

CLINICAL NOTE

Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy

A. Fernández and J. Aparicio¹

Department of Gastroenterology and Hepatology. ¹Department of Medical Oncology. University Hospital La Fe. Valencia, Spain

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. They originate from the interstitial cells of Cajal and are characterized by an anomalous receptor for a growth factor with tyrosine-kinase activity (c-kit). This anomaly causes a permanent activation of the receptor and uncontrolled cell growth. These tumors show a poor response to traditional chemotherapy drugs, and are thus associated with low survival in cases of advanced disease. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, is an example of selective targeted oncologic therapy that induces improved survival in these patients. We discuss two cases of metastatic gastrointestinal stromal tumors with a good response to imatinib, and also review the pathophysiology and treatment-related outcome of this type of tumors. We include results from clinical phase-III studies.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor. Imatinib mesylate. Receptor protein-tyrosin kinase. C-kit.

Fernández A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 723-729.

INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most frequent mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. They arise from the interstitial cells of Cajal at the myenteric plexus of the gut, which coordinate slow-wave peristalsis and act as gastrointestinal pacemaker cells. Their incidence ranges from 10 cases per million people and year in the United Kingdom to 4 cases in Finland, although

these figures are probably underestimated (they represent 20-30% of all cases of soft-tissue sarcomas) (1,2). Most of them occur in the stomach (60-70%), small intestine (25-35%), colon and rectum (5%), and oesophagus (2%). Extra-gastrointestinal locations are very unusual, representing only 5-7% (3,4). GISTs usually develop in patients over 40 years of age, with a median age between 55 and 65 years, and are exceptional in children. There are no differences in sex distribution (5,6). Clinical presentation is variable, and the most common symptoms are diffuse abdominal pain, gastrointestinal bleeding, fever, and a palpable mass or even obstruction. Sometimes they are incidental findings during abdominal surgery or gastroscopy in the form of submucosal nodules. Confirmatory diagnosis is based on immunohistochemical features such as those of a highly cellular, spindle cell or epitheloid mesenchymal tumor that expresses the kit protein (7).

GISTs are a relatively recent diagnostic group of tumors; they arise from the classic leiomyosarcomas of the gut as a group of sarcomas with different immunohistochemical features. In 1994 it was demonstrated that these tumors had CD-34 as a cell marker, which allowed separating GISTs from true smooth-muscle tumors and schwannomas (8,9). Subsequently, it was discovered that the interstitial cells of Cajal expressed a receptor for a stem-cell factor with tyrosine kinase activity known as c-kit. The interaction factor-receptor relays intracellular signals (2,10) that alter gene transcription, cell proliferation, and apoptosis. In 1998 the majority of malignant GISTs were shown to have DNA mutations that expressed a mutated form of c-kit, one which was permanently activated even without ligand. This continuous activation leads to uncontrolled growth cell and an abolition of apoptosis, and is regarded as the main cause of GIST. Ninety-five percent of these tumors stained positively with a polyclonal c-kit antibody (CD117), and this is used as the gold standard for immunohistochemical diagnosis (11). The recognition of this molecular mecha-

Recibido: 25-09-03.
Aceptado: 15-12-03.

Correspondencia: Alberto Fernández Villaverde. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Avenida Campanar, 21. 46009 Valencia. Tel.: 963 877 118. e-mail: afvillaverde@hotmail.com.

nism allowed the synthesis of selective protein-tyrosine kinase inhibitors, a specific treatment for a molecular target.

We report two cases of GIST treated with imatinib, a tyrosine kinase inhibitor.

CASE REPORT 1

A 39-year-old woman was admitted to our hospital in September 2002 with a 24-hour history of biliary vomiting, and 2-month-standing dull epigastric pain with abdominal distension, constitutional syndrome, asthenia, anorexia, and non-measured weight loss. Physical examination revealed a good nutritional status and a palpable painful mass in the upper quadrant of the abdomen above 8 cm in diameter. Lymph nodes were not enlarged.

Laboratory tests revealed a white blood cell count of 19,100/ μ l with neutrophilia, 483,000 platelets/ μ l, serum fibrinogen of 596 mg/dl, and lactic dehydrogenase at 1201 UI/l. Plain chest x-rays showed no alterations; plain abdominal x-rays revealed evidence of a mass in the left abdomen. An esophagogastrosocopy was performed, which showed a 4 cm mass in the greater curvature of the stomach. Biopsies were taken, and no malignancy signs were revealed by the histological evaluation. An abdominal contrast CT scan was carried out, which showed numerous hypodense lesions in both hepatic lobes, with a greater diameter of 14 x 8.5 cm, and an irregular mass adjacent to the stomach (Fig. 1). On the basis of these findings, a biopsy of one liver lesion was performed. Histological examination of the biopsy specimen showed a solid proliferation of small spindle-like cells with atypical nuclei over a smooth mixoid stroma. These cells were mesenchymal (vimentin-positive) and grouped in bun-

dles, rosetoid formations, or trabeculated patterns, with occasional mitoses. A diagnosis was made of low-grade, fusocellular sarcoma with CD117 positive staining.

Surgical resection was ruled out because of the liver metastases, and the patient started treatment with oral imatinib (STI 571), initially 400 mg per day, and then titrated to 800 mg daily with good tolerance. The only adverse event observed was periorbital edema. Clinical response was obvious with a clear reduction in tumor bulk within 3 months, and normal performance status. Consecutive CT scans showed a progressive reduction in both size and density of both gastric and liver lesions. The patient is presently under regular follow-up and asymptomatic. After 10 months of treatment a new CT scan showed the most relevant liver lesion with a size of 8.5 x 5 cm, and the gastric lesion with a size of 4 x 3.5 cm (Fig. 2).

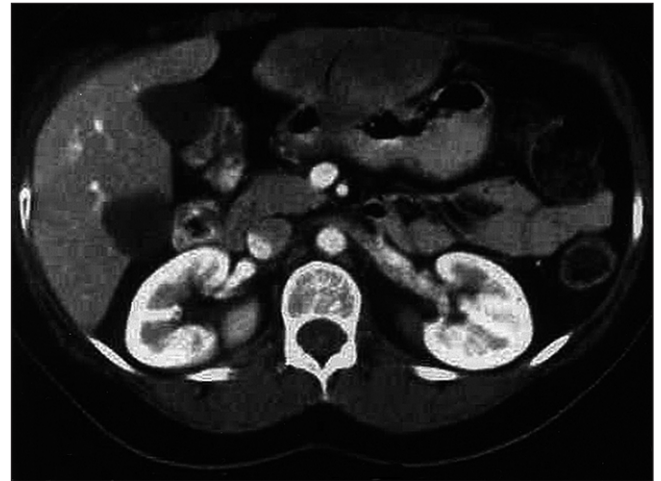


Fig. 2.- Case 1 CT scan after 10 months of treatment.
TAC abdominal caso 1 tras 10 meses tratamiento.

CASE REPORT 2

A 68-year-old woman was admitted to the emergency room in January 2002 with a few-week history of abdominal distension. A great abdominal mass was observed during physical examination. An abdominal CT contrast scan was performed, which showed a 20 cm heterogeneous mass adjacent to the spleen, stomach and small bowel, and related to the liver, uterus and ovaries. An open surgical procedure showed a mass occupying the omental bursa with both solid and hematic contents. A tumorectomy and partial gastrectomy were performed. The histological evaluation of the specimen revealed a malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST).

Follow-up examinations were uneventful until July 2002, when a new abdominal distension was observed. A CT scan was performed (Fig. 3), which showed a mesenteric tumor composed of numerous heterogeneous and rounded lesions with necrotic areas inside throughout the peritoneum. There were also metastases in the left hepat-

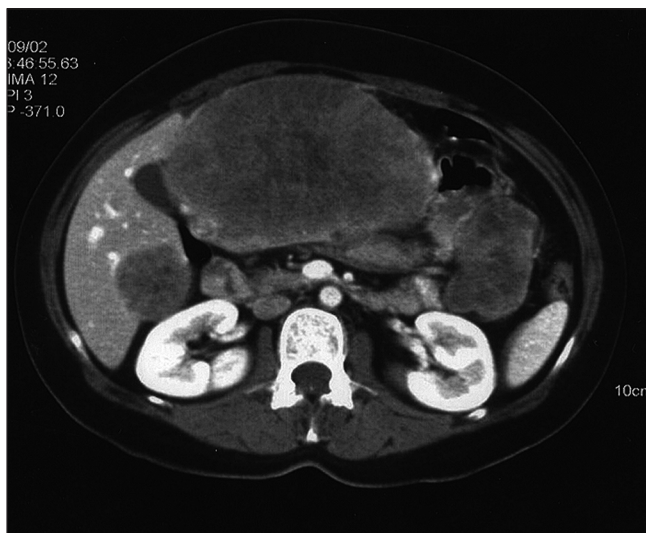


Fig. 1.- Case 1 CT scan before treatment. September 2002.
TAC abdominal caso 1 pre-tratamiento. Septiembre 2002.



Fig. 3.- Case 2 CT scan before treatment. July 2002.
TAC abdominal caso 2 pre-tratamiento. Julio 2002.

ic lobe, and evidence of peritoneal spreading. The patient started treatment with imatinib orally, 400 mg per day. A higher dose was not given because of the development of adverse events: facial edema, vomiting, and dry mouth. Four months later a new CT scan was performed, and liver lesions had disappeared whereas peritoneal spreading had reduced its surface clearly, as can be seen in figure 4. Clinical evolution was favorable, with a normal performance status and no complications seen in follow-up examinations. The last CT scan was performed in March 2003, and no new lesions were found.

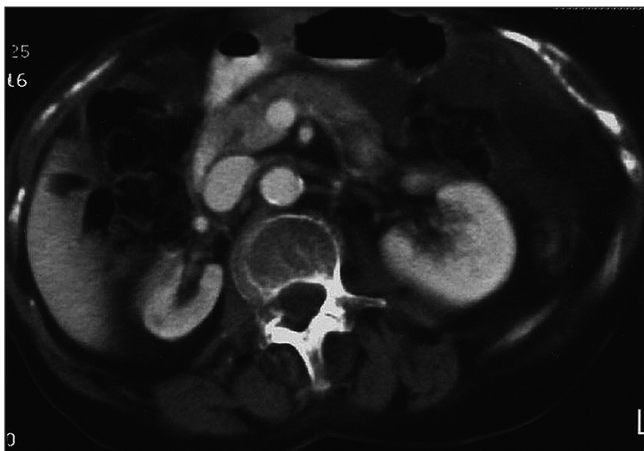


Fig. 4.- Case 2 CT scan after 4 months of treatment.
TAC abdominal caso 2 tras 4 meses tratamiento.

DISCUSSION

Complete surgical resection is the treatment of choice for localized GISTs. However, surgery is rarely curative because of the trend of this tumor to metastasize and spread intra-abdominally. Even low-grade malignant tumors (< 50 mitoses per high-power field) often develop

metastases 10 to 15 years after primary surgical resection. Furthermore, about 50% of patients present with metastases at the time of diagnosis. Thus, overall 5-year survival ranges between 28 and 35% for completely or partially resected tumors, and the best result obtained is around 54% in completely resected tumors (12). The median duration of survival for patients with metastatic disease is approximately 20 months, and 9 to 12 months for local recurrence. Standard chemotherapy and/or radiation therapy are of limited efficacy: doxorubicin- and ifosfamide-containing regimens have reported response rates of 0 to 27%, with 0 to 7% for paclitaxel and gemcitabine, respectively (13).

However, the prognosis of unresectable or metastatic GISTs has dramatically changed with the development of imatinib, a selective tyrosine kinase inhibitor. This drug is a specific molecular treatment that competes for the ATP-binding site of tyrosine kinase receptor and blocks the intracellular signaling pathways responsible for uncontrolled growth cell. Imatinib is an example of selective targeted oncologic therapy. The first reported trial of this drug was in 1996 (14) in the treatment of chronic myeloid leukemia (Bcr-Abl tyrosine kinase was identified as an abnormal molecular target). The first GIST treated with imatinib was reported in 2000 (15). Because of this successful initial case, several trials were performed. We would like to emphasize the multicenter study by Demetri et al. (16) in 2002: 147 patients with advanced GIST were randomly assigned to receive either 400 or 600 mg per day of imatinib. In all, 53.7% of patients had a partial response (reduction in the bulk of the tumor from 50 to 96%) and the one-year actuarial disease-specific survival was 88%. Similar results were reported in different trials (17).

In order to confirm these results and to assess the appropriate dose of imatinib, two randomized phase-III trials were initiated in December 2001 in the United States, Europe and Canada. Preliminary data from the US/Canadian trial were recently reported (18). In all, 647 patients with GIST were included and were randomly assigned to receive either 400 to 800 mg daily; those who developed progressive disease on the 400 mg/d group were titrated to 800 mg. No significant differences in survival were found. The one-year progression-free survival was 71% for the first group and 70% for the 800 mg/d group, and one-year overall survival was 86 and 85%, respectively. The incidence of toxicity was significantly higher in the second group. Normal hemoglobin levels, good performance status, and a gastric origin of metastases were identified as factors predictive of response (19).

Imatinib is given orally, and usual dosage ranges from 400 to 1.200 mg per day. This treatment is usually well tolerated, and there has been no evidence of tumor lysis syndrome. Most frequent adverse events include periorbital or facial edema (in 75% of patients, and correlated with low albumin levels), but these revert by diminishing the dose. Also nausea (52%), diarrhea (50%), myalgia,

dermatitis, headache, and abdominal pain have been described (15). Hematological toxicity is exceptional and correlates with low hemoglobin rates. Fever or anorexia may develop at the beginning of treatment, but usually disappear spontaneously in a few days. Cases of serious intratumoral hemorrhage that may occasionally need urgent surgical treatment have been reported; thus closer follow-up examinations are recommended.

Imatinib is considered the drug of choice for advanced GIST. However, several clinical challenges remain. The complete response rate appears to be low. Longer follow-up and further studies are necessary to determine the influence of imatinib on long-term survival, as well as its curative potential. Also, we do not know its benefit as adjuvant therapy after complete surgical resection. The appearance of resistance to imatinib after long lasting treatment is high: the median duration of response to this drug is 17 months. Four different mechanisms of resistance have been reported: acquisition of new mutations in kit, overexpression of c-kit, activation of an alternate tyrosine kinase receptor without kit expression (platelet-derived growth factor receptor- α), and other genomic mutations (20-22). Several studies are scheduled to resolve these clinical problems: a new drug called SU11248 showed efficacy on imatinib-resistant GISTs in a small clinical trial (23). Furthermore, not all the factors related to low response or resistance have been identified as yet.

In conclusion, we would like to emphasise the importance of performing biopsies and a CD-117 study for all submucosal or stromal gastrointestinal tumors, even in metastatic cases and whatever the size. If we diagnose a gastrointestinal stromal tumor, even in non-resectable cases we can offer an important improvement in survival and performance status with minimum adverse events by using this selective tyrosine-kinase inhibitor (imatinib).

REFERENCES

1. Roberts J, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 5): S37-8.
2. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
3. Emory TS, Sobn LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-7.
4. Martínez-Rodenas F, Pie J, Gómez M, et al. Extra-gastrointestinal stromal tumour-semiology and clinical therapy peculiarities. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 625-32.
5. Judson I. Gastrointestinal stromal tumours (GIST): biology and treatment. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 4): 287-9.
6. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 5): S39-51.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
8. Monihan JM, Carr NJ, Sobn LH. CD34 immunopositivity in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology* 1994; 25: 469-73.
9. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastro-intestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from the leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-16.
10. Vliagofris H, Worobec AC, Mercalfe DD. The proto-oncogene c-kit ligand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 435-40.
11. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
12. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
13. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
14. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nature Med* 1996; 2: 561-6.
15. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
16. Demetri G, von Mehren M, Blanke C, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
17. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
18. Patel R. Early results from randomized phase III trial of imatinib mesylate for gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 273.
19. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali P, et al. Prognostic factors of toxicity and efficacy in patients with Gastro-intestinal Stromal Tumors (GIST) treated with imatinib: a study of the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. (abstract). *Proc ASCO*, 2003.
20. Fletcher J, Corless C, Dimitrijevic S, et al. Mechanisms of resistance to Imatinib Mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumor. (abstract) *Proc ASCO*, 2003.
21. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutation in the gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
22. Bernet L, Bustamante M, Zúñiga A, Cano R. Characterization of GIST/GIPACT tumors by immunohistochemistry and exon 11 analysis of c-kit gene by PCR. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 688-91.
23. Von Mehren M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 288-94.

Imatinib y tumor del estroma gastrointestinal (GIST): un tratamiento selectivo frente a una diana molecular

A. Fernández y J. Aparicio¹

Servicio de Medicina Digestiva. ¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo y se originan de las células intersticiales de Cajal. Se caracterizan por presentar un receptor para el factor de crecimiento con actividad tirosin kinasa (c-kit) anómalo que condiciona su activación permanente y un crecimiento celular incontrolado. Tienen una baja supervivencia en casos de enfermedad avanzada, con escasa respuesta a los agentes quimioterápicos tradicionales. El imatinib es un fármaco inhibidor de la tirosin kinasa y un ejemplo de terapia oncológica selectiva que condiciona un importante aumento en la supervivencia de estos pacientes. Se presentan 2 casos de enfermedad metastásica con buena respuesta a imatinib, así como una revisión sobre la fisiopatología y evolución en el tratamiento de este tipo de tumores, incluyendo resultados de estudios en fase III.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal. Imatinib mesilado. Receptor tirosin kinasa. C-kit.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo. Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, a nivel de los plexos mientéricos, que participan en la generación y coordinación de las ondas lentas de contracción peristáltica actuando como las células marcapasos gastrointestinales. Su incidencia oscila entre los 4-10 casos/millón de habitantes/año, aunque posiblemente esté infravalorada (suponen un 20 a 30% de todos los sarcomas de partes blandas del organismo) (1,2). Se localizan preferentemente en estómago (60-70%), intestino delgado (25-35%), colon-recto (5%) y esófago (2%). La localización extradigestiva es muy rara y corresponde al 5-7% de todos los GIST (3,4). Suelen presentarse en pacientes mayores de 40 años, con una mediana de edad que oscila entre 55 y 65 años, y son excepcionales en niños. No existen claras diferencias en cuanto a su incidencia por sexos (5,6). La clínica inicial es muy variable, y pueden manifestarse en forma de dolor abdominal difuso, hemo-

rragia digestiva, fiebre, masa abdominal o incluso obstrucción intestinal. Sin embargo, en ocasiones estos tumores son hallazgos incidentales durante intervenciones quirúrgicas o endoscopias (se presentan en forma de nódulos submucosos). Su diagnóstico es inmunohistoquímico; se definen como tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal, ya sean de células fusiformes, epitelioides o pleomórficas, que expresa la proteína c-kit (7).

Este grupo de tumores es de relativamente reciente diagnóstico y surgió al identificar un grupo de sarcomas del tracto digestivo con una serie de características inmunohistoquímicas que los hacían diferentes del leiomioma clásico. En el año 1994 se demostró que las células de estos tumores presentaban CD-34 como marcador, lo que permitió su separación de los verdaderos tumores de musculatura lisa y de los schwannomas (8,9). Posteriormente se conoció que las células intersticiales de Cajal expresaban en su membrana un receptor para el factor de células madre (*stem cell factor*) con actividad sobre el receptor tirosin-kinasa conocido como c-kit. La interacción del receptor con el factor provoca su activación y la liberación (2,10) de una señal intracelular que altera la transcripción de genes, la proliferación celular y la apoptosis. En 1998 se descubrió que la mayoría de los GIST malignos contienen mutaciones en el ADN que condicionan una forma anómala de c-kit, que permanece activado incluso en ausencia de ligando. Esta activación continuada altera el ciclo celular de manera que se produce un crecimiento celular incontrolado y la abolición de fenómenos apoptóticos, lo que se ha imputado como principal causa del GIST. El 95% de estos tumores se tiñen con el anticuerpo policlonal frente a c-kit (CD 117), por lo que se utiliza este marcador como método de diagnóstico inmunohistoquímico (11). Estos descubrimientos abrieron las puertas al desarrollo de tratamientos selectivos frente a su diana molecular específica, concretamente los inhibidores de la tirosin kinasa.

A continuación presentamos dos casos de tumor de estroma gastrointestinal de origen gástrico que se trataron con un inhibidor de la tirosin kinasa llamado imatinib.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de una mujer de 39 años, sin antecedentes de interés, que ingresó en septiembre de 2002 por un cuadro de vómitos biliosos de 24 horas de evolución, sensación de plenitud post-prandial y dolor sordo continuo epigástrico de 2 meses de evolución. Se asociaba un cuadro constitucional con leve astenia, hiporexia y pérdida ponderal no cuantificada. En la exploración física presentaba buen estado nutricional y destacaba la presencia de una masa abdominal dolorosa en el epigastrio-hipocondrio derecho de unos 8 cm de diámetro. No presentaba adenopatías ni otras alteraciones significativas.

En la analítica realizada destacaban 19.100 leucocitos/ μ l, (86,7% neutrófilos), 483.000 plaquetas/ μ l, fibrinógeno 596 mg/dl y LDH 1201 UI/l. La radiografía de tórax no presentaba hallazgos significativos y la radiografía de abdomen mostraba una imagen de masa en hemiabdomen izquierdo. Se realizó una gastroscopia que mostraba en la curvatura mayor del cuerpo gástrico una neoformación nodular de 4 cm, consistencia aumentada y ulcerada; las biopsias no mostraron signos de malignidad. La TAC toraco-abdomino-pélvica (Fig. 1) mostraba lesiones hipodensas múltiples en ambos lóbulos hepáticos, con un diámetro máximo de 14 x 8,5 cm, y una masa vegetante de 6,5 x 5 cm en la cara posterior del cuerpo gástrico. Se realizó biopsia de una lesión hepática; el estudio histológico mostró una proliferación celular sólida formada por células pequeñas, fusiformes, de núcleo atípico, hiperromático y ovalado, sobre un estroma de fondo laxo mixoide. Las células eran mesenquimales (vimentina positivas) dispuestas en haces, formaciones rosetoides o en patrón trabeculado, con algunas mitosis; el diagnóstico fue de sarcoma fusocelular de bajo grado de malignidad, con positividad para CD 117.

Se descartó la resección quirúrgica ante la presencia de las metástasis hepáticas y se optó por iniciar tratamiento con imatinib (STI 571), con dosis iniciales de 400 mg/día para después aumentar a 800 mg/día. La tolerancia fue buena y presentó como única complicación un discreto edema facial. La respuesta clínica fue evidente, con disminución de la masa epigástrica por palpación, y encontrándose la paciente asintomática al tercer mes. Las sucesivas TAC abdominales de evaluación mostraron una progresiva reducción de las lesiones hepática y gástrica, con un cambio de su densidad que pasó a ser quística. En la revisión tras 10 meses de tratamiento, la enferma permanece asintomática. Su última TAC se muestra en la figura 2, con reducción de la lesión hepática principal que pasó a ser de 8,5 x 5 cm y de la lesión gástrica (4 x 3,5 cm).

CASO CLÍNICO 2

Se trata de una mujer de 68 años, hipertensa, que ingresó en enero de 2002 por presentar una sensación de plenitud abdominal de varias semanas de evolución. Se

objetivó una gran masa que ocupaba todo el hemiabdomen superior. La TAC abdomino-pélvica mostraba una tumoración abdominal de 20 cm con densidad mixta que imprimaba en bazo, estómago y asas intestinales, respetando el útero, anexos e hígado. Se intervino quirúrgicamente y se detectó una masa que ocupaba la transcavidad de los epiplones, de contenido sólido y hemático que rechazaba estómago y colon transversal; se practicó una tumorectomía y gastrectomía en cuña. El estudio anatomopatológico reveló un tumor maligno del estroma gástrico (GIST).

La paciente siguió revisiones periódicas sin incidencias hasta julio de 2002 en que se apreció de nuevo un aumento del perímetro abdominal. Se realizó una TAC (Fig. 3) que mostraba una tumoración mesentérica formada por múltiples lesiones redondeadas, con captación heterogénea de contraste y áreas de necrosis en su interior, distribuidas por toda la cavidad peritoneal. También aparecieron metástasis en el lóbulo hepático izquierdo y signos de diseminación metastásica peritoneal. Inició entonces tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg/día. No pudo incrementarse la dosis por la aparición de reacciones adversas (edema facial, vómitos y sequedad de boca). En la TAC practicada 4 meses después (Fig. 4) se aprecia la desaparición de las lesiones hepáticas y reducción en la extensión de la diseminación peritoneal. La evolución clínica fue favorable, con desaparición del dolor abdominal y recuperación del estado general. La paciente continúa actualmente con su tratamiento. En la última TAC realizada en marzo de 2003 no se objetivaron nuevas lesiones.

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección de los GIST malignos localizados consiste en su resección quirúrgica completa. Sin embargo, esta es raramente curativa, puesto que se trata de un tumor con elevada tendencia a metastatizar en el hígado y a producir diseminación metastásica peritoneal. Incluso en tumores resecaos de bajo grado de malignidad (< 5 mitosis por 50 campos de alta resolución), es frecuente la aparición de metástasis tardías a 10-15 años. Además, prácticamente la mitad de los pacientes presentan ya enfermedad metastásica al diagnóstico. Todo ello condiciona una supervivencia a 5 años que oscila entre 28 y 35% en tumores parcial o totalmente resecaos y 54% en la mejor serie con resecciones completas (12). La mediana de supervivencia se sitúa en torno a los 20 meses en los casos de enfermedad metastásica y alrededor de los 9-12 meses en aquellos con recidivas tras la cirugía. Se han utilizado diferentes regímenes de quimioterapia convencional y/o radioterapia sin objetivarse mejoría de la supervivencia; los índices de respuesta con fármacos como la adriamicina e ifosfamida oscilan entre 0 y 27%, mientras que con paclitaxel y gemcitabina se sitúan entre 0 y 7% (13).

Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica o irresecable ha cambiado sustancialmente con el desarrollo de un fármaco inhibidor selectivo del receptor para tirosín kinasa llamado imatinib. Se trata de un tratamiento dirigido frente al mecanismo molecular patogénico de la enfermedad, ya que compite por el sitio de fijación del ATP de las tirosín-kinasas y bloquea la cascada intracelular de transmisión de señal que conduce al crecimiento celular incontrolado. Es un ejemplo de terapia oncológica selectiva frente a una diana molecular específica. La primera vez que se utilizó este fármaco fue en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (se identificó la Bcr-Abl tirosín kinasa como su alteración molecular patogénica) en el año 1996 (14). En el año 2000 se publicó el primer caso de GIST tratado con imatinib (15). Ante el éxito inicial se pusieron en marcha numerosos ensayos clínicos. Destaca entre todos ellos el estudio multicéntrico publicado por Demetri y cols. en 2002 (16) con una serie de 147 casos de GIST avanzado tratados durante 9 meses con este fármaco (a dosis de 400-600 mg/día); el 53,7% de los pacientes presentó respuesta parcial (reducción de masa tumoral entre el 50 y 96%) y la supervivencia actuarial a un año fue del 88%. Posteriormente aparecieron resultados similares en otros estudios (17).

Para confirmarlos y valorar la dosis adecuada de imatinib, se pusieron en marcha en diciembre de 2001 dos estudios aleatorizados en fase III en Estados Unidos, Canadá y Europa. Los resultados preliminares del grupo norteamericano se presentaron recientemente (18). Se incluyeron 647 pacientes que recibieron de forma aleatoria 400 o 800 mg/día de imatinib; aquellos del primer grupo que desarrollaban progresión de la enfermedad aumentaban la dosis a 800 mg/día. No se encontraron diferencias en relación a la supervivencia entre los dos grupos. Así, la supervivencia libre de progresión de enfermedad al año era del 71% para el primer grupo y del 70% para el grupo de 800 mg/día; y la supervivencia a 1 año era de 86 y 85% respectivamente. También se estudió la incidencia de toxicidad, que en este caso sí fue significativamente mayor en el segundo grupo. Se identificaron varios factores predictores de buena respuesta al tratamiento: hemoglobina elevada, buen estado general previo y origen gástrico de las metástasis (19).

El imatinib se administra por vía oral, y suelen emplearse dosis entre 400-1.200 mg/día. Se tolera generalmente bien y no se han descrito síndromes de lisis tumoral o hi-

peruricemia. Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentra el edema facial o periorbitario (ocurre en el 75% de los pacientes y se asocia con niveles disminuidos de albúmina sérica), pero se suele resolver con reducción de dosis. También aparecen náuseas (52%), diarrea (50%), mialgias, dermatitis, cefaleas o dolor abdominal (15). La toxicidad hematológica es excepcional y se relaciona con niveles disminuidos de hemoglobina. Al inicio del tratamiento, sobre todo en los casos con elevada masa tumoral, puede aparecer fiebre o anorexia pero desaparecen espontáneamente a los pocos días. Se han descrito casos de hemorragia intratumoral grave en relación con la respuesta al tratamiento, que ocasionalmente pueden precisar cirugía de urgencia, por lo que se recomiendan controles estrechos en los primeros meses de tratamiento.

Ante estos resultados, el imatinib se considera como el tratamiento de elección para los GIST avanzados. Sin embargo, quedan varios aspectos por desarrollar. El porcentaje de respuestas completas al tratamiento es muy bajo. Son necesarios además estudios de más duración para determinar la influencia real del imatinib en la supervivencia y su potencial curativo. Tampoco conocemos el valor de este fármaco como coadyuvante en caso de resecciones completas. La aparición de resistencias después de un tratamiento prolongado es alta: la duración media de respuesta al imatinib es de 17 meses. En este sentido, se han identificado 4 mecanismos de resistencia: adquisición de nuevas mutaciones diferentes a c-kit, sobreexpresión de c-kit, activación de un receptor para tirosín-kinasa alternativo sin expresión de c-kit (receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas-alfa) u otras mutaciones genómicas (20-22). Se han iniciado varios estudios buscando soluciones alternativas a imatinib para estos casos de resistencia; se ha identificado una nueva molécula, SU11248, aunque sólo se ha utilizado en pequeños ensayos clínicos (23). Además, faltan por identificar todos los factores relacionados con la baja respuesta o resistencia.

Como conclusión, queremos recordar la necesidad de realizar biopsia y estudio del CD 117 en todos los casos de tumores submucosos o estromales del tracto digestivo, por muy extensos que sean, incluyendo si es preciso las áreas metastásicas. Si se llega al diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal, hasta en los casos de irresecabilidad, se puede ofrecer con los inhibidores de la tirosín kinasa como el imatinib, un notable aumento en la supervivencia y mejora en la calidad de vida con mínimos efectos secundarios.