



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**EFICACIA DE SUNITINIB Y REGORAFENIB EN EL TUMOR
DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) AVANZADO**

**SUNITINIB AND REGORAFENIB EFFICACY IN ADVANCED
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST)**

Autor/a: Manuel Sañudo Alonso

Director/es: Ana de Juan Ferré
Carlos López López

Santander, Mayo 20 23

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los sarcomas de origen digestivo más frecuentes y presentan una serie concreta de características anatomopatológicas (expresión CD117 y DOG1) y moleculares (mutaciones en KIT o PDGFR α) que condicionan su manejo terapéutico. Los tumores localizados se tratan mediante cirugía e imatinib en función de factores pronósticos (localización, tamaño e índice mitótico). La enfermedad sistémica presenta un tratamiento estandarizado con inhibidores de tirosin-kinasas (ITK) de forma secuencial: primero imatinib, sunitinib a la progresión, regorafenib como tercera línea y finalmente ripretinib. La cirugía se reserva para resección de clones resistentes, control de complicaciones o abordaje de enfermedad oligometastásica en respuesta a ITK.

Se analizan retrospectivamente 28 pacientes diagnosticados de GIST avanzado tratados con sunitinib en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) obteniéndose una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 39,9 semanas (Intervalo de confianza al 95% (IC95 31-48,7) y una mediana de supervivencia global (SG) de 96 semanas (IC95 35,1-156,9). Además, se analizan retrospectivamente 13 pacientes con GIST avanzado tratados con regorafenib en el HUMV obteniéndose una mediana de SLP de 24,4 semanas (IC95 15,7-33,2) y una mediana de SG de 46,9 semanas (IC95 15,7-78).

La toxicidad recogida con sunitinib y regorafenib son las esperables, salvo un mayor porcentaje de toxicidad cardiovascular. Como objetivos exploratorios se analiza la eficacia según análisis mutacional y la ratio neutrófilo-linfocito como factor pronóstico.

Palabras clave: *GIST AVANZADO, SUNITINIB, REGORAFENIB, SUPERVIVENCIA, TOXICIDAD*

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common digestive tract sarcomas and they have particular anatomopathological characteristics (CD117 and DOG1 expression) and molecular features (mutations in KIT or PDGFR α) which condition their approach and treatment. Localized tumors are treated with surgery and imatinib based on prognostic factors (location, size and mitotic index). Systemic disease is treated with sequential tyrosine-kinase inhibitors (TKI): starting with imatinib, sunitinib after progression, regorafenib as third line and finally ripretinib. The surgery is reserved to resistant clone resection, complication control or TKI responsive oligometastatic disease.

A retrospective analysis was realized on 28 patients with advanced GIST treated with sunitinib at Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV), resulting in a median progression-free survival (PFS) of 39,9 weeks (95% confidence interval (95CI) 31-48,7) and a median overall survival (OS) of 96 weeks (95CI 35,1-156,9). Furthermore, a retrospective analysis was performed on 13 patients with advanced GIST treated with regorafenib at HUMV obtaining a median PFS of 24,4 weeks (95CI 15,7-33,2) and a median OS of 46,9 weeks (95CI 15,7-78).

The toxicities reported with sunitinib and regorafenib are as expected, except for a higher percentage of cardiovascular toxicity. As exploratory objectives, the efficacy is analyzed according to mutational analysis and neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor.

Keywords: *ADVANCED GIST, SUNITINIB, REGORAFENIB, SURVIVAL, TOXICITY.*

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	4
1) Epidemiología	4
2) Diagnóstico	4
a. Clínica	4
b. Pruebas radiológicas.....	4
c. Anatomía patológica	5
d. Biología molecular	6
3) Tratamiento	7
a. Enfermedad localizada o localmente avanzada	7
b. Enfermedad avanzada	9
II. OBJETIVOS	11
III. METODOLOGÍA	12
IV. RESULTADOS.....	15
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. AGRADECIMIENTOS	40
VIII. BIBLIOGRAFÍA	41

LISTA DE ABREVIATURAS:

- **ACVA:** Accidente CerebroVascular Agudo
- **AML:** Actina de Músculo Liso
- **AP:** Anatomía Patológica
- **EA:** Enfermedad Avanzada
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo de Oncología Cooperativa del Este)
- **ELLA:** Enfermedad Localizada o Localmente Avanzada
- **EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer)
- **FRCV:** Factores de Riesgo CardioVascular
- **GIST:** GastroIntestinal Stromal Tumor (Tumor del eStroma GastroIntestinal)
- **HDA:** Hemorragia Digestiva Alta
- **HTA:** HiperTensión Arterial
- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- **IC95:** Intervalo de Confianza al 95%
- **IM50CGA:** Índice Mitótico en 50 Campos de Gran Aumento
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **ITK:** Inhibidor de Tirocin-Kinasa
- **NIH:** National Institute of Health (Instituto Nacional de Salud)
- **NLR:** Neutrophil to Lymphocyte Ratio (Ratio Neutrófilo-Linfocito)
- **PDGFR α :** Platelet Derived Growth Factor Receptor alpha (Receptor alfa de Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas)
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones
- **RM:** Resonancia Magnética
- **SDH:** Succinato DesHidrogenasa
- **SG:** Supervivencia Global
- **SLP:** Supervivencia Libre del Progresión
- **TC:** Tomografía Computarizada
- **TGI:** Tracto GastroIntestinal
- **TTD:** Time To Discontinuation (Tiempo hasTa Discontinuación)

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un grupo de tumores con origen en los progenitores de las células intersticiales de Cajal que se localizan en el tejido conectivo del tracto gastrointestinal (TGI) y que a pesar de pertenecer a la familia de los sarcomas se diferencia de estos por presentar una serie de características histológicas e inmunohistoquímicas concretas.

➤ Epidemiología

El GIST es el sarcoma gastrointestinal con mayor prevalencia a pesar de lo cual constituye un tipo de tumor relativamente raro puesto que su incidencia se encuentra entre 0,4 y 2 casos por cada 100.000 personas representando menos del 1% de los tumores originados en el TGI^[1]. Por otro lado, cabe mencionar que se ha reportado un aumento de la incidencia en los últimos años posiblemente atribuible a mejoras en los procesos de detección y diagnóstico.

La edad más frecuente de diagnóstico se sitúa entre los 50 y 60 años y se trata de un tumor con distribución prácticamente equivalente entre sexos^[2]. Por otro lado, cabe recalcar la existencia de GIST pediátricos cuya edad media de diagnóstico se sitúa en torno a 15 años y poseen gran relación con mutaciones en el gen de succinato deshidrogenasa (SDH)^{[2] [3]}.

➤ Diagnóstico

El diagnóstico de GIST requiere un enfoque multidisciplinar en el que se encuentra involucrado un gran número de especialidades médicas diferentes.

○ Clínica

La sintomatología que pueden presentar en su debut este tipo de neoplasias puede ser variada y suele incluir dolor abdominal, hemorragia digestiva alta (HDA) y/o síndrome general (astenia, anorexia y pérdida de peso); no obstante, una gran cantidad de ellos permanecen asintomáticos hasta alcanzar un tamaño considerable y se pueden detectar de manera incidental durante una exploración médica o prueba radiológica^[4].

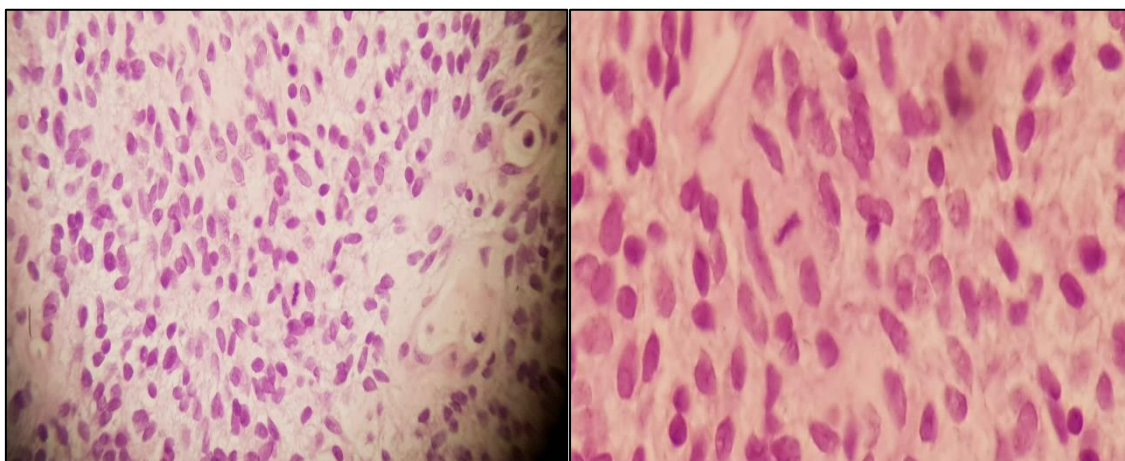
○ Pruebas radiológicas

Las pruebas radiológicas de elección para el diagnóstico de GIST son la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) que permiten conocer la localización y extensión del tumor. Mediante endoscopia se pueden observar la gran mayoría de neoplasias con facilidad al tratarse de lesiones submucosas por lo que resulta una técnica de gran utilidad para su diagnóstico histológico con biopsias guiadas por ecoendoscopia. Por otro lado, las pruebas de medicina nuclear como la tomografía por emisión de positrones (PET) no están indicadas en la fase diagnóstica salvo excepciones, pero pueden tener un papel en la evaluación de la respuesta tumoral al uso de inhibidores de tirosin-kinasas (ITK) en la enfermedad avanzada^[2].

○ Anatomía patológica (AP)

Los GIST pueden asentar sobre cualquier región del TGI y su localización tiene gran relevancia pronóstica, siendo las localizaciones más comunes el estómago (50-60%) y el intestino delgado (20-30%); mientras el diagnóstico en otras localizaciones de TGI tales como el colon (2%), el recto (2%) o el esófago (<1%), así como su aparición en regiones extradigestivas como el omento o el retroperitoneo es mucho más inusual o incluso anecdótica^{[2] [5]}. Por otro lado, la diseminación de la enfermedad se produce generalmente por vía hematológica de forma predominante a hígado y peritoneo siendo más infrecuente la extensión extraabdominal (pulmón, hueso, piel, cerebro...) y extraordinariamente inusual la diseminación por vía linfática.

Junto a la localización destacan como factores pronósticos relevantes el tamaño tumoral y el índice mitótico por 50 campos de gran aumento (IM50CGA). El patrón histológico, predominantemente de tipo fusiforme, aunque también puede ser epitelioides o mixto, no parece tener una repercusión pronóstica marcada^{[2] [6]}.



*Imagen 1. Proliferación densa de células pequeñas, poco cohesivas y sin atipias, necrosis ni hemorragia intratumoral [A] y Figura mitótica en un campo de gran aumento [B].
(Cortesía del Departamento de Anatomía Patológica del HUMV)*

Atendiendo a los factores con relevancia pronóstica anteriormente mencionados se pueden estratificar el riesgo de recaída de GIST, siendo la clasificación pronóstica más utilizada actualmente la clasificación de riesgo modificada del Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health o NIH). La localización gástrica, el tamaño ≤ 5 cm y el IM50CGA ≤ 5 son factores que predicen un bajo o muy bajo riesgo de recaída; en contraposición, las localizaciones extragástricas, el tamaño > 5 cm, el IM50CGA > 5 y la ruptura tumoral son factores que indican alto riesgo de recaída (Tabla 1)^{[2] [7]}.

Grupo de riesgo	Tamaño (cm)	IM50CGA	Localización
Muy bajo	≤2	≤5	Cualquiera
Bajo	2-5	≤5	Cualquiera
Intermedio	2-5	>5	Gástrico
	≤5	6-10	Cualquiera
	5-10	≤5	Gástrico
Alto	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera + ruptura tumoral
	>10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	>10	Cualquiera
	>5	>5	Cualquiera
	≤5	>5	No gástrico
	5-10	≤5	No gástrico

Tabla 1. Clasificación de riesgo de GIST del instituto nacional de salud modificada^[7].

A nivel inmunohistoquímico los GIST se caracterizan por la expresión de CD117 (95%) y DOG1 (98%) de forma predominante y en menor medida presentan expresión de otros marcadores como CD34 (70-90%), actina de musculo liso (AML) (20-30%), S-100 (8-10%) o desmina (2-4%)^[6]. A pesar de que la expresión de CD117 y/o DOG1 es diagnóstica de GIST, la ausencia de expresión no excluye de forma definitiva el diagnóstico y para descartar dicha posibilidad podría ser de utilidad la realización de análisis mutacional en las localizaciones involucradas con mayor frecuencia detalladas a continuación.

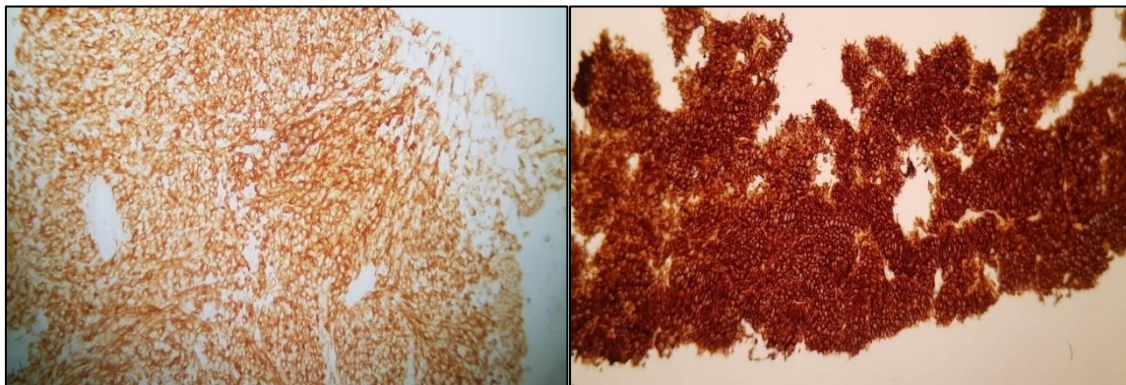


Imagen 2. Estudio inmunohistoquímico de expresión de CD117 [A] y de DOG1 [B] en un GIST. (Cortesía del Departamento de Anatomía Patológica del HUMV)

○ Biología molecular y análisis mutacional:

Los GIST se caracterizan por la existencia de mutaciones activadoras en KIT (60-85%) o en el receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα) (5-10%) que en su gran mayoría aparecen de forma esporádica, aunque en ocasiones existen casos de agregación familiar. En referencia a KIT las localizaciones más frecuentes de estas mutaciones son en el exón 11 en el dominio yuxtamembrana (70%) y en el exón 9 en el dominio extracelular (9-20%). Mutaciones en los exones 13 (0,8-4,8%) y 17 (<1%) en el dominio de tirosin-kinasa son más infrecuentes y suelen representar mutaciones de resistencia^[8].

Por otro lado, las mutaciones en PDGFR α se encuentran con mayor frecuencia en el exón 18 (6%) en el dominio de tirosin-kinasa y con menor frecuencia en el exón 12 (0,7%) en el dominio yuxtamembrana y en el exón 14 (0,1%) en el dominio de tirosin-kinasa^[8]. Dentro de estas mutaciones en PDGFR α cabe resaltar la mutación D842V por su frecuencia (75% de las mutaciones en el exón 18 de PDGFR α) y por su implicación en el tratamiento ya que confiere resistencia a ITK salvo avapritinib^{[9] [10] [11]}.

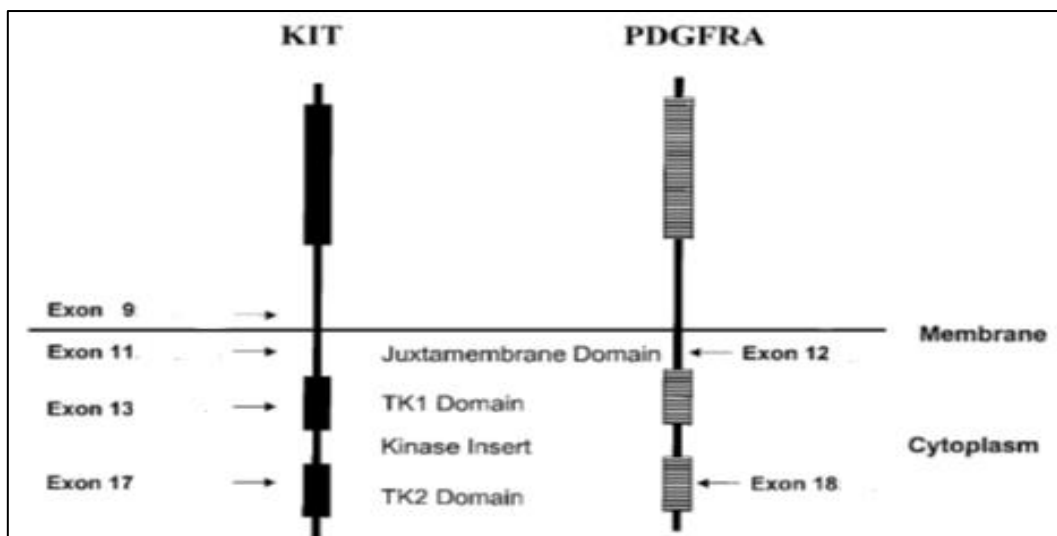


Imagen 3. Estructura de KIT y PDGFR α y localizaciones más frecuentes de mutaciones relacionadas con GIST^[12].

De manera similar a la resistencia a ITK innata que confiere la mutación en el exón 18 de PDGFR α , existe una resistencia adquirida a los ITK que se produce en el 90% de casos por la aparición de mutaciones secundarias en los exones 13, 14, 17 y/o 18 de KIT^{[2] [8]}.

En contraposición a lo anterior en torno al 10-15% de tumores no presenta mutación ni en KIT ni en PDGFR α y reciben el nombre de GIST salvaje o *wild type*^[8]. Estos casos pueden tener mutaciones con localizaciones diversas tales como BRAF, RAS, NTRK, NF1 o SDH; destacando las alteraciones en este último por su relación con GIST pediátricos como se comentó anteriormente y por la existencia de síndromes asociados con el GIST tales como el síndrome de Carney-Stratakis (GIST y paragangliomas) o la triada de Carney (GIST, condroma pulmonar y paraganglioma)^{[2] [3] [8] [13]}.

➤ **Tratamiento:**

El tratamiento del GIST se fundamenta en dos pilares clave como son la cirugía y el uso de ITK, cuya indicación dependerá del momento evolutivo de la enfermedad.

○ Enfermedad localizada o localmente avanzada (ELLA)

La cirugía es esencial para el tratamiento curativo y supone la base de tratamiento de la enfermedad resecable. El protocolo quirúrgico es muy variado en función de la localización del tumor: la gastrectomía parcial es la técnica de elección en los tumores

gástricos y la resección intestinal en los casos en que el tumor asienta sobre el intestino delgado^[2]. La cirugía no requiere márgenes quirúrgicos amplios y puede ser suficiente una resección con margen de 1 cm (R0) o incluso resecciones marginales con afectación microscópica (R1) si los factores pronósticos son favorables^{[14] [15]}. La ruptura tumoral (intrínseca o secundaria a la cirugía) o la resección incompleta del tumor confieren un peor pronóstico de la enfermedad^{[2] [16]}.

En aquellos tumores incluidos en los grupos de bajo y muy bajo riesgo de recaída, según la clasificación del NIH modificada, el tratamiento quirúrgico es suficiente y el uso de ITK en adyuvancia no es necesario^{[8] [13]}. Los tumores del grupo de riesgo intermedio deben ser evaluados de forma individual y en algunos casos concretos en los que existan factores de mal pronóstico detectables se podría recurrir al uso de ITK, aunque su uso no está estandarizado^{[8] [13]}. En contraposición a estos grupos anteriores, en base a los resultados obtenidos en los ensayos clínicos ACOSOG-Z9001, EORTC-62024/GEIS-10 y SSGX-VIII/AIO los tumores de alto riesgo son tratados con imatinib a dosis de 400 mg/día durante un periodo de 3 años de forma estandarizada puesto que el uso de ITK reduce el riesgo de recaída y aumenta la supervivencia de los pacientes^{[2] [17] [18] [19]}.

Por otro lado, en aquellos tumores irresecables o con gran riesgo de complicación quirúrgica el uso de imatinib neoadyuvante puede ser una alternativa de tratamiento si reduce el tamaño tumoral permitiendo así cirugías menos mutilantes y con menor morbilidad^{[2] [20]}. En estos casos la dosis de imatinib es de 400 mg/día y la duración de tratamiento fluctúa los 6 y 12 meses hasta la intervención quirúrgica y posteriormente se completan los 3 años de tratamiento adyuvante según el grupo de riesgo^[2].

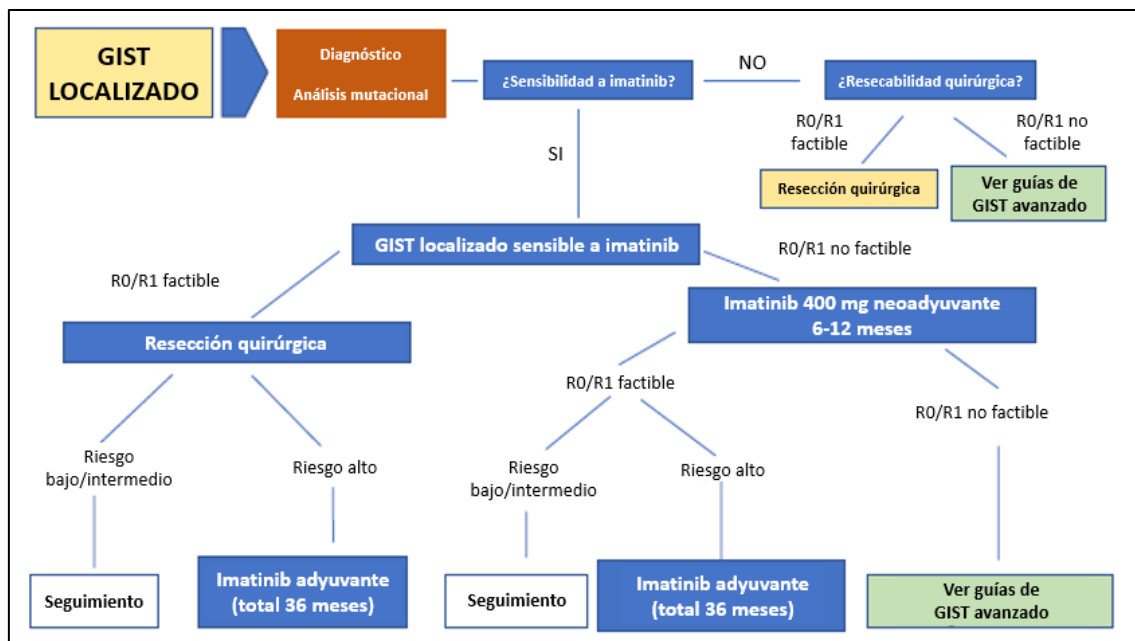


Imagen 4. Algoritmo de tratamiento para GIST localizado extraído de las guías clínicas de tratamiento de GIST de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)^[2].

○ Enfermedad avanzada (EA)

El uso de ITK es la pieza fundamental del manejo terapéutico del GIST en este contexto. A diferencia de las etapas localizadas donde la cirugía resulta de crucial importancia, en enfermedad metastásica su papel queda relegado al tratamiento de enfermedad oligometastásica en respuesta, la resección de progresiones unifocales por aparición de clones resistentes a ITK (“nódulo dentro de nódulo”) y/o a la cirugía paliativa de complicaciones^{[2] [21] [22]}.

El uso de ITK cobra vital importancia y conforma el centro del tratamiento del GIST avanzado. De forma similar a lo anteriormente mencionado, el imatinib representa la primera línea de ITK con una dosis estandarizada de 400 mg/día, pero a diferencia del tratamiento localizado en este momento la duración de tratamiento es indefinida hasta progresión o toxicidad inaceptable como establecieron los ensayos de Blanke CD et al. y Verweij J et al^{[2] [23] [24]}.

Por otro lado, cabe resaltar la existencia de casos concretos cuyo tratamiento recomendado de primera línea difiere del estándar y resulta más específico como pueden ser la existencia de mutaciones en el exón 9 en la que se recomienda doblar la dosis de inicio de imatinib a 800 mg/día o comenzar directamente con sunitinib, la existencia de la mutación D842V en la que se recomienda el uso de avapritinib 300 mg/día (ensayo clínico NAVIGATOR) o la existencia de mutaciones en SDH donde se recomienda priorizar el uso de sunitinib entre otros^{[2] [10] [11] [25]}.

Como segunda línea tras progresión a imatinib se puede optar en algunos casos por doblar la dosis de este a 800 mg/día^{[2] [25]}. No obstante, el uso de sunitinib a dosis de 50 mg/día en ciclos de 4 semanas de tratamiento y 2 semanas de descanso (4 ON y 2 OFF) o con dosis de 37,5 mg/día de forma continuada está mucho más estandarizado en la práctica clínica debido a los resultados de los ensayos clínicos de Demetri GD et al. y George S et al. respectivamente^{[2] [26] [27]}.

En la tercera línea, tras el fallo al tratamiento con imatinib y con sunitinib está establecido el uso de regorafenib a dosis de 160 mg/día (3 ON y 1 OFF) gracias a los resultados del ensayo clínico GRID^{[2] [28]}. Si se constata progresión o aparece toxicidad se utiliza como cuarta línea ripretinib a dosis de 150 mg/día de forma continuada en base a los resultados del ensayo clínico INVICTUS^{[2] [29]}.

Las líneas de tratamiento posterior en caso de ser necesarias no están establecidas y giran en torno a ensayos clínicos en desarrollo sobre el uso de otros ITK como pazopanib, ponatinib o cabozantinib entre otros^{[2] [30] [31] [32]}.

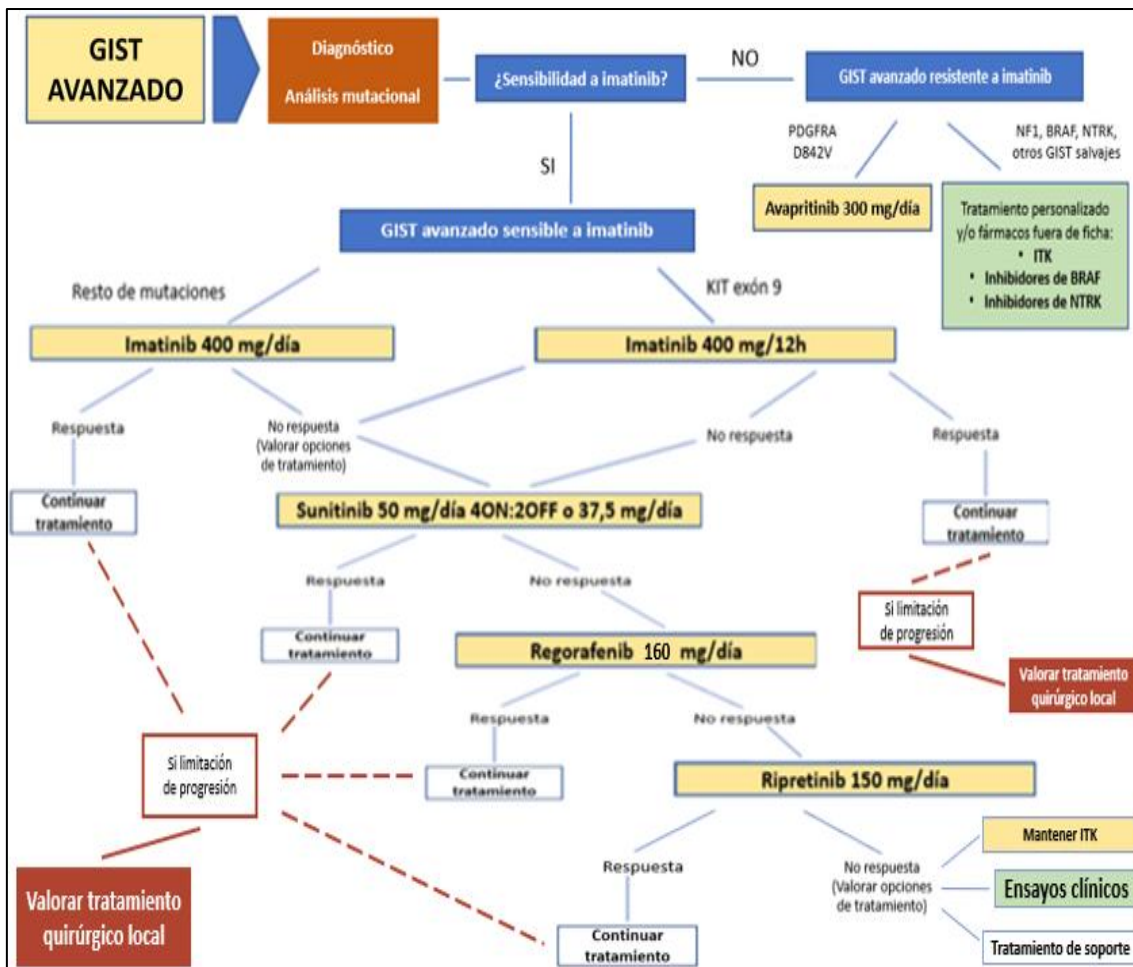


Imagen 5. Algoritmo de tratamiento para GIST avanzado y/o metastásico inspirado en las guías clínicas de tratamiento de GIST de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la European Society for Medical Oncology (ESMO)^{[2] [13]}.

OBJETIVOS

- **Objetivos principales:**

- Describir las características clínicas y anatomopatológicas de los pacientes diagnosticados de GIST con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento con sunitinib y/o regorafenib en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) entre los años 2008-2023.
- Describir la eficacia de sunitinib y regorafenib en el tratamiento de GIST con enfermedad avanzada en términos de supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta discontinuación (TTD) y supervivencia global (SG) comparando los resultados de la práctica clínica del HUMV con los obtenidos en los ensayos clínicos pivotaes.
- Describir la tolerabilidad y los principales efectos adversos relacionados con el uso de sunitinib y regorafenib comparando los resultados de la práctica clínica del HUMV con los obtenidos en los estudios clínicos pivotaes.

- **Objetivos exploratorios:**

- Describir la eficacia de sunitinib y regorafenib en el tratamiento de GIST con enfermedad avanzada en términos de SLP y SG en función del perfil mutacional del tumor.
- Analizar la influencia de la ratio neutrófilo-linfocito (NLR) sobre la eficacia en términos de SLP y SG del tratamiento con ITK en GIST avanzado.

METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio:

Se realiza un estudio observacional retrospectivo sobre una base de datos de pacientes del Servicio de Farmacia y el Servicio de Oncología que han recibido tratamiento con sunitinib y/o regorafenib en el HUMV entre el 1 de enero 2008 y el 1 de marzo 2023.

2. Selección de pacientes:

Para la selección de pacientes se comprueba que todos ellos cumplen todos los criterios de inclusión y no presentan ninguno de los criterios de exclusión recogidos en la siguiente lista:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad superior a 18 años.
- Confirmación histológica de GIST.
- Diagnóstico de enfermedad avanzada (debut metastásico, recaída o persistencia tumoral).
- Prescripción de tratamiento con sunitinib y/o regorafenib en HUMV entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de marzo de 2023.

Criterios de exclusión:

- Prescripción de sunitinib y/o regorafenib en indicación fuera del contexto metastásico.
- Otras histologías no subsidiarias de ITK.

3. Variables estudiadas:

Para el estudio se analizan las variables relacionadas con el paciente, el debut de la enfermedad, el tumor, la ELLA y la EA que aparecen reflejadas en la tabla 2.

PACIENTE	DEBUT ENF.	TUMOR	ENF. LOCALIZADA	ENF. AVANZADA
Sexo	Fecha de debut	Fecha de diagnóstico AP	Debut localizado	Fecha de recaída
Edad	ECOG al debut	Localización	Riesgo de recaída	Debut metastásico
Peso			Cirugía de ELLA (fecha de cirugía, tipo de cirugía, resultado de cirugía, ruptura tumoral quirúrgica)	Localización metástasis
Talla	Síntomas al debut	Tamaño		Cirugía de EA (fecha de cirugía, tipo de cirugía, resultado de cirugía)
IMC	Fecha de diagnóstico clínico y/o radiológico	IM50CGA	Imatinib en ELLA (fecha de inicio, dosis, régimen, duración)	
Antecedentes personales oncológicos		Ruptura tumoral		Imatinib en EA (fecha de inicio, dosis, NLR, fecha de discontinuación)
FRCV	Prueba de imagen (TC, RM, PET y/o endoscopia)	Inmunohistoquímica (Ki67, CD117, DOG1, CD34, AML, S100, desmina)		Aumento de dosis imatinib en EA (fecha de inicio, dosis, NLR, fecha de discontinuación)
Antecedentes familiares oncológicos		Mutaciones (KIT, PDGFR, Otros, 2º mutaciones en KIT)		Sunitinib en EA (fecha de inicio, dosis, NLR, toxicidades y actitud terapéutica, fecha y motivo de discontinuación)
				Regorafenib en EA (fecha de inicio, dosis, NLR, toxicidades y actitud terapéutica, fecha y motivo de discontinuación)
				Estado y fecha de muerte

Tabla 2. Resumen de variables estudiadas en referencia a diversos aspectos de la enfermedad.

4. Consideraciones técnicas, prácticas y estadísticas:

Los datos clínicos, los tratamientos administrados y los resultados derivados de su uso se obtienen a partir de la información de las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y la identidad de estos será siempre confidencial y permanecerá oculta.

A partir de esta información se genera una base de datos electrónica usando el programa estadístico IBM SPSS ("International business machines statistical package for social sciences") Statistics 27.

El TTD se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento con el ITK (sunitinib y/o regorafenib) hasta la fecha de discontinuación del fármaco por cualquier motivo (toxicidad, progresión, muerte o pérdida).

La SLP se define como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio del tratamiento con el ITK (sunitinib y/o regorafenib) hasta la fecha de progresión de la enfermedad (por criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos o RECIST, criterios de PET y/o criterios Choi (Tabla 3)) o se produce la muerte del paciente por cualquier motivo.

	RECIST	PET	CHOI
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones	Ausencia de captación de FDG e incapacidad para distinguirlo de los tejidos vecinos	Desaparición de todas las lesiones y no aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución del 30% del tamaño de la suma de todas las lesiones diana	Disminución del 15-25% del SUV después del primer ciclo y mayor al 25% en los ciclos posteriores	Disminución de tamaño >10% o disminución de la densidad $\geq$ 15% UH
Enfermedad estable (ES)	Situación intermedia entre RP y EP	Incremento del SUV <25% o disminución <15%	Incompatibilidad con criterios de RC, RP y EP y ausencia de síntomas de empeoramiento por progresión tumoral
Progresión de la enfermedad (EP)	Aumento >20% del tamaño de las lesiones diana	Incremento del SUV >25% o aparición de nuevas lesiones	Aumento de tamaño >10% sin disminución de la densidad, aparición de nuevas lesiones y/o nódulos intramurales o aumento del tamaño o de la parte tisular de una lesión hipodensa

FDG: Fluorodesoxiglucosa; SUV: valor de consumo estandarizado ("Standardized uptake value"); UH: Unidades Hounsfield

Tabla 3. Sistemas de evaluación de respuesta a tratamiento de GIST mediante uso de ITK^[8].

La SG se define como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento con el ITK (sunitinib y/o regorafenib) y la fecha de muerte del paciente sea cual sea el motivo o la fecha de fin de seguimiento en caso de pacientes perdidos o que siguen vivos en el momento del análisis.

El NLR se define como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el de linfocitos en situación basal (previa al inicio de tratamiento con el ITK correspondiente) tomando como punto de corte el valor de 2,5 para categorizar a los pacientes en dos grupos: de pronóstico desfavorable (NLR >2,5) o favorable (NLR <2,5) según la evidencia ya comunicada^[33].

Para el cálculo de las tasas de supervivencia se utiliza el método Kaplan-Meier y para el análisis de las diferencias entre las curvas de supervivencia se utiliza la prueba de Mantel-Cox o Logrank test.

RESULTADOS

Se analiza un listado proporcionado por el S. de Farmacia y el S. de Oncología del HUMV que contiene un total de 30 pacientes que han recibido sunitinib en el HUMV entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de marzo de 2023. De este listado de pacientes se excluyen 2 pacientes: uno por presentar un estudio de AP no confirmatorio de GIST (tumor miofibroblástico inflamatorio) y otro por recibir sunitinib en adyuvancia por intolerancia a imatinib. De modo que en el análisis final se incluyen 28 pacientes que recibieron sunitinib como tratamiento de GIST en etapas avanzadas.

Por otro lado, se analiza un listado proporcionado por el S. de Farmacia y el S. de Oncología del HUMV que contiene un total de 13 pacientes que han recibido regorafenib en el HUMV entre el 1 de enero de 2008 y el 1 de marzo de 2023. De este listado todos los pacientes cumplen los criterios de inclusión y no presentan ningún criterio de exclusión por lo que los 13 pacientes que recibieron regorafenib como tratamiento de GIST en etapas avanzadas se incluyen en el análisis final.

- **Características pacientes sunitinib:**

De los 28 pacientes que recibieron sunitinib 14 pacientes eran varones (50%) y 14 pacientes eran mujeres (50%) y la edad media al diagnóstico fue de 64,4 años (rango 35-85 años). Considerando el índice de masa corporal (IMC) 13 pacientes presentaban normopeso (46,4%), 11 pacientes tenían sobrepeso (39,3%) y 4 pacientes presentaban obesidad (14,3%).

En cuanto a los antecedentes personales de los pacientes estaba presente al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) (hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus, tabaquismo...) en 18 pacientes (64,3%) y ausente en 10 pacientes (35,7%). Por otro lado, no existen antecedentes familiares oncológicos que se relacionen con síndromes heredofamiliares.

En relación con el debut clínico 26 pacientes presentaban en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) una puntuación de 0-1 (92,8%) y 2 pacientes con puntuación de 2 (7,1%). De este modo, 25 pacientes (89,3%) presentaban alguna sintomatología como dolor abdominal (60,7%), síndrome general (35,7%) o HDA (28,6%). Entre las pruebas complementarias de imagen utilizadas durante el diagnóstico se incluyen TC (96,4%), endoscopia (53,6%), RM (7,1%) y/o PET (7,1%).

- Características pacientes regorafenib:

De los 13 pacientes que recibieron regorafenib 7 pacientes eran varones (53,8%) y 6 pacientes eran mujeres (46,2%) y la edad media al diagnóstico fue de 63,9 años (rango 35-85 años). El IMC de 6 pacientes era normopeso (46,2%), 5 pacientes presentaban sobrepeso (38,5%), 2 paciente presentaba obesidad (15,4%).

Ocho pacientes (61,5%) presentaban al menos un FRCV y ninguno tenía antecedentes familiares oncológicos asociados a síndromes heredofamiliares.

En relación con el debut clínico, 11 pacientes presentaban en la escala ECOG una puntuación de 0-1 (84,6%) y 2 pacientes tenían un ECOG de 2 (15,4%). La sintomatología al debut fue: dolor abdominal (76,9%), síndrome general (38,5%) y HDA (30,8%). En referencia a las pruebas de imagen complementarias usadas en el proceso diagnóstico se incluyen TC (100%), endoscopia (53,8%), RM (7,7%) y/o PET (15,4%).

En la tabla 4 se resumen las características de pacientes y debut de la enfermedad de ambas series.

CARACTERÍSTICAS PACIENTE Y DEBUT		Sunitinib HUMV (n=28)	Regorafenib HUMV (n=13)
Edad media (rango)		64,4 (35 – 85)	63,9 (35 - 85)
Sexo			
-	Varón	14 (50%)	7 (53,8%)
-	Mujer	14 (50%)	6 (46,2%)
IMC			
-	Normopeso	13 (46,4%)	6 (46,2%)
-	Sobrepeso	11 (39,3%)	5 (38,5%)
-	Obesidad	4 (14,3%)	2 (15,4%)
FRCV			
-	No	10 (35,7%)	5 (38,5%)
-	Si	18 (64,3%)	8 (61,5%)
Escala ECOG			
-	0	17 (60,7%)	8 (61,5%)
-	1	9 (32,1%)	3 (23,1%)
-	2	2 (7,1%)	2 (15,4%)
Sintomatología de debut			
-	Asintomático	3 (10,7%)	0 (0%)
-	Síndrome general	10 (35,7%)	5 (38,5%)
-	Dolor abdominal	17 (60,7%)	10 (76,9)
-	HDA	8 (28,6%)	4 (30,8%)
Método diagnóstico			
-	TAC	27 (96,4%)	13 (100%)
-	RM	2 (7,1%)	1 (7,7%)
-	PET	2 (7,1%)	2 (15,4%)
-	Endoscopia	15 (53,6%)	7 (53,8%)

Tabla 4. Características de los pacientes y del debut de la enfermedad de los pacientes que recibieron sunitinib y/o regorafenib.

- Características tumores sunitinib:

La localización gástrica (13; 46,4%) y la de intestino delgado (11; 39,3%) fueron las más frecuentes. La mediana de tamaño de los tumores fue 8,8 cm (rango 2-46 cm) y la de IM50CGA fue 14 mitosis/50CGA (rango 0-325). Además, se observó la existencia de hemorragia intratumoral en 3 de ellos (10,7%).

Respecto al estudio inmunohistoquímico se estudió la expresión de CD117 en todos los pacientes (100%) hallándose positividad en 27 casos (96,4%), la expresión de CD34 se estudió en 22 pacientes (78,6%) hallándose positividad en 13 de ellos (59,1%), DOG1 se estudió en 10 pacientes (35,7%) y se detectó su expresión en todos ellos (100%), AML fue analizada en 20 casos (71,4%) con positividad en 7 ocasiones (35%), S100 se exploró en 18 casos (64,3%) detectándose positividad en 3 de ellos (16,7%) y el estudio de desmina se realizó en 7 pacientes (25%) sin detectarse expresión de esta proteína en ninguno de ellos. La mediana de Ki67 fue de 25% (rango 2-90).

El análisis mutacional se realizó en 12 tumores (42,9%) siendo en 2 ocasiones (16,7% de los casos analizados) tumores salvajes o *wild type*. Se detectaron mutaciones en KIT en 9 casos (75% de los casos analizados): 3 casos con mutación en el exón 9 (25% de los analizados), 5 con mutación en el exón 11 (41,7% de los analizados) y 1 caso con mutación en el exón 17 (8,3% de los analizados). Se identificó mutación en el exón 12 de PDGFR α en un caso (8,3% de los casos analizados). Además, se detectaron 4 casos con segundas mutaciones en KIT: 2 casos con mutación en el exón 13, 1 caso con mutación en el exón 17 y 1 caso con mutación en el exón 18.

- Características tumores regorafenib:

Las localizaciones de los GIST tratados con regorafenib fueron gástricas en 7 tumores (53,8%) y en intestino delgado en 5 ocasiones (38,5%). El tamaño mediano fue de 9 cm (rango 2-46 cm) y el IM50CGA tenía una mediana de 14 mitosis/50CGA (rango 2-105). Se describe la existencia de hemorragia intratumoral en 1 de ellos (7,7%).

Respecto al estudio por inmunohistoquímica el Ki67 (mediana) fue 25 (rango 20-70); se estudió la expresión de CD117 en los 13 pacientes (100%) hallándose positividad en todos ellos (100%), CD34 se estudió en 11 pacientes (84,6%) hallándose positividad en 7 de ellos (63,6%), DOG1 se estudió en 6 pacientes (46,2%) y se detectó su expresión en todos ellos (100%), AML fue analizada en 8 casos (61,5%), S100 en 7 casos (53,8%) y desmina en 4 pacientes (30,8%) sin detectarse positividad en ninguno de los casos.

El análisis mutacional se realizó en 9 tumores (69,2%), sin hallarse mutación (tumores salvajes) en 1 ocasión (11,1% de casos analizados). En KIT se detectaron mutaciones en 7 casos (77,8% de casos analizados): 2 casos con mutación en el exón 9 (22,2% de los analizados) y 5 con mutación en el exón 11 (55,6% de los analizados); y en PDGFR α exón 12 en 1 caso (11,1% de casos analizados). En relación con las mutaciones de resistencia en KIT se hallaron se hallaron en 3 casos (33,3% de casos con análisis mutacional): 1 mutación en el exón 13, otra en el exón 17 y la última en el exón 18.

La tabla 5 resume las características anatomopatológicas y moleculares de ambas series.

CARACTERÍSTICAS TUMOR	Sunitinib HUMV (n=28)	Regorafenib HUMV (n=13)
Localización		
- Estómago	13 (46,4%)	7 (53,8%)
- Intestino Delgado	11 (39,3%)	5 (38,5%)
- Otros	4 (14,3%)	1 (7,7%)
Tamaño mediana (rango)	11,8 (2 - 46 ; 8,8)	13,6 (2 - 46 ; 9)
- ≤ 2 cm (T1)	1 (3,6%)	1 (7,7%)
- 2-5 cm (T2)	5 (17,9%)	1 (7,7%)
- 5-10 cm (T3)	11 (39,3%)	6 (46,2%)
- > 10 cm (T4)	11 (39,3%)	5 (38,5%)
IM50CGA mediana (rango)	35 (0 - 325 ; 14)	28 (2 - 105 ; 14)
- ≤ 5	10 (35,7%)	4 (30,8%)
- > 5	15 (53,6%)	8 (61,5%)
Hemorragia intratumoral		
- No	25 (89,3%)	12 (92,3%)
- Si	3 (10,7%)	1 (7,7%)
Inmunohistoquímica (%realizado / %positivo)		
- Ki67 mediana (rango)	31,9 (2 - 90 ; 25)	33,5 (20 - 70 ; 25)
- CD117 +	27 (100% / 93,3%)	13 (100% / 100%)
- DOG1 +	10 (35,7% / 100%)	6 (46,2% / 100%)
- CD34 +	13 (78,6% / 59,1%)	7 (84,6% / 63,6%)
- AML +	7 (71,4% / 35%)	0 (61,5% / 0%)
- S100 +	3 (64,3% / 16,7%)	0 (53,8% / 0%)
- Desmina +	0 (25% / 0%)	0 (30,8% / 0%)
Análisis mutacional realizado	12 (42,9%)	9 (69,2%)
- No mutación detectada	2 (16,7%)	1 (11,1%)
- KIT	9 (75%)	7 (77,8%)
+ Exón 9	3 (25%)	2 (22,2%)
+ Exón 11	5 (41,7%)	5 (55,6%)
+ Exón 17	1 (8,3%)	0 (0%)
- PDGFR	1 (8,3%)	1 (11,1%)
+ Exón 12	1 (8,3%)	1 (11,1%)
- Otros	0 (0%)	0 (0%)
- 2º mutaciones en KIT	4 (33,3%)	3 (33,3%)
+ Exón 13	2 (16,7%)	1 (11,1%)
+ Exón 17	1 (8,3%)	1 (11,1%)
+ Exón 18	1 (8,3%)	1 (11,1%)

Tabla 5. Características de los tumores que recibieron sunitinib y/o regorafenib.

- Características del debut con enfermedad localizada/localmente avanzada (ELLA) tratados con sunitinib:

El GIST se diagnosticó en etapa localizada en 16 casos (57,1%). La tabla 6 describe la categorización en función del riesgo de recaída según la clasificación modificada del NIH. Catorce pacientes (87,5%) fueron intervenidos y el tipo de cirugía realizado fue la resección intestinal en 6 casos (37,5%), la gastrectomía en 5 ocasiones (31,3%), la resección tumoral retroperitoneal en 2 ocasiones (7,1%) y la duodenopancreatocetomía cefálica (técnica de Whipple) en 1 paciente (3,6%). No se dejó residuo tumoral (R0) en 9 intervenciones (56,3%), fue microscópico (R1) en 3 cirugías (18,8%) y macroscópico (R2) en 2 ocasiones (12,5%) y se objetivó ruptura tumoral en 2 intervenciones (12,5%).

La administración de imatinib en el tratamiento de la ELLA se produjo en 13 pacientes (81,3%) siendo la dosis estándar de 400 mg/día en todos los casos salvo en un caso que recibió dosis de 100 mg/día para ajustarse a la situación clínica del paciente. Recibieron tratamiento neoadyuvante 5 pacientes (31,3%) y adyuvante en 8 pacientes (50%), con una duración de 1 año (3; 18,8%), 2 años (4; 25%) o 3 años (6; 37,5%).

- Características del debut con enfermedad localizada/localmente avanzada (ELLA) tratados con regorafenib:

En 8 casos (61,5%) que a lo largo de la evolución de la enfermedad fueron posteriormente tratados con regorafenib la enfermedad debutó localizada. La tabla 6 describe la categorización en función del riesgo de recaída según la clasificación modificada del NIH. De ellos, 7 pacientes fueron intervenidos (87,5%), siendo la gastrectomía y la resección intestinal las técnicas de elección en 3 casos cada una (42,9%; 42,9%) y la resección tumoral retroperitoneal la cirugía realizada en 1 paciente (14,3%). En cuanto al residuo tumoral, la cirugía fue R0 en 5 intervenciones (62,5%) y R1 en 2 procedimientos (25%). Hubo ruptura tumoral en 1 ocasión (12,5%).

Recibieron tratamiento con imatinib 7 pacientes, 3 en neoadyuvancia (37,5%) y 4 de forma adyuvante (50%) con una duración de 1 año en 2 casos (25%), de 2 años en 2 pacientes (25%) y de 3 años en otros 3 casos (37,5%).

En la tabla 6 se detallan las características de la enfermedad localizada o localmente avanzada de los GIST de ambas cohortes.

CARACTERÍSTICAS ENF. LOCALIZADA	Sunitinib HUMV (n=28)	Regorafenib HUMV (n=13)
Debut ELLA		
- No	12 (43,3%)	5 (38,5%)
- Si	16 (56,7%)	8 (61,5%)
Riesgo de recaída ELLA		
- Muy bajo	1 (6,3%)	1 (12,5%)
- Bajo	1 (6,3%)	0 (0%)
- Intermedio	1 (6,3%)	0 (0%)
- Alto	13 (81,3%)	7 (87,5%)
Cirugía ELLA		
- No	2 (12,5%)	1 (12,5%)
- Si	14 (87,5%)	7 (87,5%)
Ruptura cápsula tumoral		
- No	12 (75%)	6 (75%)
- Si	2 (12,5%)	1 (12,5%)
Tipo de cirugía		
- Gastrectomía	5 (31,3%)	3 (37,5%)
- Resección intestinal	6 (37,5%)	3 (37,5%)
- Duodenopancreatectomía cefálica	1 (6,3%)	0 (0%)
- Extirpación de tumor retroperitoneal	2 (12,5%)	1 (12,5%)
Resultado de cirugía		
- R0	9 (56,3%)	5 (62,5%)
- R1	3 (18,8%)	2 (25%)
- R2	2 (12,5%)	0 (0%)
Imatinib en ELLA		
- No	3 (18,8%)	1 (12,5%)
- Si	13 (81,3%)	7 (87,5%)
Régimen imatinib en ELLA		
- Neoadyuvancia	5 (31,3%)	3 (37,5%)
- Adyuvancia	8 (50%)	4 (50%)
Duración imatinib en ELLA		
- 1 año	3 (18,8%)	2 (25%)
- 2 años	4 (25%)	2 (25%)
- 3 años	6 (37,5%)	3 (37,5%)

Tabla 6. Características de los GIST que debutaron localizados o localmente avanzados tratados en su recaída con sunitinib y/o regorafenib.

- Características de la enfermedad avanzada (EA) tratados con sunitinib:

De los 28 pacientes con enfermedad avanzada se produjo un debut metastásico en 10 ocasiones (35,7%). Las localizaciones de las metástasis fueron: peritoneo (19; 67,9%), hígado (16; 57,1%) y extraabdominales (7; 25%). Se practicó cirugía en 13 pacientes (46,4%), siendo los procedimientos de elección: resección de metástasis (5; 17,9%), cirugía diagnóstico-exploradora (2; 7,1%), resección en bloque (2; 7,1%), gastrectomía (2; 7,1%), histerectomía (1; 3,6%) y resección intestinal (1; 3,6%). El residuo tumoral de las cirugías fue R0 en 8 intervenciones (28,6%) y R2 en 5 ocasiones (17,9%).

En el tratamiento de la EA con ITK se utilizó imatinib en 26 pacientes (92,9%) y los otros 2 pacientes (7,1%) recibieron sunitinib como 1ª línea de enfermedad avanzada. La dosis utilizada de imatinib fue de 400 mg en 23 pacientes (82,1%) y el resto recibió dosis ajustadas a su situación general o a toxicidades previas. En segunda línea se produjo un incremento de dosis de imatinib en 11 casos del total (39,3%) y los otros 15 casos restantes (53,6%) recibieron tratamiento con sunitinib con dosis habituales de 37,5 mg/día o de 25 mg/día si toxicidades previas a otros ITK.

- Características de la enfermedad avanzada (EA) tratados con regorafenib:

De la cohorte de pacientes que recibió tratamiento con regorafenib (n=13) 4 casos debutaron metastásicos (69,2%) y el resto tuvieron recaída sistémica. La localización metastásica fue hígado (9; 69,2%), peritoneo (7; 53,8%) y extraabdominal (5; 38,5%). Se sometieron a cirugía 5 pacientes (38,5%), siendo los procedimientos de elección la resección de metástasis (2; 15,4%), la gastrectomía (2; 15,4%) y la cirugía diagnóstico-exploradora (1; 7,7%). La cirugía no tuvo residuo tumoral (R0) en 3 intervenciones (23,1%) y en 2 ocasiones (15,4%) quedó residuo macroscópico (R2).

En relación con el tratamiento sistémico de la EA se utilizó imatinib en 12 pacientes del total (92,3%) y sólo un paciente (7,7%) recibió sunitinib como tratamiento de 1ª línea. En segunda línea se incrementó la dosis de imatinib en 7 casos (53,8%) y el resto recibió sunitinib. Todos los pacientes recibieron sunitinib en algún momento con dosis habitualmente de 37,5 mg/día (6; 46,2%) o a dosis de 25 mg/día (5; 38,5%) si toxicidad previa. Regorafenib se utilizó en 3ª línea en 4 pacientes (30,8%), en 4ª línea en 6 pacientes (46,2%) y en 5ª línea o posteriores en 3 pacientes (23,1%). La dosis de regorafenib fue de 160 mg/día (3 semanas ON y 1 semana OFF) en 6 pacientes (46,2%) y el resto recibió una dosis ajustada según la situación clínica o las toxicidades.

En la tabla 7 se detallan las características de la enfermedad avanzada (cirugía y tratamiento sistémico) según el debut de la enfermedad de los GIST de ambas series.

CARACTERÍSTICAS ENF. AVANZADA	Sunitinib HUMV (n=28)	Regorafenib HUMV (n=13)
Debut metastásico		
- No	18 (64,3%)	9 (69,2%)
- Si	10 (35,7%)	4 (30,8%)
Localización metástasis: todos ; debut Mx		
- Cualquier localización	27 (96,4%) ; 10 (100%)	13 (100%) ; 4 (100%)
- Hígado	16 (57,1%) ; 7 (70%)	9 (69,2%) ; 3 (75%)
- Peritoneo	19 (67,9%) ; 6 (60%)	7 (53,8%) ; 1 (25%)
- Extraabdominal	7 (25%) ; 2 (20%)	5 (38,5%) ; 1 (25%)
Cirugía EA: todos ; debut Mx		
- No	15 (53,6%) ; 5 (50%)	8 (61,5%) ; 2 (50%)
- Si	13 (46,4%) ; 5 (50%)	5 (38,5%) ; 2 (50%)
Tipo de cirugía: todos ; debut Mx		
- Diagnóstica/exploradora	2 (7,1%) ; 1 (10%)	1 (7,7%) ; 0 (0%)
- Resección en bloque	2 (7,1%) ; 1 (10%)	0 (0%) ; 0 (0%)
- Resección intestinal	1 (3,6%) ; 0 (0%)	0 (0%) ; 0 (0%)
- Resección metástasis	5 (17,9%) ; 0 (0%)	2 (15,4%) ; 2 (50%)
- Gastrectomía	2 (7,1%) ; 2 (20%)	2 (15,4%) ; 0 (0%)
- Histerectomía	1 (3,6%) ; 1 (10%)	0 (0%) ; 0 (0%)
Resultado de cirugía: todos ; debut Mx		
- R0	9 (28,6%) ; 3 (30%)	3 (23,1%) ; 2 (50%)
- R2	5 (17,9%) ; 2 (20%)	2 (15,4%) ; 0 (0%)
Imatinib en EA: todos ; debut Mx		
- No	2 (7,1%) ; 0 (0%)	1 (7,7%) ; 0 (0%)
- Si	26 (92,9%) ; 10 (100%)	12 (92,3%) ; 4 (100%)
Incremento de dosis de imatinib en EA: todos ; debut Mx		
- No	15 (53,6%) ; 7 (70%)	5 (38,5%) ; 2 (50%)
- Si	11 (39,3%) ; 3 (30%)	7 (53,8%) ; 2 (50%)
Líneas previas de ITK en EA: todos ; debut Mx		
- 0 líneas	2 (7,1%) ; 0 (0%)	0 (0%) ; 0 (0%)
- 1 línea	15 (53,6%) ; 7 (70%)	0 (0%) ; 0 (0%)
- 2 líneas	11 (39,3%) ; 3 (30%)	4 (30,8%) ; 2 (50%)
- 3 líneas	0 (0%) ; 0 (0%)	6 (46,2%) ; 1 (25%)
- > 3 líneas	0 (0%) ; 0 (0%)	3 (23,1%) ; 1 (25%)

Tabla 7. Características de la enfermedad avanzada de los GIST tratados con sunitinib y/o regorafenib.

- **Supervivencia con sunitinib:**

En el momento del análisis, un paciente prosigue con sunitinib (3,6%), 14 pacientes (50%) han discontinuado el tratamiento por progresión, 7 casos (25%) por muerte y otros 5 (17,9%) por toxicidad.

Tres pacientes viven con enfermedad (10,7%), 24 pacientes han fallecido (85,7%) y en un paciente se ha perdido el seguimiento periódico (3,6%).

En base a estos hechos y atendiendo a los criterios indicados en el apartado de objetivos se calcula el TTD de los pacientes tratados con sunitinib obteniéndose una mediana de 28,3 semanas (Intervalo de Confianza al 95% (IC95) 4,8-51,8) [Imagen 6].

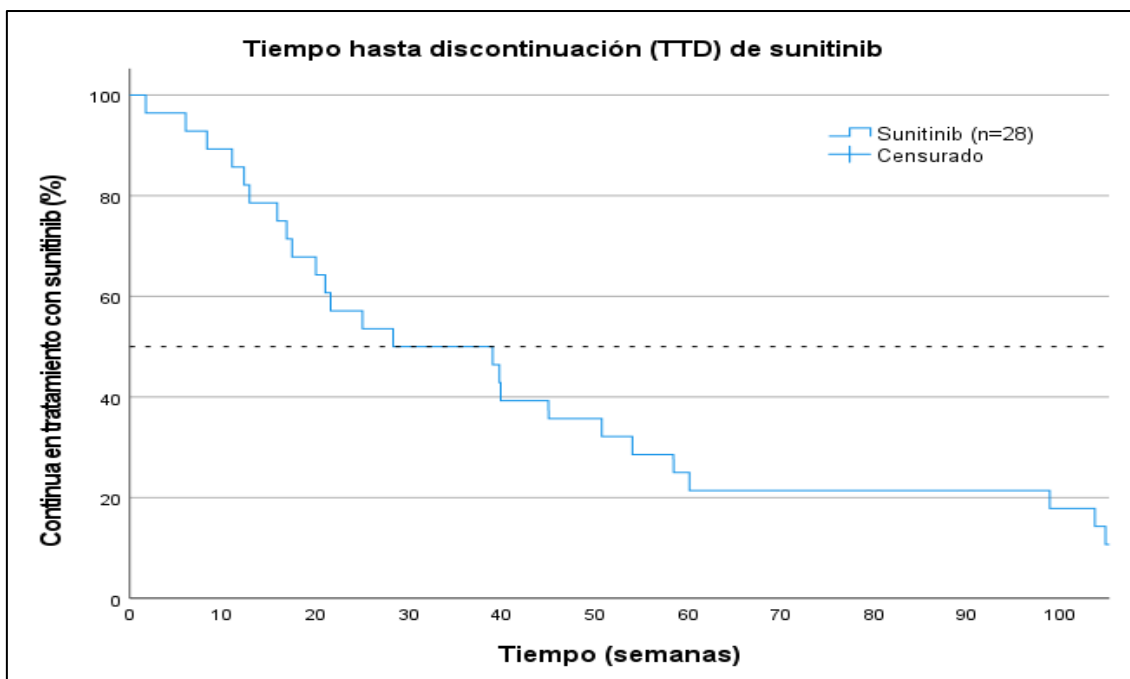


Imagen 6. Gráfica de Kaplan-Meier representativa del tiempo hasta discontinuación del tratamiento con sunitinib en HUMV.

La mediana de SLP en los pacientes tratados con sunitinib es de 39,9 semanas (IC95 31-48,7) [Imagen 7] y la mediana de SG es de 96 semanas (IC95 35,1-156,9) [Imagen 8].

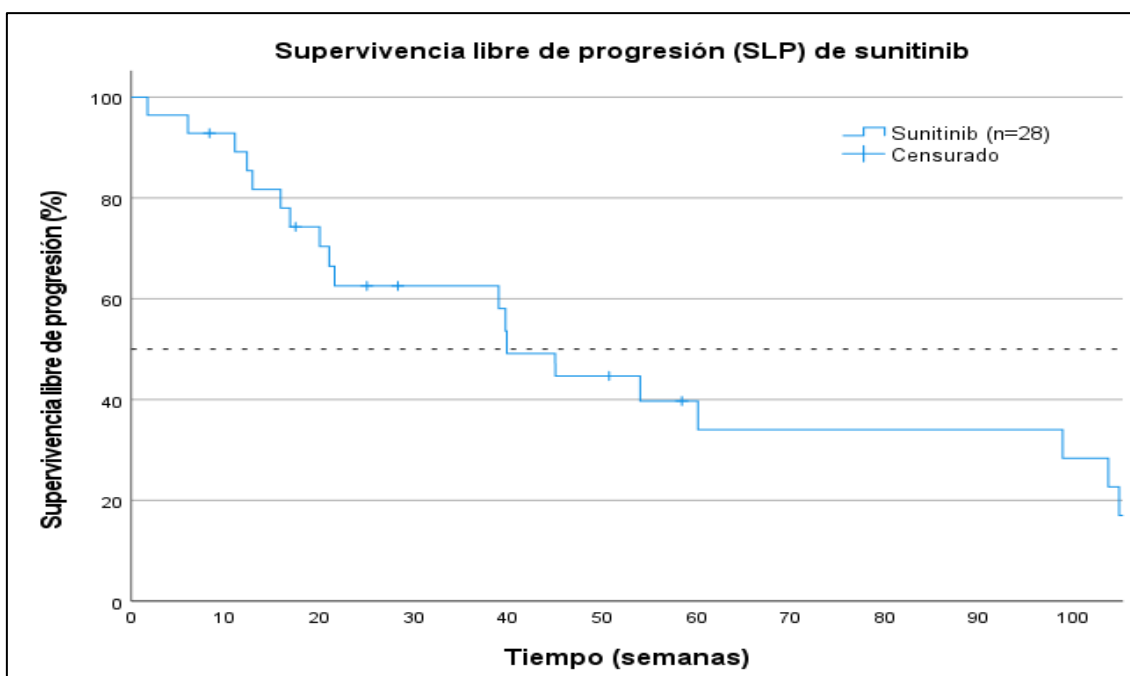


Imagen 7. Gráfica de Kaplan-Meier representativa de la supervivencia libre de progresión del tratamiento con sunitinib en HUMV.

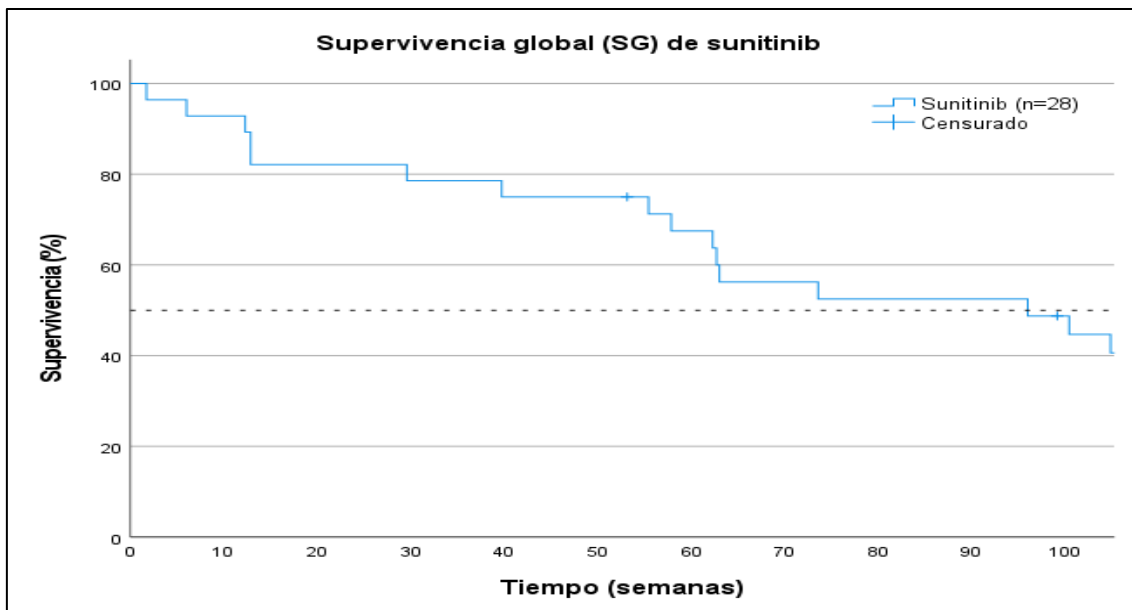


Imagen 8. Gráfica de Kaplan-Meier representativa de la SG de sunitinib en HUMV.

- Supervivencia con regorafenib:

En el momento del análisis se había discontinuado regorafenib por progresión en 6 pacientes (46,2%), por fallecimiento en 5 casos (38,5%), por toxicidad en 1 paciente (7,7%) y se ha podido proseguir con regorafenib en 1 paciente (7,7%).

Por otro lado, en el momento del análisis se analiza el estado actual de los pacientes que se desglosa en 2 pacientes vivos con enfermedad activa (15,4%) y 11 pacientes que fallecieron con la enfermedad (84,6%).

La mediana de TTD fue de 19,4 semanas (IC95 8-30,8) para los pacientes tratados con regorafenib [Imagen 9].

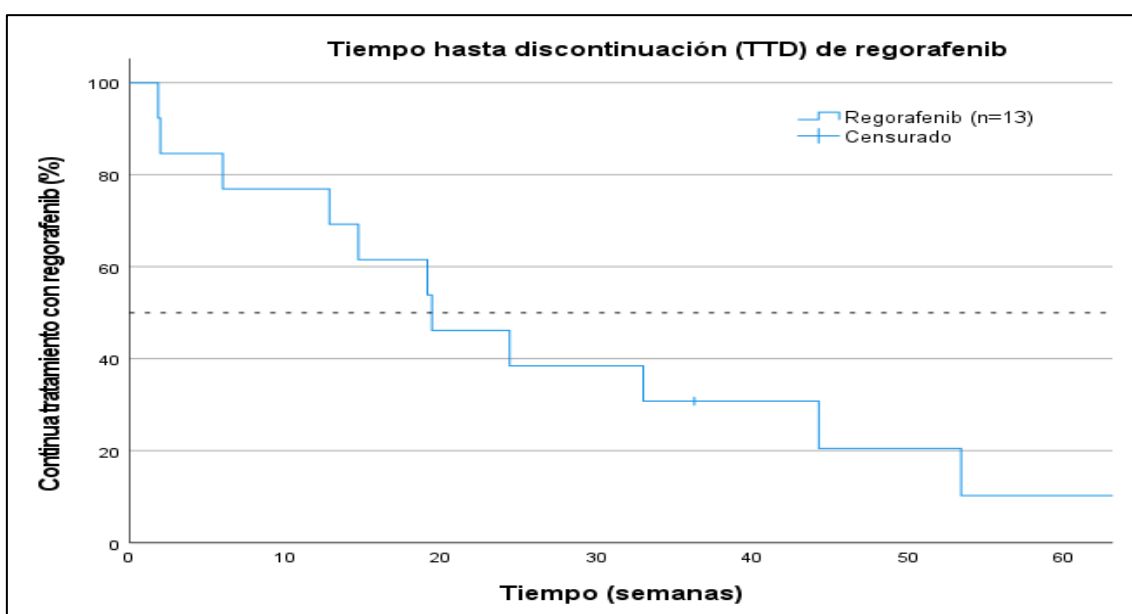


Imagen 9. Gráfica de Kaplan-Meier representativa del TTD de regorafenib en HUMV.

La mediana de SLP con regorafenib es de 24,4 semanas (IC95 15,7-33,2) [Imagen 10] y la mediana de SG con regorafenib es de 46,9 semanas (IC95 15,7-78) [Imagen 11].

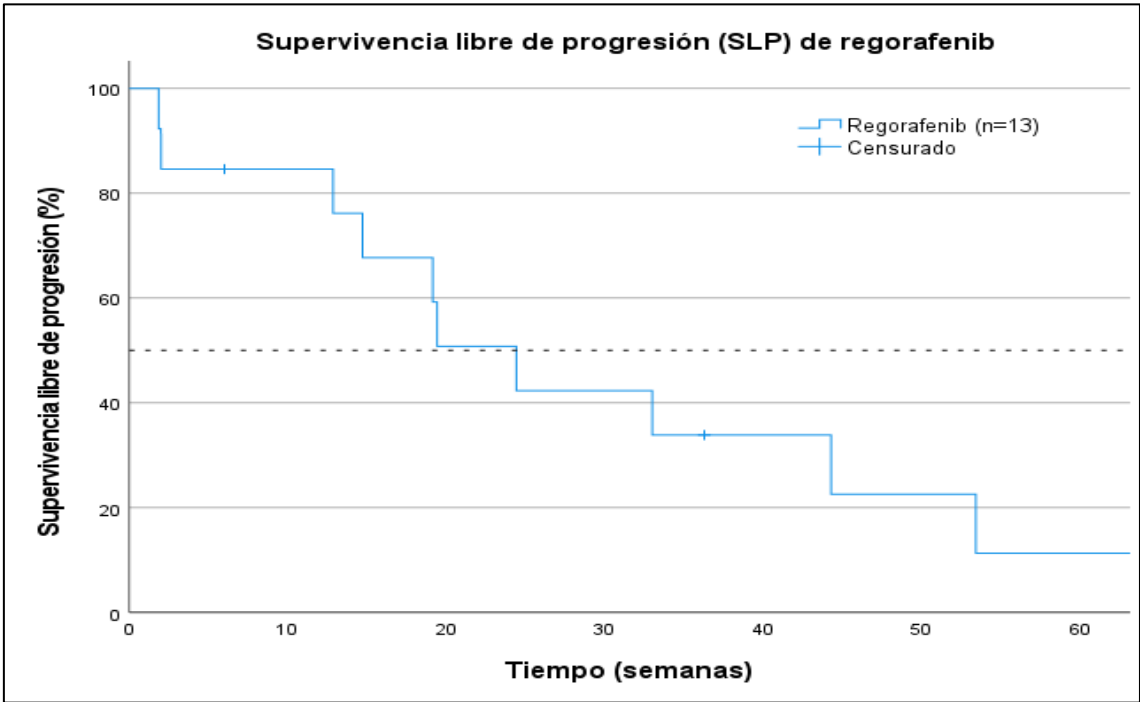


Imagen 10. Gráfica de Kaplan-Meier representativa de la supervivencia libre de progresión del tratamiento con regorafenib en HUMV.

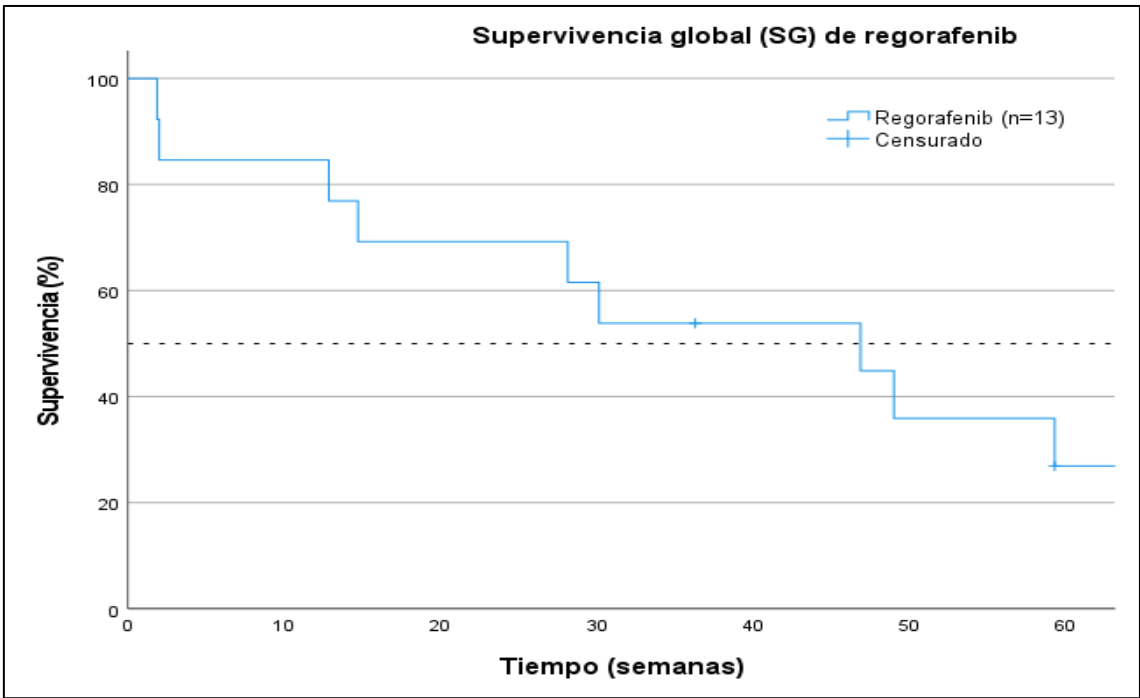


Imagen 11. Gráfica de Kaplan-Meier representativa de la supervivencia global del tratamiento con regorafenib en HUMV.

- Toxicidades sunitinib:

En lo referente a la toxicidad durante el tratamiento con sunitinib se notificaron efectos o acontecimientos adversos de cualquier grado en un total de 25 pacientes (89,3%) y distinguiendo en función de su gravedad se presentaron reacciones de grado 1 o leves (G1) en 23 casos (82,1%), de grado 2 o moderadas (G2) en 18 pacientes (64,3%) y grado 3 o graves (G3) en 10 pacientes (35,7%).

Las reacciones adversas más frecuentes sin considerar el grado fueron la astenia que apareció en 19 pacientes (67,9%), las toxicidades cutáneas y de mucosas que se presentaron en 13 (46,4%) y 12 (42,9%) pacientes respectivamente y la diarrea que afectó a 12 pacientes (42,9%). Por otro lado, entre las toxicidades G3 destacan la HTA que afectó a 4 pacientes (14,3%) y la astenia (2; 7,1%), las infecciones (2; 7,1%) y la disnea (2; 7,1%). Por otro lado, destacan la existencia de accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA) que aparecieron en 2 pacientes (7,1%) con gravedades G1 y G3.

La toxicidad hematológica se presentó en 19 pacientes (67,9%) repartándose en 12 casos de anemia (42,9%), 10 de leucopenia (35,7%) y 10 de trombopenia (35,7%).

El resto de toxicidades asociadas con sunitinib se reflejan en la tabla 8.

TOXICIDAD	Sunitinib HUMV n=28			
	Cualquier grado	G1	G2	G3
Cualquier evento	25 (89,3%)	23 (82,1%)	18 (64,3%)	10 (35,7%)
Astenia	19 (67,9%)	5 (17,9%)	12 (42,9%)	2 (7,1%)
Cutánea	13 (46,4%)	10 (35,7%)	3 (10,7%)	0 (0%)
Diarrea	12 (42,9%)	8 (28,6%)	3 (10,7%)	1 (3,6%)
Mucosa	12 (42,9%)	10 (35,7%)	2 (7,1%)	0 (0%)
Infecciones	10 (35,7%)	0 (0%)	8 (28,6%)	2 (7,1%)
Alteraciones tiroideas	9 (32,1%)	9 (32,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Musculoesquelética	8 (28,6%)	7 (25%)	1 (3,6%)	0 (0%)
Neurológica	7 (25%)	6 (21,4%)	1 (3,6%)	0 (0%)
HTA	6 (21,4%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	4 (14,3%)
Disgeusia	6 (21,4%)	6 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Estreñimiento	6 (21,4%)	6 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Edema	5 (17,9%)	4 (14,3%)	1 (3,6%)	0 (0%)
Emesis	5 (17,9%)	5 (17,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Disnea	4 (14,3%)	1 (3,6%)	1 (3,6%)	2 (7,1%)
ACVA	2 (7,1%)	1 (3,6%)	0 (0%)	1 (3,6%)

Sunitinib HUMV (n=28)				
	Cualquiera	Anemia	Leucopenia	Trombopenia
Hematológica	19 (67,9%)	12 (42,9%)	10 (35,7%)	10 (35,7%)

Tabla 8. Desglose detallado de la toxicidad durante el tratamiento con sunitinib en HUMV.

- Toxicidades regorafenib:

Los efectos adversos de cualquier grado relacionados con regorafenib se notificaron en un total de 11 pacientes (84,6%) y distinguiendo en función de su severidad se presentaron reacciones de grado 1 o leves (G1) en 9 casos (69,2%), de grado 2 o moderadas (G2) en 9 pacientes (69,2%) y grado 3 o graves (G3) en 3 pacientes (23,1%).

Las toxicidades más frecuentes sin importar el grado fueron la astenia que apareció en 11 pacientes (84,6%) y las alteraciones cutáneas que aparecieron en 5 casos (38,5%). El estreñimiento, la emesis, la disfonía, las infecciones y las toxicidades neurológicas, mucosas y musculoesquelética aparecieron en 4 pacientes cada una (30,8%). Entre las reacciones adversas graves (G3) destacan los ACVA que aparecieron en 2 pacientes (15,4%) y la astenia, la emesis y la disnea que afectaron a 1 paciente cada una (7,7%).

La toxicidad hematológica se presentó en 5 pacientes (38,5%) repartiéndose en 3 casos de anemia (23,1%), 1 caso de leucopenia (7,7%) y 3 casos de trombopenia (23,1%).

El resto de reacciones adversas se resumen en la tabla 9.

TOXICIDAD	Regorafenib HUMV n=13			
	Cualquier grado	G1	G2	G3
Cualquier evento	11 (84,6%)	9 (69,2%)	9 (69,2%)	3 (23,1%)
Astenia	11 (84,6%)	2 (15,4%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)
Cutánea	5 (38,5%)	4 (30,8%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Emesis	4 (30,8%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)
Infecciones	4 (30,8%)	0 (0%)	4 (30,8%)	0 (0%)
Estreñimiento	4 (30,8%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Mucosa	4 (30,8%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Neurológica	4 (30,8%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Alteraciones vocales	4 (30,8%)	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Musculoesquelética	4 (30,8%)	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Diarrea	3 (23,1%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	0 (0%)
ACVA	2 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15,4%)
Disnea	2 (15,4%)	1 (7,7%)	0 (0%)	1 (7,7%)
Edema	2 (15,4%)	2 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Disgeusia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HTA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Regorafenib HUMV (n=13)				
	Cualquiera	Anemia	Leucopenia	Trombopenia
Hematológica	5 (38,5%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)

Tabla 9. Desglose detallado de la toxicidad durante el tratamiento con regorafenib en HUMV.

- Influencia del análisis mutacional en el tratamiento con sunitinib:

El análisis mutacional se realiza en 12 pacientes tratados con sunitinib (42,9%). A continuación, se describen los resultados de TTD, SLP y SG de esta población según el tipo de mutación detectada:

- Mutación en exón 11 de KIT: se detectó esta mutación en 5 ocasiones (17,9% de casos totales y 41,7% de los analizados) con una mediana de TTD y de SLP de 20 semanas (IC95 13,3-26,7) y una mediana de SG de 96 semanas (IC95 47,8-144,2).
- Mutación en exón 9 de KIT: en 3 ocasiones (10,7% de casos totales y 25% de los analizados) se encontró esta mutación y los resultados de sunitinib en esta población fueron una mediana de TTD y de SLP de 106 semanas (IC95 0-213,2) y una mediana de SG de 136,1 semanas (IC95 110,3-162).
- Tumores *wild type*: en 2 ocasiones (7,1% del total de casos y 16,7% de los casos analizados) no se encontraron mutaciones y este grupo de pacientes presentó una mediana de TTD y de SLP de 11 semanas y una mediana de SG de 12,9 semanas.
- Mutación en exón 17 de KIT: en 1 ocasión se detectó esta mutación (3,6% del total de casos y 8,3% de los casos analizados) y presentó un TTD, una SLP y una SG de 12,3 semanas.
- Mutación en exón 12 de PDGFR α : en 1 ocasión (3,6% del total de casos y 8,3% de los casos analizados) se encontró esta mutación con un TTD y una SLP de 39,9 semanas y el paciente sigue vivo en el momento del análisis (99,1 semanas).

- Influencia del análisis mutacional en el tratamiento con regorafenib:

Se realizó el análisis mutacional en 9 pacientes tratados con regorafenib (69,2%). El TTD, la SLP y la SG según el tipo de mutación de los pacientes son los siguientes:

- Mutación en exón 11 de KIT: se detectó esta mutación en 5 tumores (38,5% de casos totales y 55,6% de los analizados) con medianas de TTD y SLP de 19,1 semanas (IC95 5,6-32,6) y mediana de SG de 76,1 semanas (IC95 23,6-128,6).
- Mutación en exón 9 de KIT: la mediana de TTD y de SLP fue de 19,4 semanas y la mediana de SG de 30,1 semanas en los 2 pacientes (15,4% de casos totales y 22,2% de los analizados) de los tratados con regorafenib en los que se describió esta mutación.
- Tumores *wild type*: los estudios no revelaron ninguna mutación destacable en 1 ocasión (7,7% del total de casos y 11,1% de los casos analizados) y presentó un TTD, una SLP y una SG de 1,9 semanas.
- Mutación en exón 12 de PDGFR α : se detectó esta mutación en 1 paciente (7,7% del total de casos y 11,1% de los casos analizados) con un TTD y una SLP de 44,3 semanas. El paciente permanece con vida en el momento del análisis (59,3 semanas).

- Influencia del NLR en el tratamiento con sunitinib:

Se categorizaron los pacientes tratados con sunitinib en dos grupos: NLR <2,5 y NLR >2,5. En el primer grupo (NLR <2,5) la mediana de SLP fue de 39,7 semanas (IC95 0-95) [Imagen 12] y de SG de 100,4 semanas (IC95 28,9-172) [Imagen 13]. En el segundo grupo (NLR >2,5) se obtuvo una mediana de SLP de 45 semanas (IC95 36,1-53,9) [Imagen 12] y de SG de 73,6 semanas (IC95 9,3-137,9) [Imagen 13].

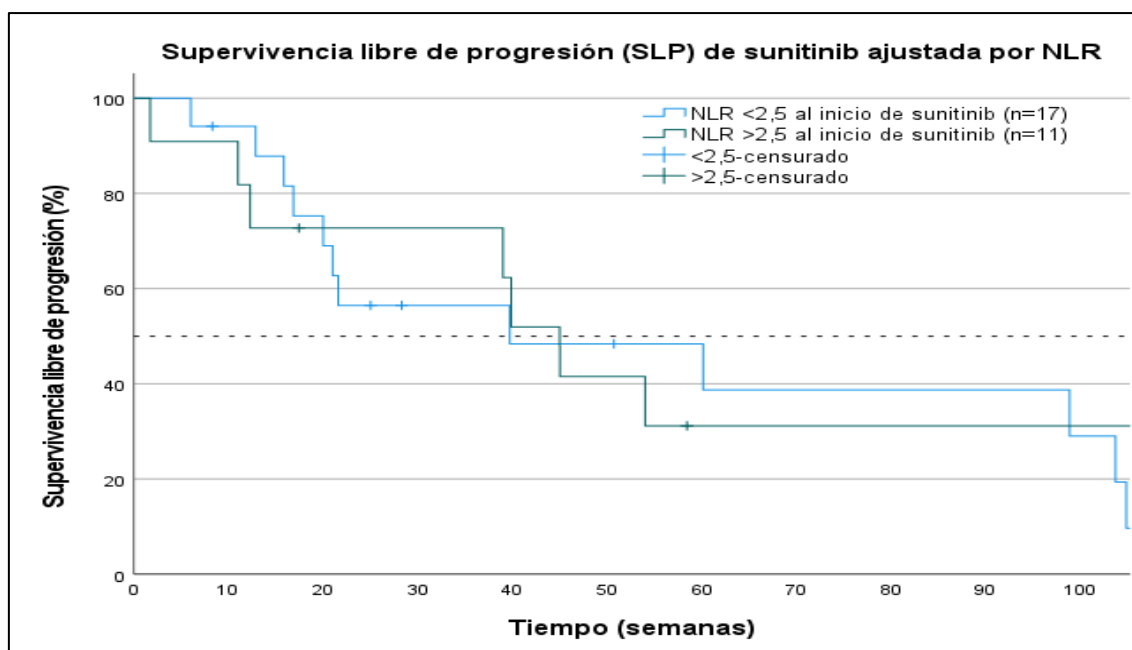


Imagen 12. SLP según NLR en los pacientes tratados con sunitinib en HUMV.

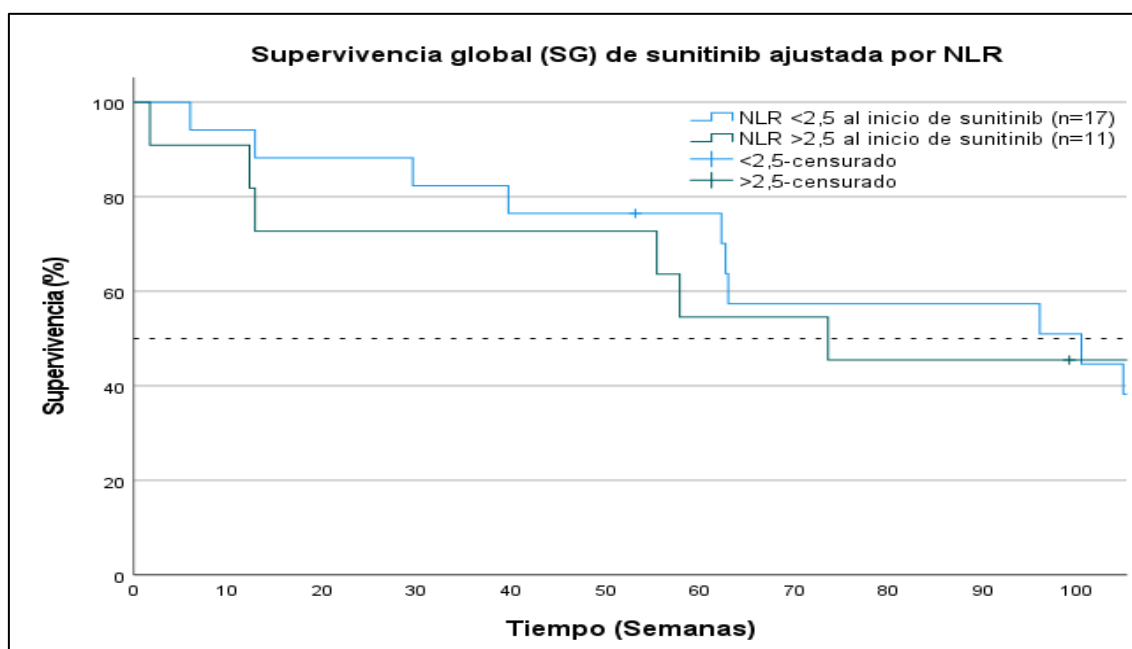


Imagen 13. SG según NLR en los pacientes tratados con sunitinib en HUMV.

- Influencia del NLR en el tratamiento con regorafenib:

Se evalúa también la eficacia de regorafenib atendiendo al NLR. En los pacientes con NLR <2,5 se encontró una mediana de SLP de 24,4 semanas (IC95 13,7-35,2) [Imagen 14] y de SG de 46,9 semanas (IC95 20,8-72,9) [Imagen 15]. En los pacientes con NLR >2,5 se detectó una mediana de SLP de 14,7 semanas (IC95 10,8-18,6) [Imagen 14] y de SG de 14,7 semanas (IC95 10,1-19,3) [Imagen 15].

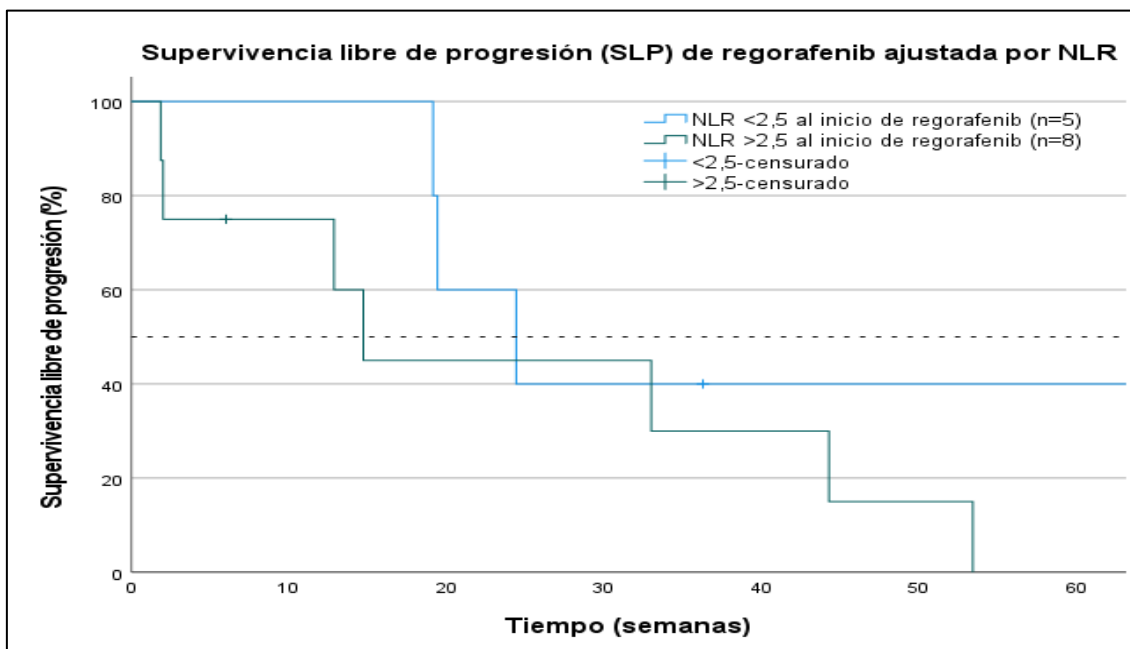


Imagen 14. SLP según NLR en los pacientes tratados con regorafenib en HUMV.

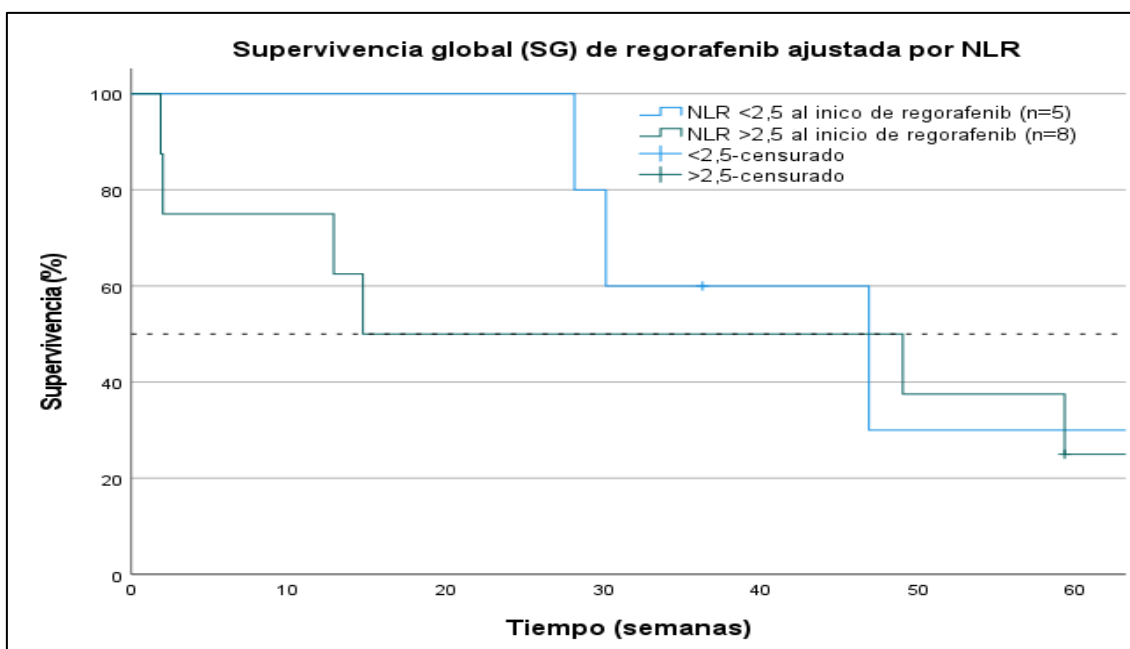


Imagen 15. SG según NLR en los pacientes tratados con regorafenib en HUMV.

DISCUSIÓN

Tras analizar las características y resultados de los 28 pacientes tratados con sunitinib en GIST avanzado en HUMV, se comparan, entre otros estudios, con los descritos en los 207 pacientes tratados con sunitinib en el ensayo pivotal que dio la aprobación para este fármaco en 2ª línea (Demetri GD et al., 2006)^[26]. De la misma forma, se realiza un análisis comparativo de los 13 pacientes tratados con regorafenib y diagnosticados de GIST avanzado en nuestro hospital con los 133 tratados con este en el estudio GRID (Demetri GD et al., 2013) que dio aprobación del mismo en 3ª línea^[28].

SUNITINIB:

- **Características clínicas y anatomopatológicas:**

Tras analizar las características clínicas y anatomo-patológicas de los 28 pacientes tratados con sunitinib en GIST avanzado se comparan con las descritas en el ensayo pivotal (Demetri GD et al., 2006)^[26].

Respecto a las variables epidemiológicas, en nuestra serie hay paridad entre hombres y mujeres, en cambio en la serie de Demetri GD hay un predominio de varones (63,8%); y la media de edad al diagnóstico en nuestra serie es de 64,4 años, superior a la descrita por Demetri GD et al. en el ensayo clínico mencionado (58 años)^[26].

El IMC y los FRCV no se reflejan en el estudio de Demetri, pero cuando lo comparamos con otras series son superponibles a las de otros pacientes con características de sexo y edad similar^{[34] [35]}. De la misma forma la sintomatología al debut de los pacientes también es similar a la descrita en otras series^[4]. El ECOG de nuestros pacientes es ligeramente más favorable que la que reflejan los pacientes de la serie de Demetri GD et al.^[26].

CARACTERÍSTICAS PACIENTES Y TUMORES	Sunitinib HUMV (n=28)	Demetri GD et al. (n=207)
Edad media (rango)	64,4 (35 – 85)	58 (23-84)
Sexo		
- Varón	14 (50%)	132 (63,8%)
- Mujer	14 (50%)	75 (36,2%)
Escala ECOG		
- 0	17 (60,7%)	92 (44,4%)
- 1	9 (32,1%)	113 (54,6%)
- 2	2 (7,1%)	2 (1%)

Tabla 10. Resumen comparativo de variables entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con sunitinib en el HUMV y la serie del ensayo clínico pivotal de sunitinib (Demetri GD et al.)^[26].

En los pacientes que recaen se analizan las características del debut de su enfermedad localizada y como era de esperar, son tumores de alto riesgo de recaída: en su mayoría con origen intestinal u otras localizaciones extra-gástricas, con una mediana de tamaño tumoral de 8,8 cm de tamaño y una mediana de 14 mitosis/50CGA.

El diagnóstico por inmunohistoquímica de los tumores de la serie refleja perfectamente la expresión de CD117 y DOG1 característica de GIST y la expresión de otros marcadores inmunohistoquímicos relacionados con GIST también sigue una proporción similar a la descrita en otras fuentes^[6].

El análisis mutacional no estaba disponible en todos los pacientes, fundamentalmente por imposibilidad técnica en los diagnósticos antiguos en los que no estaba estandarizada su realización. Los resultados obtenidos en nuestra serie son superponibles a otras series en la proporción de GIST *wild type* y de tumores con mutaciones en KIT tanto primarias como secundarias^[8]. Por otro lado, se observa una leve distorsión en cuanto a la existencia de mutaciones en PDGFR α donde hay sobrerrepresentación de las mutaciones en el exón 12 y una infrarrepresentación de las del exón 18^[8]. En cualquiera de los casos, cabe resaltar la limitación del valor interpretativo de dichos datos por el tamaño muestral y por la, ya mencionada, ausencia de estudios moleculares en varios casos.

La administración de imatinib tanto adyuvante como neoadyuvante en ELLA y en primera línea de enfermedad avanzada han seguido las directrices de las guías clínicas vigentes en cada momento, lo cual explica que haya pacientes que según el momento del diagnóstico hayan recibido uno, dos o tres años de imatinib adyuvante^{[8] [13]}.

- Eficacia:

Para valorar la eficacia de tratamiento con sunitinib comparamos la SLP de nuestra serie con 39,9 semanas de mediana (IC95 31-48,7) frente a la mediana de 24,1 semanas (IC95 2,6-72,2) descrita en el estudio de Demetri GD et al.^[26]. De igual manera comparamos la mediana de SG en nuestro centro de 96 semanas (IC95 35,1-156,9), con el ensayo clínico de Demetri GD et al. en el que se finalizaba el seguimiento de los pacientes a las 56 semanas del inicio de tratamiento con sunitinib, momento en el cual aún no se había alcanzado la mediana de SG^[26]. De modo que, analizamos el porcentaje de pacientes que permanece vivo a las 52 semanas (1 año) del inicio de tratamiento con sunitinib que representaba el 75% de pacientes en nuestro centro y se situaba en torno al 55% de pacientes en la serie de Demetri GD et al.^[26].

La selección de casos a priori más favorables en términos de ECOG y la incorporación de mejoras diagnósticas y/o terapéuticas en el manejo del GIST en nuestro centro en los años posteriores a la publicación de los resultados del ensayo clínico de Demetri GD et al. podrían explicar de forma plausible la superioridad en eficacia que reflejan los datos obtenidos del tratamiento de GIST avanzado con sunitinib en el HUMV en términos de SLP y SG frente a los resultantes de dicho ensayo clínico pivotal.

SUPERVIVENCIAS	Sunitinib HUMV (n=28)	Demetri GD et al. (n=207)
Mediana de SLP en semanas (IC95)	39,9 (31-48,7)	24,1 (11,1-28,3)
Mediana de SG semanas (IC95)	96 (35,1-156,9)	>56
SG al año de inicio de sunitinib	75%	55%

Tabla 11. Comparación de supervivencias entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con sunitinib en el HUMV y la serie del ensayo clínico pivotal de sunitinib (Demetri GD et al.)^[26].

- **Toxicidad:**

En referencia a la toxicidad durante el tratamiento con sunitinib los datos obtenidos en nuestro centro son superponibles a los que refleja el estudio pivotal de sunitinib, aunque el número de pacientes que tuvieron que discontinuar el tratamiento por toxicidad fue ligeramente superior en nuestra serie (17,9% frente a 9%)^[26].

En la tabla 12 se detallan los diferentes efectos adversos por orden de frecuencia. En nuestro centro, tanto las toxicidades grado 1-2 (89%) como las de grado 3-4 (35,7%) son superiores porcentualmente a las descritas en la serie de Demetri GD et al. (83% y 20% respectivamente)^[26]. Esta discordancia pudiera deberse a una mayor proporción de astenia, diarrea y alteraciones tiroideas G1-2 y de HTA G3, con relación a una mayor duración del tratamiento con sunitinib.

Por otro lado, la toxicidad hematológica de nuestros pacientes fue considerablemente inferior a la que presentaron los pacientes del ensayo clínico: un 20% menos de anemia y leucopenia y un 5% menos de trombocitopenia^[26].

Por último, no se describieron toxicidades G4 en ninguna de las series salvo un paciente con hipotiroidismo G4 en la serie de Demetri GD et al.^[26].

TOXICIDAD	Sunitinib HUMV (n=28)			Demetri GD et al. (n= 202)		
	G1/2	G3	G4	G1/2	G3	G4
Cualquier evento	25 (89,3%)	10 (35,7%)	0 (0%)	168 (83%)	40 (20%)	0 (0%)
Astenia	17 (60,7%)	2 (7,1%)	0 (0%)	76 (38%)	16 (8%)	0 (0%)
Cutánea	13 (46,4%)	0 (0%)	0 (0%)	107 (53%)	11 (5%)	0 (0%)
Mucosa	12 (42,9%)	0 (0%)	0 (0%)	92 (46%)	1 (1%)	0 (0%)
Diarrea	11 (39,3%)	1 (3,6%)	0 (0%)	52 (26%)	7 (3%)	0 (0%)
Alteraciones tiroideas	9 (32,1%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3%)	0 (0%)	1 (1%)
Disgeusia	6 (21,4%)	0 (0%)	0 (0%)	36 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Emesis	5 (17,9%)	0 (0%)	0 (0%)	30 (15%)	1 (1%)	0 (0%)
HTA	2 (7,1%)	4 (14,3%)	0 (0%)	15 (8%)	6 (3%)	0 (0%)

	Sunitinib HUMV (n=28)			Demetri GD et al. (n=202)		
	Anemia	Leucopenia	Trombopenia	Anemia	Leucopenia	Trombopenia
Hematológica	12 (42,9%)	10 (35,7%)	10 (35,7%)	124 (62%)	111 (56%)	80 (40%)

Tabla 12. Comparación de toxicidades entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con sunitinib en el HUMV y la serie del ensayo clínico pivotal de sunitinib (Demetri GD et al.)^[26].

En otro espectro del estudio de la toxicidad durante el tratamiento con sunitinib del GIST avanzado observamos en el HUMV un número de ACVA relativamente elevado. Este secundarismo no estaba descrito en la serie de Demetri GD et al., por lo que se compara con la revisión sistemática realizada por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC)^[36]. Se objetiva en HUMV una mayor frecuencia de todos los tipos de toxicidades a excepción de las alteraciones cutáneas y la HTA. No obstante, en el estudio de la EORTC remarcan que los datos referentes a sunitinib pueden estar influidos por la limitación de publicaciones referentes a efectos adversos durante el tratamiento con sunitinib (18 artículos y sólo 2 ensayos clínicos randomizados)^[36]. Además, no se describen tampoco episodios de ACVA relacionados con sunitinib^[36].

Las razones por las que se desencadenan ACVA en nuestra serie no están claras, si bien la edad mediana superior a los 65 años podría ser un factor contribuyente, puesto que ha sido descrita una mayor incidencia de toxicidad cardiovascular en pacientes con carcinoma renal avanzado mayores de 65 años en tratamiento con ITK (bien sunitinib o bien sorafenib)^[37].

TOXICIDAD	Sunitinib HUMV n=28	EORTC n=477
	Cualquier grado	Cualquier grado
Astenia	19 (67,9%)	189 (40%)
Cutánea	13 (46,4%)	311 (65,2%)
Mucosa	12 (42,9%)	198 (41,5%)
Diarrea	12 (42,9%)	170 (36%)
Infecciones	10 (35,7%)	0 (0%)
Alteraciones tiroideas	9 (32,1%)	41 (9%)
Musculoesquelética	8 (28,6%)	1 (<1%)
Neurológica	7 (25%)	0 (0%)
HTA	6 (21,4%)	90 (36%)
Disgeusia	6 (21,4%)	36 (8%)
Estreñimiento	6 (21,4%)	4 (<1%)
Emesis	5 (17,9%)	72 (15%)
Edema	5 (17,9%)	1 (<1%)
Disnea	4 (14,3%)	0 (0%)
ACVA	2 (7,1%)	0 (0%)

	Sunitinib HUMV (n=30)			EORTC (n= 477)		
	Anemia	Leucopenia	Trombopenia	Anemia	Leucopenia	Trombopenia
Hematológica	12 (42,9%)	10 (35,7%)	10 (35,7%)	144 (30%)	181 (38%)	112 (23%)

Tabla 13. Resumen comparativo de toxicidades entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con sunitinib en el HUMV y la revisión sistemática de la EORTC^[36].

REGORAFENIB:

- **Características clínicas y anatomopatológicas:**

Tras analizar las características clínicas y anatomopatológicas de los 13 pacientes y sus tumores tratados con regorafenib en GIST avanzado se comparan con las descritas en el ensayo GRID (Demetri et al., 2013)^[28].

Además de las diferencias en tamaño muestral, en el ensayo GRID existe una mayor proporción de varones (64%) y una edad más joven (edad media 60 años) con respecto a los datos obtenidos en nuestra serie (varones 53,8% y edad media de 63,9 años)^[28].

De nuevo el IMC y los FRCV no se reflejan en el estudio de Demetri, pero cuando lo comparamos con otras series son superponibles a las de otros pacientes con características de sexo y edad similar^[34] ^[35]. De la misma forma la sintomatología al debut de los pacientes también es similar a la descrita en otras series^[4].

El ECOG de la serie HUMV es más favorable que la que reflejan los pacientes de la serie de Demetri GD et al., esta última con mayor porcentaje de pacientes con ECOG 1^[28]. En el estudio GRID no se comunican características de tamaño e IM del tumor primario por lo que no se pueden equiparar^[28].

CARACTERÍSTICAS PACIENTES	Regorafenib HUMV (n=13)	GRID (n=133)
Edad mediana (rango)	63,9 (35 – 85)	60 (51-67)
Sexo		
- Varón	7 (53,8%)	85 (64%)
- Mujer	6 (46,2%)	48 (36%)
Escala ECOG		
- 0	8 (61,5%)	73 (55%)
- 1	3 (23,1%)	60 (45%)
- 2	2 (15,4%)	0 (0%)

Tabla 14. Resumen comparativo de variables entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con regorafenib en el HUMV y la serie del ensayo clínico GRID (Demetri GD et al.)^[28].

En los pacientes que recaen se analizan las características del debut siendo la localización intestinal la más frecuente, la mediana de tamaño tumoral de 13,6 cm y la mediana de IM50CGA de 14. Como es lógico, prácticamente todos los tumores que debutan como enfermedad localizada tenían alto riesgo de recaída.

De nuevo el diagnóstico inmunohistoquímico se confirma con una expresión de CD117 y DOG1 y los otros marcadores realizados muestran porcentajes similares a los descritos en otras series^[6].

En referencia al análisis mutacional, los hallazgos con relación al tipo de mutaciones primarias y secundarias en KIT y el porcentaje de tumores *wild type* de nuestra serie es superponible a otras^[8]. Por otro lado, se ha observado una mutación en el exón 12 y ninguna en el exón 18 de PDGFR α a diferencia de las proporciones de otras series^[8].

En cuanto al tratamiento de los pacientes de nuestra serie previo al inicio de regorafenib tanto en fases de ELLA como en fases de EA que se detalló en el apartado anterior podemos observar su adecuación a las directrices marcadas por las guías clínicas tanto nacionales como europeas^[8] ^[13].

- **Eficacia:**

Para la valoración de los resultados de eficacia con regorafenib se compara la serie del HUMV con la descrita en el ensayo clínico GRID que marcó la indicación de regorafenib en 3ª línea^[28].

La duración media de tratamiento con regorafenib fue de 19,4 semanas (IC95 8-30,8) en el HUMV y ligeramente superior en el GRID alcanzando las 22,9 (IC95 9,3-28,6)^[28].

Para valorar la eficacia de tratamiento con regorafenib comparamos la SLP de nuestra serie que representa una mediana de 24,4 semanas (IC95 15,7-33,2) frente a las 19,2 semanas (IC95 5,6-36,8) de mediana de SLP que se obtuvo por parte de Demetri GD et al. en el ensayo GRID^[28]. De igual manera comparamos la SG que se situaba en nuestro centro en una mediana de 46,9 semanas (IC95 15,7-78) con el ensayo clínico GRID en el que se finalizaba el seguimiento de los pacientes a las 32 semanas del inicio de tratamiento con regorafenib, momento en el cual aún no se había alcanzado la mediana de SG^[28]. Se analiza el porcentaje de pacientes que permanece vivo a las 52 semanas (1 año) del inicio de tratamiento con regorafenib que representaba el 38,5% de pacientes en nuestro centro y se situaba en torno al 77% de pacientes en la serie de GRID^[28]. Además del tamaño muestral, las diferencias objetivadas en SG, posiblemente se expliquen porque el 69,3% de nuestra serie habían recibido más de 2 líneas antes del regorafenib, frente sólo el 44% de los pacientes del estudio GRID^[28].

SUPERVIVENCIAS	Regorafenib HUMV (n=13)	GRID (n=133)
Mediana de TTD en semanas (IC95)	19,4 (8-30,8)	22,9 (9,3-28,6)
Mediana de SLP en semanas (IC95)	24,4 (15,7-33,2)	19,2 (5,6-36,8)
SLP a 3 meses de inicio de regorafenib	84,6%	60%
SLP a 6 meses de inicio de regorafenib	53,8%	38%
Mediana de SG semanas (IC95)	46,9 (35,1-156,9)	>52
SG al año de inicio de regorafenib	38,5%	77%

Tabla 15. Resumen comparativo de supervivencias entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con regorafenib en el HUMV y la serie del ensayo clínico GRID (Demetri GD et al.)^[28].

- **Toxicidad:**

En referencia a la toxicidad durante el tratamiento con regorafenib los datos obtenidos en nuestro centro son superponibles a los que refleja el estudio GRID. La discontinuación del tratamiento por toxicidad fue muy similar entre ambas series (7,7% en HUMV frente a 6% en GRID)^[28].

Se describen toxicidades de cualquier grado en el 84,6% de pacientes en nuestro centro frente al 98% descrito en el estudio GRID^[28]. En la tabla 16 se enumeran las diferentes toxicidades por orden de frecuencia, siendo las más habituales las mucocutáneas, la astenia y la diarrea.

Existe un claro desbalance en la frecuencia de las toxicidades cutáneas entre las series (38,5% en HUMV y 97% en GRID), posiblemente por la agrupación de las toxicidades relacionadas en el estudio GRID (síndrome mano-pie, exantema, alopecia y/o alteraciones en la coloración)^[28]. Otra diferencia es la HTA que aparece en la serie de GRID hasta en un 49% de los casos y no recogida en nuestra serie en ningún caso^[28]. En referencia a otros tipos de efectos adversos existen ciertas diferencias atribuibles al tamaño muestral, el tiempo de seguimiento o la ausencia de comunicación (toxicidad hematológica no detallada en el ensayo GRID)^[28]. En la serie de HUMV no se describen toxicidades G4 ni toxicidades con resultado mortal (G5), en cambio en la serie del GRID se presentan 2 efectos adverso G4 y otros 2 de grado 5 (fallo hepático y parada cardiorrespiratoria)^[28].

Durante el tratamiento con regorafenib aparecen 2 nuevos ACVA en nuestra serie. La toxicidad cardiovascular, incluidos los ACVA, se ha comunicado en varias series y concretamente en un metaanálisis describen una alta incidencia de eventos cardiovasculares: HTA 36,8% (9,9% G3-4), hemorragia 8,6% (1,2% G3-4), trombosis 1,4% (1,2% G3-4) y fallo cardíaco 2,9% (2,9% G3-4)^[38].

TOXICIDAD	Regorafenib HUMV (n=13)			GRID (n= 132)		
	Cualquier grado	G3	G4	Cualquier grado	G3	G4
Cualquier evento	11 (84,6%)	3 (23,1%)	0 (0%)	130 (98%)	77 (58%)	2 (2%)
Astenia	11 (84,6%)	1 (7,7%)	0 (0%)	51 (39%)	3 (2%)	0 (0%)
Cutánea	5 (38,5%)	0 (0%)	0 (0%)	129 (97%)	31 (23%)	0 (0%)
Emesis	4 (30,8%)	1 (7,7%)	0 (0%)	21 (16%)	1 (1%)	0 (0%)
Mucosa	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)	50 (38%)	2 (2%)	0 (0%)
Alteraciones vocales	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)	43 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Estreñimiento	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (15%)	1 (1%)	0 (0%)
Musculoesquelética	4 (30,8%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (14%)	1 (1%)	0 (0%)
Diarrea	3 (23,1%)	0 (0%)	0 (0%)	53 (40%)	7 (5%)	0 (0%)
ACVA	2 (15,4%)	2 (15,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
HTA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	64 (49%)	30 (23%)	1 (1%)

Tabla 16. Resumen comparativo de toxicidades entre la serie de pacientes con GIST avanzado tratados con regorafenib en el HUMV y la serie del ensayo clínico GRID (Demetri GD et al.)^[28].

OBJETIVOS EXPLORATORIOS:

A. Análisis mutacional

SUNITINIB

En base a los datos obtenidos en nuestra serie en referencia al tratamiento con sunitinib observamos que las mutaciones con mejor pronóstico son las del exón 9 y el exón 11 de KIT con mediana de SLP de 106 semanas y 20 semanas respectivamente y mediana de SG de 106 semanas y 96 semanas respectivamente. Comparando estos datos con los obtenidos en el ensayo clínico pivotal de sunitinib (Demetri GD et al., 2006) podemos observar en ambas series una mejor respuesta antitumoral a sunitinib en el grupo de tumores con mutación en el exón 9 que aquellos con mutación en el exón 11^[26].

La otra mutación detectada en KIT en los casos de nuestra serie se localizaba en el exón 17 y fue detectada en una sola ocasión por lo que los resultados deben valorarse con cautela: la SLP y SG obtenidas fueron de sólo 12,3 semanas. Generalmente estas segundas mutaciones son resistentes a sunitinib e imatinib y sensibles a regorafenib, aunque no todas *[Imagen 16]*^[39].

Por otro lado, sólo un paciente tuvo mutación en el exón 12 de PDGFR α y presentó unos resultados bastante favorables con una SLP de 39,9 semanas y una SG superior a 99,1 semanas.

Por último, el grupo de tumores salvajes presentó unos resultados pronósticos no muy favorables que se traducen en una mediana de SLP de 11 semanas y una mediana de SG de 12,9 semanas hecho que parece ser lógico ya que la actividad antitumoral de sunitinib en este subgrupo es más limitada.

REGORAFENIB

En base a los datos obtenidos en nuestra serie en referencia al tratamiento con regorafenib observamos que las mutaciones con mejor pronóstico son las localizadas en el exón 9 y el exón 11 de KIT con medianas de SLP de 19,4 semanas y 19,1 semanas respectivamente y medianas de SG de 30,1 semanas y 76,1 semanas respectivamente. Comparando estos datos con los obtenidos en el ensayo clínico pivotal de regorafenib (GRID; Demetri GD et al., 2013) podemos observar en ambas series una respuesta antitumoral a regorafenib bastante similar entre ambos grupos de tumores^[28].

Por otro lado, el único paciente con mutación en el exón 12 de PDGFR α presentó unos resultados favorables con una SLP de 44,3 semanas y una SG superior a 59,3 semanas.

Por último, el grupo de tumores *wyld type* presentó unos resultados desfavorables que se traducen en una SLP y SG de 1,9 semanas.

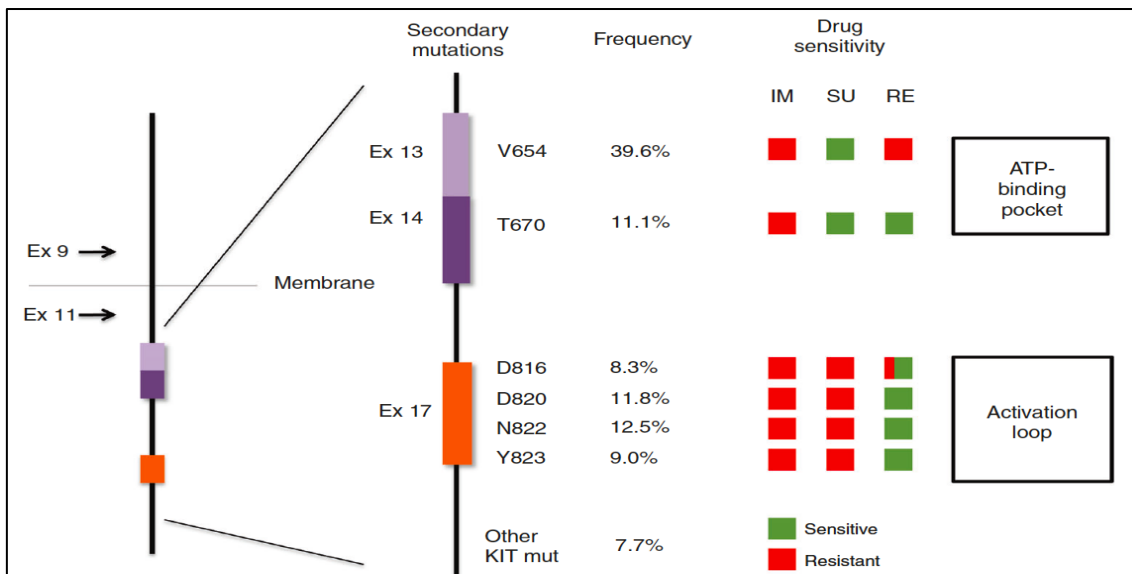


Imagen 16. Perfil de actividad de ITK frente a diversas mutaciones secundarias en KIT^[39].

B. Papel pronóstico del NLR en el tratamiento con sunitinib y regorafenib

Los pacientes diagnosticados de GIST avanzado tratados con sunitinib con NLR basal <2,5 tienen una mejor SG respecto a la cohorte con NLR >2,5 (medianas de SLP de 39,7 y 45 semanas respectivamente y de SG de 100,4 y 73,6 respectivamente).

Por otro lado, las conclusiones que se pueden sacar relacionadas con la NLR como factor pronóstico en los pacientes tratados con regorafenib en HUMV es aún más limitada por el tamaño muestral. En el grupo de NLR <2,5 se obtuvo una mediana de SLP de 24,4 semanas y una mediana de SG de 46,9 semanas y en el grupo de NLR >2,5 se reflejó una mediana de SLP y de SG de 14,7 semanas en ambos casos.

Estos resultados, aunque el tamaño muestral es pequeño y estadísticamente sólo se muestra una tendencia, son concordantes con lo descrito en la literatura: una NLR <2,5 es un factor pronóstico favorable y puede ser interesante explorar esta cuestión en series más amplias tratadas con sunitinib y regorafenib^[33].

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La revisión es retrospectiva, de un solo centro y con limitación del tamaño muestral (28 en la serie de sunitinib y 13 en la serie de regorafenib). Por otra parte, aunque el largo seguimiento podría considerarse una fortaleza, también implica que la población sea más heterogénea en ciertos aspectos diagnósticos y terapéuticos:

- **Diagnósticos:** ciertas técnicas como el análisis mutacional no estaban disponibles en el momento o no se han realizado por imposibilidad técnica (muestras antiguas).
- **Terapéuticos:** tanto sunitinib como regorafenib, se han utilizado en nuestra serie, a veces, más allá de 2ª o 3ª líneas teóricas, ya que las indicaciones/aprobaciones se han ido ajustando temporalmente a esta situación. Posiblemente, esto haya podido condicionar los resultados por su administración más tardía y por un mayor riesgo de segundas mutaciones.

CONCLUSIONES

1. La serie de GIST avanzado del HUMV a pesar de presentar un tamaño muestral limitado concuerda con los datos recogidos en las principales guías y ensayos clínicos en referencia a la epidemiología, las características anatomopatológicas, la inmunohistoquímica y las mutaciones.

2. Eficacia

2A) Sunitinib: La SLP (39,9 semanas con IC95 31-48,7) y la SG (96 semanas con IC95 35,1-156,9) de los pacientes tratados con sunitinib en HUMV es superior (o al menos similar) a la obtenida por los ensayos clínicos pivotales^[26].

2B) Regorafenib: La SLP (24,4 semanas con IC95 15,7-33,2) con regorafenib en tercera línea y posteriores en el HUMV es superior (o al menos similar) a la obtenida en el ensayo GRID (Demetri GD et al., 2013)^[28]. En cambio, la SG (46,9 semanas con IC95 35,1-156,9) de nuestra serie es inferior a la obtenida en el estudio pivotal, posiblemente porque los pacientes estaban más pretratados (>2 líneas previas en HUMV 69,3% frente a 44% en el estudio GRID)^[28].

3. Toxicidad

3A) Sunitinib: Las toxicidades más frecuentemente encontradas durante el tratamiento con sunitinib son la astenia, las alteraciones mucocutáneas, la diarrea y las alteraciones hematológicas en cifras muy similares a las ya comunicadas^[26]. Si bien es cierto que se comunican 2 ACVA que pudieran relacionarse con la edad de nuestra serie (mediana de edad >65 años)^[37].

3B) Regorafenib: Los efectos adversos más habitualmente relacionados regorafenib en nuestra serie fueron la astenia, la toxicidad muco-cutánea y la diarrea, en rangos similares a los comunicados en el estudio GRID^[28]. Se objetivan 2 ACVA en la serie, hallazgos también comunicados en la literatura^[38].

4. Objetivos exploratorios:

4A) Análisis mutacional

Sunitinib: es más activo en las mutaciones en el exón 9 de KIT respecto a las existentes en el exón 11 de KIT, como ya se ha publicado^[26]. Otras mutaciones en KIT como las localizadas en el exón 17 confieren resistencia a este ITK^[39]. Los tumores *wild type* tienen peor pronóstico.

Regorafenib: es activo tanto en mutaciones en el exón 9 como en el exón 11 de KIT^[28]. Los tumores *wild type* tienen peor pronóstico.

4B) NLR: Los pacientes con GIST avanzados con NLR <2,5 basal insinúan un mejor pronóstico especialmente en los tratados con regorafenib, aunque el tamaño muestral impide sacar conclusiones.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi tutora la doctora Ana de Juan Ferré por todo su esfuerzo y apoyo durante la realización de este trabajo aportándome consejos y ayudándome en todo momento con su realización y revisión, así como animando y dando energías de forma incansable para permitirme superar todas las adversidades que hayan podido aparecer por el camino. También me gustaría mencionar al doctor Carlos López López por su involucración como codirector en este trabajo y a la doctora Marta Mayorga Fernández por su predisposición a colaborar y por la aportación que ha realizado al proyecto.

De igual manera me gustaría agradecer a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y a todos sus profesores por su labor durante estos 6 años y a todos los diversos profesionales sanitarios con los que he coincidido en este tiempo aportándome conocimientos y consejos prácticos de gran utilidad que espero poder poner en práctica en el futuro.

Por último, pero no menos importante, quiero dar las gracias a mi familia y amigos por darme siempre su apoyo y acompañarme durante todo este proceso ya que representan un pilar fundamental en mi vida y sin ellos esto no habría sido posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubió-Casadevall J, Borràs JL, Carmona C et al. Temporal trends of incidence and survival of sarcoma of digestive tract including Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) in two areas of the north-east of Spain in the period 1981-2005: A population-based study. *Clin Transl Oncol*. 2014; 16(7): 660-7.
2. Serrano C, Álvarez R, Carrasco JA et al. SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023.
3. Janeway KA, Kim SY, Lodish M et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(1): 314-8.
4. Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. *World J Surg Oncol*. 2011; 9(1): 13.
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2): 70-83.
6. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: An update. *Histopathology*. 2006; 48(1): 83-96.
7. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008; 39(10): 1411-9.
8. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev*. 2017; 55: 107-119.
9. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(16): 4458-64.
10. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 935-46.
11. Jones RL, Serrano C, von Mehren M et al. Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *Eur J Cancer*. 2021; 145: 132-42.
12. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23): 4342-9.
13. Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(1): 20-33.
14. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: Analysis of risk factors and tumor recurrence. *J Am Coll Surg*. 2012; 215(1): 53-9.

15. Zhi X, Jiang B, Yu J et al. Prognostic role of microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 21541.
16. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 265-74.
17. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9669): 1097-104.
18. Casali PG, Le Cesne A, Poveda A et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015; 33(36): 4276-83.
19. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(12): 1265-72.
20. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009; 99(1): 42-7.
21. Rubió-Casadevall J, Martínez-Trufero J, García-Albeniz X et al. Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(9): 2948-57.
22. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ et al. Cytoreductive Surgery for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors: A 2-institutional Analysis. *Ann Surg*. 2018; 268(2): 296-302.
23. Blanke CD, Demetri GD, Von Mehren M 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(4): 620-5.
24. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*. 2004; 364(9440): 1127-34.
25. Van Glabbeke M. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(7): 1247-53.
26. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 368(9544): 1329-38.

27. George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009; 45(11): 1959-68.
28. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863): 295-302.
29. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 923-34.
30. Eriksson M, Reichardt P, Joensuu H et al. Benefit of pazopanib in advanced gastrointestinal stromal tumours: results from a phase II trial (SSG XXI, PAGIST). *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100217.
31. George S, von Mehren M, Fletcher JA et al. Phase II Study of Ponatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Efficacy, Safety, and Impact of Liquid Biopsy and Other Biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2022; 28(7): 1268-76.
32. Schöffski P, Mir O, Kasper B et al. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST'. *Eur J Cancer*. 2020; 134: 62-74.
33. Yilmaz A, Mirili C, Bilici M et al. A novel predictor in patients with gastrointestinal stromal tumors: Systemic immune-inflammation index (SII). *J BUON*. 2019; 24(5): 2127-2135.
34. Aguilera E, Ugarte T, Muñoz P et al. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en Cantabria [Prevalence of overweight and obesity in Cantabria [Spain]]. *Gac Sanit*. 2008; 22(5): 461-4.
35. Cinza S, Prieto M, Llisterri JL et al. Prevalencia de obesidad y comorbilidad cardiovascular asociada en los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y reNal) [Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study]. *Semergen*. 2019; 45(5): 311-22.
36. Sodergren SC, White A, Efficace F et al. Systematic review of the side effects associated with tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of gastrointestinal stromal tumours on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 91(1): 35-46.
37. Jang S, Zheng C, Tsai HT et al. Cardiovascular toxicity after antiangiogenic therapy in persons older than 65 years with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016; 122(1): 124-30.
38. Chen J, Wang J. Risk of regorafenib-induced cardiovascular events in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(41): e12705.
39. Serrano C, Mariño-Enríquez A, Tao DL et al. Complementary activity of tyrosine kinase inhibitors against secondary kit mutations in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2019; 120(6): 612-20.