

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., Colombia (estudio del ONCOLGroup)

Gastrointestinal stromal tumours (GIST): experience in two hospitals of Bogotá D.C., Colombia (ONCOLGroup study)

Carlos Alberto Vargas, MD,^{1,5} Andrés Felipe Cardona, MD, MSc,^{2,5*} Hernán Carranza, MD^{1,5} Jorge Miguel Otero, MD,^{1,5} Ludovic Reveiz, MD, MSc,³ Édgar Ospina, MD,³ Kelman Ojeda, MD,⁴ Carlos Castro, MD.^{1,5}

RESUMEN

Introducción: Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo y cerca del 5% de los sarcomas.

Objetivo: Describir las características clínicas y múltiples desenlaces de una serie de pacientes con GIST tratados en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C.

Materiales y métodos: Se revisaron las historias clínicas de 31 pacientes con diagnóstico confirmado de GIST (CD117+).

Resultados: Los pacientes tuvieron una edad promedio de 58,4 años, 52% eran mujeres y 94% tenían un estado funcional según el índice de Karnofsky $\geq 70\%$. Al momento del diagnóstico, 55% de los pacientes presentaban enfermedad limitada potencialmente resecable, y el resto tenía compromiso metastásico. La localización principal del primario fue el estómago (45%), seguido por el intestino delgado (32,3%). El tamaño promedio fue 6,6 cm y 52% tenía lesiones con patrón de células fusiformes. La cirugía fue el tratamiento inicial en 25 pacientes (81%), 19 fueron tratados con imatinib 400 mg/día y la supervivencia global para la toda la población fue de 46 meses (rango, 4,2 a 54,2 meses). La tasa de respuesta global en los pacientes que recibieron el imatinib fue 50%, el beneficio clínico 88% y la mediana de supervivencia libre de progresión para los respondedores fue de 22 meses. La mediana de supervivencia global (SG) para los pacientes que debutaron con enfermedad limitada y metastásica fue de 49 y 31 meses, respectivamente.

Conclusiones: Estos resultados están de acuerdo con una prolongada SG, especialmente, para el grupo que debutó con enfermedad limitada y para los que tuvieron muy bajo y bajo riesgo.

Palabras clave

Tracto gastrointestinal, células mesenquimales, tumor del estroma gastrointestinal, neoplasias del estroma gastrointestinal, imatinib, tirosin-quinasa, c-kit.

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most frequently occurring mesenchymal neoplasia of the digestive tract and account for around 5% of the sarcomas.

Objective: To describe the demographic characteristics and clinical course of 31 patients suffering from GIST who were treated at two hospitals in Bogotá D.C.

Materials and methods: The clinical charts of the patients diagnosed as having GIST (immunohistochemistry with CD117+) were reviewed.

Results: Patients average age was 58 years; 52% were female and 94% had a functional stage according to Karnofsky's performance scale index $\geq 70\%$. 55% presented potentially resectable limited disease at the time of diagnosis and the remaining patients had metastasis. The stomach was the main localization of primary tumours (45%), followed by the small intestine (32,3%). Average tumour size was 6,6 and 52% presenting lesions having a fusiform cell pattern. Initial treatment consisted of surgery for 25 of the patients (81%); 19 patients were treated with imatinib 400 mg/day and the complete population's overall survival (OS) rate was 46 months (range, 4,2 to 54,2 months). Those patients with GIST receiving 400 mg/day imatinib achieved a 50% overall response, 88% clinical benefit and 22 months progression free survival for the group of responders. For patients which began with limited disease this time were 49 months and 31 for those having metastatic disease.

Conclusions: These results agreed with prolonged OS, especially for the group of subjects who began with limited disease and for those who classified at very low and low risk groups.

Key words

Gastrointestinal tract, mesenchymal cells, gastrointestinal stromal tumour, gastrointestinal stromal neoplasia, imatinib, tyrosine-kinase, c-kit.

¹ Grupo Oncología Clínica, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

² Grupo Oncología Clínica, Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C., Colombia.

³ Grupo Colombiano de la Colaboración Cochrane.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Bolívar, Colombia.

⁵ Fundación para la Investigación clínica y molecular aplicada del cáncer (FICMAC), Bogotá D.C., Colombia.

*En la actualidad, Andrés Felipe Cardona está vinculado al Departamento de Oncología del Instituto Catalán de Oncología, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, España.

Fecha recibido: 08-02-08/ Fecha aceptado: 12-08-08

Este estudio se realizó gracias al estipendio 003-08 otorgado por la Fundación para la investigación clínica y molecular aplicada del cáncer (FICMAC), y fue presentado en plataforma durante el XVII Congreso colombiano de cancerología (Cáncer 2008).

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo del Laboratorio Productos Roche de Colombia S.A.; Jorge Miguel Otero es asesor externo del laboratorio Glaxo Smith Kline y ha recibido en el pasado honorarios de Pfizer S.A. y de Novartis de Colombia S.A.; Édgar Ospina es asesor de trasplantes del Laboratorio Novartis de Colombia S.A., y Andrés Felipe Cardona recibió previamente algún estipendio de los laboratorios Pfizer S.A y Roche S.A.

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, Grupo Oncología Médica, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; Vía Canyet, s/n 08917, Badalona, Barcelona, España; Teléfono: (+34) 608703798; e-mail: a_cardonaz@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por su sigla en inglés) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo (1% de los tumores gastrointestinales) y cerca del 5% de los sarcomas (1). La incidencia en Estados Unidos se ha estimado en 2 casos por 100.000 habitantes/año, mientras que para algunos países de América Latina parece ser inferior (2); en Cuba se calculó alrededor de 2 casos por millón de habitantes, y una serie publicada en Chile, describió que el GIST representa entre el 0,86% y 4% de todos los tumores gástricos (3, 4). Se desconoce su frecuencia en Colombia, no obstante, siguiendo el patrón descrito globalmente, es posible que se presenten cerca de 30 a 50 casos nuevos cada año, de los cuales el 50% debutará con metástasis (2).

El GIST fue catalogado originalmente como un tumor derivado del músculo liso, por lo que recibió, hasta hace dos décadas, diversos nombres basados en su apariencia histológica (leiomioma, leiomiomasarcoma, schwannoma y leiomioblastoma). Sin embargo, en 1983 Mazur y Clark utilizaron este término para caracterizar una población de sarcomas

con importantes diferencias inmunohistoquímicas y genotípicas (5). Estos tumores se originan a partir de las células intersticiales de Cajal ubicadas en los plexos mioentéricos de la pared de las vísceras abdominales, encargados fundamentalmente de la motilidad intestinal (6). Aproximadamente el 90% expresa un receptor transmembrana para el factor derivado de las células madre (SCF) que tiene actividad tirosina-quinasa, conocido como CD117 o c-kit; de forma similar, el 60% a 70% de las lesiones son positivas para CD34, 40% para actina, 5% para S-100, 2% para desmina y alguna queratina, y hasta el 18% para la proteína quinasa-C theta (PKC-theta) (7).

En la célula tumoral el c-kit es anormal, como consecuencia de la presencia de mutaciones generalmente adquiridas en su gen ubicado en el cromosoma 4 (q11-12). Lo anterior permite la expresión de proteínas que facilitan la transducción de señales de proliferación celular no reguladas. Estudios de biología molecular han demostrado que las mutaciones del gen KIT se ubican en el exón 9, 11, 13 ó 17, siendo las que afectan el exón 11 (región de yuxtamembrana) las más frecuentes y sensibles a la acción de los inhibidores selectivos (6).

Históricamente el tratamiento de elección para los sujetos con lesiones reseccables ha sido la cirugía, con la que se logra una supervivencia global (SG) a 5 años del 54% (8). En oposición, los pacientes con resección incompleta o aquellos con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico presentan una SG inferior a 1 año, y a los 5 años, menor del 35% (8). La quimioterapia y la radioterapia han demostrado un beneficio marginal en el tratamiento del GIST, con tasas de respuesta inferiores al 10%, lo que se traduce en la incapacidad de estos tratamientos para modificar la supervivencia libre de progresión (SLP) y global (8-10).

La ausencia de intervenciones efectivas y el desarrollo de la biología molecular tumoral han estimulado la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas centradas en la evolución genómica de la enfermedad. Estos hallazgos permitieron modificar el curso del conocimiento a partir del año 2001 cuando

se reportó el primer caso de un GIST metastásico tratado con imatinib, un agente oral derivado de la 2-fenilaminopirimidina con el que se documentó una reducción significativa del volumen tumoral y una SLP mayor de un año (9). Desde entonces se conocieron los resultados de tres experimentos clínicos que incluyeron más de 1.800 pacientes con GIST avanzado tratados con imatinib, en los que se encontró una tasa de respuesta global entre el 41% y 65%, una proporción de enfermedad estable alrededor del 36%, una media para la presentación de efectos adversos grado 2 y 3 con 400 mg/día del 23%, y una proporción de sujetos vivos a dos años entre el 69% y 78% (11-15). Esta información favoreció el uso regular del imatinib como intervención de primera línea para enfermedad no resecable o metastásica, y facilitó la realización de nuevos estudios que permitirán su uso como tratamiento adyuvante (16). Recientemente, se reportaron los resultados de varios artículos positivos con sunitinib, sorafenib y nilotinib en sujetos con enfermedad resistente al imatinib debido a mutaciones de novo, por sobreexpresión del gen KIT, pérdida de la modulación del blanco terapéutico o resistencia funcional (17-19).

El presente estudio muestra un análisis detallado de las características demográficas y de la evolución de 31 pacientes con GIST tratados con diversas intervenciones terapéuticas en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C. (Colombia), entre enero de 2001 y noviembre de 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de 31 pacientes con diagnóstico de GIST tratados en dos centros hospitalarios de cuarto nivel de Bogotá D.C., Colombia, entre enero de 2001 y noviembre de 2007 (17 sujetos del Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia, y 13 del Centro Javeriano de Oncología, Bogotá, D.C., Colombia). Los casos se identificaron a través los registros institucionales de cáncer y mediante las bases de datos de los servicios de oncología de los establecimientos descritos. Todos cumplieron los criterios de inclusión considerados en el estudio: edad mayor de 16 años

y diagnóstico confirmado de GIST determinado por un perfil de inmunohistoquímica compatible (CD117 positivo por técnica DAKO).

La información extraída de las historias clínicas fue valorada por dos pares independientes de investigadores, quienes registraron los datos en un formato diseñado para el estudio; posteriormente fueron digitados en una base de datos donde se examinaron usando el paquete estadístico SPSS® 11.0.

Se consideraron y analizaron diversas variables demográficas como las manifestaciones clínicas, localización del tumor, el diámetro máximo de las lesiones medido por tomografía (TAC), resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET), el índice pronóstico según la clasificación en cuatro grupos de riesgo: muy bajo (tumor <2 cm y <5 mitosis por 50 campos de gran aumento), riesgo bajo (tumor 2-5 cm y <5 mitosis por 50 campos de gran aumento), riesgo intermedio (tumor <5 cm y 6-10 mitosis por 50 campos de gran aumento o tumor de 5 a 10 cm y <5 mitosis por 50 campos de gran aumento) y riesgo alto (tumor >5 cm y >5 mitosis por 50 campos de gran aumento o tumor >10 cm y >10 mitosis por 50 campos de gran aumento), más la extensión de la resección tumoral inicial. Además, varios desenlaces después del inicio del tratamiento con imatinib (mortalidad, tasa de respuesta, supervivencia global, tiempo a la progresión, los principales efectos adversos y el tiempo de suspensión del tratamiento por causas diferentes a toxicidad), y sunitinib como intervención de segunda línea.

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variables se realizó con tablas de contingencia sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0,05$. Las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier), y sus funciones se compararon mediante la prueba *Log-rank*. Con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la morta-

lidad se realizó un análisis multivariado utilizando el modelo proporcional de Cox.

RESULTADOS

Un total de 31 pacientes con edades entre 16 y 76 años fueron incluidos en el estudio (media 58,4 \pm 6); de éstos, el 52% eran mujeres (n = 16) y el 94% poseía un estado funcional según el índice de Karnofsky superior a 70%. Al momento del diagnóstico 17 sujetos (55%) presentaban enfermedad limitada potencialmente resecable, y 45% tenía compromiso metastásico.

LOCALIZACIÓN

La localización principal del primario fue el estómago (14 casos, 45%), seguido en frecuencia por el intestino delgado (10 casos, 32,3%), el retroperitoneo (4 casos, 13%), el recto (2 casos, 6,5%) y el esófago (1 paciente, 3,2%). La ubicación más frecuente en el estómago fue en el cuerpo (57%), seguida por la región subcardial y por las lesiones del antro. Respecto al diámetro mayor, el tamaño promedio fue de 6,6 \pm 2,3 cm.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS

En general, la sintomatología se relacionó con el sitio de localización del tumor; la primera manifestación fue el dolor abdominal, que se encontró en 12 pacientes (38%), seguido en frecuencia por sangrado gastrointestinal (19%), distensión (16%), sensación de masa (9%), tenesmo rectal (6%), y en 4 sujetos (12%) el diagnóstico fue incidental. Doce pacientes (38%) refirieron pérdida de peso, en promedio de 4,3 \pm 2,0 kg; la mediana entre el momento de inicio de la clínica y el diagnóstico fue de 39 días (rango, 3 a 92 días), y entre éste y la intervención quirúrgica o médica inicial de 58 días (rango, 17 a 108 días).

En nueve pacientes se realizó una radiografía de abdomen simple, que detectó en el 22% de los casos un desplazamiento inespecífico de las asas del intestino delgado, sin poder caracterizar la presen-

cia de una masa. Sólo en tres pacientes se practicó un estudio baritado del tracto gastrointestinal, que encontró una lesión extramucosa con componente polipoideo intraluminal en un sujeto con GIST del intestino delgado. En la totalidad de los pacientes se llevó a cabo una endoscopia de vías digestivas altas y una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis que evidenció en el 77%, un tumor intramural bien circunscrito con componente exofítico proyectado en algunos casos hacia la cavidad abdominal, y acompañado en 14 sujetos de metástasis hepáticas y/o peritoneales. En doce pacientes se describieron áreas de menor atenuación secundarias a necrosis, hemorragia y degeneración quística, y solamente en dos, se encontraron calcificaciones. La TAC también fue el procedimiento diagnóstico más empleado durante el seguimiento (104 eventos).

La resonancia magnética se utilizó en 8 pacientes para definir las características de las metástasis hepáticas; en tres, de éstos la prueba permitió encontrar áreas de hemorragia (secuencia T1) y necrosis en relación a respuesta tumoral secundaria a la acción del imatinib. Otros estudios realizados como parte del diagnóstico y durante el seguimiento fueron: la tomografía por emisión de positrones (PET) y la endosonografía endoscópica; la primera de estas permitió documentar progresión de la enfermedad en 4 sujetos tratados con el inhibidor tirosin-quinasa utilizado en primera línea.

CARACTERÍSTICAS TUMORALES

Histológicamente, 16 pacientes (52%) tuvieron lesiones con patrón de células fusiformes, y el resto fueron epitelioideas; 32% fueron positivos para CD34 y 20% para actina. El tamaño tumoral fue menor de 2 cm en 7 casos (22,6%), entre 2 y 5 cm en 4 (13%), entre 6 y 10 cm en 9 (29%), y mayor de 10 cm en 11 sujetos (35,4%). De acuerdo al número de mitosis por 50 campos de gran aumento, el 55% tuvo menos de 5, 13% presentó entre 5 y 10, y el resto (32%) tuvo más de 10. La tabla 1 presenta el cálculo del índice pronóstico según las características descritas.

Tabla 1. Cálculo del índice pronóstico según el tamaño y el índice mitótico tumoral.

Característica	Número de pacientes	%
Tamaño tumoral		
< 2 cm	7	22,6
2-5 cm	4	12,5
6-10 cm	9	29,5
> 10 cm	11	35,4
Número de mitosis		
< 5	17	55
6-10	4	13
> 10	10	32
Índice pronóstico		
Riesgo muy bajo	5	16,2
Riesgo bajo	10	32,2
Riesgo intermedio	6	19,4
Alto riesgo	10	32,2

TRATAMIENTO Y DESENLACES

La cirugía fue el tratamiento inicial en 25 pacientes (81%); 17 con enfermedad limitada y 8 con metástasis a quienes se practicó exéresis del primario sin control quirúrgico de las lesiones hepáticas. Ninguno de los pacientes con enfermedad limitada recibió tratamiento adyuvante con imatinib, 7 de éstos recaerón (6 sujetos con riesgo intermedio o alto, y uno de bajo riesgo) con una mediana de tiempo entre el procedimiento y el evento de 9,4 meses (rango, 5,2 a 16 meses), y 2 murieron por enfermedad antes de recibir el inhibidor tirosin-quinasa. Diez y nueve pacientes (14 con enfermedad metastásica de novo y 5 con lesiones recurrentes) fueron tratados con imatinib 400 mg/día. La tasa de respuesta completa fue del 18% (n = 3), la de respuesta parcial del 32% (n = 6) y la de enfermedad estable del 38% (n = 7). Dos pacientes (12%) progresaron durante el primer mes de tratamiento y la mediana de la SLP para el grupo de respondedores fue de 22 meses (rango, 16 a 36 meses).

Al término del seguimiento, 6 pacientes (31,6%) requirieron incremento de las dosis del imatinib hasta 800 mg/día, con una tasa de respuesta global a esta intervención del 50% (3 sujetos con respuesta parcial), y una mediana para la duración de la

misma de 4,2 meses (rango, 2 a 7 meses); los otros tres pacientes iniciaron sunitinib 50 mg/día en ciclos de 6 semanas como tratamiento de segunda línea. Dos de ellos lograron estabilidad de la enfermedad por un tiempo promedio de 4,6 meses. En total han muerto 5 sujetos (16%), todos por progresión de la enfermedad y la supervivencia global para la población completa fue de 46 meses (rango, 4,2 a 54,2 meses) (figura 1).

La mediana de supervivencia global para el grupo que debutó con enfermedad limitada aún no se ha alcanzado, mientras para aquellos con enfermedad metastásica de novo fue de 31 meses (rango, 24,1 a 47 meses) (figura 2). Según los subgrupos de riesgo, la mediana de supervivencia global fue de 47 meses (rango, 37 a 51 meses) para aquellos con un índice de muy bajo riesgo y bajo riesgo, 39 meses (rango, 15 a 42 meses) para aquellos con riesgo intermedio, y 16 meses (rango, 5 a 19 meses) para los de alto riesgo. Al agrupar los pacientes en dos estratos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas (log rank p = 0,026) entre los 15 sujetos con muy bajo y bajo riesgo, y los 16 pacientes con riesgo intermedio y alto (figura 3).

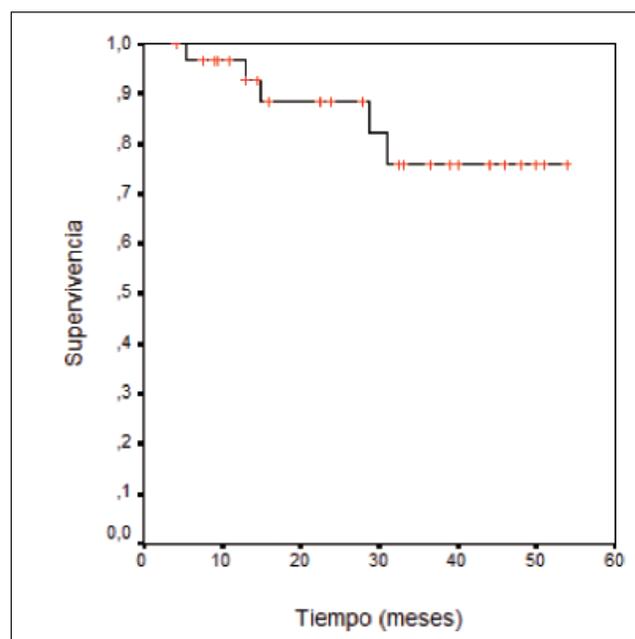


Figura 1. Supervivencia global.

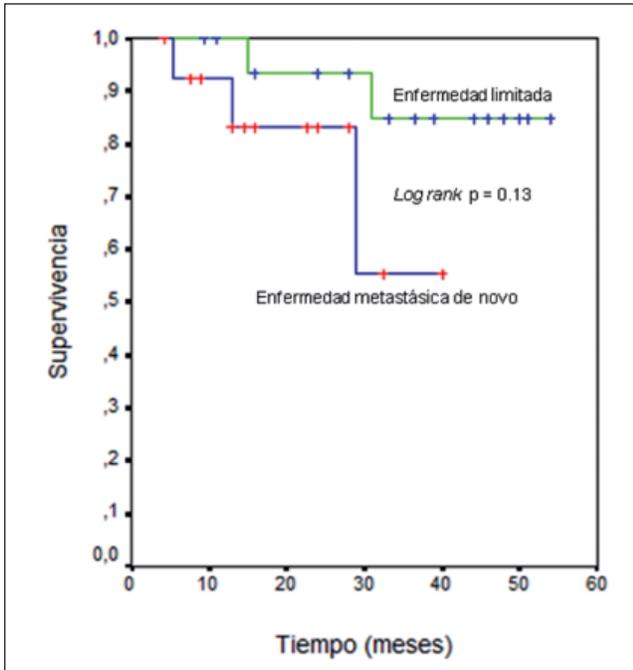


Figura 2. Diferencias en la supervivencia global respecto del estado inicial de la enfermedad.

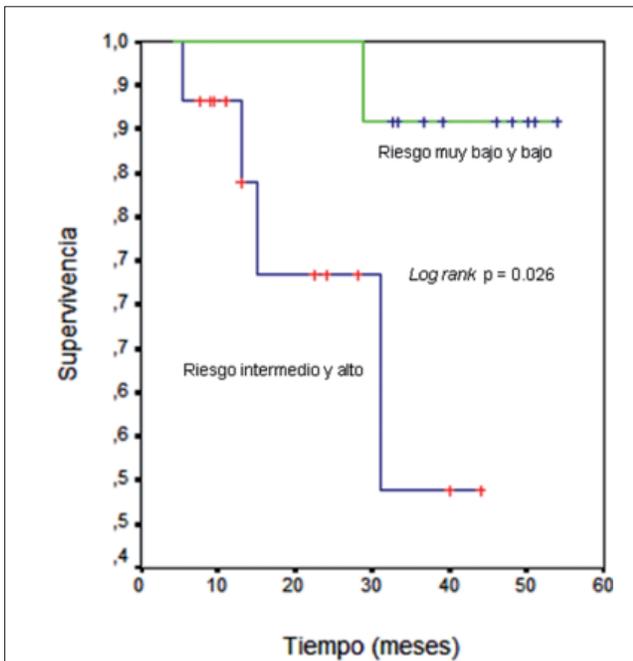


Figura 3. Supervivencia global según grupos de riesgo agrupados.

Entre los 19 sujetos tratados con imatinib, el 21% ($n = 4$) experimentó anemia grado 3, y el 15,7% ($n = 3$) tuvo neutropenia moderada a severa. Ninguno

de los pacientes tratados con 400 y 800 mg/día presentó toxicidad cardiovascular, y los 6 que requirieron incremento de las dosis manifestaron náuseas, diarrea y edema periférico. El tiempo promedio de suspensión del tratamiento médico por causas diferentes a toxicidad fue 46 ± 14 días. El análisis multivariado no encontró influencia sobre la mortalidad de las intervenciones quirúrgicas ($p = 0,34$), del subtipo histológico ($p = 0,56$), ni del número de mitosis por 50 campos de gran aumento ($p = 0,67$). Las únicas variables que tuvieron un impacto negativo sobre la supervivencia fueron: el tamaño tumoral mayor de 10 cm ($p = 0,032$) y la ausencia de tratamiento con el inhibidor de tirosin-quinasa para los sujetos con enfermedad recurrente o metastásica ($p = 0,046$).

DISCUSIÓN

El GIST representa un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimal que afecta a hombres y mujeres en proporción similar, con una mediana para la edad del diagnóstico que oscila entre los 55 y 65 años (20). Frecuentemente se presentan sin síntomas, especialmente en la etapa inicial de la enfermedad, constituyendo a menudo un hallazgo incidental endoscópico o radiológico (8).

El diagnóstico confirmatorio del GIST se apoya en las técnicas de inmunohistoquímica y en la biología molecular, siendo su piedra angular la expresión del CD117 (20). Otros marcadores han demostrado ser relevantes, entre ellos el CD34 que es positivo hasta en el 70% de los casos, prueba que en nuestro estudio sólo se encontró alterada en el 32% de los sujetos. Estos tumores exhiben tres patrones histológicos, el fusiforme (70%), epiteliode (25%) y el mixto (5%); los GIST c-kit negativos (5%) parecen ser más frecuentes entre la variedad epiteliode, y se localizan especialmente en el epiplón y en el mesenterio (21). Algunos trabajos han encontrado que el tipo histológico podría tener valor pronóstico, siendo el patrón fusiforme el de mejor expectativa de vida (22); no obstante, el análisis multivariado del presente estudio no logró demostrar una asociación entre la mortalidad y el patrón patológico de la enfermedad.

Los criterios para predecir el comportamiento del GIST como benigno o maligno han sido motivo de gran controversia (5). Algunos autores han descrito que el tamaño del tumor primario (>3 cm) y el grado de actividad mitótica (>25 mitosis por campo de gran aumento) representan los principales parámetros para definir el estado de malignidad relacionado al riesgo de recurrencia local y de metástasis (23). Sin embargo, en la actualidad es aceptada de forma regular la clasificación de Fletcher y colaboradores que estratifica la enfermedad según su agresividad en cuatro grupos de riesgo (23). Más del 50% de los GIST de alto riesgo recaen o presentan metástasis en los 10 años siguientes al diagnóstico, mientras que los tumores de bajo riesgo raramente cursan con progresión de la enfermedad (5%) (24). Los pacientes incluidos en nuestra serie mostraron un comportamiento similar; de los 17 casos con enfermedad limitada, siete recayeron (85% con enfermedad de riesgo intermedio o alto). En contraste, el 90% de los sujetos que no tuvieron lesiones recurrentes fueron clasificados como de riesgo bajo o muy bajo, lo cual justifica la propuesta de varios estudios clínicos en curso que evalúan la utilidad del imatinib como terapia adyuvante para sujetos que tienen un riesgo de recidiva mayor del 50%, propuesta realizada en 2004 por la European Society of Medical Oncology (ESMO) (25-27). Recientemente se presentaron los resultados preliminares del estudio ACOSOG Z9001 que después de incluir 644 pacientes, encontró que los que recibieron 12 meses de imatinib adyuvante presentaron un riesgo de recaída 14% menor respecto de los que tomaron placebo (razón de riesgo 0,325 IC95% 0,198-0,534; $p = 0,0000014$), lo que favorece el uso del inhibidor tirosin-quinasa como intervención complementaria a la cirugía (28).

Dentro de las imágenes utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, la TAC representa una de las técnicas de elección para evaluar las características de los primarios y la enfermedad metastásica. El aspecto clásico del GIST es el de una masa sólida heterogénea que capta el contraste de forma irregular ante la presencia de necrosis y hemorragia (29). La sensibilidad de esta prueba oscila entre el 84% y el 90% (29), el 74% de las lesiones son exofíticas y

mayores de 5 cm, las imágenes de espectro metastásico se encuentran principalmente en el hígado (36%) y en el mesenterio (26%), y con menor frecuencia se evidencia ascitis y engrosamiento omental (30).

La RM es superior a la TAC para evaluar las metástasis hepáticas (sensibilidad del 92% y especificidad del 78%); la endoscopia suele mostrar una lesión elevada de tipo submucoso, y la endosonografía posee la capacidad de detectar hasta el 50% de los tumores hipoecogénicos que usualmente corresponden a un GIST (30, 31). Existen varios criterios endosonográficos que sugieren la presencia de malignidad, un tamaño mayor de 4 cm, una forma no oval, y el hallazgo de bordes irregulares o mal definidos (30, 31). La hipo y/o hiperecogenicidad focal tienen un menor valor debido a la variabilidad interobservador a la que están sujetas (8).

Debido a que los GIST pueden aumentar de tamaño pese a ser respondedores a la terapia con imatinib (degeneración, necrosis o hemorragia), la evaluación de la respuesta debe hacerse con la TAC helicoidal o con el PET/TAC (20). Para la última prueba el radiofármaco de elección es la 18-fluorodeoxiglucosa (18-FDG) que es captada de forma preferencial por las células tumorales que presentan un metabolismo acelerado (32). La eficacia del tratamiento debe valorarse doce semanas después de su inicio, cuando se espera una reducción en el índice máximo de captación estandarizado de la 18-FDG (máximo standardized uptake value, *SUV-max*) del 25%, o de forma ideal, un valor inferior a 2,5 (33). Según los criterios de respuesta para los GIST propuestos por el Southwest Oncology Group (SWOG) y por la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) los cambios positivos en el *SUV-max* predicen una mayor SLP y global (33, 34).

El imatinib tiene alta selectividad contra el Abl, KIT y el PDGFR, con concentraciones inhibitorias (IC50 nM) que se encuentran en el rango de 188 ± 18 , 413 ± 23 , y 386 ± 111 , respectivamente, mientras que para otras proteínas con acción tirosin-quinasa, como el VEGFR, EGFR, HER2, FGFR1, cMET, CDK1, IGF-R, c-Src y PKC- está en el orden de 10,000 nM (6, 8). Este medicamento es un

antagonista competitivo de las uniones de ATP que bloquea la capacidad de KIT para transferir grupos fosfato hacia los residuos de tirosina en los sustratos de múltiples proteínas, los cuales en consecuencia, interrumpen las vías de transducción de señales mediadas por el gen KIT, específicamente a nivel del RAS-RAF-MEK-ERK1/2, PI3KAKT, RAC-JNK de la familia Rho y del SRC-FYN de la familia Src (7, 8). Estos cambios permitieron determinar en cultivos de células de GIST que expresan diferentes alelos oncogénicos del gen KIT, que la inhibición de sus señales constitutivas se correlaciona con la disminución de la proliferación, inhibición de focos de formación y aparición de muerte celular tumoral inducida por apoptosis (7, 8).

Dos grandes estudios clínicos, el S0033 y el EORTC-STBSG/ISG/AGITG se diseñaron para comparar los efectos de dos dosis diferentes de imatinib sobre la SG y la SLP en adultos con GIST metastásico o no resecable. El primero incluyó 746 pacientes y no demostró una diferencia significativa en la tasa de SG para aquellos tratados con 400 y 800 mg/día (78% vs. 73%, $p = \text{NS}$). La SLP tampoco difirió entre los dos grupos (50% vs. 53%, $p = \text{NS}$) y se estimó una respuesta global (RG) del 65%. Por otra parte, el segundo estudio incluyó 946 sujetos y encontró después de una mediana para el seguimiento de 760 días (25,3 meses) una SLP con 400 y 800 mg/día del 44% y 50%, respectivamente ($p = 0,026$). Para este caso la SG no difirió entre los grupos, 85% vs. 86% ($p = \text{NS}$). La toxicidad agrupada en los dos experimentos demostró que entre el 23% y el 50% de los pacientes tratados con bajas y altas dosis de imatinib presentaron efectos adversos grado 3 y 4, siendo los más comunes la anemia (93%), neutropenia (42%), edema (80%), fatiga (74%), náuseas (55%), y el rash (40%) (35, 36).

Los resultados obtenidos a partir del análisis de los registros de los pacientes con GIST tratados en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C. son equivalentes a los reportados en la literatura. En los 19 pacientes que recibieron imatinib 400 mg/día se logró una RG del 50%, un beneficio clínico del 88% y una mediana para la SLP en el grupo de res-

pondedores de 22 meses. Estos resultados estuvieron de acuerdo con una prolongada SG, especialmente para el grupo de sujetos que debutó con enfermedad limitada (49,4 meses) y para los que tuvieron muy bajo y bajo riesgo.

Sin embargo, varios trabajos han demostrado la existencia de resistencia primaria o secundaria a imatinib en sujetos con esta neoplasia (37-39). La mutación (Val654Ala) en el dominio I del exón 13 que evita el contacto con el anillo central de aminofenol del inhibidor, desestabiliza los puentes de hidrógeno existentes entre la posición Asp310 y la Thr670 de la proteína Kit. Otras alteraciones en el KIT que se asocian con resistencia son: Thr670Ile, Tyr823Asp, D816V, y las mutaciones en el exón 18 que se encuentran hasta en el 60% de los tumores que expresan PDGFR α (39).

La introducción de nuevas terapias en el mercado implica una modificación radical en la toma de decisiones clínicas, y constituye una nueva variable económica que influye sobre los costos del sistema de seguridad social destinados a cubrir las enfermedades crónicas a nivel local y global. En nuestro país, este escenario cuenta con recursos escasos y restringidos (40), lo que genera un gran desafío para los encargados de controlar la política sanitaria. Una revisión sistemática no convencional que incluyó 34 estudios reportó un incremento significativo de la calidad de vida después del inicio del imatinib y un costo estimado anual para la terapia molecular en Inglaterra de £56.146, 92% mayor que el tratamiento de soporte por cada paciente (41). Para los Estados Unidos se determinó un costo de US\$ 18 por cada tableta de imatinib de 100 mg y un costo anual del tratamiento por paciente de US\$ 32.850 (41).

Otro estudio que realizó una evaluación económica completa en el Reino Unido concluyó que el uso del inhibidor tirosin-quinasa de primera línea resultó ser costo efectivo al encontrar una reducción de £30.000 por cada año de vida ganado ajustados por calidad (AVAC); de forma similar, Huse reportó un aumento en la expectativa de vida de 5,8 años después del inicio del imatinib, lo que se tradujo en un incremento de US\$ 74.369 por cada año de vida ganado o cerca

de US\$ 149 millones por 10 años (42). Estos trabajos no han sido reproducidos en Colombia, pero sus resultados suponen que los hallazgos para nuestro entorno serían igualmente positivos.

Referencias

1. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer incidence and prognosis by histologic type, SEER population-based data 1973-1987. *Cancer* 1995; 75: 154-170.
2. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
3. Llorens P, Nakamura K. Resultados del examen masivo del cáncer gástrico en Chile. *JICA* 1995; 2: 143-155.
4. Lima M, Soriano J, González J, Domínguez C, Iglesias N, Copo J, et al. Sarcomas del estroma gastrointestinal tratados con Imatinib: presentación de 2 casos. *Rev Cubana Med* 2006; 45(2): 1-3.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumours. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Patol* 1983; 7: 507-519.
6. Duffaud F, Blay J. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187-197.
7. Rubin B, Fletcher J, Fletcher C. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
8. Nickl N. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 482-487.
9. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
10. Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349.
11. Rankin C, von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 9005.
12. Blay J-Y, Berthaud P, Perol D, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, et al. Continuous vs intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2004; 22(14 Suppl): 9006.
13. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9440): 1127-34.
14. Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Ríos M, et al. Interruption of imatinib (IM) in GIST patients with advanced disease: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 2005; 23(16 Suppl): 9031.
15. Ray-Coquard I, Perol D, Bui B, Duffaud F, Rios A, Veins P, et al. Prognostic factors for progression free and overall survival in advanced GIST: results from the BFR14 phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23(16 Suppl): 9035.
16. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bümbling P, Nilsson O, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer* 2007; 96(11): 1656-1658.
17. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368(9544): 1329-1338.
18. Weisberg E, Wright RD, Jiang J, Ray A, Moreno D, Manley PW, et al. Effects of PKC412, nilotinib, and imatinib against GIST-associated PDGFRA mutants with differential imatinib sensitivity. *Gastroenterology* 2006; 131(6): 1734-1742.
19. Guo T, Agaram NP, Wong GC, Hom G, D'Adamo D, Maki RG, et al. Sorafenib inhibits the imatinib-resistant KITT670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(16): 4874-81.

20. Muñoz C, Sabah S, Navarro A, Planzer M, Silva C, Santander R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* 2006; 17(1): 43-51.
21. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, Hornick JL, Oliveira AM, Heinrich MC, et al. KIT negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 889-894.
22. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-3905.
23. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
24. Bummig P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, et al. Is there an indication for adjuvant treatment with imatinib mesylate in patients with aggressive gastrointestinal stromal tumors (GISTs)? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 818a.
25. Asan Medical Center. Adjuvant Imatinib in High-Risk GIST with c-Kit Mutation. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00278876. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00278876?Term=adjuvant+imatinib+and+gastrointestinal+stromal+tumor&rank=3>, Acceso: febrero 12 de 2008.
26. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Imatinib Mesylate or Observation Only in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Localized Gastrointestinal Stromal Tumor. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00103168. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168?term=adjuvant+imatinib+and+gastrointestinal+stromal+tumor&rank=2>, Acceso: febrero 12 de 2008.
27. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos DA, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors Report of the GIST Consensus Conference of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
28. De Matteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting, Abstract No: 10079.
29. Choi H, Faria S, Benjamin R, et al. Monitoring treatment effects of STI-571 on gastrointestinal stromal tumors (GIST) with CT and PET: a quantitative analysis. Chicago, IL: RSNA 2002 Scientific Program 2002; 583.
30. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005; 15: 1407-14.
31. Rosch T. Endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal tumors: a literature review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 609-614.
32. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M. 18-FDG Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Imatinib). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2012-2020.
33. Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, Kijewski MF, Israel DA, Demetri GD, et al. CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189(6): W324-30.
34. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25(13): 1753-9.
35. National Institute for Clinical Excellence. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastro-intestinal stromal tumours. Disponible en: www.nice.org.uk/TA086guidance, Acceso: febrero 12 de 2008.
36. Verma S, Younus J, Stys-Norman D, Haynes AE, Blackstein M, and the Sarcoma Disease Site Group. Imatinib Mesylate (Gleevec™) for the Treatment of Adult Patients with Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours: A Clinical Practice Guideline. Evidence-based Series #11-7:

- Section 1. Disponible en: <http://www.cancercares.on.ca/>, Acceso: febrero 12 de 2008.
37. Theau N, Gil S, Devocelle A, Julie C, Lavergne-Slove A, Beauchet A, et al. Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors: a site-dependent expression and initial response to imatinib. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7593-7598.
 38. Cullinane C, Dorow DS, Kansara M, Conus N, Binns D, Hicks RJ, et al. An in vivo tumor model exploiting metabolic response as a biomarker for targeted drug development. *Cancer Res* 2005; 65: 9633-9636.
 39. Chen LL, Sabripour M, Andtbacka HR, Patel SR, Feig BW, Macapinlac HA, et al. Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 293-299.
 40. Orozco JM. Los costos del plan obligatorio de salud subsidiado en Colombia, 2006. Disponible en: <http://www.eumed.net/libros/2006c/198/index.htm>, Acceso: 27 de noviembre de 2007.
 41. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 557-565.
 42. Huse D, Mehren M, Lenhart G, Joensuu H, Blanke C, Feng W, Finkelstein S, Demetri G. Cost Effectiveness of Imatinib Mesylate in the Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours. *Clin Drug Investig* 2007; 27(2): 85-93.