



IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS TREATED WITH IMATINIB

Carrasco Mireya¹, Velarde Jeaneth¹, Reyna Mamani¹, Amaru Eddy¹, Patón Daniela², Amaru Ricardo^{1,2},

RECIBIDO: 13/08/2023

ACEPTADO: 25/09/2023

RESUMEN

Introducción. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias de tejido blando (sarcomas) originados en el sistema gastrointestinal (células intersticiales de Cajal). Se presentan mayormente en el estómago y el intestino delgado. La introducción del imatinib en el tratamiento ha cambiado el pronóstico de esta enfermedad.

Objetivo. Describir las características clínicas, biológicas y la respuesta al tratamiento con imatinib de pacientes bolivianos con GIST.

Material y métodos. Estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de GIST (n=9) remitidos entre marzo de 2012 a julio de 2022. Se recopiló y analizó datos demográficos, clínicos y laboratoriales de pacientes con estudio inmunohistoquímica positivos para GIST (CD117, CD34, mutación PDGFRA) que posterior a cirugía recibieron tratamiento con imatinib dentro del programa asistencial GIPAP. Se consideró criterios SWOG y signos de desaparición del tumor para evaluar la respuesta y remisión completa.

Resultados. La media de edad de los pacientes (4 mujeres, 5 varones) fue 56 años. Los sitios primarios del GIST fueron el estómago e intestino, 56 % de pacientes presentó tumor >10 cm de diámetro, y 78 % metástasis (peritoneo e hígado). Todos los pacientes alcanzaron remisión completa tras el primer año de tratamiento. Dos pacientes presentaron recaída después de abandonar el tratamiento tras 4 y 8 años respectivamente; uno de ellos reflejó una segunda remisión tras reiniciar tratamiento.

Conclusiones. Los datos epidemiológicos son similares a los reportados en otros trabajos, empero un diagnóstico en estadios avanzados y abandono del tratamiento aun tratándose de un programa de tratamiento gratuito constituyen variables diferenciales. Más allá del desconocimiento, la negligencia e irresponsabilidad de los pacientes resulta preocupante.

Palabras clave: Tumor del Estroma Gastrointestinal, GIST, imatinib, epidemiología

1. Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

2. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

Correspondencia: Ricardo Amaru

Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés.
La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. *Gastrointestinal stromal tumor (GIST) are mesenchymal neoplasms (sarcomas) in the gastrointestinal tract (interstitial cells of Cajal). It occurs mostly in the stomach and small intestine. The introduction of imatinib for GIST treatment has changed the prognosis of this disease.*

Objective. *To describe the clinical and biological characteristics, and the treatment response to imatinib in Bolivian patients with GIST.*

Material and methods. *Retrospective descriptive cross-sectional study of patients with GIST (n=9) referred between March 2012 and July 2022. It was collected demographic, clinical, and laboratory data of patients with immunohistochemical study positive for GIST (CD117, CD34, PDGFRA mutation) who after surgery received treatment with imatinib within the GIPAP program. SWOG criteria and signs of tumor vanishing were considered to assess treatment response and complete remission.*

Results. *The mean age of patients (4 women, 5 men) was 56 years. Primary sites of GIST were the stomach and intestine, 56% of patients presented tumor >10 cm in diameter, and 78% metastasis (peritoneum and liver). All patients achieved complete remission after the first year of treatment. Two patients presented relapse after discontinuing treatment, with a follow-up 4 and 8 years respectively; one of them reflected a second remission after restarting treatment.*

Conclusions. *These epidemiological data are similar to those reported in other studies, however a late-stages diagnosis and treatment dropout, even when trying a free treatment program, constitute differential variables. Beyond misinformation, patients' neglect and irresponsibility is worrying.*

Keywords: *Gastrointestinal stromal tumor, GIST, imatinib, epidemiology*

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son tumores mesenquimales que se originan a partir de células intersticiales de Cajal y dependen del factor de transcripción ETV14 con expresión de CD117, CD34 y/o DOG-1^(1,2,3). Estos tumores presentan mutaciones en el gen KIT en un 75 %, o en el gen PDGFRA en un 10 %⁽⁴⁾. Los restantes GIST de “tipo salvaje” conllevan una variedad de otras mutaciones que pueden afectar la vía SDH6^(5,6).

Los GIST son los tumores mesenquimales más comunes del tracto digestivo, constituyen el 1% de todos los tumores del tracto gastrointestinal. Su incidencia es de 10 a 15 casos por un millón de habitantes al año^(7,8), aparecen con mayor frecuencia en el estómago y en el intestino delgado. Afecta de igual forma a hombres y mujeres, con preponderancia en personas entre los 50 y 80 años de edad⁽⁹⁾.

Los GIST se clasifican en grupos de

riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto; esto de acuerdo con el riesgo de recurrencia, el tamaño del tumor primario y la actividad mitótica del tumor. Los tumores >5 cm de diámetro más un recuento mitótico superior a 5/50 campos de alta potencia (HPF), así como, los tumores >10 cm con cualquier índice mitótico tienen mayor riesgo de recidiva⁽¹⁰⁾. Una diseminación metastásica puede presentarse en el hígado y el peritoneo, raramente en los huesos, pulmones y ganglios^(11,12). El tratamiento principal cuando los GIST están localizados es la cirugía, la resección completa es posible en la mayoría de los casos⁽⁵⁾; sin embargo, en tumores GIST con metástasis se recomienda tratamiento con imatinib.

El imatinib, utilizado originalmente para tratar la leucemia mieloide crónica, es un fármaco inhibidor de las tirosina quinasas KIT y PDGFRA. El hallazgo de mutación en genes KIT o PDGFRA en los tumores GIST condujo rápidamente a la introducción exitosa del fármaco en diversos

ensayos clínicos, consolidándolo como medicamento de elección^(13,14). A partir de ello, se han desarrollado variedad de inhibidores alternativos; así por ejemplo, se indica *sunitinib* para tumores GIST con mutaciones de los exones 9, 13 y 14 de KIT; *ponatinib* para mutaciones del exón 17; y, *regorafenib* para los tumores altamente refractarios⁽³⁾. Recientemente, se ha incluido el *ripretinib* como tratamiento de segunda línea y para tumores irresecables^(15,16).

Considerando lo anterior, surge de interés describir las características clínicas de los pacientes con tumores estromales gastrointestinales en nuestro contexto, la respuesta al tratamiento concatenado con cirugía e imatinib y el respectivo seguimiento tras varios años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se analizó las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal (n=9) remitidos al Instituto Boliviano de Oncohematología ‘Paolo Belli’ de La Paz-Bolivia entre marzo de 2012 a julio 2022 para inicio de tratamiento con imatinib. Todos los pacientes fueron remitidos a la institución posterior a cirugía y estudio histopatológico.

Se recolectó los datos demográficos, clínicos y laboratoriales. Se consideró pacientes con estudios de histología patológica positivos para tumor del estroma gastrointestinal (CD117 y CD34), mismos que recibieron tratamiento farmacológico con imatinib dentro del programa asistencial GIPAP (Glivec International Patient Assistance Program) que provee acceso gratuito al medicamento.

Se consideró los criterios SWOG (Southwest Oncology Group) para la evaluación de la respuesta al tratamiento; juntamente, los signos de desaparición de tumor primario y paciente asintomático para valoraciones de Remisión Completa (RC)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Los

registros y análisis de datos fueron realizados mediante programa Microsoft Office Excel versión 16.23.

RESULTADOS

De los 9 pacientes con GIST, transferidos a nuestro centro entre marzo de 2012 a julio 2022, 5 fueron varones y 4 mujeres. La media de edad fue 56 años.

Respecto de la presentación clínica, el dolor abdominal fue el síntoma más frecuentemente reportado. Los sitios primarios de presentación fueron el estómago y el intestino. Se observó tumores con diámetro mayor a 10 cm en 56 % de los pacientes, la presencia de metástasis también fue notable (78%). Se confirmó mutación del PDGFRA en dos casos (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con GIST

Edad (años)		56 ± 17
Sexo	Femenino	4
	Masculino	5
Sitio primario	Estómago	5
	Intestino	4
Tamaño Sitio primario	< 5 cm	0
	5 – 10 cm	3
	> 10 cm	5
	Sin dato	1
Metástasis	No	2
	Hígado	4
	Peritoneo	3
Mutación	PDGFR	2
	No se realizó	7

Los pacientes recibieron imatinib 600 mg/día, con excepción de 3 pacientes que requirieron dosis menores. Se evidenció que, todos los pacientes alcanzaron una Remisión Completa del tumor tras el primer año de tratamiento. Considerando hasta 8 años de seguimiento clínico, esta respuesta favorable persistió en la mayoría de los pacientes (78 %), exceptuando dos que abandonaron el tratamiento por más de un año y presentaron recaída, después de 4 y 8 años respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características patológicas, tratamiento y respuesta clínica de los pacientes

Pte	Tumor primario	Tamaño (cm)	Metástasis	Tipo cirugía	Imatinib mg/día	Seguimiento 1 año	Seguimiento años/condición clínica
1	Estómago	20 x 30	Hígado	Gastrectomía	300	RC	8 años / RC*
2	Estómago	7 x 7	No	Gastrectomía	400	RC	2 años / RC*
3	Estómago	23 x 3	Peritoneo	Gastrectomía	600	RC	2 años / RC
4	Estómago	--	Peritoneo	Gastrectomía	400	RC	7 años / RC*
5	Intestino	20 x 20	Peritoneo	Res intestinal	600	RC	8 años / Recaída (abd)
6	Intestino	10 x 15	Hígado	Exéresis	600	RC	4 años / RC **
7	Intestino	5 x 4	Hígado	Res intestinal	600	RC	1 año
8	Intestino	6 x 5	No	Res intestinal	600	RC	1 año
9	Estómago	10x12	Hígado	Gastrectomía	600	RC	1 año

Pte: paciente. *Se consideró en su seguimiento el último de control clínico en consultorio externo. **Abandonó por un año luego retomó tratamiento.

DISCUSIÓN

Una variedad de estudios evidencian que los GIST se presentan en la quinta década de la vida, generalmente se considera una media de edad de 58 años^(8,19), cercano a lo reportado en nuestro estudio donde la media constituyó 56 años de edad. Respecto de la preponderancia en hombres y mujeres, los reportes de otros estudios reflejan mayor frecuencia en varones^(20,21), dato semejante en nuestro reporte con representatividad del 56 % en varones.

Asimismo, respecto de la localización primaria del tumor, reportes de estudios que albergaron un número mayor de casos (293 pacientes) mostraron que un 59 % presentaron tumor primario en el estómago y el 22 % en el intestino delgado⁽²²⁾; en nuestro estudio, se observó que el 56 % fue gástrico y el otro 44 % en el intestino delgado. En referencia a las dimensiones de los tumores, diversos autores reportan una dimensión media alrededor de 7 cm^(22,23), en nuestro estudio oscilan hasta 15 cm de diámetro, probablemente esto último debido a que los pacientes acuden al médico en estadios avanzados. Adicionalmente, el 78% de nuestros pacientes presentó metástasis en el peritoneo y el hígado al momento de diagnóstico, porcentaje semejante a lo reportado por otros autores⁽²⁴⁾. Los pacientes de nuestro estudio también

fueron intervenidos quirúrgicamente, similar a lo reportado por otros grupos de trabajo^(25,26).

El pronóstico de los pacientes con GIST mejora significativamente con la introducción al tratamiento con imatinib, obteniendo controlar la enfermedad en el 70 al 85 % de los pacientes⁽²⁷⁾. De forma similar, todos nuestros pacientes presentaron remisión completa tras alcanzar un año de tratamiento; sin embargo, se observó que, posterior a tal remisión completa, aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento años más tarde y presentaron recaídas con metástasis importantes (n=2) atravesaron implicaciones determinantes, uno obtuvo una segunda remisión completa una vez reiniciado el tratamiento, pero el otro no respondió al imatinib.

De esta manera, desde una perspectiva epidemiológica los datos reflejados en este estudio son similares a los reportados en otros trabajos, con la diferencia de que nuestros pacientes acuden a ser diagnosticados en estadios avanzados, así también, que el abandono del tratamiento repercute preocupante aun tratándose de la accesibilidad al programa gratuito (GIPAP). Muchas veces el desconocimiento, pero sobretodo la negligencia y carente responsabilidad de los pacientes constituyen un factor limitante en la optimización terapéutica.

REFERENCIAS

1. Moreira TDM. Perfil epidemiológico e anatomopatológico de pacientes diagnosticados com tumor estromal gastrointestinal. 2021.
2. Chi P, Chen Y, Zhang L, Guo X, Wongvipat J, Shamu T, et al. ETV1 is a lineage-specific survival factor in GIST and cooperates with KIT in oncogenesis. *Nature*. 2010;467(7317):849.
3. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2019;10(1):144.
4. Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annual review of medicine*. 2012;63.
5. Balbuena Ciprián LB. Supervivencia libre de recurrencia a los dos años en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal localizados tratados con resección quirúrgica. Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter. Junio, 2015-2018: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2021.
6. Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, Balachandran VP, Coit DG, Yoon SS, et al. Outcome of 1,000 patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery in the pre-and post-imatinib eras. *Annals of surgery*. 2021;273(1):128.
7. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The lancet oncology*. 2012;13(3):265-74.
8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology*. 2016;40:39-46.
9. García JLS, Pérez ML, Calvo VF, Alvarez CD, Meisozo MG, Santiesteban LTF, et al. Características clínicas y patológicas de pacientes con tumores estromales gastrointestinales en Cuba. *Acta Médica de Cuba*. 2021;22(1).
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Human pathology*. 2002;33(5):459-65.
11. Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World journal of clinical cases*. 2020;8(15):3142.
12. Watson G, Kelly D, Melland-Smith M, Gleeson J, McEntee G, Kelly C, et al. Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2016;185(2):319-26.
13. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *The Lancet*. 2001;358(9291):1421-3.
14. Antonescu CR. The GIST paradigm: lessons for other kinase driven cancers. *The Journal of pathology*. 2011;223(2):252-62.
15. Onclive T, Exchange P. NCCN Adds Ripretinib to Guidelines for Second-line Treatment of GIST.
16. Bauer S, Jones RL, Blay J-Y, Gelderblom H, George S, Schöffski P, et al. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib (INTRIGUE): a randomized, open-label, phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2022;40(34):3918-28.
17. Villalobos-Villalobos JP. Duración de tratamiento y evaluación de la respuesta al imatinib en pacientes con tumor avanzado del estroma gastrointestinal. *fármacos*. 2005;18:1-2.
18. García AC, Álvarez AM, Filgueira PG, Del Valle AF, Hevia MM, Fernández CÁ. Evaluación de la respuesta al tratamiento de los GIST:: Papel de la TCMD. *Seram*. 2018.
19. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery*. 2000;231(1):51.
20. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Epidemiology of GIST in the Era of Histology Codes. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015;24(1):298-302.
21. Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015;8(12):15969.
22. Wang M, Xu J, Zhang Y, Tu L, Qiu W-Q, Wang C-J, et al. Gastrointestinal stromal tumor: 15-years' experience in a single center. *BMC surgery*. 2014;14(1):1-10.
23. Aroffo S, Teggia PM, Nano M. Gastrointestinal stromal tumors: thirty years experience of an institution. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(14):1836.
24. Al-Kalaawy M, El-Zohairy MA, Mostafa A, Al-Kalaawy A, El-Sebae H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs), 10-year experience: patterns of failure and prognostic factors for survival of 127 patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2012;24(1):31-9.

25. Bejarano Glez-Serna D, González Benjumea P, Rodríguez Padilla ÁdR, Balongo García R. Tumores del estroma gastrointestinal: Revisión de nuestra experiencia. *Revista chilena de cirugía*. 2015;67(4):386-92.
26. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):53-9.
27. Sciot R, Debiec-Rychter M, editors. *GIST under imatinib therapy*. *Seminars in diagnostic pathology*; 2006: Elsevier.