

Desarrollo de resistencia secundaria a imatinib y tratamiento quirúrgico de un GIST gástrico maligno

Marcelo A. Beltrán S.¹, Víctor J. Cortés F.¹, Rodrigo A. Tapia L.¹, Cristóbal Larraín T.¹, Luis Jaramillo R.¹, Juan Oyarzún S.², Vinka Koscina M.², María José Cuello C.², María Paz Rioseco V.², Matías Molina J.² y Andrés Vera T.²

¹Servicio de Cirugía, Hospital de La Serena.
²Escuela de Medicina, Universidad Católica del Norte.

Estudio financiado por los autores. Los autores no reconocen ningún conflicto de intereses.

Recibido: 14 de octubre de 2011
Aceptado: 11 de mayo de 2012

Correspondencia a:
Dr. Marcelo A. Beltrán S.
Casilla 912, La Serena, IV Región-Chile.
Email: beltran_01@yahoo.com

Secondary imatinib resistance and surgical treatment of a malignant gastric GIST

Introduction. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) constitute a pathological condition whose treatment require the interaction of surgical and pharmacological procedures in primary, recurrent, and metastatic disease. Herein, we discuss the case of a patient operated for malignant primary GIST who suffered recurrence of his disease secondary to the development of imatinib resistance. **Case report:** A male patient was operated on March 2007 because of a malignant gastric GIST, with wedge resection of the tumor. In June 2008, a computerized abdominal tomography scan (CT) showed the presence of nodules over the *porta hepatis*, mesocolon, greater *omentum* and gastric *antrum*; at this moment imatinib 400 mg/day was initiated. A new CT in June 2010, showed a cystic tumor in the right lower abdominal quadrant besides the previously described peritoneal implants, and surgical treatment was proposed. The surgical findings consisted on a big cystic GIST implanted over the greater *omentum*, and multiple epiploic nodules over the gallbladder and gastric *antrum*. All visible tumors were resected including the gallbladder and gastric *antrum*. A positron emission tomography taken on December 2010, described 2 small hypermetabolic peritoneal nodules. The imatinib dose was increased to 800 mg/day, and at the last control, one year after the last surgery, the CT did not show disease progression. **Discussion:** This case report illustrates the GIST's malignant potential. The tumor developed imatinib resistance after an initial period of good response to the drug. To control the disease, a new surgical intervention and an increase in the dose of imatinib was required.

Key words: Gastric GIST, recurrent GIST, metastasis, Imatinib.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen la neoplasia mesenquimal más frecuente, con una incidencia reportada de 1 a 2 tumores por 100.000 h/año¹. Los GIST son sensibles al mesilato de imatinib que es un inhibidor selectivo de las tirosino-kinasas BCR-ABL, KIT y PDGFRA. Más de 40% de los pacientes con GIST avanzados tratados con imatinib presentan respuesta positiva al fármaco, lográndose control de la enfermedad en 85 a 90%¹. Eventualmente y con un promedio de 2 años, la mayor parte de los GIST con buena respuesta inicial al imatinib desarrollan resistencia^{1,2}. Se ha determinado la existencia de 2 patrones de resistencia al imatinib. En el primero, 9 a 15% de todos los pacientes presentan progresión del GIST dentro de los primeros 3 meses desde el inicio del imatinib y se

clasifican como resistencia precoz o primaria. En el segundo patrón, aproximadamente 44% de todos los pacientes con un promedio de progresión del GIST de 24 meses, presentan resistencia la que se define como resistencia tardía, adquirida o secundaria^{1,3,4}. Se han identificado factores pronósticos que permiten predecir la respuesta del GIST al imatinib. Uno de los predictores importantes es el estatus mutacional del complejo KIT/PDGFR α ; pacientes con mutaciones en los exon 11, 13 y 17 del KIT tienen mejores tasas de respuesta^{1,4}. Otros genes predictores de buena respuesta están localizados en el cromosoma 19p y corresponden al complejo KRAB-ZNF91³. En el presente reporte, discutimos el caso de un paciente operado por un GIST gástrico maligno⁵, quien presentó progresión de su enfermedad 3 años después de la cirugía inicial y 2 años después del inicio de tratamiento con imatinib.

Caso clínico

Paciente masculino que en marzo de 2007 fue operado por un GIST gástrico quístico (Figura 1A), realizándose una resección en cuña del tumor (Figura 1B).

Histológicamente el tumor estaba constituido por células fusiformes dispuestas en haces y nidos con 5 mitosis por 50 campos de aumento mayor (CAM). Se observó necrosis y hemorragia en 70% de la masa tumoral. La inmunohistoquímica fue positiva para CD117, CD34 y Actina de Músculo Liso (AML).

En el control posterior (junio 2008) 15 meses después de la cirugía, la tomografía abdominal informó la presencia de pequeños nódulos en el hilio porta, tronco celiaco y mesocolon en el borde inferior del estómago y múltiples nódulos peritoneales de hasta 1,7 cm de diámetro; además, algunos nódulos que infiltraban el antro gástrico y la vesícula biliar. Una tomografía por emisión de positrones (PET) confirmó los hallazgos de la tomografía convencional.

Con este resultado se inició tratamiento con imatinib 400 mg diarios. En noviembre de 2009, un nuevo PET demostró disminución importante de los implantes abdominales respecto al estudio previo, con este resultado se consideró que la respuesta inicial al imatinib era positiva.

En junio de 2010, el paciente presentó aumento de volumen abdominal (Figura 2) y síntomas abdominales inespecíficos, el estudio de diseminación con una tomografía computarizada demostró en el hemiabdomen derecho una gran masa quística de 15x11x12 cm con centro necrótico y pared irregular (Figura 3), además de los implantes previamente descritos, los cuales habían aumentado de tamaño (Figura 4).

Con este estudio y los antecedentes del paciente se decidió una nueva cirugía. Los hallazgos consistieron en un gran GIST del epiplón mayor y múltiples lesiones peritoneales, epiploicas, vesiculares y del antro gástrico. Se resecaron todas las lesiones visibles, la vesícula biliar y el antro gástrico. La biopsia de las lesiones resecadas, demostró células fusiformes distribuidas en capas y algunas células epiteloideas, la inmunohistoquímica fue positiva para CD117, CD34, Desmina y AML, observándose reacciones negativas para Vimentina y S-100. El índice mitótico fue de 5 a 7 mitosis por 50 CAM. Se aumentó la dosis de imatinib a 800 mg diarios con buena respuesta hasta el presente. El PET de control tomado en diciembre de 2010 describió 2 pequeños nódulos hipermetabólicos peritoneales. En el último control, a 1 año de la última cirugía, el paciente se

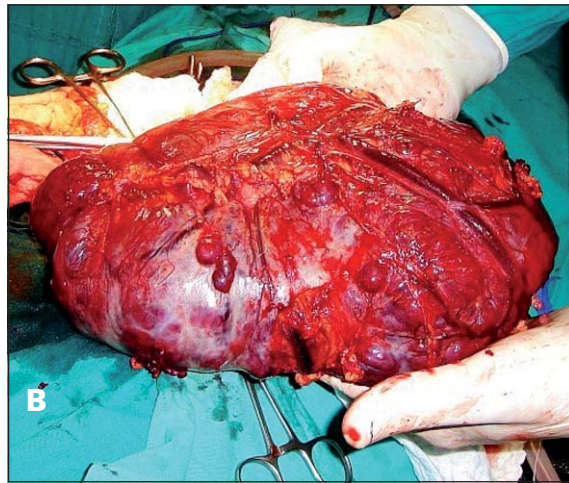
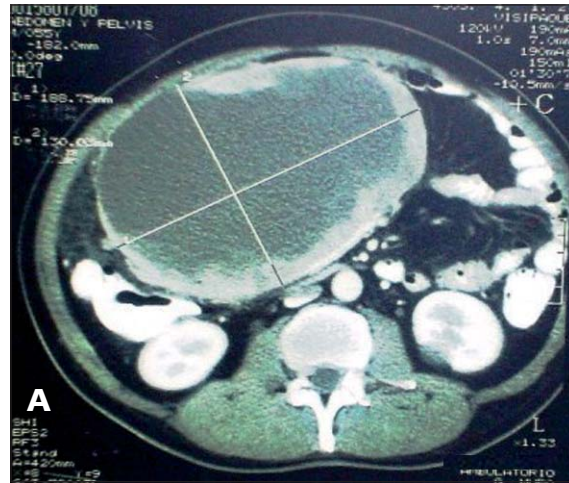


Figura 1. A) Tomografía abdominal tomada en enero de 2007, que muestra un GIST quístico que medía aproximadamente 25 cm de diámetro. **B)** GIST gástrico quístico *in situ* durante la primera cirugía. La cápsula nodular y gruesa se encontraba cubierta de epiplón mayor y gruesos vasos venosos. El quiste contenía material necrótico y hemorrágico, elementos asociados a malignidad.

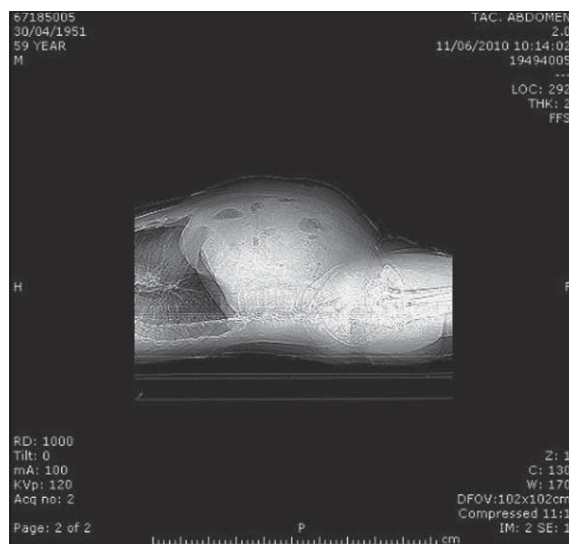


Figura 2. Corte longitudinal lateral de la tomografía abdominal tomada en junio de 2010, en el que se aprecia el aumento de volumen de la cavidad abdominal secundaria a los tumores quísticos presentes en su interior, principalmente a un gran GIST epiploico localizado hacia el flanco y fosa iliaca derecha.

Casos Clínicos

Figura 3. Tomografía abdominal que muestra un GIST quístico con una dimensión aproximada de 15 cm de diámetro.

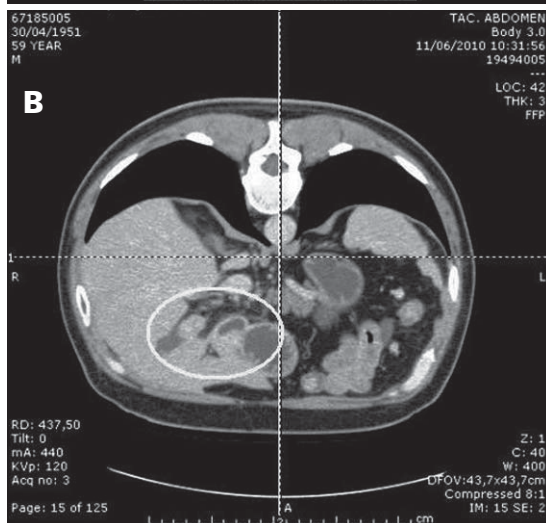
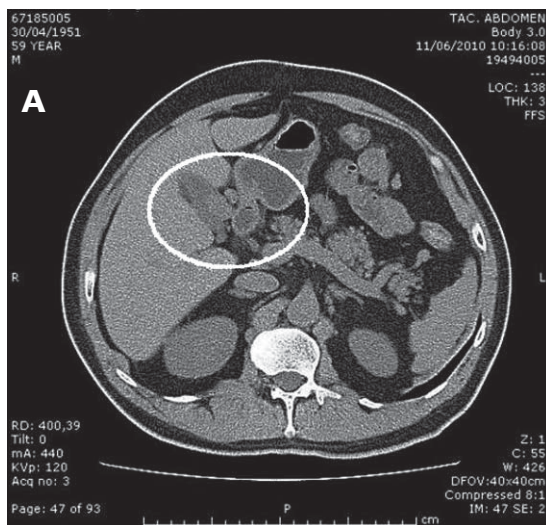
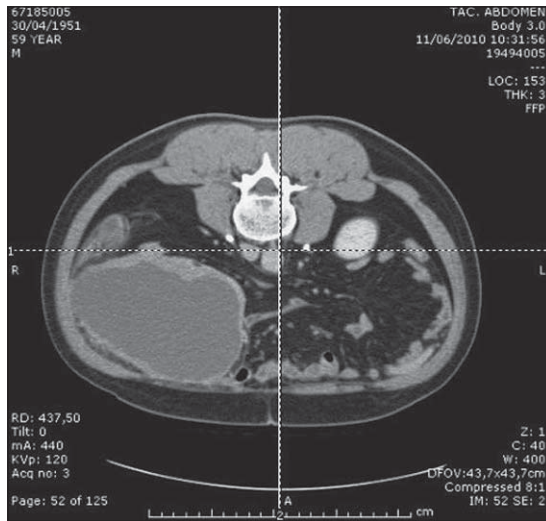


Figura 4. A) Corte transversal en el que se puede apreciar un tumor en la pared vesicular casi en contacto con el antro gástrico (círculo blanco). **B)** Corte transversal en el que aprecian varios tumores en la pared del antro gástrico (círculo blanco).

encontraba asintomático y la tomografía no demostró ninguna tumoración intra-abdominal.

Discusión

Las localizaciones más frecuentes de los GIST son el estómago (50 a 60%) y el intestino delgado (25 a 35%)^{6,7}. Los GIST gástricos se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y con menor frecuencia en el antro, 20% se encuentran cerca del píloro⁸, como ocurrió en este caso. La resección del GIST primario fue en cuña, la recurrencia se manejó mediante hemigastrectomía, colecistectomía y resección de todos los nódulos macroscópicos. El comportamiento maligno de los GIST varía entre 20 a 30% de todos los tumores operados; aproximadamente 40 a 60% de los pacientes que presentan GIST sintomáticos tienen tumores malignos avanzados^{6,8}. En otros casos, el hallazgo del GIST es incidental en pacientes asintomáticos durante procedimientos quirúrgicos por otras causas, habitualmente estos tumores son pequeños y benignos^{7,8}. Dependiendo del desarrollo tecnológico de cada región y hospital en particular, los GIST se operan en condiciones de urgencia o en forma electiva.

Hasta hace unos pocos años atrás, en la IV Región de Chile, sobre el 50% de los GIST se sospechaban y se diagnosticaban durante procedimientos quirúrgicos de urgencia secundarios a complicaciones⁹⁻¹². Actualmente, debido a la mayor disponibilidad de tecnología diagnóstica, los GIST se diagnostican y estudian antes de la intervención quirúrgica. El seguimiento continuo y frecuente de estos pacientes permite tomar decisiones oportunas frente a la progresión de la enfermedad.

La cirugía es la principal modalidad terapéutica para los GIST, el objetivo debe ser la completa remoción en bloque del tumor, la cual puede incluir la resección de órganos adyacentes, sin embargo, aún después de la resección adecuada del tumor la gran mayoría de los GIST presentan progresión de la enfermedad si no son tratados con imatinib^{6,13}. Los tumores que presentan progresión o recurrencia lo hacen dentro de los primeros 2 años después de la cirugía, pero se han descrito recurrencias hasta 10 años o más después de la cirugía primaria⁶. Existen criterios para definir un GIST como maligno con potencial para presentar recurrencias y metástasis¹⁴ (Tabla 1).

El GIST primario de nuestro paciente cumplía los criterios mayores y menores de un tumor maligno con un alto riesgo de presentar recurrencia, la que se presentó a pesar del tratamiento con imatinib. Aún más, los GIST y las metástasis ressecadas en la segunda cirugía también cumplen con los criterios mayores y menores de malignidad, el riesgo de una nueva recurrencia es elevado, aun cuando el paciente está en tratamiento con una dosis mayor de imatinib.

La resistencia al imatinib puede ser primaria o se-

cundaria de acuerdo al período de tiempo transcurrido entre la instauración del tratamiento y la aparición de recurrencias tumorales o metástasis^{1,3,4}. Aproximadamente 85 a 90% de todos los GIST tienen mutaciones primarias activas de los genes KIT y PDGFRA, los que generan oncoproteínas cruciales para el diagnóstico y tratamiento¹. En aquellos pacientes que desarrollan resistencia primaria o secundaria al imatinib se han identificado mutaciones secundarias en los exones 9, 11, 13, 14 y 17 del gen KIT, siendo las mutaciones de los exones 11 y 13 las que se asocian a resistencia primaria y las mutaciones de los exon 11 y 17 a resistencia secundaria^{1,2}, lo que nos permitiría suponer que nuestro paciente presenta mutaciones de los exon 11 y 17 del gen KIT.

Los pacientes con GIST recurrente o metastásico que inicialmente responden al imatinib y posteriormente, desarrollan resistencia y progresan, deben ser operados precozmente debido a que las posibilidades de realizar una resección completa son mayores¹³. Nuestro paciente fue intervenido precozmente en el momento que se evidenció la progresión del GIST. Esta segunda cirugía y el aumento de la dosis de imatinib permiten pronosticar una supervivencia libre de enfermedad de por lo menos 24 meses para este caso. En la época en la que el imatinib no se encontraba disponible, la supervivencia de los pacientes después de una segunda cirugía llegaba a tan sólo a 12 meses¹³. No se ha determinado el período de tiempo necesario de tratamiento con imatinib y a pesar del riesgo de desarrollo de resistencia, se ha demostrado el beneficio del tratamiento continuo con imatinib en pacientes con GIST malignos, lo que prolonga significativamente la supervivencia¹⁵.

Una segunda generación de inhibidores de las tirosino-kinasas esta constituida por el sunitinib, el cual ha demostrado su utilidad en GIST resistentes al imatinib, particularmente en aquellos con mutaciones de los exon 9, 13 y 14, asociados a resistencia primaria^{16,17}. El sunitinib eventualmente también presenta resistencia^{18,19}, en estos casos sólo la cirugía con intención curativa brinda la opción al paciente de superar su enfermedad¹⁸. Actualmente, se están investigando otros fármacos con actividad en pacientes con resistencia al imatinib y al sunitinib^{20,21}. Los pacientes operados por GIST malignos deben ser seguidos y estudiados con frecuencia; el uso de tomografía computarizada y PET anuales, además de la clínica, son las bases de este seguimiento. En los pacientes con GIST malignos, debe considerarse el estudio genético de las mutaciones del KIT, con el fin de determinar la posible respuesta al imatinib como factor pronóstico.

Tabla 1. Criterios de malignidad para GIST

Riesgo	Criterios mayores	Criterios menores
Muy bajo	Tumor < 2 cm Mitosis < 5/50 CAM	
Bajo	Tumor 2 - 5 cm Mitosis < 5/50 CAM	
Intermedio	Tumor <5 cm Mitosis 6 - 10/50 CAM	
Alto	Tumor > 5 cm + Mitosis > 5/50 CAM Tumor > 10 cm + Mitosis > 1/50 CAM Tumor >1 cm + Mitosis > 10/50 CAM	Hemorragia Necrosis Metástasis

CAM: Campo de aumento mayor.

Resumen

Introducción. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen una condición patológica cuyo tratamiento requiere la interacción de procedimientos terapéuticos y farmacológicos en los tumores primarios, recurrencias y metástasis. Reportamos el caso de un paciente operado por un GIST primario que sufrió recurrencia secundaria a desarrollo de resistencia al imatinib. **Caso clínico:** Paciente que se operó en marzo de 2007 por un GIST gástrico maligno, realizándose resección en cuña del tumor. En junio de 2008, como parte del seguimiento, se tomó una tomografía abdominal que informó la presencia de nódulos en el hilio porta, mesocolon, epiplón mayor y antro gástrico, iniciándose tratamiento con imatinib 400 mg diarios. La tomografía realizada en junio de 2010 demostró en el hemiabdomen derecho un tumor quístico, además de los implantes previamente descritos. Con estos antecedentes se decidió el tratamiento quirúrgico. Los hallazgos consistieron en un GIST del epiplón mayor, múltiples lesiones epiploicas, vesiculares y del antro gástrico. Se decidió reseccionar todas las lesiones visibles, la vesícula biliar y el antro gástrico. Una tomografía por emisión de positrones de diciembre de 2010 describe 2 pequeños nódulos hipermetabólicos peritoneales. Se aumentó la dosis de imatinib a 800 mg diarios y en el último control a 1 año de la última cirugía, la tomografía no demostró progresión de la enfermedad. **Discusión:** El presente caso ilustra el potencial maligno de los GIST. El tumor desarrolló resistencia al imatinib después de un período inicial con buena respuesta. Para controlar la enfermedad se requirió una nueva intervención quirúrgica y aumento de la dosis de imatinib.

Palabras clave: GIST gástrico, GIST recurrente, metástasis, Imatinib.

Casos Clínicos

Referencias

- 1.- Wang CM, Huang K, Zhou Y, Du CY, Ye YW, Fu H, et al. Molecular mechanisms of secondary imatinib resistance in patients with gastrointestinal tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1065-71.
- 2.- Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, Liu YY, Wang SY, Tsai CY, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesilate treatment. *J Surg Oncol* 2010; 102: 599-603.
- 3.- Rink L, Skorobogatko Y, Kossenkov AV, Belinsky MG, Pajak T, Heinrich MC, et al. Gene expression signatures and response to imatinib mesilate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 2172-82.
- 4.- Gounder MM, Maki RG. Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 25-43.
- 5.- Beltrán MA, Pujado B, Pozo C, Méndez P, Barrera R, Mora R. Tumor gástrico gigante del estroma gastrointestinal. *Gastr Latinoam* 2007; 18: 378-82.
- 6.- Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 818-24.
- 7.- Beltrán MA, Pujado B, Méndez PE, González FJ, Margulis DI, Contreras MA, et al. Gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) incidentally found and resected during laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20: 393-6.
- 8.- Martínez CP, Martínez JM, Hernández CP, Álvarez JF. Gastric stromal tumors: Clinical presentation and surgical options. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 578-83.
- 9.- Beltrán MA, Cruces KS, Barría C, Verdugo G. Multiple gastrointestinal stromal tumors of the ileum and neurofibromatosis type I. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 297-301.
- 10.- Beltrán MA, Cruces KS. Primary tumors of jejunum and ileum as a cause of intestinal obstruction: A case control study. *Int J Surg* 2007; 5: 183-91.
- 11.- Beltrán MA, Barría C, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en una paciente con neurofibromatosis tipo I. *Rev Med Chil* 2009; 137: 1201-4.
- 12.- Beltrán MA, Vicencio AO, Barra MM, Contreras MA, Wilson CS, Cruces KS. Resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en la IV Región de Chile. *Rev Chil Cir* 2011; 63: 290-6.
- 13.- Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 14-24.
- 14.- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005; 12: 44-55.
- 15.- Jiang WZ, Guan GX, Lu HS, Yang YH, Kang DY, Huang HG. Adjuvant imatinib treatment after R0 resection for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor: A median follow-up of 44 months. *J Surg Oncol* 2011; doi:10.1002/jso.22010 (In-Press).
- 16.- Blay JY. Pharmacological treatment of gastrointestinal stromal tumors: An update on the role of sunitinib. *Ann Oncol* 2010; 21: 208-15.
- 17.- Younus J, Verma S, Franek J, Coakley N. Sunitinib maleate for gastrointestinal stromal tumor imatinib mesylate-resistant patients: Recommendations and evidence. *Current Oncol* 2010; 17: 4-10.
- 18.- Kikuchi H, Setoguchi T, Miyazaki S, Yamamoto M, Ohta M, Kamiya K, et al. Surgical intervention for imatinib and sunitinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* 2011; doi:10.1007/s10147-011-0208-4 (In-Press).
- 19.- Wang WL, Conley A, Reynoso D, Nolden L, Lazar AJ, George S, et al. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 15-24.
- 20.- Montemurro M, Bauer S. Treatment of gastrointestinal stromal tumor after imatinib and sunitinib. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 367-72.
- 21.- Sawaki A, Nishida T, Doi T, Yamada Y, Komatsu Y, Kanda T, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 2011; doi:10.1002/cncr.26120 (In-Press).