable en la exéresis laparoscópica de GIST gástricos > 5 cm. En cualquier caso, y con el fin de minimizar riesgo de implantes y/o recidivas en los orificios de los trocares laparoscópicos, la extracción del tumor debe realizarse siempre en bolsa.

La rotura tumoral, ya sea espontánea o durante la cirugía, implica una diseminación celular tumoral en la cavidad peritoneal y, consecuentemente, una predisposición a la recidiva peritoneal a la vez que constituye un factor pronóstico independiente de recidiva tumoral. En esta situación es recomendable seguir un tratamiento adyuvante con imatinib, aunque el tiempo óptimo de este tratamiento todavía no se conoce bien.

Enfermedad localmente avanzada y potencialmente resecable

En los pacientes en los que la exéresis del tumor primario no esté claramente indicada de entrada, ya sea por el tamaño tumoral, la localización, o bien por encontrarse en una situación de alto riesgo de producirse pérdidas funcionales importantes, puede evaluarse de forma individual y en un

contexto multidisciplinario la posibilidad de seguir un tratamiento neoadyuvante. En estos casos, es obligatoria la biopsia tumoral con aguja tipo «tru-cut» para confirmación diagnóstica y estudio mutacional previo al tratamiento neoadyuvante. Asimismo, es mandatorio la práctica de una PET pre y post-tratamiento para la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico. Una vez aceptado el tratamiento neoadyuvante con imatinib, es recomendable mantenerlo hasta obtener la máxima respuesta (entre 6 y 12 meses) antes de proceder a la cirugía radical definitiva, evitando incurrir en el riesgo de progresión por desarrollo de nuevas mutaciones en el tumor.

Tratamiento adyuvante

Hasta el 50% de los pacientes con resección completa del tumor recaen, y se observa una supervivencia a los 5 años del 50% aproximadamente. Esto ha originado el desarrollo de diferentes estudios para valorar el papel de imatinib en la prevención de las recidivas^{93,94}. Entre los estudios europeos multicéntricos destaca el GEIS 10/EORTC 62024 con la participación de los grupos nacionales de sarcomas de Francia (FSG), Italia (ISG), Australia y España (GEIS) que incluyeron a pacientes con riesgo intermedio y alto aleatorizándolos a seguimiento frente a tratamiento con imatinib durante 2 años. El otro estudio europeo es el del Grupo Escandinavo/Alemán de Sarcomas (SSG XVIII/AIO), que aleatorizó a pacientes de alto riesgo a 1 o 3 años de tratamiento con imatinib. Inicialmente, estos estudios diferían en el objetivo principal, SG frente a SLR respectivamente. Sin embargo, en el estudio de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) EORTC 62024, tras una reciente enmienda generada ante el escaso número de recaídas en el grupo control, se ha modificado el objetivo principal pasando a ser tiempo a fallo a imatinib. Ambos estudios siguen pendientes de resultados, aunque el estudio escandinavo alemán (SSG XVIII/AIO) presentará datos este año (ASCO 2011). Si sus resultados fuesen relevantes los incluiríamos en un addendum en estas guías.

El otro gran estudio multicéntrico, ACOSOG Z9001⁹⁵, realizado en Estados Unidos y Canadá, donde 713 pacientes con GIST positivo para KIT y ≥ 3 cm (independientemente del número de mitosis) sometidos a resección completa, fueron aleatorizados a doble ciego a imatinib (400mg/día durante 1 año) o placebo. El estudio finalizó precozmente después de que un análisis interino mostrara una reducción significativa en el número de recaídas en el grupo de tratamiento con imatinib, permitiéndose entonces el crossover. El análisis incluyó a 643 pacientes con un seguimiento de aproximadamente 20 meses, la SLR a 1 año fue del 98% en los tratados con imatinib frente al 83% en los tratados con placebo ($p < 0,001$) y la SLR a los 2 años del 91 frente al 74% respectivamente, sin encontrarse diferencias en SG ni a 1 ni a 2 años. Después de analizar retrospectivamente el beneficio en SLR a los 2 años, mediante la estratificación de los pacientes en función de la clasificación de Miettinen, se observa que el beneficio del tratamiento con imatinib se mantiene en el subgrupo de moderado y alto riesgo, no así en los de bajo riesgo. En el Simposio de Tumores Gastrointestinales de la American Society of Clinical Oncology (ASCO 2010) se ha presentado el análisis mutacional retrospectivo de este estudio observán-

Tabla 7 – Cirugía en el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Localización	Tipo de tumor	Técnicas quirúrgicas	Consideraciones
Esófago	Tumor de < 2 cm	Escisión local si márgenes negativos	La enucleación es incorrecta en la diferenciación preoperatoria del GIST frente a leiomioma Biopsia preoperatorio por ecoendoscopia + PAAF
	Tumor grande o en unión gastroesofágica	Esofagectomía	
	Tumores de alto riesgo y lesiones distales	Operación de Merendino	
Estómago	Tumor gástrico intramural < 2 cm	Vigilancia activa o exéresis local	-Localización por laparoscopia/endoscopia y exéresis local por vía extragástrica o intragástrica con trocares intragástricos (experimental)
	Tumor pequeño unión esofagogastrica	Resección local + reconstrucción sobre sonda-tutor	
	Tumor avanzado unión esofagogastrica	Esofagostrectomía	
	Tumor de la gran curvatura o fúndico	Resección laparoscópica en cuña	
	Tumor de antró (prepilórico)	Gastrectomía distal	
Duodeno	Tumor de antró > 10 cm	Gastrectomía o exéresis local	El grapado debe orientarse de forma longitudinal al eje del estómago La resección local de tumores >3 cm tiene riesgo de estenosis
	Tumor < 1 cm a más de 2 cm de la ampolla de Vater		
Intestino delgado	Tumor > 3 cm en D3/D4	Duodenectomía parcial	Resección laparoscópica si el GIST es de pequeño tamaño El GIST de colon debe diferenciarse del leiomioma de origen la capa muscularis mucosae
	GIST grande en D1/D2 o periampular	Duodenopancreatectomía	
Colon	Cualquier tipo	Resección intestinal sin linfadenectomía	No necesita escisión de mesorrecto
Recto	Cualquier tipo	Colectomía parcial sin linfadenectomía	
Recto	Tumor < 3 cm con componente extrarrectal limitado	Exéresis transanal	El abordaje transvaginal en GIST en recto bajo anterior puede ser útil El tratamiento neoadyuvante con imatinib ha de ser valorado en tumor grande y próximo al esfínter anal
	Tumor > 5 cm con crecimiento fuera del recto	Resección anterior o posterior de recto	

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

Tomada de: Pisters PW, Patel SR. Gastrointestinal stromal tumors: current management. J Surg Oncol. 2010;102:530-8.

dose que en pacientes con mutación del exón 9, *wild type* o PDGFRA, en el tratamiento con imatinib no hay diferencias en SLR frente a placebo⁹⁶.

Siguen quedando, por lo tanto, muchas preguntas abiertas en la comunidad científica⁹⁷ acerca de cuestiones como: duración y dosis óptima de tratamiento con imatinib; calidad de vida y toxicidad crónica en tratamientos más prolongados; cuál es el coste no ya de salvar una vida sino de retrasar la recaída con el tratamiento con imatinib; utilidad del tratamiento adyuvante en mutaciones PDGFRA; si realmente el tratamiento con imatinib adyuvante supone curación-beneficio en SG o las cuestiones acerca de su hipotético papel en mecanismos de resistencias secundarias, etc.

Ante los resultados actualizados del estudio Z9001, las guías de la National Comprehensive Cancer Network 2010 incluyen el tratamiento adyuvante con imatinib durante 12 meses como una opción a tener en cuenta frente a la observación en pacientes de riesgo intermedio y alto (nivel de evidencia 2A). Las guías de 2010 de la European Society for Medical Oncology contemplan el tratamiento adyuvante con imatinib como una opción en pacientes con riesgo sustancial⁹⁸.

A la espera de un mayor seguimiento del estudio ACOSOG, así como de los resultados de los estudios europeos, no se

puede considerar el tratamiento adyuvante con imatinib como un estándar. Sin embargo, con el beneficio en SLR, el tratamiento con imatinib adyuvante puede ser propuesto como una opción en aquellos pacientes seleccionados por su mayor riesgo de recaída (recomendable tener en cuenta los criterios de Miettinen). Esta propuesta se debe consensuar con el paciente después de que el oncólogo le transmita la información objetiva y adecuada a su grado de entendimiento, explicando los pros y los contras de ambas actitudes, así como el grado de incertidumbre.

Recomendaciones finales

La actitud recomendada tras efectuar una cirugía radical es el seguimiento. En pacientes seleccionados con un riesgo sustancial de recaída y KIT positivos, puede proponerse la opción de realizar tratamiento adyuvante con imatinib durante 12 meses frente a vigilancia. Esta decisión deberá ser compartida con el paciente.

Tratamiento neoadyuvante

Todavía no tenemos un nivel de evidencia elevado para indicar esta estrategia de manera rutinaria. Dado que el

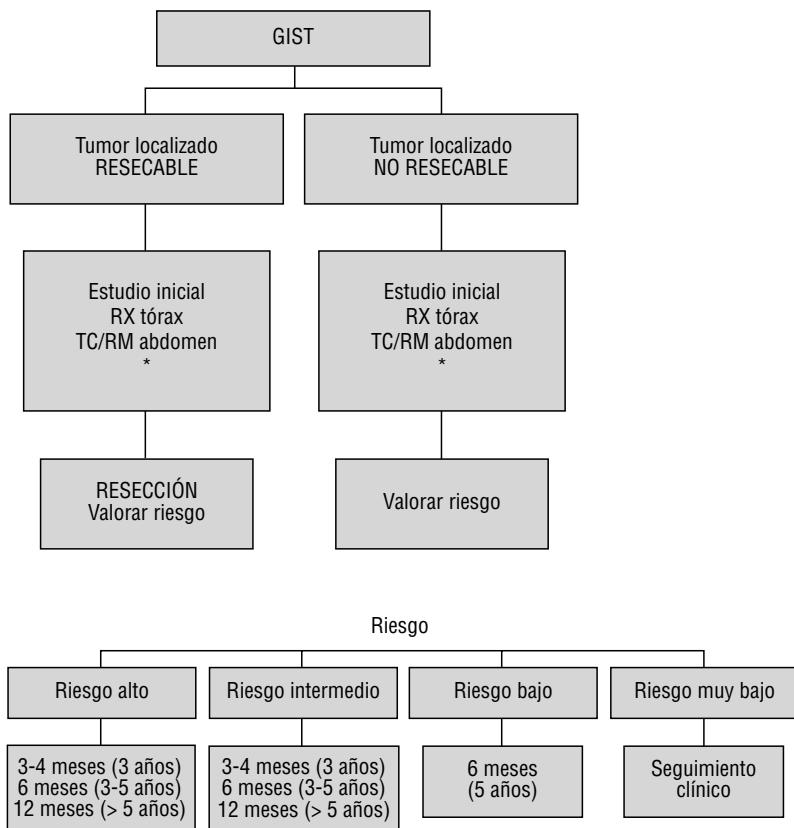


Figura 3 – Algoritmo de imagen. GIST: tumor del estroma gastrointestinal; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética. *Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa en casos de duda.

tratamiento estándar en el GIST resecable es la cirugía, se entiende que ésta debería ser el brazo control en un estudio de tratamiento neoadyuvante. Sólo se ha realizado un estudio de fase II no aleatorizado en tratamiento neoadyuvante con imatinib. Los resultados preliminares del estudio RTOG 0132/ACRIN 6665 se han publicado recientemente⁹⁹. El objetivo primario es la reducción del porcentaje de recurrencia que ha sido del 80,5% (SLP) a los 2 años. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico y la toxicidad del tratamiento con imatinib han sido mínimas. Al no tener un grupo control e incluir tanto a pacientes con enfermedad localizada irresecable de inicio como metastásicos y usar dosis de imatinib de 600 mg/día, parece difícil que se puedan extraer conclusiones sólidas acerca del beneficio de imatinib como tratamiento neoadyuvante. Además, en el estudio se realizaba también 2 años de tratamiento adyuvante. Se han comunicado también resultados de pequeños estudios^{100,101} en los que se concluye que la estrategia es factible y que se obtienen buenos resultados.

El tratamiento neoadyuvante se debe tener en cuenta en aquellos casos en los que la reducción del tamaño tumoral disminuya la morbilidad quirúrgica y la necesidad de practicar cirugía mutilante y aumenten las posibilidades de cirugía R0 y de poder realizar la cirugía con preservación de la funcionalidad. Esto es especialmente frecuente en GIST de localización rectal y de la unión gastroesofágica.

La biopsia previa es obligatoria, así como el análisis mutacional para excluir los perfiles menos sensibles a imatinib (WT, PDGFR D842V), y para ajustar la dosis, por ejemplo en casos de mutación en el exón 9 (imatinib 800 mg/día).

La monitorización de la respuesta debe ser muy estrecha, por la existencia de resistencias primarias, y el riesgo de que algunos casos se vuelvan irresecables. Se recomienda la realización de PET-TC basal y tras 1-2 semanas de iniciado el tratamiento para la determinación precoz de la respuesta.

No está clara la duración óptima del tratamiento neoadyuvante aunque se recomienda tratar con imatinib hasta conseguir la máxima respuesta (se suele conseguir en 3-6 meses) con anterioridad a la cirugía.

GIST rectal

Los pacientes con GIST de localización rectal suponen menos del 1% del total de GIST. Debe realizarse en todos los casos un estudio de extensión con TC abdominal. La RM pélvica y la ecoendoscopia son obligadas para evaluar la extensión local y la infiltración del esfínter. En caso de que el esfínter anal esté infiltrado, no hay evidencia alguna del beneficio del tratamiento neoadyuvante. Si después del estudio de extensión y de la evaluación por un cirujano experto en cirugía de recto se considera que el paciente es candidato a resección, pero no a cirugía conservadora de esfínter, y el esfínter anal permanece indemne puede valorarse el tratamiento neoadyuvante con imatinib.

Recomendaciones finales

No existen hasta la fecha ensayos aleatorizados que apoyen la utilización de tratamiento neoadyuvante de forma estándar. Debe valorarse en aquellos casos en los que la reducción del tamaño tumoral aumente las posibilidades de efectuar cirugía con preservación de la funcionalidad y de cirugía R0.

Tratamiento en la enfermedad localmente avanzada e irresecable o metastásica

Dosis y eficacia del tratamiento con imatinib

El GIST se considera un tumor resistente a la quimioterapia (tasas de respuesta del 0-5%, mediana de supervivencia de 14-18 meses). Su relación con la activación del receptor KIT, que frecuentemente presenta mutaciones, ha hecho posible diseñar tratamientos dirigidos contra el receptor TK muy eficaces. Estudios clínicos realizados a partir de 2001 han confirmado la importante actividad de imatinib mesilato en el GIST metastásico y en el localmente avanzado inoperable.

La dosis habitual de 400 mg/día fue establecida a partir de 2 ensayos de fase III aleatorizados en pacientes con GIST metastásicos positivos para c-kit (EORTC-ISG-AGITG y NASG-S0033), que compararon 400 mg/día frente a 800 mg/día, sin obtener diferencias en la SG para ambos estudios, y con un perfil de toxicidad favorable para la dosis de 400 mg diaria. Las tasas de beneficio clínico (respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP] + enfermedad estable [EE]) fueron del 90 y el 88% en el estudio NASG-S0033 y del 91 y el 87% en el de EORTC con las dosis de 800 y 400 mg, respectivamente. La dosis más alta se asoció a mayor toxicidad y las tasas de respuesta y SG fueron equivalentes. En el ensayo EORTC la SLP a los 2 años fue del 52% con la dosis de 800 mg y del 44% con la de 400 mg (el 46% y el 41% respectivamente en el estudio NASG-S0033). Con un seguimiento medio de 17 meses, la diferencia en SLP es estadísticamente significativa y favorable a la rama de 800 mg (el 8% de beneficio; hazard ratio = 0,78). Esta pequeña diferencia no fue corroborada por el estudio NASG-S0033. Con un mayor seguimiento, esta diferencia desaparece y sólo se mantiene para los pacientes con mutación en el exón 9. En un estudio de genotipo de los pacientes incluidos en el ensayo EORTC, se analizaron muestras de 377 casos y se demostró que los pacientes con mutación en el exón 9 que recibieron la dosis de 800 mg presentan un aumento en la SLP estadísticamente significativo respecto a los que reciben 400 mg¹⁰².

En el año 2010 se publicó un metaanálisis de los 2 estudios (MetaGIST)¹⁰³ analizando un total de 1.640 pacientes de los cuales 772 pacientes disponían del estudio de mutaciones de KIT y PDGFR. Con un seguimiento medio de 45 meses, se demostró una pequeña pero significativa ventaja en la SLP favorable a la dosis más alta, pero sin diferencia en la SG en ambas ramas de tratamiento. En los pacientes con mutación del exón 9 del KIT tratados con dosis de 800mg/día se confirmó un aumento significativo de la tasa de respuestas objetivas y de la SLP.

Duración del tratamiento con imatinib

La duración del tratamiento con imatinib debe ser indefinida según se desprende de los estudios realizados por el French Sarcoma Group (BFR14)^{104,105}. Pacientes con «beneficio clíni-

co» durante 1, 3 y 5 años fueron aleatorizados a discontinuar o mantener imatinib, demostrándose progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento activo, con una mediana de SLP de 5,7, 6,3 y 12,6 meses a 1, 3 y 5 años respectivamente. No hubo impacto en la SG al reintroducir el fármaco.

En los pacientes con enfermedad avanzada tratados con resección quirúrgica de las lesiones metastásicas se debe mantener el tratamiento para evitar la progresión rápida de la enfermedad.

Tolerabilidad e interacciones del imatinib

La toxicidad de imatinib a dosis de 400 mg/día es leve o moderada. Los efectos adversos más comunes son edema (70%) (especialmente prioritario), náuseas (50%), diarrea (45%), mialgia (40%), fatiga (35%), dermatitis o eritema (30%), cefalea (25%) y dolor abdominal (25%). Sólo el 20% presentó efectos adversos severos (grados 3 y 4). En aproximadamente un 5% de los pacientes hubo evidencia de una hemorragia grave, hemorragia gastrointestinal o intraabdominal.

Los pacientes tratados con dosis de 400 mg/2 veces al día tienen peor tolerancia, más interrupción del tratamiento y mayor reducción de la dosis.

Algunos fármacos pueden alterar el metabolismo del imatinib, por inhibición o inducción del citocromo CYP3A4, alterando las concentraciones plasmáticas del fármaco. Los inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) pueden inducir un aumento de las concentraciones de imatinib. Además, el zumo de pomelo y de naranja amarga es inhibidor y se debe evitar su consumo.

Los inductores del CYP3A4 como por ejemplo: dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina y fenobarbital pueden disminuir las concentraciones de imatinib. La hierba de san Juan (hipérico) es un inductor potente y debe ser evitada.

Concentraciones de imatinib en sangre

En 2009, Demetri et al¹⁰⁶ publicaron el análisis de los datos farmacocinéticos del estudio B2222, estudio de fase II en el que, tras la aleatorización, los pacientes con GIST avanzado recibían 400 mg/día de imatinib frente a 600 mg/día. La relación entre la exposición de imatinib en plasma y el resultado clínico se exploró agrupando a los pacientes en cuartiles según las concentraciones mínimas de imatinib. Los parámetros de los resultados clínicos evaluados incluyeron las tasas de beneficio clínico (RC + RP + EE), el tiempo a la progresión y el genotipado a KIT. Los autores concluyeron que los pacientes con una concentración de imatinib en plasma por debajo de 1.100 ng/ml mostraron tasas de beneficio clínico inferiores y un genotipado a KIT más corto. Según estos autores, puede ser necesaria una concentración mínima de imatinib en plasma para alcanzar y mantener la respuesta clínica, en este caso, mayor que 1.100 ng/ml.

Las concentraciones bajas de imatinib en plasma pueden contribuir al fracaso terapéutico en pacientes con GIST avanzado. La monitorización de las concentraciones de imatinib en plasma puede ser aconsejable en pacientes con sospecha

de interacciones farmacológicas, efectos secundarios raros, pérdida del beneficio clínico esperado y problemas de cumplimiento terapéutico.

Recomendaciones finales

A modo de resumen, con los datos hoy disponibles, se establecen las siguientes recomendaciones:

1. Iniciar el tratamiento con 400 mg diarios. Para los pacientes con mutación del exón 9 documentada, se puede recomendar la dosis de inicio de 800 mg (basada en un aumento de la SLP sin beneficio en la SG).
2. El tratamiento se debe mantener indefinidamente, incluso tras la resección quirúrgica radical de las metástasis.
3. La monitorización periódica de la respuesta es fundamental debido a que el riesgo de resistencia secundaria es persistente.
4. En caso de progresión a primera línea con 400 mg, existe la opción de una escalada de dosis con un control minucioso de los efectos adversos^{75,107}.
5. La monitorización del cumplimiento terapéutico del paciente e incluso de las concentraciones de imatinib en plasma puede ser recomendable en caso de pérdida del beneficio clínico o toxicidad.

Cirugía de rescate en enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica

En ningún caso la cirugía tiene indicación en la enfermedad diseminada. El planteamiento de una cirugía de rescate en este grupo de pacientes se focaliza exclusivamente en las situaciones siguientes:

- Enfermedad residual localizada tras tratamiento farmacológico cuya indicación es fruto de una decisión individualizada en cada caso y en un consenso multidisciplinario (de investigación).
- En enfermedad con progresión limitada («nódulo en interior de masa») tras una buena respuesta al tratamiento farmacológico. Esta decisión ha de considerarse un tratamiento individualizado y paliativo en un contexto multidisciplinario y de investigación.

En estos casos si el tratamiento se hace con imatinib, éste debe mantenerse hasta el mismo día de la cirugía si el tratamiento es bien tolerado, o suspenderse 2 semanas antes de la intervención quirúrgica en caso de toxicidad. En el caso de que el fármaco usado sea sunitinib, el fármaco debe ser retirado 2 semanas antes de la cirugía. En ambas situaciones, el tratamiento farmacológico debe reiniciarse tras la cirugía, en cuanto se restablezca el tránsito intestinal, a las mismas dosis hasta la progresión de la enfermedad.

En el contexto de la enfermedad diseminada en progresión, la cirugía no tiene indicación en ningún caso.

Recomendaciones finales a la cirugía

Si es técnicamente posible y no hay enfermedad metastásica, la resección quirúrgica R0 de un GIST debe ser considerada

la primera opción terapéutica. La estadificación con TC y RM, y especialmente con RM/ecoendoscopia de pelvis en el GIST rectal, deberá establecer si el tumor es resecable o no. El tamaño tumoral es un factor pronóstico independiente. A mayor tamaño, mayor infiltración y/o extensión a los órganos vecinos del tumor y más necesidad de una resección «en bloque» del tumor. Actualmente, la exéresis laparoscópica o laparoscópica asistida es bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta. La rotura tumoral espontánea o durante la cirugía debe ser considerada como diseminación peritoneal y por tanto se constituye como factor pronóstico muy adverso, por lo que debe ser evitada a todo trance.

El tratamiento neoadyuvante en el GIST localmente avanzado y potencialmente resecable debe ser considerada individualmente en un contexto multidisciplinario. En estos casos, y antes del tratamiento neoadyuvante, es obligatorio efectuar biopsia tumoral y estudio mutacional así como realizar una PET pre y postratamiento para estudiar la eficacia de éste. Finalmente, la cirugía de rescate en el GIST irresecable o metastásico sólo se debe considerar en enfermedad residual localizada completamente resecable o en enfermedad en progresión localizada, tras máxima respuesta a imatinib, considerando este tratamiento como de investigación y aceptado sólo en un contexto multidisciplinario.

Tratamiento del GIST en la progresión a imatinib

Opciones terapéuticas

En los pacientes con GIST avanzado que progresan al tratamiento con imatinib, en primer lugar se debe comprobar que el cumplimiento del tratamiento sea el adecuado y que no haya interacciones farmacológicas que puedan disminuir su actividad. Puede valorarse la posibilidad de determinar concentraciones plasmáticas de imatinib si es necesario para determinar mejor estos aspectos¹⁰⁸. Si el cumplimiento es correcto, deberá procederse a modificar el tratamiento sistémico:

Escalada de dosis de imatinib. Es la primera maniobra recomendada. Consiste en el incremento de la dosis de imatinib a 800 mg/día. Se basa en los resultados del cruzamiento a 800 mg de los pacientes que progresaron a 400 mg en los estudios en fase III de la EORTC¹⁰⁹ y del intergrupo americano (estudio S0033)¹¹⁰. En ambos se observó que un 30-35% de los pacientes permanecían libres de progresión al incrementar la dosis. La mediana de tiempo a la progresión fue de 3-4 meses. Sin embargo, en uno de los estudios, un 18% de los pacientes permaneció libre de progresión al año. La incidencia de anemia y la astenia se incrementan de forma significativa con estas dosis y es necesario un estrecho seguimiento. Los datos de un análisis retrospectivo del estudio EORTC indican que la dosis de 800 mg es más efectiva que la de 400 mg en los pacientes con mutación en el exón 9 de KIT¹¹¹. Este dato ha sido confirmado en un metaanálisis recientemente publicado que incluyó 772 pacientes⁴³.

Sunitinib. El sunitinib es un inhibidor multiselectivo de las TK activo contra los receptores KIT, PDGFR alfa y beta y VEGFR. En un ensayo aleatorizado en fase III frente a placebo, se ha demostrado que produce un incremento del tiempo a

la progresión de 1,5 a 6,3 meses en los pacientes con GIST que progresaron a imatinib¹¹². Por ello, ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y la Food and Drug Administration para el tratamiento de los pacientes con GIST resistente a imatinib o que no lo toleran. La dosis recomendada es de 50 mg/día vía oral durante 4 semanas y 2 de descanso, aunque la pauta de 37,5 mg/día de forma ininterrumpida puede ser una alternativa¹¹³. Los efectos secundarios más destacados fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo. Un estudio retrospectivo ha mostrado una mayor eficacia del fármaco en GIST con KIT wild type o con mutación en el exón 9 que en el exón 11⁴⁴. Asimismo, se beneficiaron más del tratamiento con sunitinib aquellos casos con mutación secundaria localizada en el exón 13 o 14 de KIT frente a los que la tenían en el exón 17 y 18.

Cirugía de la enfermedad avanzada

Este grupo incluye varias categorías de pacientes: pacientes con respuesta a inhibidores de la TK, pacientes con enfermedad estabilizada, pacientes con progresión limitada y pacientes con progresión múltiple o generalizada; en todas ellas, desde el punto de vista quirúrgico pueden considerarse las posibilidades de resección completa, de resección incompleta (incluyendo la resección de focos de progresión y la posibilidad de reducción de masa tumoral) y de irresecabilidad.

– Rescate quirúrgico en pacientes con respuesta o estabilización con imatinib. En la mayoría de las series publicadas, los pacientes que tras imatinib son susceptibles de tratamiento quirúrgico son un 10-25%¹¹⁴⁻¹¹⁶. El grupo de pacientes que mayor beneficio obtienen de la cirugía es el de los pacientes con estabilización o respuesta parcial al tratamiento con imatinib con medianas de tiempo hasta progresión entre 20 y 30 meses. Sin embargo, todos los estudios publicados que evalúan la utilidad de la cirugía de rescate presentan un bajo nivel de evidencia, ya que son estudios de cohortes retrospectivos sin grupo control¹¹⁵⁻¹¹⁹. Además, probablemente tengan importantes sesgos de selección por excluir a los pacientes con criterios de mal pronóstico^{42,120,121} e incluir a los pacientes con criterios de buen pronóstico¹²². Por el momento, por tanto, la cirugía constituye una opción experimental en esta situación. En la actualidad existe un ensayo clínico fase III internacional que evalúa el papel de la cirugía asociada a imatinib en esta situación frente al tratamiento con imatinib sólo, y que puede ser útil para clarificar esta cuestión.

– Cirugía en el GIST rebelde al tratamiento. No se dispone de ensayos prospectivos que analicen su utilidad, y los datos disponibles se basan en series retrospectivas de pacientes seleccionados. En 2 estudios, en el subgrupo de pacientes con progresión focal sometidos a cirugía, se obtuvo una mediana de tiempo a la progresión cercana a los 8 meses, mientras que los resultados fueron muy pobres en los pacientes con progresión generalizada^{123,124}. Si bien la evidencia que sustenta la práctica de cirugía o radiofrecuencia en estos pacientes es escasa por carecer de estudios prospectivos, se puede plantear de forma individualizada en casos muy seleccionados. Debe mantenerse el tratamiento sistémico previo después de la realización de la cirugía.

En definitiva, la evidencia disponible sobre el papel de la cirugía en la enfermedad avanzada es limitada, y posiblemente incluye importantes sesgos de selección (tanto inclusión de casos más favorables como exclusión de los desfavorables), pero permite concluir con certeza que no existe indicación para la resección quirúrgica en los casos de enfermedad en progresión. En los casos de enfermedad con respuesta, enfermedad estable o de progresión limitada tras tratamiento con inhibidores de la TK, la evidencia disponible sugiere el beneficio de la resección, aunque hay que repetir que el grado de evidencia es débil, y aún se carece del respaldo de estudios bien planteados. Cabe considerar la posibilidad de resección:

1. En enfermedad en respuesta o en enfermedad estable, siempre que sea posible la resección completa de todas las lesiones.
2. En la progresión limitada, cuando sea posible la resección completa de el/los foco/s en progresión.
3. No se dispone de datos sobre la cirugía de reducción de masa (debulking), pero se podría tener en cuenta como una opción para casos en los que no exista otra alternativa, con la intención de diferir el desarrollo de síntomas o evitar las situaciones de emergencia.'

De cualquier forma, la cirugía de la enfermedad avanzada debe considerarse experimental, y la decisión debe ser tomada en comité multidisciplinar, siempre en concordancia con el paciente bien informado.

Tratamiento de la progresión tras sunitinib

El tratamiento de esta situación es experimental. La primera recomendación es ofrecer a estos pacientes la participación en ensayos clínicos de nuevos fármacos en investigación. Si esto no es posible, en pacientes seleccionados con GIST refractario, se puede estudiar de forma individualizada el tratamiento con algunos fármacos que han mostrado efectividad en estudios preliminares.

- Nilotinib es un inhibidor TK de segunda generación con potencia 30 veces mayor contra BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica y también efecto inhibidor de KIT y PDGFR. Los resultados preliminares de un ensayo de fase III que comparó nilotinib con imatinib, sunitinib o tratamiento de soporte en los GIST resistentes al tratamiento que habían progresado a imatinib y sunitinib no mostraron diferencias en supervivencia libre de enfermedad y SG entre los 2 grupos de tratamiento. Sin embargo, cuando el análisis se limitó a aquellos pacientes que recibieron nilotinib como una tercera línea estricta (excluyendo a aquellos que habían recibido otras líneas adicionales) sí se observaron diferencias significativas en SG¹²⁵.
- Sorafenib es un inhibidor de VEGFR, KIT, PDGR y BRAF. Los resultados preliminares de un ensayo de fase II mostraron actividad en pacientes resistentes a imatinib y sunitinib, con una aceptable tolerancia¹²⁶.
- Un estudio del grupo GEIS que utilizó imatinib en combinación con doxorubicina a dosis de 20 mg/m²/semana mostró poseer una actividad prometedora, que podría ser especialmente destacable en los pacientes con GIST wild type¹²⁷.

Otras recomendaciones

No debe retirarse el tratamiento con inhibidores de la TK a los pacientes que progresan tras respuesta o estabilización inicial, ya que en algunos casos puede producirse una rápida progresión al suspenderse el efecto inhibitorio que mantienen en algunas subpoblaciones tumorales.

Recomendaciones finales

En el GIST que prograza tras tratamiento con imatinib, en primer lugar se debe comprobar que el cumplimiento del tratamiento farmacológico sea el adecuado y que no haya interacciones farmacológicas que puedan disminuir su actividad. La primera recomendación terapéutica es la escalada de dosis de imatinib a 800 mg/día (nivel de evidencia IIIB). Tras su fracaso, tratamiento con sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas cada 6 semanas (nivel de evidencia IIB), o alternativamente 37,5 mg/día de forma ininterrumpida. Tras la ulterior progresión, debe considerarse la participación en ensayos clínicos. Otras opciones, como la cirugía o el tratamiento con otros fármacos con datos preliminares de actividad, se consideran experimentales.

Conflictos de intereses

El Dr. Poveda ha participado como asesor para Novartis y Pfizer.

B I B L I O G R A F Í A

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438:1-12.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. 2002;38 Suppl 5:S39-51.
- Miettinen M, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with longterm follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:52-68.
- Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology*. 2006;48:83-96.
- Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, Doglioni C, Marzotto A, Hornick JL, Grizzo A, Sartor C, Mandolesi A, Sciot R, Debiec-Rychter M, Dei Tos AP, Maestro R. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5715-21.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1466-78.
- Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2809-12.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sabin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
- Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, Dematteo RP, Fletcher CD, Goldblum JR, Lasota J, Lazar A, Maki RG, Miettinen M, Noffsinger A, Washington MK, Krausz T; Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:165-70.
- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
- Nilsson B, Büttinger P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dörök A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103:821-9.
- Liegl B, Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:437-46.
- Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, De Wever I, Van Oosterom A, Hagemeijer A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol*. 2004;202:430-38.
- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:889-94.
- Martín-Broto J, Gutiérrez A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Martínez-Trufero J, De Sande LM, et al. A Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. *Ann Oncol*. 2010;21:1552-7. Epub 2010 Mar 15.
- Lee HE, Kim MA, Lee HS, Kim WH. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors and diagnostic utility of protein kinase C theta immunostaining. *J Clin Pathol*. 2008;61:722-9.
- Rossi G, Valli R, Bertolini F, Marchionni A, Cavazza A, Mucciarini C, et al. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumors and other primary soft-tissue tumors of the gastrointestinal tract. *Histopathology*. 2005;46:522-31.
- Parkkila S, Lasota J, Fletcher JA, Ou WB, Kivelä AJ, Nuorva K, et al. Carbonic anhydrase II. A novel biomarker for gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 2010;23:743-50.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-80.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708-10.
- Reichardt P, Hogendoorn PCW, Tamborini E, Loda M, Gronchi A, Poveda A, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues. *Semin Oncol*. 2009;36:290-301.
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Histopathology*. 2008;53:245-66.
- Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:557-86.
- Ma Y, Cunningham ME, Wang X, Ghosh I, Regan L, Longley BJ. Inhibition of spontaneous receptor phosphorylation by residues in a putative alpha-helix in the KIT intracellular juxtamembrane region. *J Biol Chem*. 1999;274:13399-402.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3813-25.

26. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369:1731-41.
27. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J, et al; Spanish Group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005;23:6190-8.
28. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Kordek R, Nassar A, Sabin LH, et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol*. 2000;157:1091-5.
29. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernevavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2003;9:3329-37.
30. Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, Fukayama M, Morinaga S, Saito K. Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res*. 2001;92:494-8.
31. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri Get al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000;156:791-5.
32. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vivo sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5357-64.
33. Tarn C, Rink L, Merkel E, Flieder D, Pathak H, Koumbi D, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:8387-92.
34. Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S, Tornillo L, Foerster A, Hartmann A, et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol*. 2009;62:613-6.
35. Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, Buttner R, Wardelmann E. PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology*. 2005;46:166-75.
36. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003;125:660-7.
37. Wasag B, Debiec-Rychter M, Pauwels P, Stul M, Vranckx H, Oosterom AV, et al. Differential expression of KIT/PDGFRα mutant isoforms in epithelioid and mixed variants of gastrointestinal stromal tumors depends predominantly on the tumor site. *Mod Pathol*. 2004;17:889-94.
38. Casali PG, Blay Y; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5: v98-102.
39. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:543-52.
40. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, 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;26:5360-7.
41. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, Van Oosterom AT, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer*. 2006;42:1093-103.
42. Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26:620-5.
43. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). 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;28:1247-53.
44. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, 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;26:5352-9.
45. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:4764-74.
46. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res*. 2006;12:1743-9.
47. Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri GD, Heinrich MC, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216:64-74.
48. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A, et al. A new mutation in the kit ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology*. 2004;127:294-9.
49. Chen LL, Trent JC, Wu EF, Fuller GN, Ramdas L, Zhang W, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2004;64:5913-9.
50. Fletcher JA, Corless CL, Dimitrijevic S, Von Mehren M, Eisenberg H, Joensuu H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:3275.
51. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17:3-7.
52. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Fletcher JA, Fletcher CD, et al. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRα mutation status. *J Clin Oncol*. 2006;24 Suppl 18:9502.
53. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Guo T, Arkun K, Hom G, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4182-90.
54. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.

55. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, García del Muro X, Martínez-Trufero J, et al. Prognostic value of pathologic variables and mutations type in patients with complete surgical resection of gastrointestinal stromal tumors (GIST). A GEIS study. General Poster Session. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;22:9029.
56. Miettinen M, Makhlouf H, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2006;30:477-89.
57. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006;23:70-83.
58. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García del Muro X, Smyrk TC, 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. Lancet Oncol. 2009;10:1045-52.
59. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231:51-8.
60. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2002;20:3898-905.
61. Emile JF, Théou N, Tabone S, Cortez A, Terrier P, Chaumette MT, et al; Groupe d'Étude des GIST. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:597-605.
62. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. Eur J Surg Oncol. 2004;30:1098-103.
63. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol. 2003;9:2809-12.
64. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. Gastric Cancer. 2003;6:39-48.
65. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. Am J Surg Pathol. 2002;26:705-14.
66. Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, Emory TS, Sabin LH, O'Leary TJ. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. Lab Invest. 1998;78:1633-6.
67. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res. 1999;59:4297-300.17.
68. Kang YK, Choe MS, Ryu MH, Chang HM, Kim JS, Yook JH, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res. 2004;10:3076-81.
69. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. Am J Pathol. 1999;154:53-60.
70. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. Am J Pathol. 2002;160:1567-72.
71. Wardelmann E, Losen I, Hans V, Neidt I, Speidel N, Bierhoff E, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. Int J Cancer. 2003;106:887-95.
72. Emory TS, Sabin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol. 1999;23:82-7.
73. Martin-Broto J, Gutiérrez A, García del Muro X, López-Guerrero JA, Martínez-Trufero J, De Sande LM, et al. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. Ann Oncol. 2010;21:1552-7.
74. Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, ET AL. Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Clin Radiol. 2004;59:487-98.
75. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al; NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5 Suppl 2:S1-29.
76. Lee CM, Chen HC, Leung TK, Chen YY. Gastrointestinal stromal tumor: Computed tomographic features. World J Gastroenterol. 2004;10:2417-8.
77. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO guidelines working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008;19 Suppl 2: ii35-8.
78. Bensimhon D, Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Nemeth J, Pocard M, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. J Radiol. 2009;90:469-80.
79. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sabin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. Radiographics. 2003;23: 283-304.
80. Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, Woosley JT, Marcos HB, Kenney PJ, et al. Gastric stromal sarcomas correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. Radiology. 1998;208:591-5.
81. Casali PG, Fumagalli E, Messina A, Spreafico C, Comandini D, Comandone A, et al. Tumor response to imatinib mesylate in advanced GIST. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;22:9028.
82. Gelibter A, Milella M, Ceribelli A, Zeuli M, Ferraresi V, Vecchione A, et al. PET scanning evaluation of response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. Anticancer Res. 2004;24:3147-51.
83. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated a single institution with imatinib mesylate proposal of new CT response criteria. J Clin Oncol. 2007;25:1753-99.
84. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. J Clin Oncol. 2007;25:1760-4.
85. Strosczynski C, Jost D, Reichardt P, Chmelik P, Gaffke G, Kretzschmar A, et al. Follow-up of gastro-intestinal tumours (GIST) during treatment with imatinib mesylate by abdominal MRI. Eur Radiol. 2005;15:448-56.

86. Mabille M, Vanel D, Albiter M, Le Cesne A, Bonvalot S, Le Péchoux C, et al. Follow-up of hepatic and peritoneal of gastrointestinal tumors (GIST) under imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol*. 2009;69:204-8.
87. Choi H, Charnsangavej C, De Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1619-28.
88. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:64-7.
89. Shankar S, Van Sonnenberg E, Desai J, DiPiro PJ, Van den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology*. 2005;235:892-8.
90. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
91. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST-PET and PET/CT: a new paradigm for Imaging. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2: 8-13.
92. NCCN Clinical Practice Guidelines in OncologyTM. Soft Tissue Sarcoma. V2.2010. Disponible en: <http://www.gistonline.it/Files/Doc/NCCN%20Soft%20Tissue%20Sarcoma%20v.2.2010.pdf>
93. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri GD, McCarter M, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No 8. Disponible en: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10450
94. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bümming P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer*. 2007;96:1656-8.
95. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1097-104.
96. Blackstein ME, Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke C, Demetri GD, et al. Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No 6. Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=72&abstractID=1948
97. Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer*. 2009;45:1103-6.
98. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5:v98-102.
99. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II Trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GITS): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009; 99:42-7.
100. Hohenberger P, Oladeji O, Licht T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Jakob J, Pink D, et al. Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumor (GITS). 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract No 10550. Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=33955
101. Cassier PA, Blesius AA, Perol D, Ray-Coquard I, Adenis A, Bui B, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced GITS in the prospective BFR 14 Trial. 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract No 10551. Disponible en: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=65&abstractID=35501
102. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, Van Oosterom AT, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer*. 2006;42: 1093-103.
103. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). 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;28:1247-53.
104. Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: A French Sarcoma Group Study. Ray-Coquard IL, Bin Bui N, Adenis A, Rios M Sr, Bertucci F, Chabaud S, et al. 2010 ASCO Annual Meeting. Abstract No 10032. Disponible en: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=49383
105. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al; French Sarcoma Group. 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;11:942-9.
106. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels correlate with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol*. 2009;27:3141-7.
107. Blay JY, Bonvalo S, Casali O, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005; 16:566-78.
108. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2009;27:3141-7.

109. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751-7.
110. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, Von Mehren M, Benjamin RS, 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;26:626-32.
111. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, Van Oosterom AT, et al; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian GastroIntestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:1093-103.
112. Demetri D, Van Oosterom AT, Garret CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329-38.
113. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, 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;45:1959-68.
114. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, et al. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg*. 2003;186:665-9.
115. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advance/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007;245:341-6.
116. Bonvalot S, Eldweny H, Péchoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced astrointestinal-stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1596-603.
117. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2325-31.
118. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*. 2007;245:347-52.
119. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:14-24.
120. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, 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;26:626-32.
121. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:5795-804.
122. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer*. 2000;88:66-74.
123. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2325-31.
124. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, Iesalnieks I, Wardelmann E, Reichardt E, et al. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol*. 2006;24 Suppl 18:9500.
125. Reichardt P, Blay J, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bin Bui N, et al. Phase III trial of nilotinib in patients with advanced GIST: first results from ENEST G3. *J Clin Oncol*. 2010;28:15s.
126. Wiebe L, Kasza E, Maki RG, D'Adamo DR, Chow WA, Wade JL, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SE)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. 2008 ASCO Annual Meeting. Abstract No 10502. Disponible en: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmtview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=31026
127. Maurel J, Martins AS, Poveda A, López-Guerrero JA, Cubedo R, Casado A, et al. Imatinib plus low-dose doxorubicin in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors refractory to high-dose imatinib: a phase I-II study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer*. 2010;116:3692-701.