

Efectividad y seguridad de imatinib en siete casos de tumores del estroma gastrointestinal

J. Giménez Castellanos, E. Sánchez Gómez, J. J. Reina Zolío¹, E. Gabella Bazarot, I. Marín Ariza, S. Grutzmancher Saiz

Servicios de Farmacia Hospitalaria y ¹Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Resumen

Objetivo: Medir la efectividad y seguridad de imatinib en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Método: Estudio retrospectivo desde el año 1993 hasta junio de 2005 donde se identificaron todos los pacientes diagnosticados de GIST por anatomía patológica, y se revisaron historias clínicas de los tratados con imatinib. Se recogieron datos demográficos, relativos al diagnóstico, al tratamiento y a la evolución.

Resultados: Se identificaron 25 pacientes, 7 tratados con imatinib. La respuesta total fue de 4/7, 2/7 casos fueron respuestas completas y otros 2/7 respuestas parciales. La mediana actuarial de supervivencia libre de enfermedad alcanzada fue de 10 meses y la global 44 meses. Las reacciones adversas (RAM) recogidas fueron: 33% (5) gastrointestinales, 40% (6) dermatológicas y/o edema, 14% (2) toxicidad hematológica y 13% (2) astenia. El 2/7 pacientes no experimentaron ningún tipo de toxicidad relacionada con imatinib.

Conclusiones: En nuestra experiencia, imatinib constituye un tratamiento efectivo y de buena tolerancia para el GIST maligno [c-Kit (CD117) positivo] no resecable y/o metastásico.

Palabras clave: Corte transversal. Efectividad. GIST. Imatinib. Quimioterapia. Seguridad. Tumor estroma gastrointestinal.

Summary

Objective: To measure the effectiveness and safety of imatinib for gastrointestinal stromal tumors (GISTs).

Method: A retrospective study from 1993 through June 2005 by identifying all patients diagnosed with GIST by the Pathology Department. The medical records of those treated with imatinib were reviewed. Demographic, diagnostic, therapeutic, and outcome-related data were collected.

Results: Twenty-five patients were identified, 7 of them treated with imatinib. Total responses were 4/7; 2/7 cases were complete responses, and 2/7 were partial responses. Mean actuarial disease-free survival was 10 months, and overall survival was 44 months. Adverse reactions (ARs) reported included: 33% (5) gastrointestinal events, 40% (6) dermatologic events and/or edema, 14% (2) blood toxicity, and 13% (2) asthenia. In all, 2/7 patients experienced no imatinib-related toxicity.

Conclusions: In our experience, imatinib is an effective, well tolerated therapy for malignant [c-Kit (CD117)-positive], non-resectable and/or metastatic GIST.

Key words: Cross section. Effectiveness. GIST. Imatinib. Chemotherapy. Safety. Gastrointestinal stromal tumor.

Giménez Castellanos J, Sánchez Gómez E, Reina Zolío JJ, Gabella Bazarot E, Marín Ariza I, Grutzmancher Saiz S. Efectividad y seguridad de imatinib en siete casos de tumores del estroma gastrointestinal. Farm Hosp 2006; 30: 230-234.

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como comunicación breve (póster) al II Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales (SAFH). Jerez de la Frontera, 21-23 abril 2005.

Recibido: 12-12-2005

Aceptado: 27-06-2006

Correspondencia: Josefina Giménez Castellanos. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte, s/n. 21005 Huelva. Fax: 959 016 071. e-mail: figicas@ono.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) se definen, actualmente, como tumores mesenquimatosos c-Kit positivos con características histológicas específicas del tracto gastrointestinal¹⁻³. Son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo y su incidencia oscila entre los 4-10 casos/millón de habitantes/año^{4,5}.

Anteriormente, los GIST se clasificaban como uno de los diferentes tipos de sarcomas de los tejidos blandos (SPB), e incluso como tumores originados en el músculo liso y en la cresta neural.

La aceptación de la proteína c-Kit (también conocida como antígeno de superficie celular CD117) como marcador diagnóstico primario ha permitido aclarar la clasificación de estos tumores.

La mayor parte de los GIST (95%) son altamente resistentes a la radiación y a la terapia sistémica, convirtiéndose la cirugía en la única opción terapéutica efectiva⁶. Sin embargo, muchos GIST no son resecables y los GIST malignos son esencialmente incurables, con una supervivencia media entre 10 y 21 meses, siendo la cirugía o quimioterapia paliativas las únicas opciones terapéuticas en estos tumores⁶⁻⁸. Por ello, ha surgido la necesidad de nuevas terapias para tratar esta enfermedad.

Imatinib es el primer fármaco de diseño específico dirigido a una diana molecular, que inhibe de forma competitiva y específica la tirosinquinasa del receptor c-Kit, que se expresa y controla el desarrollo de los GIST^{7,9-11}. También inhibe el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el del complejo Bcr-Abl, que es el origen molecular de la leucemia mieloide crónica (LMC).

Las limitaciones propias de los ensayos clínicos justifican la necesidad de realizar un seguimiento de los fármacos en la práctica diaria, esto es, tras la comercialización del mismo, donde estas limitaciones se superan al entrar el fármaco en multitud de condiciones no estudiadas en los trabajos que motivan la aprobación de esa nueva molécula. De esta forma, se añade valor al determinar la efectividad en la población diana y se amplía el conocimiento de la seguridad del fármaco al detectar y analizar las RAM tras haberse socializado la terapia, incluyéndose en muchas ocasiones a aquellos pacientes con características distintas de los tratados en los ensayos clínicos.

Por ello, el objetivo de este trabajo es estudiar la efectividad y seguridad de imatinib en el tratamiento de los GIST en un hospital de especialidades, centro de referencia para la provincia.

MÉTODO

Estudio retrospectivo desde el año 1993 hasta junio de 2005 donde se identificaron todos los pacientes diagnosticados de GIST por anatomía patológica, y se seleccionaron para su revisión las historias clínicas de los tratados con imatinib.

Se diseñó una hoja de recogida de datos con las siguientes variables:

—Datos demográficos: edad y sexo.

—Diagnóstico (fecha del diagnóstico, edad al diagnóstico, localización del tumor inicial y recurrencia, estadio) y tratamiento previo (quimioterapia, radioterapia o cirugía).

—Datos del tratamiento con imatinib: fecha de inicio del tratamiento, duración, dosis y posología.

—Datos de evolución del GIST: tipo de respuesta (según criterios RECIST), progresión de la enfermedad, *exitus* y fecha de la última revisión.

—Reacciones adversas (RAM) experimentadas durante el tratamiento con imatinib evaluando su gravedad clínica según los CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versión 3.0 y el grado de relación RAM-fármaco según el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS® versión 12.0.

Este estudio se realizó con la aceptación por parte del comité ético local de ensayos clínicos.

RESULTADOS

Desde el año 1993 hasta junio de 2005 el total de pacientes diagnosticados de GIST por el servicio de anatomía patológica fue de 25, de los cuales 3 no tenían historial clínico en nuestro hospital ni pertenecían a nuestro centro y 1 historia clínica, perteneciente a una paciente que fue *exitus* en otro hospital, no fue posible localizarla. Se recuperó un total de 21 historias clínicas (95% del total, porcentaje de pérdidas 5%), de las que sólo 7 pertenecían a pacientes tratados con imatinib. Esto se explica por la propia indicación del fármaco (tratamiento de pacientes adultos con tumores GIST malignos no resecables y/o metastásicos c-Kit positivos).

Las características demográficas y clínicas más relevantes de los pacientes estudiados se muestran en la tabla I.

Tabla I. Resumen de las características demográficas y clínicas de los pacientes

<i>Edad</i>	
Mediana (rango)	68 años (25-82)
<i>Sexo</i>	
Hombres	4
Mujeres	3
<i>Edad al diagnóstico</i>	
Mediana (rango)	62 años (21-79)
<i>Localización del tumor</i>	
Estómago	3
Intestino	3
Retropertitoneo	1
<i>Estadio GIST</i>	
III	4
IV	3

Antes del inicio del tratamiento con imatinib, el 86% (6) había recibido tratamiento quirúrgico, y además 1 paciente recibió también quimioterapia y otro radioterapia.

La evolución clínica de los pacientes en tratamiento con imatinib puede consultarse en la tabla II.

Tabla II. Evolución de los pacientes en tratamiento con imatinib

Edad/Sexo	Localización tumor	Tratamiento previo	Dosis	Respuesta al tratamiento	Tiempo de tratamiento	En tratamiento actualmente	Reacciones adversas
82/H	Intestino	Cirugía	200 mg/12 h	RP	8 meses	No (exitus)	Dermatológicas Edemas
68/H	Intestino con metástasis hepáticas y vesicales	Radioterapia y cirugía	400 mg/24 h	RP	35 meses	Sí	Gastrointestinales Plaquetopenia (obliga a suspender el tratamiento)
68/M	Estómago con metástasis en peritoneo	Cirugía	400 mg/24 h	EE	17 meses	Sí	Gastrointestinales Edemas
73/H	Intestino	Cirugía	400 mg/24 h	EE	20 meses	Sí	No
50/H	Estómago con metástasis hepáticas, pulmonares y peritoneo	Quimioterapia y cirugía	200 mg/12 h 400 mg/24 h 600 mg/24 h 400 mg/12 h	RC	42 meses	No (exitus)	Gastrointestinales Edema palpebral Astenia Anemia
25/M	Retroperitoneo	Cirugía	200 mg/12 h 400 mg/24 h	RC	12 meses	No. Lleva 2,5 años sin tratamiento y no hay recidiva	Gastrointestinales (obliga a suspender el tratamiento)
47/M	Estómago con metástasis hepáticas y peritoneo	No	400 mg/24 h	EE	5 meses	No (exitus)	Dermatológicas Gastrointestinales

H: hombre; M: mujer; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable.

Tres de los 7 pacientes tratados con el fármaco continúan con una pauta de 400 mg/24 h y una mediana de 21 meses en tratamiento con imatinib.

En cuanto a la efectividad, 2 pacientes alcanzaron una respuesta completa (RC) confirmada según criterios RECIST, 2 obtuvieron una respuesta parcial (RP) y 3 presentaron enfermedad estable (EE). De este modo, el índice de respuestas (RR) fue del 57%.

Asumiendo las limitaciones del análisis estadístico con una población tan reducida, los resultados de la mediana actuarial de supervivencia libre de enfermedad alcanzada fue de 10 meses y la mediana actuarial de supervivencia global de 44 meses.

Respecto a la seguridad de imatinib, en general los pacientes presentaron buena tolerancia al fármaco. Dos pacientes no experimentaron ningún tipo de toxicidad relacionada con el fármaco.

Las RAM fueron de intensidad leve en todos los casos, salvo en 2 pacientes que obligaron a suspender temporalmente el tratamiento, considerándose según los CTCAE como moderada y grave respectivamente, y posibles según el algoritmo de Karch-Lasagna.

Las RAM que se recogieron fueron: 5 reacciones gastrointestinales, 6 dermatológicas y/o edema, 2 toxicidad hematológica y 2 astenia.

Los pacientes que tuvieron que suspender temporalmente el tratamiento fueron:

—Varón de 68 años con GIST primario intestinal que, tras 13 meses sin toxicidad, sufre un descenso considerable de su cifra de plaquetas en sangre (de 202.000/mm³ a 33.000/mm³), suspendiéndose temporalmente el tratamiento. Pasados 14 días la cifra es prácticamente normal (119.000/mm³), reiniciando el tratamiento, desde entonces se han administrado otros 13 meses sin volver a evidenciarse esta RAM.

—Mujer de 25 años con GIST primario retroperitoneal, que sufrió vómitos intensos tras 5 días del comienzo del tratamiento y que obligaron a suspenderlo durante una semana. La paciente reanudó durante 11 meses el tratamiento sin evidenciarse nuevas complicaciones.

Ambas reacciones adversas fueron notificadas al centro autonómico de farmacovigilancia.

DISCUSIÓN

Tras la realización de los ensayos clínicos se obtiene una gran abundancia de datos que amplían el conocimiento sobre los medicamentos, no obstante, la verdadera y más amplia sabiduría se alcanza tras obtener la información que complementa a la anterior, esto es, tras analizar los datos post-autorización de los tratamientos, donde las propias limitaciones de los ensayos clínicos se encuentran superadas (población estrictamente seleccio-

nada, especial relación médico-paciente, mayor implicación del paciente en cuanto a adherencia, etc.). Además en nuestro caso, se añade el hecho de encontrarnos con una enfermedad rara, debido a su baja incidencia, lo que justifica más si cabe la necesidad de realizar un seguimiento de este fármaco en la práctica diaria para aportar valor a la efectividad de ese medicamento en la población diana, y para detectar aquellas RAM de baja incidencia o las que aparecen tras tratamientos prolongados. A este respecto podemos afirmar que, en la literatura disponible, sólo se encuentran descritas dos series de casos post-comercialización que evalúan la efectividad y tolerancia de imatinib, uno de ellos con 3 pacientes, donde sólo uno de ellos alcanzó una respuesta parcial y en otro fue necesario retirar el fármaco por toxicidad cutánea grado IV; y otra serie de 8 pacientes donde 2 pacientes alcanzaron una respuesta completa a imatinib con un tiempo máximo de tratamiento de 17 meses.

Respecto a la localización de los tumores GIST, preferentemente aparecen en estómago (60-70%), intestino delgado (25-35%), colon-recto (5%) y esófago (2%)¹². Nuestras cifras son inferiores en estómago (43%) y algo superiores en la localización de intestino delgado (43%), y con un caso de retroperitoneo (14%).

En cuanto a la incidencia de la enfermedad por edades, suelen presentarse en pacientes mayores de 40 años, con una mediana de edad que oscila entre 55 y 65 años, siendo bastante acorde con nuestros resultados, y son excepcionales en niños. No existen claras diferencias respecto a su incidencia por sexos¹³.

El tratamiento de elección de los GIST malignos localizados consiste en su resección quirúrgica completa, sin embargo, esta es raramente curativa, ya que se trata de un tumor con elevada tendencia a metastatizar. Se han utilizado diferentes regímenes de quimioterapia convencional y/o radioterapia sin objetivarse mejoría de la supervivencia; los índices de respuesta con fármacos como adriamicina e ifosfamida oscilan entre el 0 y 27%, mientras que con paclitaxel y gemcitabina se sitúan entre el 0 y 7%¹⁴.

Entre todos nuestros pacientes, solamente en uno se ensayó previamente al tratamiento con imatinib tres ciclos con adriamicina e ifosfamida, sin ningún éxito.

Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica o irresecable ha cambiado de forma radical tras el desarrollo de la terapia oncológica selectiva con imatinib.

La primera vez que se utilizó este fármaco fue en el tratamiento de la LMC en 1996. En el año 2000 se publicó el primer caso de GIST tratado con imatinib. Destaca el ensayo multicéntrico de Demetri y cols.¹⁵ en 2002, con una serie de 147 casos de GIST avanzado tratados durante 9 meses con imatinib a dosis de 400-600 mg/día; don-

de el 53,7% de los pacientes presentó RP, pero no se obtuvo ninguna RC, y la supervivencia actuarial a un año fue del 88%. Nuestros resultados son más favorables, a pesar de que una limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes, ya que el 28,5% presentó RC y el 28,5% RP.

De especial interés son los estudios de Zalcberg y cols.¹⁶ y Verweij y cols.¹⁷, ambos con 946 pacientes donde se concluye que la dosis de 400 mg/24 h es suficiente para una respuesta inicial, pero que la duplicación de esta es eficaz, aumentando el tiempo hasta progresión significativa y con una tolerancia adecuada pese al mayor porcentaje de reducciones de dosis necesarias por toxicidad. En ambos grupos se vieron datos similares en cuanto a la respuesta parcial, completa o enfermedad estable. En cuanto a nuestros pacientes, solamente en uno llegó a aumentarse la dosis hasta 800 mg/día, tras evidenciarse progresión de la enfermedad, con desenlace fatal.

Los pacientes en fases avanzadas de LMC o GIST malignos pueden tener múltiple sintomatología clínica, que puede hacer difícil la atribución de causalidad de los efectos adversos, dada la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración conjunta de numerosos fármacos.

En nuestra casuística, en ningún caso el fármaco fue suspendido definitivamente por acontecimientos adversos, lo cual se ha observado en un 3% de todos los pacientes¹⁸. En general, las RAM detectadas fueron leves y transitorias.

Respecto a las suspensiones temporales comentadas, no se han encontrado casos descritos en la literatura de trombocitopenia secundaria a imatinib en enfermos con GIST, pero sí cuando la indicación fue LMC, lo que probablemente sea debido a la enfermedad subyacente. La ficha técnica cifra, para afectos de GIST, en el 0,7% los pacientes que sufren una trombocitopenia grado 3, como sucedió en el caso que se ha descrito.

Las náuseas son un efecto secundario calificado como muy frecuente, con una incidencia mayor del 10%¹⁸, de gravedad leve y manejable¹⁹, pero también pueden encontrarse casos descritos en la literatura de intensidad moderada o grave²⁰.

Ante estos resultados, podemos considerar a imatinib un tratamiento efectivo para los GIST avanzados, por aumentar la supervivencia con mínimos efectos secundarios. Sin embargo, el porcentaje de RC es bajo, probablemente porque su efecto es más "tumorostático", a diferencia de la quimioterapia tradicional con mayor efecto "tumorocida".

Son necesarios estudios de mayor duración para determinar la influencia real de imatinib en la supervivencia y su potencial curativo real.

Bibliografía

1. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001; 32: 578-82.
2. Nishida T, Hiroda S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-301.
3. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.
4. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Supl. 5): S37-8.
5. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
6. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-9.
7. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
8. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3211-20.
9. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 139-45.
10. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-32.
11. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
12. Fernández A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 723-9.
13. 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.
14. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.
15. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
16. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Baly JY, et al. Outcomes of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-7.
17. Verweij J, Zalcberg JR, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Baly JY, et al. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.
18. Glivec®. Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Septiembre 2005.
19. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003; 40: 21-5.
20. Ando Y, Tsunoda T, Beck Y, Takayama T, Tahara H. Effect of imatinib (STI571) on metastatic gastrointestinal stromal tumors: report of a case. *Surg Today* 2005; 35: 157-60.