

Serie

# Tumores del Estroma Gastrointestinal

**Eficacia y Seguridad del Regorafenib  
en los Tumores del Estroma Gastrointestinal  
en Estadio Avanzado y Refractarios  
a otras Terapias**

Lancet  
381(9863):295-302, Ene 2013

Comentario crítico  
Dr. Matías Chacón

# Eficacia y Seguridad del Regorafenib en los Tumores del Estroma Gastrointestinal en Estadio Avanzado y Refractarios a otras Terapias

La administración de regorafenib por vía oral produjo una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión, en comparación con placebo, en los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos, luego de la progresión con las terapias estándar.

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) son los sarcomas más frecuentes que se originan en el tracto gastrointestinal, con una incidencia anual en todo el mundo de 10 casos por millón de personas y 8 000 nuevos casos por año en Europa. En estadios tempranos, el tratamiento es la resección quirúrgica, pero en más del 40% de los casos se produce recurrencia de la enfermedad y metástasis. La quimioterapia citotóxica no es eficaz en el TEGI metastásico. El reconocimiento de la fisiopatogenia molecular del TEGI como un cáncer desencadenado por mutaciones amplió el abanico terapéutico hacia los inhibidores de las quinasas. Aproximadamente el 85% de los TEGI son provocados por mutaciones con ganancia de función en el protooncogén *KIT*, que codifica a un receptor de tirosina quinasa. Alrededor del 8% de los TEGI metastásicos se asociaron con mutaciones con ganancia de función en el gen del receptor de tirosina quinasa estructuralmente similar, *PDGFRA*, que codifica al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Se demostró que el mesilato de imatinib, un inhibidor de tirosina quinasa selectivo de *KIT*, *PDGFRA* y *ABL*, mejoró significativamente la evolución clínica en los TEGI, tanto cuando se administró para la enfermedad metastásica avanzada como cuando se utilizó como terapia adyuvante posquirúrgica. Sin embargo, el tratamiento con imatinib está limitado por la resistencia primaria a la droga que se observa en el 15% de los pacientes y por la aparición de mutaciones de resistencia secundarias localizadas en los exones *KIT* en el 80% de los casos. En los casos de resistencia al imatinib, el primer fármaco que aportó beneficios clínicos fue el maleato de sunitinib, que es un inhibidor más potente de la tirosina quinasa *KIT* y que además inhibe otras vías de señales relacionadas con los receptores de tirosina quinasa. A pesar de estos resultados clínicos, se documentó la aparición de progresión de la enfermedad y resistencia al sunitinib luego de un año de tratamiento. El regorafenib es un nuevo inhibidor multiquinasas, disponible por vía oral, que bloquea la actividad de diversas proteínas quinasas como las involucradas en la regulación de la angiogénesis tumoral, la oncogénesis y el microambiente tumoral. En los ensayos preclínicos, el regorafenib demostró actividad antitumoral contra el TEGI en seres humanos y otros modelos de tumores. Se presentan los resultados de un estudio en fase III que evaluó la eficacia y la seguridad del regorafenib en pacientes con TEGI metastásico o irresecable, con progresión luego del fracaso a los tratamientos previos con imatinib y sunitinib.

## Métodos

El diseño del estudio fue de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, realizado en 77 hospitales de 17 países (Austria, Bélgica, Canadá, China, Finlandia, Francia, Alemania,

Israel, Italia, Japón, Países Bajos, Polonia, Singapur, Corea del Sur, España, Reino Unido y EE.UU.). Los criterios de inclusión fueron: TEGI histológicamente confirmado metastásico o irresecable; con fracaso a tratamientos previos con imatinib y sunitinib; con por lo menos una lesión medible en tomografía computarizada o resonancia magnética; resolución de todos los efectos tóxicos de las terapias previas; función hematológica, hepática, cardíaca y renal normales y un estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1. Los participantes se dividieron al azar en una relación 2:1 para recibir regorafenib en dosis de 160 mg/día o placebo durante las primeras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas y se estratificaron por región geográfica (Asia frente al resto de las regiones) y líneas terapéuticas previas. Todos los participantes recibieron los mejores cuidados de sostén. En el caso de progresión de la enfermedad, se les ofreció a los participantes asignados a placebo la administración de regorafenib en un diseño de tipo abierto, mientras que los originalmente incluidos en el grupo tratado con regorafenib podían continuar con el tratamiento en un diseño de tipo abierto. Las evaluaciones tumorales se realizaron al inicio y luego cada 4 semanas durante los primeros 3 meses, cada 6 semanas los próximos 3 meses y luego cada 8 semanas hasta el final del estudio. Se realizaron las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad por el análisis de los efectos adversos, el examen físico, el estado funcional según el ECOG y las determinaciones de laboratorio al inicio y en el día 15 de cada ciclo por los primeros 6 ciclos. La función cardíaca se evaluó en un electrocardiograma de 12 derivaciones en la pesquisa, el día 1 de los 2 primeros ciclos de tratamiento y al final de la terapia. La gravedad de los efectos adversos se determinó según los criterios del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versión 4).

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según los criterios *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), modificados para ser aplicados específicamente a los TEGI. Los criterios secundarios de valoración fueron la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión, la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad, la seguridad y la tolerabilidad.

Los análisis de eficacia se realizaron por intención de tratar y los de seguridad incluyeron a todos los participantes que recibieron por lo menos una dosis de la medicación en estudio. Se calcularon la SLP y la SG con el método de Kaplan-Meier, mientras que con el modelo de riesgo proporcional de Cox se derivaron los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC). La tasa de respuesta global y la tasa de control de la enfermedad se analizaron con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

## Resultados

Entre el 4 de enero y el 18 de agosto de 2011 se evaluaron 240 pacientes, de los cuales 199 se distribuyeron al azar para recibir regorafenib (n = 133) o placebo (n = 66); una de las personas asignadas al grupo de tratamiento con regorafenib falleció antes de recibir la medicación en estudio. Las características iniciales y los tratamientos previos fueron similares entre los grupos, aunque debido al azar, un mayor porcentaje de participantes en el grupo placebo había recibido tratamiento con imatinib por más de 18 meses, en comparación con los del grupo tratado con regorafenib. El 97% de los pacientes (n = 193) había presentado progresión de la enfermedad previamente durante las terapias con imatinib y sunitinib y sólo el 3% había tenido intolerancia al imatinib. El 43% de los participantes (n = 86) había recibido 3 o más líneas de tratamiento para el TEGI. Durante la fase a doble ciego, 38 pacientes (29%) en el grupo de tratamiento con regorafenib y 7 (11%) en el grupo placebo interrumpieron el tratamiento. En la fecha establecida como punto de corte (26 de enero de 2012), 53 (40%) de 133 personas en el grupo tratado con regorafenib y 3 (5%) de las 66 asignadas a placebo continuaban con el mismo tratamiento. Luego de la progresión de la enfermedad, 41 pacientes (31%) se mantenían en tratamiento con regorafenib en la fase de tipo abierto y 24 (18%) de los 41 seguían con esta terapia al momento del análisis. En el grupo placebo, 56 personas (85%) pasaron a recibir regorafenib en un diseño de tipo abierto luego de la progresión de la enfermedad y 33 (50%) aún continuaban con el fármaco en estudio en la fecha establecida como punto de corte.

Durante la fase a doble ciego, los pacientes asignados al grupo medicado con regorafenib recibieron el tratamiento por una mediana de 22.9 semanas y una media de 20.2 semanas, mientras que las cifras respectivas en los asignados al grupo placebo fueron de 7 semanas y 9.1 semanas.

La SLP fue de 4.8 meses en el grupo que recibió regorafenib y de 0.9 meses en el grupo placebo (HR 0.27, IC 95%: 0.19 a 0.39; p < 0.0001). La SLP a los 3 y a los 6 meses fue del 60% (IC 95%: 51 a 68) y del 38% (IC 95%: 29 a 48), respectivamente para el regorafenib, y del 11% (IC 95%: 3 a 18) y 0% (IC 95%: 0 a 0), respectivamente para el placebo. La mediana de la SLP en los 56 pacientes originalmente en el grupo placebo que pasaron a recibir regorafenib en un diseño de tipo abierto después de la progresión de la enfermedad fue de 5 meses. No se encontraron diferencias significativas en la SG entre los grupos asignados a regorafenib o placebo.

En el modelo de riesgo proporcional de Cox, los beneficios del regorafenib en cuanto a la SLP se identificaron en todos los subgrupos (excepto en aquel con una duración previa del tratamiento con imatinib inferior a 6 meses), así como en los pa-

cientes con tumores con las 2 mutaciones primarias en *KIT* más frecuentes (mutación en los exones 11 y 9). Ningún paciente asignado a cualquiera de los 2 grupos alcanzó una respuesta completa, mientras que 6 de 133 sujetos en el grupo tratado con regorafenib y 1 de 66 en el grupo placebo tuvieron una respuesta parcial, con una tasa de respuesta global del 4.5% y el 1.5%, respectivamente. La estabilización de la enfermedad como mejor respuesta se verificó en el 71.4% de los participantes asignados al regorafenib y en el 33.3% de los que recibieron placebo; las tasas de control de la enfermedad fueron del 52.6% y 9.1%, en el mismo orden.

Durante la fase a doble ciego se registraron efectos adversos relacionados con el tratamiento en 130 (98%) pacientes del grupo asignado a regorafenib y en 45 (68%) del grupo placebo; los más frecuentes fueron las reacciones cutáneas mano-pie (56% y 14%, respectivamente). Se informaron efectos adversos vinculados con el tratamiento de grado 3 o más en 81 personas (61%) del grupo que recibió regorafenib y en 9 (14%) del grupo placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con el regorafenib de grado 3 o más fueron hipertensión arterial (23%), reacciones cutáneas mano-pie (20%) y diarrea (5%). Se comunicaron efectos adversos graves en el 29% de los individuos asignados a regorafenib y en el 21% de los que recibieron placebo.

## Discusión

De acuerdo con los autores, los resultados de su estudio demuestran que el regorafenib, en comparación con el placebo, mejoró significativamente la SLP en pacientes con TEGI con progresión de la enfermedad luego del fracaso con las terapias previas.

Según su conocimiento, la suya es la primera investigación que demostró los beneficios de un inhibidor de las quinasas en una población altamente refractaria. La mediana de la SLP con el uso de regorafenib fue 5 veces más alta que con placebo, con una reducción en el riesgo de progresión o muerte del 73%. Los resultados obtenidos indican que el regorafenib produjo beneficios terapéuticos, independientemente de los regímenes previos, probablemente porque su acción se extiende a las diversas vías que intervienen en la patogénesis del TEGI y puede bloquear los mecanismos de resistencia. El perfil de seguridad del regorafenib fue similar al publicado previamente.

## Conclusión

La administración de regorafenib por vía oral produjo una mejora significativa en la SLP, en comparación con el placebo, en los pacientes con TEGI irreseccable o metastásico luego de la progresión con las terapias estándar.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicalud.com

**Título original:** 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

**Autores:** Demetri G, Reichardt P, Casali P y colaboradores

**Fuente:** Lancet 381(9863):295-302, Ene 2013

## Comentario crítico

## Tratamiento de los Tumores del Estroma Gastrointestinal

**Dr. Matías Chacón**

Médico, Subjefe de Oncología clínica Instituto Alexander Fleming, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) constituyen una de las neoplasias no epiteliales del tubo digestivo más frecuentes. Es uno de los modelos tumorales en los que la activación constitutiva de una tirosina quinasa (KIT) representa el conductor oncogénico más significativo. Si bien el tratamiento curativo para la enfermedad localizada es la cirugía, un tercio de los pacientes recurre a la terapia sistémica con inhibidores de la tirosina quinasa, que constituyen la base del tratamiento. Los pacientes con progresión tumoral, tratados con imatinib en primera línea y sunitinib, carecían de opciones terapéuticas en ese escenario. Estos agentes actúan selectivamente inhibiendo la KIT, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el ABL (imatinib) y otras vías de señales relacionadas con los receptores de la tirosina quinasa. La resistencia secundaria predomina en el 80% de los casos y hay pacientes con TEGI metastásicos que experimentan resistencia primaria a los inhibidores de la tirosina quinasa. La mediana de tiempo hasta la progresión en pacientes tratados con imatinib como primera línea terapéutica es de 24 meses y para sunitinib en segunda línea, de 6 meses. Considerando que el regorafenib, inhibidor de múltiples quinasas involucradas en la regulación de la angiogénesis tumoral, la oncogénesis y el microambiente tumoral, ha demostrado actividad antitumoral en ensayos preclínicos, se realizó un estudio en fase III de regorafenib frente a placebo en pacientes con TEGI avanzados con progresión, que ya habían sido tratados con imatinib y sunitinib. En este estudio multicéntrico y multinacional fueron incluidos 199 pacientes, con una aleatorización 2:1 para recibir regorafenib en dosis de 160 mg/día por vía oral o placebo. Los participantes fueron estratificados de acuerdo con la región de origen, las terapias previas y el estado funcional. Ciento treinta y tres pacientes recibieron regorafenib durante 3 semanas sí y una, no, y 66 fueron aleatorizados a placebo con opción a regorafenib en el caso de progresión, en forma abierta. Las evaluaciones se realizaron en forma estricta y en períodos cortos (cada 4 semanas los primeros 3 meses). La distribución de los pacientes en estudio fue similar en ambas ramas, a excepción del mayor número de éstos tratados con imatinib durante más de 18 meses en el grupo placebo. La población incluida había recibido múltiples tratamientos previos (el 43% con 3 líneas o más y el 97%, con sunitinib e imatinib). El objetivo principal del estudio fue demostrar el beneficio del regorafenib, respecto del placebo, en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en meses. En la fecha fijada como punto de corte, el 40% de los pacientes continuaba con regorafenib y sólo el 5% estaba asignado a placebo. Asimismo, el 85% de los pacientes que recibieron placebo accedió a regorafenib luego de la progresión. La SLP y la superviven-

cia general (SG) fueron calculadas con el modelo de riesgo de Cox, hazard ratio, con intervalos de confianza del 95%. Los objetivos secundarios, la tasa de respuesta global y el control de la enfermedad fueron analizados con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. El objetivo principal del estudio se alcanzó con una SLP de 4.8 meses para el regorafenib y 0.9 meses para placebo ( $p < 0.00019$ ), y una SLP a 6 meses del 60% y el 38% para regorafenib y placebo, respectivamente. Cabe destacar que en los pacientes asignados a placebo que recibieron cross over abierto a regorafenib, la SLP fue de 5 meses. No hubo beneficio en la SG entre ambos grupos. Los beneficios del regorafenib se identificaron en todos los subgrupos evaluados, excepto en los pacientes con resistencia temprana al imatinib. La tasa de respuesta global fue del 4.5% para regorafenib y del 1.5% para placebo, pero con un 71.1% de estabilidad con regorafenib y sólo el 33% para placebo. Hubo más efectos adversos en la rama de regorafenib respecto del placebo (98% frente a 68%), con predominio del síndrome mano-pie y las reacciones cutáneas. También hubo mayor incidencia de toxicidad grado 3, que se observó en el 61% de los pacientes tratados con regorafenib; prevalecieron la hipertensión arterial, las reacciones cutáneas, el síndrome mano-pie y la diarrea, y fueron graves en el 29% de los casos asignados al tratamiento activo. El 23% interrumpió el regorafenib y el 11%, el placebo. El beneficio demostrado en este estudio en fase III en pacientes con TEGI, con progresión, con al menos las 2 líneas estándares, le otorga al regorafenib la aprobación como tercera línea de tratamiento en TEGI, luego del imatinib y el sunitinib, con un incremento absoluto de 3.8 meses en la SLP. Este estudio facilitó a las entidades reguladoras la aprobación del producto como tercera línea para los TEGI o para los pacientes con intolerancia a las terapias convencionales, con un perfil manejable de toxicidad. El diseño aleatorizado contra placebo no ha sido motivo de discusión, ya que no hay terapias actualmente vigentes para este escenario, salvo continuar con el inhibidor de la tirosina quinasa previo a pesar de la progresión. La evaluación frecuente de la respuesta y la posibilidad del cruce temprano a regorafenib parecen justificar el beneficio potencial del regorafenib, en comparación con el placebo. El beneficio en la SLP y las respuestas objetivas justifican la utilización del regorafenib como tercera línea de tratamiento de los pacientes con TEGI metastásicos. La inhibición de un mayor espectro de objetivos terapéuticos por parte del regorafenib en pacientes con TEGI en progresión, ya tratados con imatinib y sunitinib, constituye el eje de su eficacia. Un mayor conocimiento en la genética de los TEGI probablemente permita seleccionar las terapias más apropiadas, con el objetivo de maximizar la eficacia y minimizar los efectos colaterales.