



# Tumores del estroma gastrointestinal

DEFINICIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA pág. 63 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN pág. 69 TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO pág. 76 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO pág. 82

## Puntos clave

El tratamiento en los tumores del estroma gastrointestinal metastásicos o irresecables es imatinib mesilato, con dosis iniciales de 400 mg/día.

La duración óptima del tratamiento con imatinib no se conoce. Se debe mantener mientras no se demuestre progresión de la enfermedad.

Se deben manejar adecuadamente los efectos secundarios de imatinib, que habitualmente son de intensidad moderada.

Los genotipos de *KIT* son predictivos de respuesta al tratamiento, tanto en el caso de imatinib, como en el de sunitinib.

Cuando se produce progresión de la enfermedad con imatinib a dosis de 400 mg, las opciones son aumentar la dosis a 800 mg o cambiar a sunitinib. Si la enfermedad progresa a imatinib y a sunitinib, se recomienda participar en un estudio o mantener el tratamiento con imatinib en dosis que el paciente tolere para evitar progresiones rápidas.

## Tratamiento médico

M. ROSA GALLEGO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*), en la mayoría de los casos, expresan el receptor transmembrana KIT, que tiene actividad tirosincinasa y es la proteína producto del protooncogén *KIT*. Es frecuente que haya mutaciones en *KIT* que condicionen una ganancia de función que activa constitutivamente la vía de señalización de KIT. Esta activación permanente aumenta la proliferación celular y condiciona la resistencia a la quimioterapia.

Imatinib mesilato es un inhibidor selectivo de varias proteínas tirosincinasas, entre las que se encuentra KIT. Su administración ha mejorado el resultado en el tratamiento médico de estos tumores.

## Imatinib en la enfermedad irresecable o metastásica

Imatinib es una pequeña molécula que inhibe de forma selectiva varias proteínas con actividad tirosincinasa: KIT, la oncoproteína de fusión quimérica BCR-ABL presente en la leucemia mieloide crónica y el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA).

En los GIST en los que hay enfermedad localmente avanzada inoperable o enfermedad metastásica, el tratamiento estándar es imatinib mesilato.

El primer caso de GIST en el que se confirmó la actividad de imatinib fue un paciente con enfermedad metastásica resistente a tratamiento con quimioterapia convencional<sup>1</sup>. Para deter-

minar la dosis adecuada de imatinib, el Grupo de Sarcoma de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) inició un ensayo fase I en el que se administró el fármaco en dosis de 400, 600, 800, o 1.000 mg/día. La dosis máxima tolerada en este estudio fue de 400 mg 2 veces al día<sup>2</sup>.

En un estudio fase II y multicéntrico, llevado a cabo en Estados Unidos y Finlandia con objeto de evaluar la actividad y la seguridad de imatinib, se aleatorizó a los pacientes con GIST avanzado (metastásico o irresecable) a recibir 2 dosis de imatinib diferentes al día: 400 o 600 mg. Los 2 brazos de tratamiento mostraron respuestas equivalentes, alrededor del 50% de respuestas parciales, con menor toxicidad en el brazo de 400 mg/día. Los resultados publicados tras un seguimiento de 63 meses mantienen respuestas similares en los 2 grupos, sin diferencias en cuanto a toxicidad<sup>3,4</sup>.

Para determinar la dosis óptima de imatinib, se llevaron a cabo 2 estudios fase III y multicéntricos, uno por el American Sarcoma Intergroup y el National Cancer Institute of Canada, y el otro por el Grupo de Sarcoma de la EORTC junto con el Australasian Gastrointestinal Trials Group y el Grupo Italiano de Sarcomas. En cada uno de ellos se comparaba la administración oral de 400 frente a 800 mg de imatinib en pacientes con GIST metastásico o irresecable hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable. En ambos se asociaron más efectos secundarios, más retrasos en el tratamiento y más reducciones de dosis en el grupo de más dosis, y se obtuvieron respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global similares en los 2 brazos de tratamiento<sup>5,6</sup>. Como conclusión, se considera que la dosis estándar de imatinib es de 400 mg/día.

## Lectura rápida



Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés *gastrointestinal stromal tumors*) presentan activación de forma constitutiva la vía de señalización de KIT. Imatinib es una pequeña molécula con actividad tirosincinasa que inhibe esta vía y constituye el tratamiento estándar en los sarcomas del estroma gastrointestinal avanzados.

La dosis adecuada para iniciar el tratamiento con imatinib es de 400 mg/día. Los efectos secundarios del tratamiento suelen ser de intensidad moderada y mejoran cuando aumenta el tiempo de tratamiento.

La duración óptima del tratamiento no se conoce, se recomienda no suspender el tratamiento mientras no haya evidencia de progresión de la enfermedad. Las progresiones tumorales debe valorarlas un radiólogo experto.

Las mutaciones en *KIT* están presentes en el 80-85% de los GIST. El genotipo tiene valor predictivo en relación con la respuesta al tratamiento con imatinib y con sunitinib.

Sunitinib maleato es un inhibidor multikinasa con propiedades antiangiogénicas que ha mostrado respuestas en GIST tras progresión al tratamiento con imatinib.

La resistencia a imatinib se puede tratar mediante el aumento de la dosis a 800 mg/día o mediante el cambio a sunitinib.

Si la enfermedad progresa con imatinib y sunitinib, se recomienda mantener el tratamiento con imatinib a una dosis tolerable, ya que la suspensión puede permitir el crecimiento acelerado de clones celulares que aún sean sensibles al tratamiento.



Se recomienda mantener la intensidad de dosis mediante un tratamiento adecuado de los efectos secundarios de imatinib, y llevar a cabo reducciones de la dosis o interrupciones en los casos de toxicidad excesiva. Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes que se encuentran en tratamiento con imatinib son edema, náuseas, diarrea, mialgias, calambres musculares, astenia, erupción cutánea, cefalea y dermatitis. En la mayoría de los casos son de intensidad moderada, pero en un 20% puede producirse toxicidad grado 3-4. Los efectos adversos más graves son las hemorragias intraabdominales o gastrointestinales en pacientes con tumores de gran tamaño, pueden suceder en el 5% de los casos<sup>3</sup>. El perfil de toxicidad mejora con el tratamiento prolongado.

La duración óptima del tratamiento con imatinib en los pacientes con GIST metastásico no se conoce. Para responder a esta pregunta, se llevó a cabo un ensayo prospectivo, aleatorizado, fase III, en el que se comparaba interrumpir el tratamiento tras 1 año en pacientes sin evidencia de progresión con un brazo de mantenimiento con dosis de 400 mg. El estudio se suspendió de forma prematura al encontrarse más progresiones en el brazo de interrupción del tratamiento. Se reinició el tratamiento con imatinib en los pacientes que habían progresado en la rama de interrupción del tratamiento, y se consiguió control tumoral en el 92% de los casos, sin aumento en las resistencias tumorales, ni diferencias en la supervivencia global. Sin embargo, a partir de estos resultados, no se recomienda suspender el tratamiento con imatinib si no hay progresión de enfermedad<sup>7</sup>.

## Mutaciones y respuesta a imatinib

Las mutaciones en *KIT* están presentes en el 80-85% de los GIST, el 66% corresponden al exón 11; el 13%, al exón 9; el 1%, al exón 7, y < 1%, al exón 17<sup>8,9</sup>. Las mutaciones de *PDGFRA* constituyen el 5-7%, y en el 10-15% de los casos no hay mutaciones detectables. El genotipo tiene valor predictivo en relación con la eficacia de imatinib. La mutación en el exón 11 de *KIT* predice buena respuesta al tratamiento, con un 86% de respuestas, junto con un intervalo de supervivencia libre de progresión y una supervivencia global mayor que los pacientes con mutación en el exón 9 (respuestas 48%), en *PDGFRA* o con *KIT* *wild type* (respuestas 0%)<sup>9,10</sup>.

En un análisis retrospectivo que relacionaba el genotipo con las dosis de imatinib, se encontró una mayor supervivencia libre de progresión en los tumores con mutaciones en el exón 9 cuan-

do el tratamiento era con dosis de 800 mg. No se encontraron diferencias en la supervivencia global. No está claro que en los casos con mutación en el exón 9 deba iniciarse el tratamiento con 800 mg<sup>6,11</sup>.

Cuando la enfermedad progresa, un radiólogo experto debe realizar una revisión cuidadosa de las pruebas de imagen. Los criterios RECIST no son los más adecuados para la valoración de las respuestas en GIST, puesto que no tienen en cuenta aspectos como los cambios en la densidad tumoral y, a veces, puede considerarse erróneamente que el tumor ha progresado cuando continúa estable<sup>12</sup>. Una vez confirmada la progresión por imagen, se debe asegurar que el paciente está realizando el tratamiento adecuado y que no hay interacciones de imatinib con otros fármacos que pudieran alterar sus niveles en sangre y la eficacia del tratamiento.

## Manejo de la progresión tumoral

Una opción adecuada en los casos que progresan después de la administración de la dosis estándar es aumentar a dosis de 800 mg de imatinib. En los estudios fase II y III que se han comentado con anterioridad, se permitía cruzar al brazo de dosis alta a los pacientes que progresaban con 400 mg, el 25-33% de los casos presentó estabilización de su enfermedad tras el aumento de la dosis con una supervivencia libre de progresión de 5 meses y supervivencia global de 19 meses desde el aumento a 800 mg y con buena tolerancia<sup>5</sup>.

Aunque el tratamiento con imatinib beneficia a la mayoría de los pacientes, en más del 80% de los casos podemos encontrar resistencias. Mediante un análisis retrospectivo, se elaboró un modelo pronóstico que no se ha validado de forma prospectiva, en el que se relacionan factores biológicos y clínicos con la resistencia inicial o tardía al tratamiento con imatinib. Se consideró resistencia inicial cuando el paciente progresaba en los primeros 3 meses de tratamiento, cosa que sucede en el 14% de los casos. Las progresiones a partir de los 3 meses se consideraron como tardías. Los factores relacionados con la resistencia inicial fueron los valores basales bajos de hemoglobina y elevados de granulocitos, mientras que en las resistencias tardías se encontró relación con el tamaño tumoral, el origen anatómico del tumor y el valor basal de granulocitos<sup>13</sup>. La resistencia primaria es más frecuente en las mutaciones de *KIT* exón 9, *PDGFRA* exón 18 o *KIT* no mutado. Los pacientes con resistencia primaria casi siempre muestran las mismas mutaciones des-

pués del tratamiento, sin desarrollar una nueva mutación<sup>14-16</sup>. Los pacientes con resistencia secundaria muestran una reactivación de las vías después del tratamiento. Es más frecuente cuando hay mutaciones de KIT del exón 11. Además, suele aparecer una o más mutaciones nuevas, normalmente en KIT, en los exones 13, 14 y 17, y también en PDGFRA.

Sunitinib maleato es un inhibidor oral del receptor de tirosinasa menos específico que imatinib, tiene actividad antiangiogénica mediante la inhibición de los receptores de VEGF. Datos preclínicos indicaron que sunitinib inhibe algunas isoformas mutantes de KIT resistentes a imatinib<sup>17</sup>. Después de llevar a cabo un ensayo fase I/II que estableció un perfil de eficacia y toxicidad razonable, se puso en marcha un ensayo fase III en pacientes con GIST avanzado<sup>18</sup>. Se aleatorizó a los pacientes a recibir sunitinib o placebo, y tanto la supervivencia libre de progresión, como la supervivencia global fueron superiores en el brazo de sunitinib, a pesar de que las respuestas objetivas fueron bajas, del 7%, con estabilización de enfermedad en el 58% de los casos. Actualmente, hay datos que indican la utilidad de mantener el tratamiento con imatinib para evitar progresiones rápidas. Con estos datos, un brazo control adecuado en este estudio habría sido imatinib en lugar de placebo. En ausencia de un estudio en el que se compare el tratamiento con sunitinib con el mantenimiento con imatinib, no se pueden extraer conclusiones definitivas en cuanto a la superioridad de cambiar a sunitinib. Los efectos secundarios graves ocurrieron en un 20%, y consistían en astenia, diarrea, eritrodisestesia palmoplantar, hipertensión, mielod depresión e hipotiroidismo.

Los genotipos de KIT se correlacionan con la actividad clínica de sunitinib, las respuestas, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global son mayores si hay mutaciones en el exón 9 que en el exón 11. En cuanto a las mutaciones secundarias, que son las que aparecen tras la progresión a imatinib, el tratamiento con sunitinib consiguió una mayor supervivencia libre de progresión en las mutaciones de los exones 13 y 14 que en la del exón 17<sup>19</sup>.

La resistencia a imatinib se puede tratar mediante el aumento de la dosis a 800 mg/día, o mediante el cambio a sunitinib. Actualmente no está claro cuál de las 2 opciones permite obtener los mejores resultados<sup>15,17,18</sup>. Hay un estudio aleatorizado en marcha que compara imatinib a dosis de 800 mg con sunitinib.

Si la enfermedad progresa a imatinib y sunitinib, y el paciente no es candidato a participar en un ensayo clínico, se recomienda mantener el tratamiento de forma indefinida a la dosis de imatinib que el paciente pueda tolerar<sup>20</sup>, ya que

suspender el tratamiento dirigido contra KIT/PDGFR $\alpha$  puede permitir el crecimiento acelerado de clones celulares que aún sean sensibles al tratamiento.

## Bibliografía



- Importante   ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med.* 2001;344:1052-6.
2. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di PE, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001;358:1421-3.
3. ●● Demetri GD, Von MM, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.
4. Blanke CD, Demetri GD, Von MM, 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.
5. ●● Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, Von MM, 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.
6. ●● Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1127-34.
7. ● Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbail C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:1107-13.
8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
9. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, Von MM, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21:4342-9.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
11. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le CA, Schlemmer M, Hohenberger P, Van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093-103.
12. 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.
13. ● Van GM, Verweij J, Casali PG, Le CA, 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.
14. Bummig P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2006;93:836-43.
15. Van GM, Verweij J, Casali PG, Simes J, Le CA, Reichardt P, et al. Predicting toxicities for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib: a study of the European Organisation for Research and Treatment

## Bibliografía recomendada

Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, Von MM, 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.

*Publicación en la que se presentan los resultados a largo plazo de un estudio aleatorizado, fase III, diseñado para encontrar diferencias en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia global en 2 grupos tratados con dosis de imatinib de 400 o 800 mg/día. Se confirma la eficacia de imatinib en el tratamiento de tumor del estroma gastrointestinal avanzado, pero no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dosis. Se recomienda iniciar el tratamiento con 400 mg/día.*

Demetri GD, Von MM, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347:472-80.

*Estudio aleatorizado, multicéntrico, fase II. Valoración de la eficacia del tratamiento con imatinib con 2 dosis diferentes: 400 y 600 mg. Respuestas en la mitad de los pacientes. No se obtuvieron diferencias significativas en las respuestas, pero sí más toxicidad con dosis más elevadas. Se recomienda el tratamiento con 400 mg/día.*

Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329-38.

*Estudio aleatorizado, fase III, en el que se compara el tratamiento con sunitinib con rama control placebo en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado que hubiesen progresado a tratamiento con imatinib. Inicialmente doble ciego, se permitía cruzar a los pacientes al brazo de tratamiento si se producía progresión en la rama de placebo. Mejor índice de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la rama experimental.*



## Bibliografía recomendada

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.

*Estudio que examina la relación entre el genotipo de la cinasa y los resultados tras el tratamiento con imatinib en 428 pacientes incluidos en el ensayo fase III americano que comparaba 400 mg con 800 mg de imatinib. La presencia de mutación en el exón 11 se relaciona con mejores resultados en respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, en comparación con la mutación en el exón 9 o la ausencia de mutaciones.*

Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. **Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial.** Lancet. 2004;364:1127-34.

*Estudio aleatorizado, multicéntrico, fase III, con objeto de encontrar diferencias en la supervivencia libre de progresión en 2 grupos de pacientes tratados con dosis de imatinib de 400 y 800 mg/día. No hubo diferencias significativas en las respuestas, aunque sí en la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, este resultado no se confirmó posteriormente pasado más tiempo de seguimiento.*

of Cancer, the Italian Sarcoma Group, and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (EORTC-ISG-AGITG). Eur J Cancer. 2006;42:2277-85.

16. 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.
17. Prenen H, Cools J, Mentens N, Folens C, Sciot R, Schoffski P, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. Clin Cancer Res. 2006;12:2622-7.
18. Demetri GD, Van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368:1329-38.
19. 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.
20. Demetri GD, Benjamin RS, 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.