

Reexposición a imatinib en pacientes con enfermedad avanzada con tumores del estroma gastrointestinal

1. [J.-Y. Blay](#) 1, * ,
2. [D. Pérol](#) 2 y
3. [A. Le Cesne](#) 3

1. Departamentos de 1 Oncología Médica
2. 2 Bioestadística, Centro Léon Bérard-, Lyon
3. 3 Departamento de Medicina, Instituto Gustave Roussy, Villejuif, Francia

1. [↵](#) * *Correspondencia a:* Dr. J.-Y. Blay, del Departamento de Oncología Médica, Centro Léon Bérard-, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, Francia. Tel: +33-4-78-78-27-57, Fax: +33-4-78-78-27-16, E-mail: jean-yves.blay@lyon.unicancer.fr
 - Recibido el 14 de septiembre 2011.
 - Revisión recibida 02 de diciembre 2011.
 - Aceptado 19 de diciembre 2011.

ABSTRACTO

Antecedentes: el imatinib es el tratamiento estándar para los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Al diseñar este artículo se revisan los datos recientes sobre el impacto de la interrupción del tratamiento con imatinib y reexposición posterior en pacientes con GIST avanzado.

Resultados: El estudio aleatorio del ensayo BFR14 demostró que (i) la interrupción de imatinib después de 1, 3, o 5 años de tratamiento en pacientes con GIST metastásico se asoció con un riesgo elevado de progresión incluso en pacientes con una respuesta completa, (ii) la reexposición con imatinib restauró el control del tumor en la mayoría de los pacientes, pero la respuesta objetiva del tumor rara vez alcanzó la que tenía antes de la interrupción del tratamiento; (iii) pacientes que reciben imatinib en continuo tenían una alta tasa prolongada del control del tumor, que aumentó con el tratamiento con imatinib. Los hallazgos en el tratamiento del cáncer GIST metastásico tienen implicaciones importantes con respecto a la duración de imatinib adyuvante.

Conclusiones: La interrupción de imatinib en pacientes con GIST avanzado que respondieron al tratamiento, se asoció con un riesgo elevado de progresión y por lo tanto no se recomienda. Aunque la reexposición es una estrategia para el tratamiento de pacientes que recaen después de parar imatinib, sin embargo, la calidad de la respuesta del tumor puede no ser óptima después de la reintroducción de imatinib.

Se recomienda tres años de imatinib adyuvante para los pacientes con GIST "alto riesgo" resecados, sin embargo, una mayor duración puede proporcionar beneficios adicionales.

INTRODUCCIÓN

Históricamente, los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tenían un pronóstico muy pobre a causa de las limitadas opciones quirúrgicas y la respuesta generalmente pobre de los GIST a la quimioterapia y la radioterapia convencional [1].

La introducción del mesilato de imatinib ha mejorado la evolución clínica de estos pacientes de manera significativa y ahora se puede esperar una mediana de supervivencia global (SG) de 4-5 años en la fase metastásica [1].

El imatinib es un inhibidor de molécula pequeña de receptores de tirosina quinasa KIT, incluyendo células madre y el receptor del factor alfa de crecimiento derivado de plaquetas factor de receptor, y las mutaciones en cualquiera de estas quinasas que se encuentran en la mayoría (~ 85%) de los pacientes con GIST [2]. Sobre la base de su eficacia, que se ha demostrado en varios ensayos de las fase II y III en el ajuste avanzado / metastásico [3 - 6], **imatinib es ahora el estándar de cuidados primera línea de tratamiento en GIST avanzado [7 , 8].**

En pacientes con GIST avanzado, las guías actuales de tratamiento recomiendan que la terapia con imatinib debe continuar indefinidamente o hasta progresión de la enfermedad (PD) si se produce [7 - 12].

Debido a su toxicidad limitada y el control del tumor prolongado en la mayoría de los pacientes con GIST, la administración crónica de imatinib es generalmente factible.

Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con imatinib puede estar asociado con varios problemas potenciales. En primer lugar, los eventos adversos graves (AES) o menores, a pesar de que se producen sólo en una minoría de pacientes, pueden incitar al paciente a solicitar la interrupción del tratamiento, "vacaciones de tratamiento". En segundo lugar, algunos pacientes pueden desarrollar resistencia a imatinib con el tiempo, incluso después de lograr respuestas tumorales. **En los estudios clínicos de imatinib en pacientes con GIST avanzado, la resistencia se produjo en un tiempo medio de 18-26 meses [4 , 5].** La resistencia puede ser debido a la disminución de la exposición imatinib después de tratamiento a largo plazo [13 , 14], sin embargo, se produce con mayor frecuencia a partir de la adquisición de mutaciones secundarias de *KIT* [15 , 16]. **Una pregunta central es si la interrupción del tratamiento favorece o limita la selección de estas mutaciones secundarias resistentes a imatinib.** Por último, la autoadministración de imatinib puede ser un desafío para los pacientes en tratamiento crónico, según lo informado por los pacientes con GIST que recibían imatinib a largo plazo [17]. Los efectos adversos (EA) y el

coste son factores clave que pueden influir en la decisión de un paciente a interrumpir imatinib [18 , 19]. Debido a estos problemas potenciales, es importante investigar si imatinib puede ser interrumpido de forma segura en pacientes con GIST avanzado que no progresan, si esta interrupción afecta a la aparición de resistencia a imatinib, y si los pacientes con progresión de la enfermedad (PD) después de la interrupción del tratamiento pueden derivar en un beneficio clínico con la reexposición a imatinib.

Imatinib también está indicado para los pacientes en el tratamiento adyuvante después de la resección completa de Gist primario localizado con KIT positivo, [20]. Imatinib adyuvante ha demostrado retrasar la recurrencia significativamente cuando se administra durante un año, en comparación con placebo ($P < 0,0001$) [21], y para prolongar significativamente la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recidiva (SSR) cuando se administra durante 3 años, en comparación con 1 año de tratamiento [22]. No está claro si el uso prolongado de imatinib adyuvante después de 3 años puede ser necesario para prevenir la recurrencia de GIST. **La duración de la terapia adyuvante con imatinib, así como la eficacia de la reexposición a imatinib para el tratamiento de la recurrencia después de la finalización de la terapia adyuvante con imatinib son temas importantes que son actualmente objeto de investigación intensa.**

¿Es seguro interrumpir el tratamiento con imatinib en los pacientes que respondieron?

El ensayo de fase III BFR14 realizado por el Grupo Francés de Sarcoma investigó el efecto de la terapia después de la interrupción de 1, 3, y 5 años de tratamiento diario con 400 mg de imatinib en pacientes con GIST avanzado (Figura 1) [10 , 11 , 24]. El estudio fue diseñado originalmente para comparar la supervivencia sin progresión (PFS) de los pacientes que se sometieron a imatinib continua versus interrumpida más de 1 año de tratamiento [10]. La interrupción del tratamiento después de 1 año en los pacientes que respondieron resultó en una rápida PD. De los 58 pacientes asignados al azar, 26 de 32 (81%) pacientes en el brazo de interrupción de tratamiento experimentaron PD después de la interrupción del tratamiento, en comparación con 8 de los 26 pacientes (31%) en el grupo de imatinib en continuo, en el momento de datos fuera de corte (octubre 2005) ($P \leq 0,0001$) [10]. La mediana de PFS fue de 6,1 meses después de la aleatorización en el brazo de interrupción y de 18 meses en el brazo de continuación ($P \leq 0,0001$) [10].

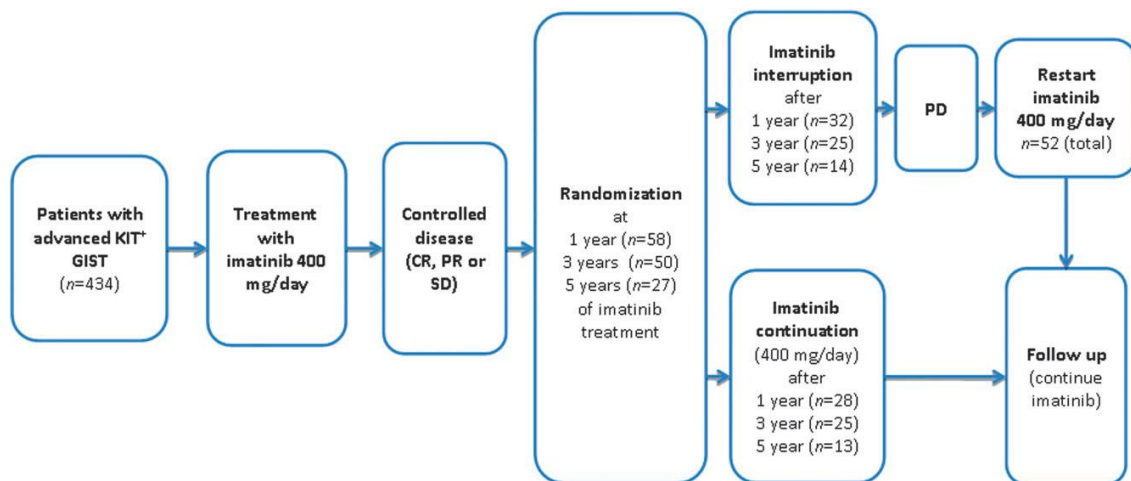
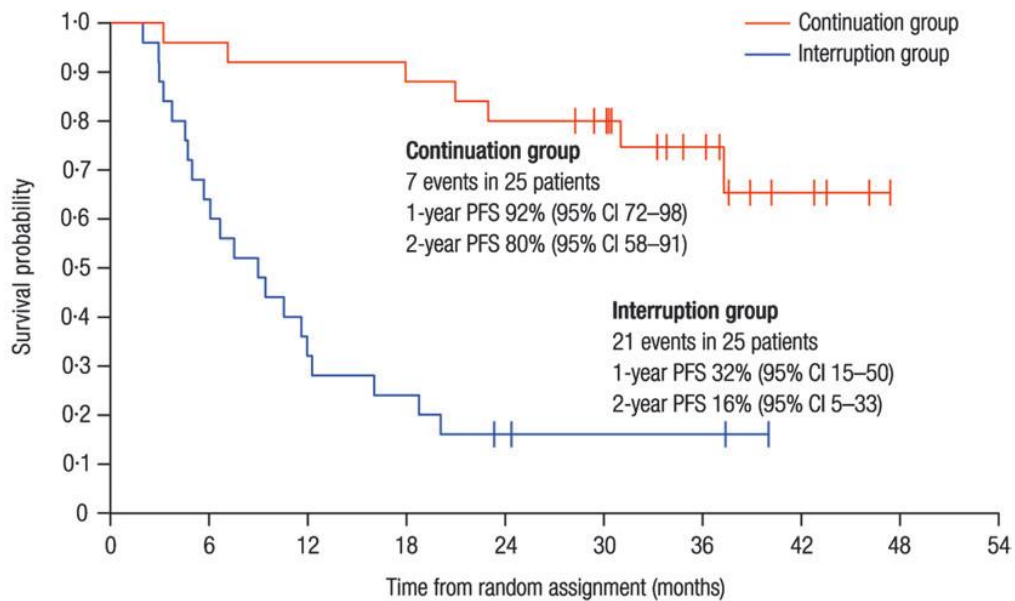


Figura 1.- Trial diseño del BFR14 grupo francés Sarcoma ensayo aleatorizado de fase III en pacientes con GIST avanzado. La respuesta se definió según los criterios RECIST [10, 11, 23]. **CR**, la respuesta completa; GIST, tumores del estroma gastrointestinal, enfermedad **PD**, enfermedad progresiva, **PR**, respuesta parcial, **SD**, enfermedad estable.

Para examinar si un tratamiento más prolongado con imatinib podría afectar a PFS, el protocolo de estudio fue modificado para aleatorizar los 50 pacientes que respondieron a continuar o detener imatinib después de 3 años de tratamiento [11].

Del mismo modo, la interrupción de imatinib dió lugar a una rápida progresión, con una mediana de SLP de sólo 9 meses después de la asignación al azar al grupo de interrupción, mientras que la mediana de PFS no se alcanzó en el grupo de continuación ($P < 0,0001$) [11]. La tasa de 2-años de PFS fue también significativamente menor en los pacientes con la terapia interrumpida (16%) en comparación con aquellos que recibieron la terapia continua (80%, $P < 0,0001$) (Figura 2) [11]. Es importante observar que el aumento significativo del riesgo de recaída asociada con la interrupción de imatinib después de 1 ó 3 años de tratamiento con imatinib se observó incluso en los pacientes que lograron una respuesta completa (CR) antes de la aleatorización [10, 11]. Después de la interrupción de imatinib, PFS de los pacientes con CR fue similar al de los pacientes con tumor residual valorable en esta pequeña serie [10].



| Number at risk | |
|--------------------|--|
| Continuation group | 25 23 20 10 |
| Interruption group | 25 8 3 2 |

Figura 2

Comparación de PFS en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal que no progresa asignados al azar a la interrupción del tratamiento con imatinib o continuación a los 3 años en el grupo francés BFR14 Sarcoma ensayo aleatorizado de fase III. PFS se calculó a partir del punto de asignación al azar en cada grupo [11]. CI, intervalo de confianza; PFS, supervivencia libre de progresión.

Los resultados preliminares de imatinib en continuo versus interrumpido después de 5 años de tratamiento fueron presentados en 2010 en la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrada anualmente [24]. Un total de 21 pacientes con respuesta tumoral o enfermedad estable (SD) tras 5 años de tratamiento con imatinib fueron aleatorizados, 5 de 11 pacientes en el brazo de interrupción de recaída después de una mediana de seguimiento de 12 meses a partir de la asignación al azar en comparación con ninguna recaída entre los 10 los pacientes en el brazo de prolongación ($P = 0,035$). Los resultados actualizados del ensayo BFR14 se presentaron en ASCO 2011 (Tabla 1) [23]. Al igual que en los pacientes asignados al azar de 1 y 3 años, con interrupción de imatinib dan como resultado un menor SLP en comparación con la continuidad de imatinib en pacientes asignados al azar a los 5 años (mediana, 13 meses frente a no alcanzada) [23].

Tabla 1.- En texto original

Un ejemplo de recurrencia de la enfermedad asociada con una rápida interrupción de imatinib después de 7 años de tratamiento se puso de manifiesto recientemente en el estudio de un caso [25]. En este informe, un paciente con GIST metastásico logró una respuesta completa (RC) 2 meses después de la iniciación de la terapia con imatinib, y la RC se mantuvo mientras el paciente estaba en tratamiento con imatinib [25]. La interrupción de la terapia después de 7 años resultó en una rápida

recurrencia amplia de la enfermedad a los 9 meses, **lo que sugiere que el imatinib se debe continuar incluso en la ausencia de evidencia de progresión del tumor** [25].

Una de las razones por las que los pacientes en tratamiento con imatinib a largo plazo pueden requerir la interrupción del tratamiento es alguna experiencia relacionada con efectos adversos (incluso de magnitud limitada) que pueden afectar a su calidad de vida. Aunque el número de pacientes fue limitado, la interrupción del tratamiento con imatinib después de 1 año no mejoró significativamente el estado de salud global del paciente, estado funcional, o puntuaciones de los síntomas en el juicio BFR14, medidos por la Organización Europea de cáncer específico para la Investigación y el cuestionario sobre tratamiento del Cáncer y Calidad de Vida (EORTC QLQ-C30) [10 , 26]. En este caso según el estudio, la interrupción del tratamiento no se asoció con una mejora importante de la calidad de vida de los pacientes [10 , 26].

En pacientes con GIST estables, la interrupción de imatinib después de 1, 3, o 5 años de tratamiento, se asocia con un alto riesgo de progresión, independientemente del patrón de respuesta inicial radiológica o el patrón de respuesta radiológica en el momento de la aleatorización. **Estos resultados sugieren que el imatinib puede controlar eficazmente la progresión del tumor, pero no pueden eliminar las células tumorales en pacientes con GIST avanzado. Incluso los pacientes en remisión completa pueden tener tumor residual, aunque invisible por criterios morfológicos estándar. Por lo tanto, no se recomienda interrumpir imatinib en pacientes que respondieron, incluyendo aquellos con una respuesta completa CR.**

Los pacientes que interrumpen imatinib ¿responden con la nueva reexposición a imatinib después de la interrupción de imatinib?

La eficacia de la reexposición imatinib en pacientes con progresión de la enfermedad(PD) después de la interrupción del tratamiento se estudió también en el ensayo BFR14 [10 , 11 , 23 , 24]. Entre los 26 pacientes que interrumpieron imatinib después de 1 año y luego reiniciaron el tratamiento con imatinib a 400 mg / día, la mayoría de estos pacientes (92%) lograron el control del tumor [10]. Del mismo modo, la mayoría de los pacientes con PD después de la interrupción del tratamiento a 3 y 5 años experimentó CR, respuesta parcial (PR), o SD después de la reintroducción de imatinib (Tabla 1) [11 , 23 , 24]. En general, la reexposición con imatinib condujo al control del tumor en 94% (49/52) de los pacientes aleatorizados a 1, 3, o 5 años de tratamiento con imatinib inicial (Tabla 1) [23]. En el informe del caso mencionado con una reexposición con imatinib después de una interrupción de 7 años de tratamiento, el paciente también rápidamente logró otro CR [25].

Sin embargo, los pacientes con enfermedad progresiva después de la interrupción de imatinib, no siempre fueron capaces de lograr el mismo grado de control del tumor que tenían antes de la interrupción de la terapia. Por ejemplo, los pacientes aleatorizados para el grupo de

interrupción en 1, 3, o 5 años durante el ensayo BFR14, sólo 41,7% de los pacientes con una CR y 56% de los pacientes con un PR observados en el momento de la aleatorización lograron una nueva CR PR, respectivamente, como mejor respuesta cuando se reinició imatinib [27]. Debido a que el volumen del tumor es uno de los factores predictivos de SLP y la SG en pacientes con GIST avanzado [28 , 29], **estos resultados sugieren que la respuesta a la reexposición imatinib después de la interrupción del tratamiento puede no ser óptima.**

Una cuestión importante en relación con la interrupción de imatinib es si puede afectar a la incidencia de resistencia secundaria a imatinib. Un análisis de la prueba BFR14 comparó el tiempo hasta la primera progresión en pacientes con imatinib en continuo versus el tiempo hasta la segunda progresión en los pacientes después de la reexposición a imatinib. La resistencia a imatinib PFS no fue significativamente diferente entre la continuidad y los grupos de pacientes que interrumpieron en 1, 3, o 5 años (Tabla 1) [10 , 11 , 23], lo que sugiere una falta de efecto sobre la resistencia a imatinib en proceso de selección por la interrupción del tratamiento. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, dado el limitado poder de análisis, debido al pequeño número de pacientes.

A pesar de la interrupción del tratamiento puede no afectar a la aparición de resistencia a imatinib, el tiempo hasta la progresión después de la interrupción de imatinib influyó en la probabilidad de desarrollar resistencia secundaria a imatinib [30]. En un análisis de subgrupos del ensayo BFR14, los pacientes que recayeron rápidamente después de dejar imatinib tuvieron más probabilidades de mostrar resistencia a una reexposición a imatinib que aquellos que no lo hicieron. [30]. **Curiosamente, los pacientes que siguieron con el tratamiento continuo con imatinib durante más tiempo, eran menos propensos a desarrollar resistencia secundaria a imatinib.** En los pacientes asignados al azar al brazo continuo, 2 años después de la asignación al azar la supervivencia sin progresión(PFS) se incrementó un 62% después de 1 año de imatinib y el 80% a los 3 años (Figura 3) y 100% a los 5 años de tratamiento (Tabla 1) [11 , 23]. Aunque estos resultados reflejan claramente la selección de pacientes con un control prolongado de la enfermedad en los brazos 3 y 5 años, también indica que la aparición de la resistencia secundaria disminuye con el tiempo, dejando abierta la posibilidad de control del tumor a muy largo plazo en una significativa proporción de pacientes con GIST avanzado tratados con imatinib.

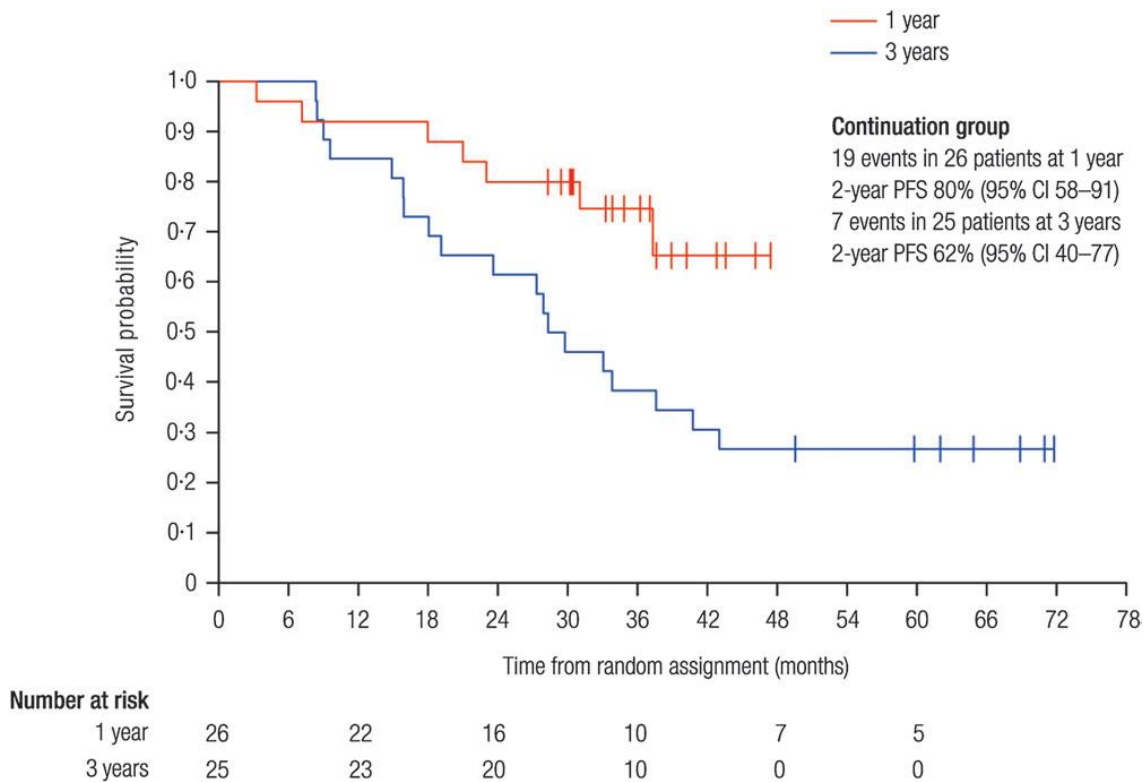


Figura 3

Comparando los pacientes que no progresan con tumores del estroma gastrointestinal asignados al azar al grupo que continuó con imatinib en 1 o 3 años en el BFR14 francés Sarcoma grupo aleatorizado de fase III de ensayo. PFS se calculó a partir del punto de asignación al azar en cada grupo [11]. **CI**, intervalo de confianza; **PFS**, supervivencia libre de progresión.

Basado en los datos anteriores la reexposición, con imatinib ejerce un control inducido del tumor en la mayoría de los pacientes con progresión después de la interrupción de la terapia, pero la respuesta del tumor volumétrico alcanzado después de la reintroducción es a menudo inferior a la alcanzada antes de la interrupción [27]. En comparación, los pacientes que recibieron imatinib en continuo tenían una alta tasa de control del tumor, y esta frecuencia aumenta con un tratamiento más prolongado de imatinib.

Estos resultados indican que a pesar de que la reexposición con imatinib es factible, no se recomienda interrumpir el tratamiento con imatinib en pacientes con GIST avanzado al menos que experimenten efectos tóxicos considerables y difíciles de manejar.

Implicaciones para el tratamiento de imatinib en el tratamiento adyuvante

Los resultados del ensayo BFR14 tiene importantes implicaciones en lo que se refiere a la duración del tratamiento con imatinib en pacientes con GIST en el tratamiento adyuvante. El estudio de fase III del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z9001 mostró que 1-año de tratamiento adyuvante con imatinib fue significativamente más eficaz que el placebo en la reducción de la recurrencia en pacientes con GIST primario completamente resecaado [21]. La tasa de 1-año de RFS fue del 98% para los pacientes tratados con imatinib en comparación con el 83% de los pacientes que recibieron placebo [hazard ratio (HR) 0,35, $P < 0,0001$] [21]. Sin embargo, la diferencia en RFS entre pacientes en adyuvante de imatinib y los tratados con placebo pareció ser más pequeña con el tiempo [21]. Además, el estudio de fase II ACOSOG Z9000 informó tasas de RFS de 94% a 1 año, el 73% a los 2 años, y el 61% a los 3 años en los pacientes con alto riesgo de recurrencia después de 1 año de tratamiento adyuvante con imatinib [31], lo que sugiere que 1-año imatinib adyuvante sólo puede posponer la recaída. **Considerando los resultados de la prueba BFR14, lo que sugiere es que el tratamiento con imatinib en continuo es necesario para controlar la enfermedad residual en pacientes con GIST avanzado, se planteó la hipótesis que podría ser necesario el uso prolongado de imatinib adyuvante más allá de 1 año para reducir el riesgo de recurrencia posterior.**

De hecho, el estudio de fase III realizado por el Grupo de Sarcoma Scandinavian Sarcoma y el Grupo de la Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO; SSGXVIII / AIO estudio) han demostrado recientemente que los 3 años de imatinib adyuvante, comparado con 1 año de imatinib, puede reducir significativamente el riesgo de recurrencia y mejorar la SG en pacientes con GIST KIT + con alto riesgo de recurrencia [22]. Los resultados finales del estudio presentado en ASCO 2011 [22] mostraron que en una mediana de seguimiento de 54 meses, RFS fue significativamente mayor en los pacientes en tres años de terapia adyuvante con imatinib ($n = 198$) que para los de 1-año La terapia adyuvante con imatinib [$n = 199$; HR 0,46, 95% intervalo de confianza (IC) 0.32 a 0.65, $P < 0,0001$]. El estimado de 5 años RFS era de 65,6% para los pacientes tratados con 3 años de terapia en comparación con 47,9% para los de 1 año de tratamiento. Este beneficio en la SSR se ha traducido en un significativo beneficio en la SG: Los pacientes que recibieron 3 años de imatinib adyuvante tuvieron OS significativamente mayor que los que recibieron 1 año de imatinib adyuvante (HR 0,45, IC 95% 0.22-0.89, $p = 0,019$). El estimado de 5 años de SG fue de 92,0% para los pacientes tratados con imatinib adyuvante de 3 años frente a 81,7% para los de 1-año de tratamiento. Los resultados del ensayo SSGXVIII / AIO están cambiando el estándar terapéutico en el tratamiento de GIST: **los pacientes que tienen un alto riesgo estimado de recurrencia después de la cirugía ahora deben recibir 400 mg / día de imatinib como tratamiento adyuvante de una duración mínima de 3 años [32].**

Incluso con los resultados del ensayo SSGXVIII / AIO, la duración óptima de la terapia adyuvante con imatinib sigue siendo desconocido. La inclinación

paralela de las pendientes de las curvas en la RFS de 1 año y los brazos de 3 años en el ensayo SSGXVIII / AIO [22] sugieren que tres años imatinib adyuvante sólo puede retrasar la recurrencia y no evitarla. La duración del tratamiento adyuvante de > 3 años puede ser necesaria para reducir aún más o incluso prevenir la recurrencia. En el estudio BFR14, ninguno de los pacientes que están en continuo imatinib durante > 5 años ha progresado o desarrollado resistencia secundaria a imatinib [23].

En otro estudio de pacientes con GIST avanzados y tratados a largo plazo con imatinib (B2222 estudio), el riesgo de progresión disminuyó drásticamente después de 6 años de tratamiento con imatinib: la probabilidad de progresión disminuyó del 48,7% después de > 4-6 años de terapia al 5,3% después de > 6-8 años de tratamiento [29]. Por otra parte, el imatinib fue bien tolerado en pacientes con terapia a largo plazo, y **el 35% de los pacientes con GIST avanzado ha sobrevivido después de 9 años de seguimiento** en el estudio B2222. Por lo tanto, es posible que en el tratamiento adyuvante, una duración mínima de 5 años permitiera la selección de una población de pacientes que es más probable que haya sufrido el control de la enfermedad.

Post-resección Evaluación de supervivencia libre de recurrencia para tumores del estroma gastrointestinal (PERSISTEN-5) es un ensayo de fase II que evaluará la eficacia de 5 años de terapia adyuvante con imatinib (400 mg / día) en pacientes con GIST completamente resecado (R0) con un riesgo significativo de recurrencia, el punto final primario es RFS. **El juicio PERSISTEN-5 está actualmente reclutando pacientes en los Estados Unidos [33].**

Como en el entorno metastásico, también es importante determinar si la reexposición a imatinib podía proporcionar un beneficio clínico para los pacientes en el tratamiento adyuvante. **Como se mencionó anteriormente, los datos del ensayo BFR14 indican que si un tratamiento previo con imatinib fue interrumpido en pacientes con enfermedad metastásica controlada (es decir, CR-respuesta completa, PR-respuesta parcial o SD-enfermedad estable, según RECIST), la posterior reintroducción del tratamiento con imatinib en el momento de la progresión permite el control del tumor en el 94% de los pacientes [23]. Sin embargo, en algunos casos, la respuesta a la reexposición imatinib no era tan intensa como antes de la interrupción del tratamiento [27].**

Si esto también es válido en el contexto adyuvante es desconocido. El análisis expuesto recientemente del subgrupo del ensayo SSGXVIII / AIO mostró que la reexposición imatinib para el tratamiento de la recurrencia GIST logró una tasa de beneficio clínico (CBR) de 84,8% (32,6% CR, PR 30,4%, SD 21,7%) en los pacientes con tratamiento previo con imatinib adyuvante, el CBR fue comparable entre los pacientes que recibieron imatinib adyuvante para los años 1 año o 3 [34]. Estos resultados sugieren que la mayoría de los pacientes que recibieron un diagnóstico de GIST recurrente después de haber recibido imatinib en el tratamiento adyuvante puede responder con la nueva exposición a imatinib. Sin embargo es necesario un seguimiento más prolongado para este subgrupo de pacientes

para evaluar el impacto de la terapia adyuvante previa en el momento de resistencia secundaria con la reexposición a imatinib. Además, no está claro en el análisis de en qué momento estos pacientes desarrollaron recurrencia de GIST si durante la terapia adyuvante, en el plazo de un año, o más de un año después de completar la terapia adyuvante. La evaluación de la eficacia de la reexposición imatinib en relación con el momento de la recidiva GIST puede identificar la población de pacientes más apropiada para la reexposición imatinib. Puede ser necesaria una estrategia alternativa de tratamiento, tales como aumento de la dosis de imatinib, en pacientes que no responden bien al nuevo tratamiento con dosis estándar de imatinib.

Otro gran ensayo , aleatorizado y controlado de fase III, el ensayo EORTC 62024, está en curso y se comparan los 2 años de imatinib adyuvante con la observación solo en pacientes con resección completa de GIST localizados que tienen un riesgo intermedio o alto de recidiva, el punto final primario es el tiempo de resistencia secundaria [35]. Este estudio fue cerrado para su inclusión en octubre de 2008 y se estima que se completará durante el primer trimestre de 2012. Debido a que el brazo de comparación es la observación, la comparación del tiempo de resistencia secundaria a imatinib entre pacientes con o sin tratamiento con imatinib adyuvante puede proporcionar una conclusión más definitiva sobre el impacto de la terapia adyuvante en la sensibilidad de la reexposición imatinib.

CONCLUSIONES

En conjunto, los datos del estudio BFR14 indican que la interrupción de la terapia con imatinib en pacientes con GIST avanzado que están respondiendo al tratamiento conduce a una mayor tasa de progresión de la enfermedad (PD) que el mantenimiento de la terapia.

La reexposición con imatinib puede proporcionar beneficios clínicos a pacientes que progresan con GIST metastático, sin embargo, **la calidad de la respuesta del tumor puede no ser óptima después de la reintroducción de imatinib.**

Además, a largo plazo los resultados del seguimiento de los estudios BFR14 y B2222 muestran **que los pacientes que más tiempo permanecen en tratamiento con imatinib en continuo, tienen menos probabilidades de desarrollar progresión de la enfermedad (PD).** Así, **imatinib, se debe administrar de forma continua,** según la tolerancia, en la población de pacientes con GIST avanzados o metastáticos en los que la enfermedad no progresa.

En el tratamiento adyuvante, aunque la duración óptima de la terapia adyuvante con imatinib no se ha determinado, los resultados del ensayo SSGXVIII / AIO determinan **que debe recomendarse por al menos 3 años en pacientes con GIST en considerable riesgo de recurrencia.** Como se refleja en la actualización de las directrices nacionales Comprehensive

Cancer Network [32], este régimen de tratamiento representa el nuevo estándar de oro para los pacientes con GIST de "alto riesgo" resecado.

financiamiento

Novartis Pharmaceuticals, NetSarc (Red para la Gestión Clínica de Sarcomas), RREPS (Réseau de relecture baño Sarcomes Pathologie des) y LYRIC (Lyon, Recherche Innovante en Oncologie).

[Sección anterior](#)[Sección siguiente](#)

revelación

JYB ha recibido honorarios y apoyo a la investigación de Novartis y Pfizer. ALC ha recibido honorarios por cuota altavoz de Pfizer, PharmaMar, y Novartis. DP ha declarado no tener ningún conflicto de interés.

[Sección anterior](#)[Sección siguiente](#)

reconocimientos

El apoyo financiero para la asistencia editorial médica fue proporcionada por la farmacéutica Novartis. Agradecemos Jinling Wu, MD, PhD, y Simone Blagg, PhD, por su asistencia editorial médica con este manuscrito.

- © El autor, 2012. Publicado por la Oxford University Press en nombre de la Sociedad Europea de Oncología Médica. Todos los derechos reservados. Para los permisos, por favor correo electrónico: @journals.permissions.oup.com

[Sección Anterior](#)

referencias

1. ↵

1. Blay JY ,
2. von Mehren M ,
3. Blackstein ME

. Perspectiva sobre las directrices de tratamiento actualizadas para los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal . Cancer 2010 ; 116 : 5126 - 5137 .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

2. ↵

1. Corless CL ,
2. Heinrich MC

. biopatología molecular de los sarcomas del estroma gastrointestinal . Annu Rev Pathol 2008 ; 3 : 557 - 586 .

[CrossRef](#)[Medline](#)[Web of Science](#)

3. ↵

1. Demetri GD ,
2. von Mehren M ,

3. Blanke CD ,
4. et al

. Eficacia y seguridad de mesilato de imatinib en los tumores avanzados del estroma gastrointestinal . N Engl J Med 2002 ; 347 : 472 - 480 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

4. ↵

1. Blanke CD ,
2. Rankin C ,
3. Demetri GD ,
4. et al

. Fase III aleatorizado, ensayo intergrupar evaluar el mesilato de imatinib en dos niveles de dosis en pacientes con irresecable o metastásico, los tumores gastrointestinales estromales expresan el receptor quinasa tirosina kit: S0033 . J Clin Oncol 2008 ; 26 : 626 - 632 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

5. ↵

1. Blanke CD ,
2. Demetri GD ,
3. von Mehren M ,
4. et al

. Resultados a largo plazo de un ensayo aleatorizado de fase II de la norma-versus dosis más altas de mesilato de imatinib en pacientes con irresecable o metastásico, los tumores gastrointestinales estromales expresan KIT . J Clin Oncol 2008 ; 26 : 620 - 625 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

6. ↵

1. Verweij J ,
2. Casali PG ,
3. Zalcberg J ,
4. et al

. supervivencia libre de progresión en los tumores estromales gastrointestinales con dosis altas de imatinib: ensayo aleatorizado . Lancet 2004 ; 364 : 1127 - 1134 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

7. ↵

1. Casali PG ,
2. Blay JY

. tumores del estroma gastrointestinal: Guías de Práctica Clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento . Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): : V98 - V102 .

[GRATIS Texto completo](#)

8. ↵

National Comprehensive Cancer Network .Directrices de la NCCN de Práctica Clínica en Oncología. Sarcoma de tejido blando. V.1http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (30 de junio de 2011, fecha del último acceso) .

9.

1. Blackstein ME ,
2. Blay JY ,
3. Corless C ,
4. et al

. tumores del estroma gastrointestinal: Declaración de consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento . Can J Gastroenterol2006 ; 20 : 157 - 163 .

[MedlineWeb of Science](#)

10. ↵

1. Blay JY ,
2. Le Cesne A ,
3. Ray-Coquard I ,
4. et al

. Estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado de fase III del estudio de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal comparar interrupción frente a la continuación del tratamiento más allá de 1 año: el Grupo Francés de Sarcoma . J Clin Oncol 2007 ;25 : 1107 - 1113 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

11. ↵

1. Le Cesne A ,
2. Ray-Coquard I ,
3. Bui BN ,
4. et al

. Suspensión de imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal después de 3 años de tratamiento: una fase de etiqueta abierta ensayo aleatorio multicéntrico 3 . Lancet Oncol 2010 ; 11 : 942 - 949 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

12. ↵

1. Blay JY ,
2. Adenis A ,
3. Ray-Coquard I ,
4. et al

. ¿Hay un papel para interrumpir imatinib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal avanzado? Curr Opin Oncol 2009 ; 21 : 360 - 366 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

13. ↵

1. Judson I ,
2. Ma P ,
3. Peng B ,
4. et al

. imatinib farmacocinética en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal: un estudio farmacocinético poblacional retrospectivo en el tiempo. Tejido Blando EORTC y el Grupo de sarcoma óseo . Farmacología de Quimioterapia del Cáncer 2005 ; 55 : 379 - 386 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

14. ↵

1. Eechoute K ,
2. Fransson MN ,
3. De Giorgi U ,
4. et al

. Correlación entre los niveles valle de imatinib y el beneficio clínico en tumores del estroma gastrointestinal (GIST): resultados de un estudio de farmacocinética poblacional prospectivo [abstract] . J Clin Oncol 2011 . 29 (15s): 10014. (Reunión Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

15. ↵

1. Wardelmann E ,
2. Merkelbach Bruse- S ,
3. Pauls K ,
4. et al

. evolución policlonal de múltiples mutaciones en KIT secundarias en tumores del estroma gastrointestinal bajo tratamiento con mesilato de imatinib . Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 1743 -1749 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

16. ↵

1. Heinrich MC ,
2. Corless CL ,
3. Blanke CD ,
4. et al

. Molecular correlaciona de resistencia a imatinib en tumores del estroma gastrointestinal . J Clin Oncol 2006 ;24 : 4764 - 4774 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

17. ↵

1. Mazzeo F ,
2. Duck L ,
3. Joosens E ,
4. et al

. falta de adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal: El estudio ADAGIO .Anticancer Res 2011 ; 31 : 1407 - 1409 .

[Abstract / FREE Texto completo](#)

18. ↵

1. Kelley RK ,
2. Venok AP

. La no adherencia a imatinib durante una recesión económica . N Engl J Med 2010 ; 363 : 596 - 598 .

[CrossRefMedline](#)

19. ↵

1. Mazzeo F ,
2. Duck L ,
3. Joosens E ,
4. et al

. La no adherencia al tratamiento con imatinib en pacientes con tumores gastrointestinales estromales (GIST): El estudio ADAGIO . Póster presentado en la reunión de 2010 ASCO GI; 22 hasta 24 en 2010.Orlando, FL. Poster 101 .

[Busque en Google Scholar](#)

20. ↵

Novartis Pharmaceuticals . Gleevec Información de prescripción http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gleevec_tabs.pdf (30 de junio de 2011, fecha del último acceso) .

21. ↵

1. DeMatteo RP ,
2. Ballman KV ,
3. Antonescu CR ,
4. et al

. mesilato de imatinib adyuvante después de la resección de localizada, principal tumor del estroma gastrointestinal: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo .Lancet 2009 ; 373 : 1097 - 1104 .

[CrossRefMedlineWeb of Science](#)

22. ↵

1. Joensuu H ,
2. Eriksson M ,
3. Hatrman J ,
4. et al

. Doce versus 36 meses de imatinib adyuvante (IM) como el tratamiento de GIST operable con un alto riesgo de recurrencia: resultados finales de un ensayo aleatorio (SSGXVIII / AIO) [abstract] . J Clin Oncol 2011 . 29 (18 años): LBA1. (Reunión Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

23. ↵

1. Le Cesne A ,
2. Ray-Coquard I ,
3. Nguyen Bui B ,
4. et al

. Hora de resistencia secundaria (TSR) después de la interrupción del tratamiento con imatinib (IM) en GIST avanzado: resultados actualizados de la prospectiva grupo francés Sarcoma ensayo aleatorizado de fase III sobre la supervivencia a largo plazo [resumen] . J Clin Oncol 2011 ; 29 : 10015 . (Reunión Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

24. ↵

1. Ray-Coquard IL ,
2. Bin Bui N ,
3. Adenis A ,
4. et al

. Riesgo de recaída con imatinib (IM) abandono a los 5 años en pacientes con GIST avanzado: resultados del estudio prospectivo BFR14 aleatorizado de fase III comparando interrupción frente a la continuación de la mensajería instantánea a los 5 años de tratamiento: un Estudio del Sarcoma grupo francés [resumen] . J Clin Oncol 2010 ; 28 : 10032 . (Meeting Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

25. ↵

1. Gauden R ,
2. Gauden S

. duración óptima del tratamiento con mesilato de imatinib en tumores metastásicos del estroma gastrointestinal . Caso Rep Oncol 2011 ; 4 : 204 - 210 .

[CrossRefMedline](#)

26. ↵

1. Bjordal K ,
2. Kaasa S

. Validación psicométrica de la Calidad Core EORTC of Life Questionnaire, versión de 30 ítems y un módulo de diagnóstico específico para pacientes con cáncer de cabeza y cuello . Acta Oncol 1992 ; 31 : 311 - 321 .

[MedlineWeb of Science](#)

27. ↵

1. Domont J ,
2. Blay J ,
3. Ray-Coquard I ,
4. et al

. Influencia de la interrupción de imatinib y reexposición imatinib en el volumen del tumor residual en pacientes con GIST avanzado: resultados del grupo francés BFR14 prospectivo aleatorizado Sarcoma ensayo de fase III [abstract] . J Clin Oncol 2011 ; 29 : 10054 . (Meeting Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

28. ↵

1. Blesius A ,
2. Cassier PA ,
3. Ray-Coquard I ,
4. et al

. ¿Quiénes son los que responden a imatinib largas (IM) en pacientes con GIST avanzado? Los resultados del grupo francés BFR14 prospectivo aleatorizado Sarcoma ensayo de fase III . J Clin Oncol 2011 ; 29 : 10048 .

[Busque en Google Scholar](#)

29. ↵

1. von Mehren M ,
2. Heinrich MC ,
3. Joensuu H ,
4. et al

. Los resultados del seguimiento a los 9 años (años) de la actual, fase II B2222 juicio de mesilato de imatinib (IM) en pacientes (pts) con metástasis o KIT resecable + tumores gastrointestinales (GIST) [resumen] . J Clin Oncol 2011 ; 29 : 10016 .

[Busque en Google Scholar](#)

30. ↵

1. Le Cesne A ,
2. Ray-Coquard I ,
3. Bin Bui N ,

4. et al

. Hora de inicio de la progresión después de la interrupción de imatinib y el resultado de los pacientes con GIST avanzado: resultados de la prospectiva francesa BFR14 Sarcoma grupo aleatorizado de fase III de ensayo [resumen] . J Clin Oncol 2010 ; 28 : 10033 .(Meeting Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

31. ↵

1. DeMatteo RP ,
2. Owzar K ,
3. Antonescu CR ,
4. et al

. Eficacia de mesilato de imatinib adyuvante después de la resección completa de localizada, principal tumor del estroma gastrointestinal (GIST) con alto riesgo de recurrencia: los EE.UU. Intergroup fase II de prueba ACOSOG Z9000 [resumen] . En ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2008 (Abstr 8). Orlando, Florida 25-27 en 2008. (Reunión Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

32. ↵

National Comprehensive Cancer Network . Directrices de la NCCN de Práctica Clínica en Oncología: Sarcoma de Tejidos Blandos. Versión 2.2011 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf (30 de septiembre de 2011, fecha del último acceso) .

33. ↵

PERSISTEN-5 . mesilato de imatinib adyuvante Quinquenal (Gleevec ®) en el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) NCT Identificador: [NCT00867113](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867113) . <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867113> (31 de julio de 2010, fecha del último acceso) .

34. ↵

1. Reichardt P ,
2. et al

. Respuesta a imatinib reexposición de los GIST que se repite una vez concluido el tratamiento adyuvante con imatinib-el primer análisis en la población del ensayo SSGXVIII / AIO paciente . [resumen]. En ECCO-ESMO 2011 (Abstr 31LBA). Estocolmo, Suecia 23 hasta 27 septiembre 2011. (Reunión Abstracts) .

[Busque en Google Scholar](#)

35. ↵

ClinicalTrials.gov . Imatinib mesilato o limitarse a la observación en el tratamiento de los pacientes sometidos a cirugía por tumor estromal gastrointestinal localizada. ClinicalTrials.gov

identificador [NCT00103168](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168) .[http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT00103168](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168)
(30 de junio de 2011, fecha del último acceso) .