

Tratamiento médico de los tumores del estroma gastrointestinal

Gastrointestinal stromal tumors. Medical treatment

*Dr. Daniel Capdeville García**

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son poco comunes, representan un 0.2% de las neoplasias gastrointestinales, y su incidencia se considera subestimada. Dado el potencial maligno de los GIST, el clínico debe apoyarse en la histopatología, anatomopatología e inmunohistoquímica para determinar si son positivos al receptor KIT (CD117) y si son candidatos para recibir el tratamiento con imatinib.

El mesilato de imatinib es un tratamiento de administración oral bien tolerado, con toxicidad de leve a moderada, efectivo en este tipo de tumores, particularmente en pacientes que presentan enfermedad irresecable y/o enfermedad metastásica no resecable. Se recomienda en tumores no resecables y/o metastáticos en dosis de 400 hasta 800 mg por día. A la fecha, se están realizando estudios con indicación adyuvante y neoadyuvante que permitirán definir con mayor precisión sus especificaciones y el tiempo de administración.

Palabras clave: GIST, neoplasias gastrointestinales, receptor KIT (CD117), terapia adyuvante, terapia coadyuvante, mesilato de imatinib.

Cir Gen 2008;30:23-26

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are uncommon: they represent 0.2% of the gastrointestinal neoplasms, and they have a subestimated prevalence. Considering the GIST's potential malignancy, the clinician must consider histopathology, anatomopathology, and immunohistochemistry in order to determine if they are kit-receptor positive, and if the patients are candidates to receive imatinib treatment. Imatinib mesylate is a well-tolerated treatment, administered orally. It has a mild and moderated toxicity; it is effective for these types of tumours, particularly in patients with irresectable disease and/or non-resectable metastasis. It is advisable to non-resectable and metastatic tumours with daily doses of 400 to 800 mg.

So far, several studies are being carried out to define more accurately the specifications and administration of neoadjuvant and adjuvant treatments.

Key words: GIST, gastrointestinal neoplasms, C-Kit receptor (CD117), adjuvant therapy, coadjuvant therapy, imatinib mesylate.

Cir Gen 2008;30:23-26

Objetivo

Examinar los factores histopatológicos, anatomopatológicos e inmunohistoquímicos de los tumores gastrointestinales antes de prescribir el tratamiento médico.

Puntos clave

- La histopatología, inmunohistoquímica y anatomopatología deben determinar si los tumores del estroma gastrointestinal son positivos al receptor KIT (CD117), CD34, proteína S100; y si son sensibles a actina.

- Los tratamientos para este tipo de tumores pueden ser neoadyuvantes y/o adyuvantes.
- Los dos sitios celulares más importantes para la "terapia blanco" son los receptores de la membrana (donde se desarrollan los anticuerpos monoclonales, dirigidos al receptor) y otro grupo dentro de la membrana, que puede ser susceptible a bloqueo.
- El mesilato de imatinib es un inhibidor de tirosinasa, bien tolerado y de efectos colaterales de leves a moderados.

*Oncólogo Médico. Adscrito al Servicio de Oncología del Hospital Aranda de la Parra en León Guanajuato, México.

Correspondencia: Dr. Daniel Capdevilla Gracia. Hidalgo No. 329, León Guanajuato C.P. 37000

Tel. (477) 719-71-00

- El mesilato de imatinib no debe ser administrado en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con warfarina debido a que se prolonga el tiempo de protrombina.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal son sarcomas de los tejidos blandos.^{1,2} Representan del 0.1 al 3% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal y constituyen aproximadamente el 5% de todos los sarcomas. La edad promedio de su diagnóstico es a los 58 años (de los 40 a los 80 años).^{1,3,4}

La respuesta inmunohistoquímica de estos tumores es característica: 95% son positivos a KIT (CD117);^{3,5-7} también expresa la presencia de otros marcadores como el CD34 (positivo del 60 al 70%); la proteína S100 (hasta en 10%) y son sensibles a actina (entre 15 y 60%).^{1,2,4,8} Por ello, es fundamental que el clínico se apoye en el diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico para ofrecer una terapéutica específica racional.^{1,2,9,10}

Antecedentes terapéuticos

El principal tratamiento para los tumores estromales gastrointestinales era la quimioterapia del tipo de la adriamicina e ifosfamida, ya que, habitualmente, estos tumores se diagnosticaban en etapas clínicas avanzadas con grandes tumores en el sitio primario y enfermedad metastásica recurrente.¹ Por ello, el tratamiento era de tipo paliativo. Sin embargo, con los avances en el descubrimiento de nuevos fármacos, los tratamientos pueden ser neoadyuvantes y/o adyuvantes.^{1,3}

Se sabe que estos fármacos actúan en el ciclo celular (en sitios específicos y no específicos), generan destrucción de las células y afectan de manera difusa el metabolismo del DNA celular, lo cual provoca toxicidad en los tejidos que tienen una reproducción acelerada, como las células progenitoras sanguíneas.¹

Terapia blanco con imatinib

Debido al avance del conocimiento de la biología celular, actualmente se han identificado los sitios celulares de mayor importancia para la señalización de la reproducción celular y la supervivencia en la llamada estrategia de "terapias blanco", cuyos tratamientos específicos son los inhibidores de la tirosin-kinasa.^{1,11} Dos de ellos nos interesan particularmente: uno se encuentra en los receptores de membrana donde se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor, y el otro es un grupo, dentro de la membrana, que puede ser susceptible a bloqueo, no con anticuerpos monoclonales, sino con pequeñas moléculas que interfieren con la señal mitótica y de supervivencia celular.^{3,6}

El **mesilato de imatinib** es un inhibidor de tirosin-kinasa que requiere de un receptor que ha sido ampliamente usado por los hematólogos en el tratamiento de las leucemias. Es un medicamento bien tolerado y ha dado buenos resultados en el control de la enfermedad. Hasta el momento, la FDA ha aprobado su administración para la enfermedad metastásica y los tumores irresecables.¹

Experiencia clínica

Con base en los extraordinarios resultados obtenidos en los estudios preclínicos, estudios de laboratorio, estudios clínicos fases I y II, y al azar, en los que se administraron dosis de imatinib de 400 a 600 mg por día, vía oral, se ha documentado hasta 54% de beneficio clínico con un tiempo medio de seguimiento superior a los seis meses.¹

En un estudio en el que se administraron 800 mg por día, fraccionados en dos tomas por vía oral, los resultados fueron similares a los obtenidos con las dosis menores administradas y no se ha demostrado mayor beneficio con esta dosis.¹

Análisis preliminar

Si bien el análisis preliminar encontró un beneficio modesto en la supervivencia libre de enfermedad con el mesilato de imatinib en dosis de 800 mg/d, ambos grupos del estudio (400 y 800 mg por día) tuvieron índices de respuesta similares. Se observó un porcentaje ligeramente superior de respuestas completas en el grupo en que se administró 400 mg (5.6 vs 3.9% en el grupo con 800 mg). Si bien, un gran número de respuestas parciales ocurrió en el grupo con 800 mg (44.7 vs 47.2%), dos tercios de los pacientes permanecieron en el estudio y no mostraron evidencia de progresión posterior. La evaluación aún continúa.¹

Se realizaron los estudios fase I necesarios para determinar la dosis máxima tolerable: 400 mg diarios, con niveles de evidencia y posibilidades de duplicar la dosis hasta la progresión. Un estudio de fase III con 753 pacientes en el que se exploró la dosis de 400 mg y 800 mg para evaluar toxicidad demostró ser seguro con anemia (88%), edema (67%), fatiga (60%), náusea (44%) granulocitopenia (32%), erupción cutánea (24%) porque todos fueron leve a moderado. Sólo un paciente murió por sepsis y neutropenia secundarias al tratamiento.

(Casali PG *et al. Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:413^a, Abstract 1650).¹⁴ Otro estudio más de fase III obtuvo un excelente beneficio en cuanto al número de respuestas completas del 3% y 2% con 400 mg y 800 mg de dosis, y las OR actuariales de 54% vs 57% a un año, sin llegar a ser significativo entre ambas dosis. (Verweij *et al. Abstract 3272, Proc Am Soc Clin Oncol*, 2003; 22:814).^{1,15}

Toxicidad

En general, el mesilato de imatinib es un medicamento bien tolerado con efectos colaterales de leves a moderados, entre los cuales encontramos anemia, edema (particularmente periórbita), fatiga, náusea y/o vómito, neutropenia y erupción cutánea.¹

Un pequeño porcentaje de los pacientes con enfermedad voluminosa y que presenta una rápida destrucción con la terapia administrada ha experimentado toxicidad severa grados III o IV y efectos colaterales como hemorragia tumoral. En caso de toxicidad grado III o IV se debe disminuir la dosis; y, sólo en última instancia, suspender el tratamiento, ya que al hacerlo se pue-

de acelerar el crecimiento tumoral e, incluso, crear resistencia al medicamento.¹

Resistencia y respuesta al tratamiento

Para poder establecer la resistencia y respuesta al tratamiento es necesario realizar una determinación molecular y definir el tipo de exón que se encuentra presente: pacientes con exón 11 son los receptores adecuados del tratamiento; aquellos que muestran alteraciones en este exón presentarán resistencia o no van a tener respuesta adecuada al tratamiento.^{1,3,12}

Factores pronóstico

El tratamiento será determinado por las características tumorales y los factores pronóstico, los cuales tendrán un efecto directo sobre la supervivencia de los pacientes.^{1,4,10}

Terapia neoadyuvante

Debido a que el mesilato de imatinib es un medicamento aprobado para el tratamiento de los tumores GIST no resecables o con enfermedad metastásica, se puede emplear en dosis de 400 mg vs 800 mg por día, vía oral. En algunos casos se aprecian resultados consistentes; sin embargo, no se ha podido establecer la superioridad definitiva en términos de supervivencia, cuando se emplea en dosis altas. De ahí la necesidad de dar seguimiento a estos ensayos clínicos.¹

Terapia adyuvante

El mesilato de imatinib es el primer agente molecular blanco con elevados niveles de eficacia en los tumores del estroma gastrointestinal, a pesar de la existencia de enfermedad voluminosa o haber existido una pobre respuesta a la quimioterapia. Su papel en la enfermedad irreseccable continúa siendo extensamente investigado. Aunque se están realizando diferentes estudios clínicos para documentar su utilidad y prolongar la supervivencia o mejorar el periodo libre de la enfermedad, su aplicación potencial como fármaco adyuvante está por definirse.¹

Entre los estudios de neoadyuvancia podemos señalar uno en el que se administran 400 mg al día, por dos años, y se le compara con otro grupo de pacientes en observación. Asimismo, se están realizando otros estudios al azar con duración de tratamiento de 12 y 36 meses, respectivamente.

A la fecha, no se recomienda la terapia adyuvante, a menos que exista un protocolo de investigación. Se hablaba de enfermedad microscópica o el tipo de pacientes que tiene la capacidad de recurrir (los que presentan ruptura de tumor, a los que se les detectaron nódulos peritoneales multifocales e irreseccables, o a los que tienen un margen microscópico). Sin embargo, se desconoce el beneficio; pero los estudios están abiertos y es necesario que se concluyan. Por el momento, está justificado el tratamiento de estos pacientes con imatinib bajo protocolo de estudio.¹

No obstante, los resultados preliminares de un estudio clínico exhaustivo, aleatorio y controlado con placebo

en pacientes con tumor estromal gastrointestinal primario (un tipo de tumor que por lo general se encuentra en el estómago o en el intestino delgado)¹³ demostraron que los pacientes a los que se les administró mesilato de imatinib (Gleevec®),^{11,13} luego de la extirpación del tumor, tuvieron una probabilidad significativamente menor de padecer una recidiva del cáncer, en comparación con aquellos a los que no se les administró. El estudio clínico fue patrocinado por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), y llevado a cabo por una red de investigadores dirigidos por el Grupo de Oncología del Colegio Americano de Cirujanos (ACOSOG).

El comité de control de datos que supervisó el estudio (conocido como ASCOG Z9001 y se puede consultar en <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/ACOSOG-Z9001>) recomendó que se publicaran los resultados de un análisis provisional reciente, porque el estudio había alcanzado su objetivo primario: aumentar la supervivencia sin recidiva.

Contraindicaciones específicas

No es recomendable el empleo de imatinib en pacientes que consumen paracetamol y que se encuentran bajo tratamiento con warfarina, debido a que se prolonga el tiempo de protrombina.¹

Otras opciones terapéuticas

Actualmente se están ensayando otras opciones terapéuticas que funcionan con el imatinib y los bloqueadores de la tirosin-kinasa, tales como SU11248, RAD001, PKC412, mesilato de imatinib en combinación con IFN- α , daunorubicina y mitoxantrona, y etoposide.¹

Conclusiones

Los tumores del estroma gastrointestinal son poco comunes, representan un 0.2% de las neoplasias gastrointestinales y su incidencia se considera subestimada. Los GIST tienen un potencial maligno importante, por lo que el clínico debe apoyarse en la histopatología y en la inmunohistoquímica para determinar si son positivos al receptor KIT (CD117) y si son candidatos para recibir el tratamiento con imatinib.

Imatinib es un tratamiento de fácil administración, bien tolerado, con escasa toxicidad y efectivo en este grupo de tumores, especialmente en aquellos pacientes que presentan enfermedad irreseccable y/o enfermedad metastásica no resecable. Se recomienda en tumores no resecables y/o metastáticos en dosis de 400 hasta 800 mg por día.

A la fecha, se están corriendo estudios con indicación adyuvante y neoadyuvante que permitirán definir con mayor precisión sus indicaciones y el tiempo de administración.

Referencias

1. Altamirano LJ, Capdeville GD, Castruita AAL, Cortés EP, Eraso VA, Gaona NR, et al. Tratamiento médico. *Gac Mex Oncol* 2005; 4 (Supl 1): 28-30.

2. Miettinen M, Sobin LH. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a references to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1143-1142.
3. Pithorecky J, Cheney RT, Kraybill W, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors. Current diagnosis, biologic behavior and management. *Annals of Surgical Oncol* 2000; 7: 705-712.
4. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: Tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res* 2000; 60: 3899-3903.
5. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors (GISTs). Primary in the omento and mesentery. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1109-1118.
6. Fletcher DM, Berman J, Corless CH, Gorstein F, Lasota J, Lonley J, Miettinen M, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 4-59-465.
7. De Saint ASN, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors. An update. *Sarcoma* 1998; 2: 133-41.
8. Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, et al. Gastrointestinal stromal tumors *versus* intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. A Clinically important differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 947-57.
9. Miettinen M. Are desmoid tumors KIT positive? *Am Surg Pathol* 2001; 25: 549-50.
10. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, Chiaravalli AM, Serio G, Capella C. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 2001; 92: 657-662.
11. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; 32: 578-582.
12. Lasota J, Wosniak A, Sarlomo-Rikala M, Ryz J, Morder R, Nassar A, Sobón LH, Miettinen M. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A Study of 200 cases. *Am J Pathol* 2000; 156: 791-795.
13. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the Gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-375.
14. Casali PG, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 413^a, Abstract 1650.
15. Verweij, et al. Abstract 3272, *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 814.