

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Tumores Gastrointestinales del Estroma



Peter Kröyer, «Tarde de verano en la playa del Sur», óleo, 1893.

Consenso sobre el Manejo Diagnóstico y Clínico de los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Unité INSERM 590, Centre Léon Bérard; Hôpital Edouard Herriot, Place d' Arsonval; Lyon, Francia. *Pág. 3*

Los Métodos de Diagnóstico por Imágenes son Útiles en la Evaluación de los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Division of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich, Zurich; Multidisciplinary Oncology Centre, Department of Radiology, University of Lausanne Medical Centre, Lausanne; Suiza y otros centros participantes. *Pág. 5*

Análisis Epidemiológico de 1 458 Casos de Pacientes con Tumores Gastrointestinales del Estroma

Department of Medicine, Baylor College of Medicine. Houston, EE.UU. *Pág. 7*

Factores Pronósticos de Respuesta al Imatinib en Casos de Sarcomas Gastrointestinales

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Data Center, Bruselas, Bélgica. *Pág. 9*

Buenos Resultados con 800 mg de Imatinib en Tumores Gastrointestinales del Estroma

Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australia; Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos; Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milán, Italia y otros centros participantes. *Pág. 11*

Determinan los Factores Pronósticos en los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Department of Soft Tissue Pathology, Hepatic and Gastrointestinal Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, EE.UU. *Pág. 13*

Importancia Biológica del Receptor del Factor de Células Precursoras

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Louisiana State University Health Sciences Center, Nueva Orleans, EE.UU. *Pág. 16*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Consenso sobre el Manejo Diagnóstico y Clínico de los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Consensus Meeting for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors:
Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the Auspices of ESMO**

de los autores

Blay JY, Bonvalot S, Casali P y colaboradores

integrantes de la

Unité INSERM 590, Centre Léon Bérard; Hôpital Edouard Herriot, Place d' Arsonval; Lyon, Francia

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Annals of Oncology

16 (4):566-578, Abr 2005

En este consenso del año 2004 se señalan pautas sobre el diagnóstico y manejo clínico de los tumores gastrointestinales del estroma y plantea preguntas que serán las bases de la protocolización de estudios posteriores.

Los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]), descritos por primera vez en 1983, afectan a personas mayores de 60 años y tienen leve predominio en hombres. En estos pacientes se han observado activaciones características de mutaciones de los protooncogenes KIT (que codifican para el receptor de tirosinquinasa) o PDGF alfa (que codifica para el receptor derivado de crecimiento plaquetario). La tasa de recidiva a distancia es alta, predominantemente en hígado y peritoneo. El tratamiento de elección es la cirugía. En caso de que se recurra a la quimioterapia, la droga imatinib ha sido la única efectiva en el 85% de los pacientes con enfermedad avanzada.

Las características moleculares e histopatológicas de los GIST todavía se encuentran en estudio; por ello, el diagnóstico y manejo clínico apropiados no han sido estandarizados. La práctica clínica se ha basado en el análisis retrospectivo de casos y en el seguimiento a corto plazo, dado que la introducción de imatinib en el mercado es relativamente reciente (año 2000). Las especialidades que estudian los GIST son la anatomía patológica, la cirugía, el diagnóstico por imágenes, el tratamiento médico y la biología molecular. El consenso se organizó para intercambiar los conocimientos y la experiencia de cada una de estas áreas. Se reunieron 41 expertos en histopatología, biología molecular y cirugía de Europa, Asia, Australia y América. Por un lado, los objetivos fueron organizar un consenso sobre el manejo de los GIST y redactar una guía que será evaluada en estudios clínicos; por otro, discutir las guías de la *National Comprehensive Cancer Network*.

Materiales y métodos

Miembros de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) contactaron a investigadores y médicos que habían realizado publicaciones o conferencias sobre los GIST. También se citó a los miembros de grupos de estudio de sarcomas de diferentes partes del mundo. Las especialidades incluídas fueron anatomía patológica, biología molecular, ra-

diología, cirugía, oncología médica, estadística y metodología de la investigación clínica.

Los participantes redactaron preguntas acerca de los GIST sobre las cuales trabajarían luego en colaboración con los otros especialistas. Las preguntas fueron: 1) ¿Cuáles son los criterios histológicos para definir los GIST? 2) ¿La biología molecular de los GIST es un procedimiento diagnóstico o una herramienta de investigación? 3) Estrategias en imágenes para tumor localizado: ¿cuál es la cirugía óptima para los GIST? 4) ¿Cuándo realizar tratamiento adyuvante con imatinib? ¿Cuándo realizar tratamiento neoadyuvante con imatinib? 5) ¿Cuáles son los criterios para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento? 6) ¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento con imatinib? 7) ¿Cuál es la dosis y la duración del tratamiento con imatinib en pacientes con enfermedad avanzada? 8) En qué pacientes debe aplicarse cirugía como primera o segunda línea de tratamiento para los GIST? 9) Terapias novedosas. 10) Biología molecular de GIST en estadio avanzado: ¿una rutina o un procedimiento? 11) Formas nuevas de analizar los datos futuros y disponibles; 12) Estrategias para la difusión de los resultados del consenso.

El consenso se organizó en categorías. Los niveles de evidencia se clasificaron en 5 clases: A, metaanálisis o estudios clínicos aleatorizados consistentes; B1, estudios clínicos aleatorizados consistentes; B2, estudios prospectivos o retrospectivos; C, estudios no consistentes o cuestionables; y D, ausencia de datos o investigaciones relacionadas. Respecto de las categorías del consenso, fueron las siguientes: 1, la opinión es uniforme; 2A, hay opinión uniforme basada en un escaso nivel de evidencia; 2B, no hay un consenso uniforme y se basa en un nivel escaso de evidencia; y 3, hay desacuerdos sobre la recomendación.

Resultados

En el trabajo original se analizan cada una de las respuestas a las preguntas realizadas; dada la extensión del

consenso, los autores han sintetizado las respuestas a continuación: el diagnóstico debe ser histológico, en los casos de dudas se debe recurrir a la supervisión de expertos en sarcomas. La clasificación de los GIST es: tipo de células ahusadas (70%), tipo epitelioide (20%) y mixto (10%). La inmunotipificación debe realizarse con CD117 (positivo en el 95% de los casos), CD34, actina de músculo liso, PS100 y desmina. Debe evaluarse la necesidad de solicitar marcación para c-KIT.

La biología molecular es una herramienta diagnóstica –al determinar la presencia de mutaciones en KIT o PDGF alfa– y de investigación con fines de aplicación clínica.

Los panelistas recomiendan utilizar la tomografía computarizada con contraste (TAC), la tomografía por emisión de positrones (PET) con contraste con F-fluorodeoxiglucosa y la resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar estos tumores. La elección del método a utilizar dependerá de la disponibilidad del medio y de la presencia de expertos en estas técnicas de imágenes.

Los expertos no recomiendan la toma de biopsia por varios motivos, entre ellos, porque son tumores sangrantes y frágiles y porque la cirugía de elección es la resección total del tumor en los casos disponibles o la resección parcial. Luego se puede realizar el diagnóstico histológico.

Los GIST tienden a crecer hacia la luz del órgano y por ello es más fácil su extirpación en cuña; en los casos complicados es preferible realizar resecciones amplias. Las linfadenectomías sólo se efectúan cuando el compromiso de los ganglios es evidente, dado que los GIST no suelen metastatizar por vía linfática.

El tratamiento con imatinib se recomienda luego de una resección total (los expertos del panel no lo consideraron como tratamiento adyuvante), en los casos de reducción quirúrgica parcial del tumor o de imposibilidad de resección. Los expertos informan que otros estudios clínicos deben evaluar el imatinib. Respecto del tratamiento de neoadyuvancia con este agente, los expertos concuerdan que no hay datos que apoyen o desestimen esta posibilidad terapéutica.

El seguimiento luego de la resección primaria no tiene un fundamento claro en la bibliografía por la escasez de trabajos existentes, esto se debe al poco tiempo transcurrido desde el descubrimiento de la enfermedad.

Los estudios de TAC, PET o RMN para definir la respuesta tumoral al tratamiento con imatinib se realizan al mes del inicio, los criterios incluyen: 1) atenuación de la imagen de la masa tumoral; 2) disminución del tamaño de los nódulos; y 3) disminución del tamaño o número de los vasos. Los panelistas aclaran que es frecuente que un tumor aumente su tamaño durante la fase temprana del tratamiento; esto puede deberse a hemorragia, edema o degeneración mixoide que suelen aparecer en el seno de la masa tumoral.

No hay consenso sobre recomendaciones respecto de la resección quirúrgica de las metástasis residuales, por lo que queda a criterio del grupo interdisciplinario que trate al paciente. En los casos de respuesta al tratamiento y de posibilidad cierta de extirpación del resto de tumor, la cirugía podría ser una opción a tener en cuenta.

Discusión

El tratamiento y el manejo clínico de los GIST han sido el foco sobre el que se desarrolló el consenso. Desde el año 2000, el desarrollo de imatinib se ha convertido en el paradigma del tratamiento de oncogenes en tumores sólidos.

Durante el consenso se desarrollaron varios puntos sobre los que los expertos establecieron discusiones científicas con el objetivo de poder generar guías para el manejo interdisciplinario de los pacientes con GIST. Durante el desarrollo de guías de recomendaciones en general se ha demostrado que las guías aportadas por expertos pueden modificar decisiones clínicas y conductas terapéuticas, y que el resultado observado en los pacientes ha sido favorable. Además, este consenso permitió identificar problemas y preguntas sin resolver que requerirán un análisis prospectivo que se analizará en nuevos consensos futuros.

Los Métodos de Diagnóstico por Imágenes son Útiles en la Evaluación de los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC en base al artículo

The Value of PET, CT and In-Line PET/CT in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumours: Long-Term Outcome of Treatment with Imatinib Mesylate

de los autores

Goerres GW, Stupp R, Barghouth G y colaboradores

integrantes de la

Division of Nuclear Medicine, University Hospital Zurich, Zurich; Multidisciplinary Oncology Centre, Department of Radiology, University of Lausanne Medical Centre, Lausanne, Suiza y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

32 (2):153-162, Feb 2005

La PET y PET/TAC en línea proporcionan información pronóstica y tienen impacto clínico en pacientes con tumores gastrointestinales del estroma. La PET/TAC delimita las lesiones y permite una evaluación más precisa.

Los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]) son derivados del mesénquima, específicamente de las células de Cajal. El 90% de los tumores tienen su origen en estómago e intestino delgado. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, desde nódulos detectados de manera incidental a grandes masas tumorales. La condición imprescindible para su diagnóstico es que sean positivos para c-KIT. Hasta hoy, el único tratamiento curativo es la resección quirúrgica; la radioterapia y la quimioterapia son tratamientos de segunda línea. Dentro de la quimioterapia se ha desarrollado el imatinib, un inhibidor del receptor de tirosinquinasa que ha demostrado eficacia en los casos donde la cirugía es inviable o como terapia adyuvante cuando la resección fue parcial.

La tomografía helicoidal con contraste (TH-c) se utiliza para evaluar la respuesta de los GIST al tratamiento; sin embargo, se puede observar un retraso de semanas a meses hasta que los cambios funcionales a nivel celular se expresen a nivel macroscópico y se pueda evaluar el efecto terapéutico. En contraste, la tomografía por emisión de positrones (PET) con F-fluorodeoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa que se capta a nivel celular pero no se metaboliza, es útil para evaluar esos cambios funcionales a nivel celular. Una disminución en la captación de F-FDG posterior al inicio de un tratamiento con imatinib significa que la respuesta terapéutica es positiva y sugiere un período libre de enfermedad prolongado.

El objetivo del estudio consistió en comparar el valor pronóstico de la PET realizada poco después de iniciar el tratamiento con imatinib con la TH-c. El segundo objetivo fue comparar los resultados de la PET con la TH-c y los resultados de la PET/tomografía computarizada (TAC) en línea con PET y TH-c.

Materiales y métodos

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de GIST que realizaron estudios por imágenes en los centros y hospitales

donde trabajaban los autores. Todos los pacientes incluidos recibieron imatinib en dosis de 400 mg/día u 800 mg/día; en el caso de progresión de la enfermedad con 400 mg/día, la dosis se incrementó a 800 mg/día. Las dosis fueron reducidas en los pacientes que presentaron eventos adversos. Las evaluaciones médicas fueron trimestrales y abarcaron un examen clínico e imágenes. Los estudios por imágenes consistieron en una PET y una TAC en una sola sesión. Los pacientes debían concurrir con un ayuno previo de 4 horas, y a los 45 minutos previos se les inyectó una dosis estándar de FDG y se comenzaron los estudios. La primera secuencia de mapeo fue de la cabeza a la pelvis. La TAC se realizó sin contraste endovenoso puesto que como parte de la rutina se realizó una TH-c. Luego de la TAC se efectuó la PET, que comenzó por el piso pélvico hacia la cabeza. En los mapeos PET/TAC en línea los datos de la TAC se utilizaron para atenuar la corrección que debe realizarse para la PET y, de esta forma, disminuir el tiempo del estudio. Durante los mapeos, los pacientes fueron supervisados por un técnico. Los datos obtenidos se reconstruyeron con un algoritmo estándar. En un grupo de pacientes se realizó PET/TAC en línea antes y después del tratamiento con imatinib. Los resultados fueron evaluados por más de un médico. Los registros correspondientes a la TAC fueron presentados en escala de grises y los de la PET, en colores.

Los métodos estadísticos utilizados fueron la media μ , el error estándar, las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y la prueba de cociente de riesgos.

Resultados

Se analizaron los estudios realizados a 34 pacientes, 19 de ellos fueron hombres, con un promedio de edad de 51.7 ± 15.2 años dentro de un rango de 21 a 76 años. Se realizó un total de 78 estudios de PET y de PET/TAC para estadificación y reestadificación tumoral durante el seguimiento. La supervivencia media fue de 44.5 meses con un

porcentaje de 78% a los 2 años de evolución del tumor. El tiempo de tratamiento promedio con imatinib fue de 44.5 meses, con 67% de pacientes que, finalizado el protocolo a los 2 años, continuó con el tratamiento. El porcentaje de pacientes que estuvieron libres de enfermedad hasta los 2 años fue del 49% y el tiempo promedio de progresión del tumor fue de 23.5 meses.

En los estudios por imágenes se encontraron lesiones con hipercaptación de FDG en el hígado con mayor frecuencia, pero también en todo el tubo gastrointestinal con extensión mesentérica o sin ella o sobre el *omentum* y en los tejidos blandos. Las localizaciones extraabdominales comprometieron los ganglios linfáticos del mediastino y axilares, el esófago, el pulmón y los huesos. Estas lesiones fueron confirmadas como GIST por punciones dirigidas con estudio histopatológico.

La PET identificó una lesión tumoral en una costilla en 2 pacientes, que no se observó en la TAC. En 7 pacientes no se encontraron lesiones hipercaptantes de FDG. En 2 pacientes se observaron zonas de sospecha de metástasis en hígado con la TAC pero no se comprobó incremento de la captación de FDG, pero en 1 de estos 2 pacientes sí se observaron zonas de mayor captación en otros órganos. En un sujeto se informó una lesión en el polo inferior del riñón con PET, que se consideró como no tumoral, pero al analizarla con PET/TAC en línea se confirmó la presencia de GIST. En otro paciente se encontraron 3 lesiones pulmonares de menos de 5 mm de diámetro, que no se informaron con la PET pero sí con la PET/TAC en línea.

Las indicaciones de PET y de PET/TAC se habían planteado para la estadificación tumoral, evaluar el efecto terapéutico del imatinib poco después de iniciado el tratamiento, confirmar el efecto favorable del imatinib en el seguimiento, comprobar la progresión de la enfermedad, controlar aquellos pacientes que por el progreso de la enfermedad con dosis bajas de imatinib debieron incrementar la dosis a 800 mg/día, controlar la respuesta al incremento de la dosis, investigar la presencia de lesiones solitarias con hipercaptación de FDG y controlar el estado posquirúrgico de los pacientes.

En 15 pacientes se realizó una comparación entre los informes de la PET/TAC en línea, la PET y la TH-c antes de iniciar el tratamiento. Se encontraron 96 lesiones con la TH-c y 66 con la PET del estudio de la PET/TAC en línea. En las imágenes pequeñas, la captación de FDG fue importante y claramente establecida, mientras que las lesiones de mayor tamaño mostraron menor captación central del marcador, signo que se interpretó como necrosis.

En cuanto a la capacidad para pronosticar la supervivencia con la PET/TAC, se evaluaron 20 de 28 pacientes y se

informó una supervivencia del 80% a los 2 años, dato que coincide con la evaluación realizada por estudios de imágenes que evaluaron la respuesta al tratamiento con imatinib.

Discusión

Los resultados de este estudio confirman informes previos que demostraron una disminución en la captación de FDG tempranamente luego de iniciado el tratamiento con imatinib, en aquellos pacientes con respuesta favorable. Los sujetos cuyas lesiones normalizan la captación de FDG tienen mejor pronóstico que aquellos que en los que la hipercaptación se mantiene. En pacientes que no tienen captación de FDG previa al inicio del tratamiento no se justifica la realización de otro estudio *a posteriori*. Los autores sugieren que un estudio PET/SCAN posterior al tratamiento puede proporcionar información de utilidad para evaluar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad, mientras que la TH-c no sería útil en este propósito.

El número de lesiones informadas con la TH-c es superior a aquellas observadas con PET, por ello esta última sola no sería un método de utilidad para identificar y caracterizar los GIST. Sin embargo, los autores sugieren que para un estudio de supervivencia las lesiones identificadas por la hipercaptación de FDG tienen mayor importancia clínica que las imágenes informadas con la TH-c.

La TAC suele presentar dificultades diagnósticas en aquellos pacientes con cirugías previas, puesto que los cambios posoperatorios no son específicos. Por otro lado, muchas lesiones identificadas con TAC no pudieron confirmarse histológicamente.

Respecto del estudio con FDG, el espectro encontrado fue amplio, desde lesiones con marcada hipercaptación hasta otras con focos centrales sin captación, quizá por necrosis. Incluso en el mismo paciente se encontraron lesiones con captación alta, mediana o nula. La explicación probable estaría relacionada con las diferencias clonales entre los grupos de células. Del igual modo, algunas lesiones no pueden diferenciarse del parénquima circundante puesto que el grado de captación de las células tumorales es similar al de las células normales para ese tejido. Por ello, un paciente con lesiones activas debería iniciar tratamiento con imatinib a pesar de tener un estudio de PET negativo.

Los estudios de PET/TAC en línea sirven para correlacionar e identificar con mayor precisión las lesiones anatómicas, esto cobra importancia sobre todo al momento de realizar una biopsia. Los autores sugieren que la PET y la PET/TAC son útiles para definir el pronóstico y aportar información clínica útil para la evaluación del tratamiento.

Análisis Epidemiológico de 1 458 Casos de Pacientes con Tumores Gastrointestinales del Estroma

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

The Epidemiology of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of 1 458 Cases from 1992 to 2000

de los autores

Tran T, Davila JA, El-Serag HB

integrantes del

Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

American Journal of Gastroenterology

100 (1):162-168, Ene 2005

Los tumores malignos del estroma del tracto gastrointestinal son frecuentes entre individuos mayores. Los factores de riesgo asociados con mortalidad incluyen la edad, raza negra, estadio tumoral avanzado y ausencia de intervención quirúrgica.

Los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]) constituyen la mayoría de los tumores del mesénquima de la pared del tubo digestivo. La mayoría fueron históricamente clasificados como leiomiomas, leiomiomas, neurofibromas, schwannomas, etc. Con las técnicas de biología molecular actuales se sugirió que el origen de los GIST es la célula intersticial de Cajal, que expresa receptores para tirosinquinasa o el receptor alfa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Si bien se ha avanzado en el estudio de su fisiopatología, faltan datos sobre la epidemiología de estos tumores estromales. En estadísticas realizadas en los EE.UU. en 1988 se registraban 150 casos nuevos por año, en tanto que en 2001 el registro contabilizaba 10 000 casos nuevos por año en el mismo país. También se desconocen los factores de riesgo asociados con el desarrollo de estos tumores y en trabajos publicados previamente se observan resultados contradictorios. Por ejemplo, algunos relacionan al sexo masculino como factor de riesgo, mientras que otras investigaciones se refieren al sexo femenino. Respecto de la supervivencia a 5 años, tampoco hay resultados consistentes; los datos varían entre el 28% y 84%.

Los autores utilizaron los datos de los registros de vigilancia, epidemiología y resultado final del Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU.

Pacientes y métodos

Los datos analizados en este estudio se obtuvieron del programa de estadística de vigilancia, epidemiología y resultado final del Instituto Nacional del Cáncer (Bethesda). Los pacientes incluidos tenían diagnóstico de GIST definido por el ICD-0. Fueron incluidos en la investigación los pacientes con los siguientes diagnósticos histológicos: sarcoma estromal, leiomiomasarcoma, leiomiomasarcoma epitelioide, leiomiomasarcoma celular, tumor de las células del músculo liso, sarcoma no especificado de otra forma, de células ahusadas, de células gigantes, de células pequeñas, sarcoma epitelioide, mesenquimoma, fibrosarcoma, fibromixosar-

coma, ganglioneuroma, ganglioneuromatosis, neuroblastoma, neuroepitelioma, schwannoma, paranglioma, tumor del glomus, angiosarcoma y hemangiopericitoma. Los pacientes debían tener más de 20 años y diagnóstico histológico o citológico con criterios de malignidad (ICD-0-2/3). Los sitios principales de desarrollo tumoral incluían esófago, estómago, intestino delgado, colon y recto. Los autores tuvieron en cuenta los cambios en la codificación realizados entre los años 1992 y 2000. Además, definieron los estadios tumorales como: 1. localizado, cuando el cáncer se encuentra confinado en el órgano de origen; 2. regional, aquel que se extiende más allá de los límites del órgano; 3. distante, cuando se disemina más allá de los límites del órgano, incluye las metástasis; y 4. no estadificado, cuando no contaban con información suficiente.

Las consideraciones terapéuticas incluyeron: ausencia de cirugía, extirpación local, resección parcial, total y radioterapia.

Las pruebas estadísticas realizadas abarcaron tasa de incidencia ajustada por la edad, intervalo de confianza del 95%, cálculo de la tasa de supervivencia y la prueba proporcional de Cox.

Resultados

Entre los años 1992 y 2000 se registraron 1 458 casos de GIST, la incidencia fue levemente mayor entre los años 1998 y 2000. El rango de edad considerado fue de 20 a 98 años, cerca del 80% de los casos se registraron en sujetos mayores de 50 años; la incidencia se incrementa con la edad. Respecto de la raza, la incidencia fue superior en los hombres blancos pero al ajustar por la edad, el grupo con mayor incidencia fue el de raza negra. En cuanto a la región geográfica, el mayor número de casos se registró en Hawaii. Respecto del órgano donde se originó el tumor, el 51% fue en estómago, el 36% en intestino delgado, el 7% en colon, el 5% en recto y el 1% en esófago. En el momento del diagnóstico, 53% de los tumores se clasificaron como localizados, 19% regionales, 23% con metástasis y 5% no pudieron estadificarse.

La mediana de supervivencia total fue de 2.97 años, con un 80% de supervivencia al año y del 45% a los 5 años. No se informaron diferencias de supervivencia relacionadas con el sexo pero sí respecto de la raza negra. Como se esperaba, la supervivencia se relacionó con el estadio en el momento del diagnóstico de la neoplasia; los pacientes con tumor localizado tuvieron una supervivencia al año y a los 5 años del 94% y 64% respectivamente, mientras que aquellos con metástasis, del 51% y 13%.

El tratamiento quirúrgico en cualquiera de sus formas se asoció con un incremento significativo de la supervivencia en comparación con la ausencia de cirugía. Los pacientes que recibieron radioterapia tuvieron peor supervivencia que aquellos que no recibieron tratamiento quirúrgico.

Al tener en cuenta los casos con GIST según el ICD-0 código 8930 (GIST), se incluyeron 545 pacientes diagnosticados entre los años 1992 y 2000 en un registro separado. En este subgrupo, la media de edad fue de 61.4 años, el 52.5% eran hombres y la localización fue en estómago 57%, intestino delgado 21%, colon 5%, recto 4%, esófago 1%. El estadio se distribuyó de la siguiente forma: 58% localizado, 18% regional, 20% con metástasis y 4% no estadificado. La tasa de supervivencia al año fue de 85% y a los 5 años, 52%.

Discusión

Los autores informan que este trabajo es el primero en examinar la base epidemiológica de los tumores gastrointestinales del estroma. Este tumor es poco frecuente y tiene una incidencia de 0.68 casos cada 100 000 personas. Afecta predominantemente a hombres afroamericanos de más de 50 años. Del estudio se extraen 2 conceptos importantes: por un lado, la tendencia es estable y presenta diferencias

raciales. El impacto de la región anatómica afectada por los GIST sobre la evolución es discutible; en algunos estudios, los tumores originados en el estroma gástrico fueron menos agresivos que los del tubo digestivo inferior. Sin embargo, otros estudios no demostraron diferencias significativas en la supervivencia. En los análisis de supervivencia, la raza negra, la edad avanzada y el estadio tumoral fueron variables predictivas.

Respecto de los tratamientos realizados, los pacientes intervenidos quirúrgicamente con resección tumoral tuvieron mejor supervivencia que aquellos no operados, y éstos tuvieron mejor evolución que los sometidos a radioterapia.

Este trabajo epidemiológico cuenta con 2 puntos a favor: por un lado, los registros son generalizados y se basan en todos los datos de una población y, además, el número de casos es suficientemente significativo como para poder obtener conclusiones válidas. Sólo un trabajo con un número importante de casos, que incluye 1 004 pacientes, no discrimina los GIST benignos de los malignos.

Los límites del estudio radican en el amplio rango de codificación de ICD-0 utilizado, con el probable error de sobreestimación; además, no se consideró el papel del c-KIT (receptor de tirosinquinasa, específico para los GIST) en la confirmación del diagnóstico, pues fue descubierto recientemente.

En conclusión, este estudio basado en 1 458 pacientes, del período comprendido entre 1992 y 2000, sugiere que el GIST es un cáncer poco frecuente, más relacionado con la población de mayor edad, los hombres y afroamericanos. El estómago es el sitio de origen más afectado seguido en prevalencia por el intestino delgado. Se requieren estudios futuros para evaluar la supervivencia de pacientes tratados con imatinib.

Factores Pronósticos de Respuesta al Imatinib en Casos de Sarcomas Gastrointestinales

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Initial and Late Resistance to Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors are Predicted by Different Prognostic Factors: A European Organization for Research and Treatment of Cancer –Italian Sarcoma Group– Australasian Gastrointestinal Trials Group Study

de los autores

Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG y colaboradores

integrantes de la

European Organization for Research and Treatment of Cancer Data Center, Bruselas, Bélgica

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Journal of Clinical Oncology

23 (24):5795-5804, Ago 2005

En este estudio se compara la eficacia y tolerabilidad de la administración de imatinib en dosis de 400 y 800 mg/d en pacientes con sarcomas gastrointestinales y se describen los factores predictivos asociados con resistencia inicial y tardía a la droga.

El 1% de los tumores del adulto corresponden a sarcomas de partes blandas, derivados del tejido mesenquimático. Para el caso de los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]), el tratamiento local consiste fundamentalmente en cirugía, dado que son resistentes tanto a la quimioterapia como a la radioterapia.

Una serie de moléculas que se expresan en los GIST y que mutan en ciertas circunstancias son sensibles al inhibidor de la tirosinquinasa imatinib, molécula para la cual la dosis efectiva ha sido estimada en 400 mg una vez al día o 400 mg 2 veces por día. Estas dosis parecieran ser útiles en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión, pero el fármaco –según se demostró en ensayos clínicos– debe administrarse indefinidamente.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con GIST diagnosticados histológicamente, no resecables por cirugía y en estadios avanzado o metastásico o ambos. Se admitieron pacientes que habían recibido quimioterapia en la medida que hubiese sido suspendida con al menos 4 semanas de antelación. El protocolo fue aprobado por un Comité de Ética Institucional y los pacientes firmaron su consentimiento antes de ser incorporados.

Dentro de los 14 días previos al inicio del estudio se efectuó examen físico, hemograma, análisis bioquímicos y tomografía computarizada (TAC). Esta última se repitió a los 2, 4 y 6 meses y luego trimestralmente hasta la documentación de progresión de la enfermedad. Para evaluar la respuesta al tratamiento y documentar la progresión de la enfermedad se utilizó el método de RECIST. Se examinaron histológicamente bloques de tejido tumoral fijados en parafina para confirmación diagnóstica.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir imatinib en dosis de 400 mg una vez por día o 400 mg 2 veces por día, en ambos casos hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de signos de toxicidad significativa. La dosis se modificó en caso de toxicidad y en

caso de progresión; si el participante estaba asignado a recibir 400 mg/d se lo trasladó a la otra rama del estudio.

Se analizó el tiempo de supervivencia hasta el primer evento y se efectuó análisis de regresión logística univariada y multivariada, análisis de regresión de Cox y se estimó el coeficiente de correlación de Spearman. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier.

Resultados

Se incluyeron 946 pacientes que fueron seguidos por 25 meses (mediana). No hubo diferencias significativas en las variables demográficas de inicio entre ambas ramas de tratamiento. Once pacientes murieron antes de los 3 meses sin evidencias de progresión de la enfermedad; 2 por toxicidad, 3 por infecciones, 3 por hemorragias, 1 con diarrea y vómitos y 2 por enfermedad cardíaca. Estos 11 individuos, más otro que interrumpió el seguimiento, no fueron considerados para el análisis final de los resultados. Ciento dieciséis pacientes de los 934 finalmente evaluables presentaron progresión de la enfermedad dentro de los 3 meses de seguimiento. Se establecieron factores pronósticos para esta resistencia temprana mediante análisis univariado y multivariado. La presencia de metástasis pulmonares, niveles bajos de hemoglobina, leucocitosis, trombocitosis, hipoalbuminemia, la ausencia de metástasis en hígado y un escaso tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad se asociaron con mal pronóstico en el análisis univariado. La presencia de metástasis pulmonares, de niveles bajos de hemoglobina y la ausencia de metástasis en hígado se asociaron igualmente con pronóstico adverso. Se pudo observar una correlación altamente significativa al ingreso al estudio entre niveles de hemoglobina y albúmina ($r: 0.51$), estado general ($r: -0.32$), recuento de plaquetas ($r: -0.26$), recuento de glóbulos blancos ($r: -0.097$) y el tiempo desde el diagnóstico de GIST ($r: 0.097$) y entre el tiempo desde el diagnóstico de GIST y la aparición de las metástasis hepáticas ($r: 0.24$).

Una segunda evaluación se efectuó sobre los 818 pacientes que se hallaban libres de progresión y vivos a los 3 meses. Tras ella se observaron 347 progresiones de la enfermedad neoplásica, pero los 24 pacientes que murieron sin evidencias de progresión (10 sujetos recibían 400 mg diarios y 14 recibían 800 mg diarios) no fueron incluidos en el análisis estadístico al momento de su muerte.

Para esta etapa tardía se pudieron establecer factores pronósticos que incluyeron: elevado recuento de plaquetas o leucocitos, tamaño del tumor, mal estado clínico, tumor de localización inicial no gástrica, tumor primario de intestino delgado, hipoalbuminemia, uso anterior de quimioterapia y pertenencia al grupo de tratamiento de 400 mg/d. En el análisis multivariado sólo 4 de estos factores se erigieron como con valor pronóstico; ellos fueron el tamaño tumoral, elevado recuento de leucocitos, tumor primario no localizado en estómago y haber sido asignado a recibir imatinib 400 mg/d.

Se halló correlación significativa entre el recuento de plaquetas y recuento de leucocitos al inicio del estudio ($r: 0.90$), tamaño del tumor ($r: 0.33$), estado clínico ($r: 0.26$) y albuminemia ($r: -0.24$), así como entre tamaño del tumor y albuminemia ($r: -0.34$). Se observó también una alta tasa de resistencia inicial en pacientes con lesiones pulmonares (41%), pulmonares y hepáticas (20%), y baja (11%) en ausencia de esas lesiones.

El recuento de granulocitos efectuado al inicio del seguimiento afectó la resistencia inicial pero más la tardía, en tanto que el tamaño tumoral se asoció con fracasos de tratamiento. El análisis de subgrupos de tratamiento demostró que las dosis iniciales altas de imatinib eran ventajosas (en términos de tiempo hasta la progresión) si los pacientes tenían un recuento inicial de leucocitos de al menos $5\ 000/\text{mm}^3$ y si el tumor GI estaba localizado fuera del estómago o intestino.

Discusión

Los resultados de este estudio, señalan los autores, proporcionan información pronóstica para cualquier paciente portador de GIST tratado con imatinib y pueden ser de ayuda en la toma de decisiones en cuanto a características del tra-

tamiento y dosis a administrar. Igualmente demostraron que la resistencia inicial y final al imatinib puede predecirse a partir del conocimiento de diferentes factores clínicos y biológicos. Estas conclusiones podrían ser parcialmente incorrectas si es que hubo diagnósticos erróneos, dado que, por ejemplo, los sarcomas diferentes del GIST son refractarios al tratamiento con este inhibidor de la tirosinquinasa.

Los niveles de hemoglobina afectaron la respuesta al fármaco; es factible que en ello esté involucrada la capacidad de la hemoglobina para transportar droga y entregarla a los tejidos. Este eventual papel de la hemoglobina en el transporte de droga pudo verificarse al cuantificar el contenido intraeritrocitario de imatinib en pacientes tratados con este fármaco. Por el contrario, niveles bajos de hemoglobina podrían indicar la presencia de una enfermedad más agresiva o en estadio más avanzado y justificar las diferencias en la tasa de respuestas. Según los autores, similares consideraciones podrían aplicarse a la influencia del recuento de leucocitos como pronóstico de respuesta.

En este estudio se pudo observar también que el tamaño del tumor no influye sobre la respuesta inicial al tratamiento pero ello sí es determinante de cierto grado de resistencia tardía. Esto se debería a que los individuos con grandes masas tumorales tienen mayor probabilidad de desarrollar nuevas líneas celulares y clones, que conllevaría a resistencia tardía. También, y en concordancia con lo comunicado por otros investigadores, los tumores de origen gástrico muestran tendencia a progresar más tardíamente en comparación con los que se originan en intestino.

Los autores también destacan que, al analizar los subgrupos de pacientes participantes de este estudio, demostraron que la resistencia tardía en los individuos asignados a altas dosis de imatinib es más frecuente en aquellos que presentaban un elevado recuento leucocitario y tumores gastrointestinales de origen no gástrico. Así, afirman que estos resultados pueden utilizarse para identificar aquellos pacientes que deberían recibir tratamientos más intensivos y que servirían para interpretar mejor los diferentes mecanismos de resistencia a drogas.

Buenos Resultados con 800 mg de Imatinib en Tumores Gastrointestinales del Estroma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Outcome of Patients with Advanced Gastro-Intestinal Stromal Tumours Crossing Over to a Daily Imatinib Dose of 800 mg after Progression on 400 mg

de los autores

Zalberg JR, Verweij J, Casali PG y colaboradores

integrantes del

Peter MacCallum Cancer Centre,

Melbourne, Australia; Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos; Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milán, Italia y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

European Journal of Cancer

41 (12):1751-1757, Ago 2005

El incremento de la dosis a 800 mg por día es seguro y factible en pacientes con tumores gastrointestinales del estroma que no responden al imatinib en dosis de 400 mg diarios.

Los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]) son neoplasias del tejido mesenquimático, positivas para el marcador c-KIT (receptor de tirosinquinasa) específico. En general, se ubican en el estómago o el intestino delgado pero pueden aparecer en cualquier parte del tubo digestivo. El tratamiento estándar consiste en la resección quirúrgica; sin embargo, muchos pacientes presentan recidivas. Cuando se producen las metástasis se debe recurrir a la quimioterapia con imatinib. La dosis recomendada es de 400 mg por día, pero en estudios recientes se informó que puede alcanzarse una dosis máxima de 800 mg diarios. Por ello, se realizaron 2 estudios que compararon ambas dosis diarias. En el primero de ellos, denominado Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Grupo Italiano sobre Sarcoma-Grupo de Estudio Gastrointestinal Australiano y Asiático (EORTC-ISG-AGITG) se informó que el índice de respuesta fue similar con ambas dosis pero el intervalo libre de enfermedad fue significativamente mayor con la dosis de 800 mg/día. En otro trabajo, la tasa de respuesta a ambas dosis fue la misma; sin embargo, se registró una diferencia no significativa en los períodos libres de enfermedad entre ambas dosis. En ambos estudios, los pacientes fueron separados en forma aleatoria en 2 grupos: en el primero de ellos se utilizó la dosis de 400 mg/día y, en el otro, la dosis de 800 mg/día. En el caso de progreso de la enfermedad, a los pacientes tratados con 400 mg/día se les incrementó la dosis a 800 mg/día. Este grupo de pacientes fue la base del trabajo.

El objetivo del estudio consistió en analizar la factibilidad, seguridad y eficacia de la política implementada en cuanto a la reubicación de los pacientes si la enfermedad progresaba en el estudio EORTC-ISG-AGITG.

Pacientes y métodos

Los detalles del diseño del estudio EORTC-ISG-AGITG fueron descritos en otro artículo, por ello los autores aquí sólo mencionan brevemente los rasgos principales. El EORTC-ISG-AGITG fue un estudio aleatorizado de fase III que evaluó el

resultado sobre el intervalo libre de enfermedad en pacientes tratados con una dosis estándar de 400 mg/día en comparación con la dosis máxima de 800 mg/día. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de GIST por histología y con marcador c-KIT positivo, cuyo estadio de enfermedad era avanzado o con metástasis. Los pacientes fueron separados del estudio cuando la enfermedad progresaba o si presentaban efectos adversos inmanejables. Se les realizaron seguimientos con exámenes físicos, hematológicos y analíticos en forma semanal durante los 2 primeros meses, luego mensual hasta el sexto mes y, a partir de entonces, en forma trimestral. Las tomografías computarizadas de control se realizaron a los 2, 4 y 6 meses, a partir de entonces se realizaron cada 3 meses. La respuesta tumoral se evaluó de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, que las clasifica en: respuesta completa, estable parcial y progresiva. Se registró la duración del tiempo de la respuesta completa.

En el caso de progreso de la enfermedad en pacientes tratados con 400 mg/día, se les incrementó la dosis a 800 mg/día y se los separó del estudio EORTC-ISG-AGITG; no se autorizó el cambio inverso (de 800 a 400 mg/día). El grupo de pacientes separados del estudio EORTC-ISG-AGITG por haber incrementado la dosis son los que se consideran en el presente trabajo. En este grupo se evaluó la viabilidad y el resultado del incremento de la dosis y la manifestación de efectos adversos.

Las pruebas estadísticas utilizadas fueron el método de comparación de riesgos, la prueba pareada de McNemar, la curva de supervivencia de Kaplan Meier y el índice de modulación del crecimiento. Este último se calculó como el cociente entre el tiempo que demoró el progreso de la enfermedad luego de incrementar la dosis a 800 mg/día dividido el tiempo que demoró en progresar con la dosis de 400 mg/día.

Resultados

De los 473 pacientes que recibieron 400 mg/día en el estudio EORTC-ISG-AGITG, 247 debieron incrementar la dosis a 800 mg/día por progresión de la enfermedad. La

mediana de tiempo de seguimiento fue de 25 meses con un máximo de 35 meses. De los 241 pacientes de los que se contó con información sobre su evolución, 133 realizaron el cambio de dosis de imatinib y fueron incluidos en el trabajo. La media de edad fue de 59 años y el porcentaje de mujeres fue del 36%. Las principales localizaciones de los tumores de los pacientes estudiados fueron gastrointestinales, gástricos, en intestino delgado, duodeno, otros órganos del tracto gastrointestinal y el espacio retroperitoneal. Respecto del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, en el 53% habían pasado menos de 12 meses, en el 22% entre 12 y 24 meses y en el 26% más de 24 meses. En 87% de los pacientes, el tratamiento principal fue el quirúrgico, en el 5% la radioterapia y en el 38%, la quimioterapia.

De los pacientes que incrementaron la dosis a 800mg/día, el 92% no debió reducir la dosis previamente al progreso de la enfermedad. En los 133 pacientes que incrementaron la dosis, la mediana de tiempo de tratamiento luego del cambio de dosis fue de 112 días. En el 88.4% de los casos se suspendió el imatinib por progresión de la enfermedad.

Al comparar las manifestaciones de toxicidad en el grupo con el incremento de la dosis a 800 mg/día respecto del grupo que mantuvo la dosis en 400 mg/día, se observó un aumento significativo en la incidencia de anemia y fatiga. Se informó una disminución del 10% de la hemoglobina en las primeras 8 semanas pero luego los niveles se mantuvieron estables, sin presentar diferencias en ambos grupos. El resto de las toxicidades (leucopenia, trombocitopenia, edema, rash cutáneo, náuseas) no se manifestaron en forma diferente luego del cambio de dosis.

La respuesta a la quimioterapia fue parcial en el 2.3%, permanecieron estables el 27.1% de los pacientes; se observó progresión de la enfermedad en el 59.4% de los casos y no resultó evaluable el 1.1%.

Discusión

Los autores señalan que en los pacientes con GIST avanzado y progresión de la enfermedad, un incremento de la dosis de imatinib de 400 mg/día a 800 mg/día mejoró la respuesta terapéutica. Se incrementó la incidencia de anemia y fatiga pero, por otro lado, disminuyó la de neutropenia. Los efectos adversos al duplicar la dosis no se modificaron de aquellos previamente observados con la dosis baja de imatinib.

Antes del año 2000, los oncólogos no contaban con una terapia sistémica efectiva para los pacientes con GIST no

reseables o metastásicos. Los intentos de utilizar quimioterapia convencional no fueron útiles. Cuando se comenzó a indicar imatinib, los resultados fueron sorprendentes; sin embargo, aún no se ha establecido la dosis apropiada.

En otro trabajo, los autores informan que los pacientes que recibieron dosis de 800 mg/día tuvieron un período libre de enfermedad más prolongado en comparación con aquellos tratados con 400 mg/día. Otro trabajo realizado en los EE.UU. informó un resultado similar pero sin diferencia significativa, quizá debido a que su objetivo no consistió en evaluar la supervivencia.

Las dosis de 800 mg/día de imatinib demostraron ser levemente más efectivas pero más tóxicas que las de 400 mg/día. En el 88.4% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento el motivo fue la progresión de la enfermedad; por ello fue necesario analizar la efectividad del incremento de la dosis en aquellos pacientes que recibieron 400 mg/día y desarrollaron progresión de la enfermedad.

Los datos del presente estudio sugieren que la toxicidad manifestada previamente, y que requirió reducciones de las dosis, fue la causa principal por la cual los pacientes no incrementaron la prescripción al doble. Cabe señalar que los pacientes que incrementaron la dosis a 800 mg/día tuvieron mejor tolerancia que aquellos tratados con esta dosis desde el inicio.

Dentro de los efectos adversos, la anemia y la fatiga se incrementaron en forma sustancial y los autores sugieren que la causa sería la progresión de la enfermedad más que la toxicidad de la droga. El grado de severidad de los otros efectos adversos fue similar a estudios previos. Es interesante denotar la mejoría observada en el índice de neutropenia; sin embargo, hay estudios previos que informan que la mayoría de los efectos adversos se presentan tempranamente al comenzar el tratamiento. Quizá esta sea la explicación de la menor incidencia de neutropenia. Los autores agregan que estos datos se deben interpretar con cautela, dado que corresponden a un grupo selecto de pacientes.

Al basarse en 3 criterios (tasa de respuesta del 36%, porcentaje clínicamente relevante de pacientes en tratamiento e índice de crecimiento del 25%), los autores afirman que el incremento de la dosis de imatinib a 800 mg/día, luego de la progresión de la enfermedad con una dosis de 400 mg/día, permite una mejoría clínica en un porcentaje importante de pacientes. Imatinib es el primer agente biológico que tiene un beneficio demostrado en los pacientes con GIST.

Determinan los Factores Pronósticos en los Tumores Gastrointestinales del Estroma

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach: A Clinicopathologic Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 1 765 Cases with Long-Term Follow-up

de los autores

Miettinen M, Sobin LH y Lasota J

integrantes del

Department of Soft Tissue Pathology, Hepatic and Gastrointestinal Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por

American Journal of Surgical Pathology

29 (1):52-68, Ene 2005

Los tumores gastrointestinales del estroma tienen comportamiento biológico variable. En general, el pronóstico actual es más favorable y, en particular, los tumores de menos de 10 cm y con bajo índice mitótico no suelen presentar recidiva, por lo que no se indicaría tratamiento con inhibidores de tirosinquinasa.

En la actualidad, los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]) se consideran neoplasias específicas de origen mesenquimático del tracto gastrointestinal, distintas a los tumores de músculo liso. El 60% a 70% de estos tumores aparece en el estómago y la mayoría expresa los receptores activos tirosinquinasa KIT o PDGFRA. Con la introducción de los nuevos inhibidores de KIT y de PDGFRA –mesilato de imatinib– para el tratamiento de tumores metastásicos o inoperables se avanzó notablemente en el conocimiento de la historia natural de estas enfermedades. Sin embargo, es muy importante poder determinar cuándo se indica este tipo de tratamiento, para lo que debe estimarse el riesgo de progresión tumoral y de metástasis. De hecho, todavía no se conoce con exactitud la eficacia de estas terapias a largo plazo y los posibles efectos adversos. Además, su costo es elevado.

En general, los tumores gástricos de músculo liso se consideraban benignos o malignos pero los criterios de separación no eran específicos. Sin embargo, algunos centros hicieron hincapié en la naturaleza maligna de todas estas neoplasias. No obstante, la mayoría de las primeras series incluyó pocos pacientes y, por lo general, no se consideraron parámetros histológicos, expresión de KIT y análisis de mutación. El objetivo del presente estudio consistió en determinar, a partir de una amplia serie de pacientes con GIST, la historia natural de estos tumores, su fenotipo y los hallazgos genéticos y moleculares. Asimismo, se pretendió establecer una correlación entre los hallazgos clínicos y patológicos y el seguimiento a largo plazo.

Materiales y métodos

Se evaluaron muestras diagnosticadas como leiomiomas, leiomiomas, tumores de músculo liso y del estroma evaluados en el *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) entre 1970 y 1996 ($n = 1\ 869$), 1 765 de los cuales se clasificaron como GIST por sus características histopatológicas y por la

expresión de KIT y CD34. Las variables consideradas incluyeron las características histológicas, el tamaño del tumor (< 2 cm, entre 2 y 5 cm, entre 5 y 10 cm y > 10 cm) y la actividad mitótica. En el análisis de seguimiento se dispuso de información demográfica de 1 552 pacientes. En el estudio inmunohistoquímico se determinó la expresión de CD34, KIT (CD117), actina, desmina y proteína S-100. Se extrajo ADN de microfragmentos para amplificación genética con reacción en cadena de polimerasa para la detección de mutación en el exón 11 de KIT. En un paso posterior, en los tumores negativos se buscaron mutaciones en el exón 18 y en el exón 12 de PDGFRA. Asimismo, en otros 55 casos se evaluaron mutaciones en los exones 9, 13 y 17 de KIT.

Resultados

El 55.4% de los pacientes fue de sexo masculino; aunque la edad promedio fue de 63 años, los sujetos evaluados tuvieron entre 8 y 93 años. El 2.7% de los pacientes tenía menos de 21 años y el 9.1%, menos de 40.

El sangrado gastrointestinal fue el síntoma más frecuente, seguido de dolor y malestar gastrointestinal en abdomen superior. Ocasionalmente se palparon masas tumorales asintomáticas grandes y, en una minoría, la ruptura del tumor originó hemorragia intraabdominal y abdomen agudo. Fue poco frecuente que el tumor causara disfagia y obstrucción pilórica. En 220 pacientes, el tumor se diagnosticó accidentalmente durante un procedimiento quirúrgico o médico por enfermedad vesicular, adenoma o carcinoma colorrectal o por otros tumores abdominales benignos o malignos, por cirugía vascular o de hernia hiatal. Cuatro pacientes presentaron la tríada de Carney o el síndrome de paraganglioma-GIST; otro paciente mostró neurofibromatosis y otro, enfermedad de von Hippel-Lindau.

Los pacientes fueron sometidos a distintos tipos de cirugía, desde resección tumoral localizada hasta gastrectomía total. En los sujetos con tumores amplios o malignos también

se extirpó bazo y epíplon y, en ocasiones, colon transversal, páncreas distal y parte del lóbulo izquierdo del hígado.

Según el tipo de mucosa observada en las muestras quirúrgicas, hubo compromiso de cuerpo gástrico en 947 tumores y del antro en 235 neoplasias; en el resto, la localización no pudo determinarse con precisión. Según el informe histopatológico o quirúrgico, 124 se encontraban localizados en el *fundus* gástrico, 50 en la unión esofago-gástrica y en la región del cardias, 45 en el cuerpo gástrico superior, 50 en la parte media, 13 en la parte distal y 261 en el antro. Un total de 113 se originó en la curvatura mayor, 125 en la curvatura menor, 68 en la pared anterior y 81 en la pared posterior.

El tamaño promedio de las neoplasias fue de 6 cm; el 7.5% tenía < 2 cm, el 38.2% entre 2 y 5 cm, el 29.7% entre 5 y 10 cm y el 24.6%, > 10 cm. La mayoría de las lesiones se extendía por fuera de la pared gástrica y en más de la mitad de los casos se observó una banda externa fibrosa que rodeaba al tumor. En general, no se observó infiltración peritoneal o de órganos adyacentes (5.4% de los pacientes).

La forma más común de compromiso de la pared gástrica, comprobada en 563 casos, fue aquella que comprometió la *muscularis propria* por fuera del estómago; la segunda forma más frecuente fue la ulceración transmural. En cambio, los tumores intramurales y submucosos fueron poco habituales. El aspecto macroscópico de las neoplasias fue muy variable: nodular, lobulado y, muy frecuentemente, tuvieron aspecto quístico. En general, los tumores benignos y pequeños fueron firmes y los de mayor tamaño, más porosos y hemorrágicos.

Se establecieron 8 subtipos histológicos, 4 con células fusiformes (*spindle*, variedad esclerosante, vacuolada, hiper celular y sarcomatosa) y 4 GIST epitelioides (esclerosante, epitelioides, hiper celular y sarcomatoso). La evolución del subtipo histológico con células fusiformes y epitelioides (con enfermedad progresiva [EP] en el 84% y 64% de los casos, respectivamente) fue significativamente más desfavorable que la de otros subtipos tumorales; a su vez, las variedades de células fusiformes presentaron una evolución ligeramente más adversa respecto de las epitelioides sarcomatosas.

En la mayoría de las neoplasias se comprobó atipia nuclear, destacable en los tumores epitelioides. Las mitosis atípicas fueron especialmente frecuentes en las formas sarcomatosas con actividad mitótica alta.

La atipia focal leve no se asoció con EP, en comparación con los tumores sin atipia. Sin embargo, se observaron más EP en tumores con atipia focal moderada respecto de tumores con atipia leve (9% y 4%, respectivamente). Por su parte, las neoplasias con atipia leve difusa se asociaron en EP con mucha menos frecuencia que aquellas con atipia difusa moderada (17% y 70%, $p < 0.001$). El último grupo se clasificó como tumores sarcomatosos. Se comprobó EP en el 9% de las lesiones sin necrosis con coagulación en comparación con el 50% de los tumores con este hallazgo ($p < 0.001$); la mitad de ellos también fue de tipo sarcomatoso. La necrosis por licuefacción fue habitual en todos los subtipos y no se asoció con significación pronóstica. La ulceración también fue frecuente en todas las neoplasias; la invasión de la mucosa con un patrón difuso tipo linfoma fue un hallazgo poco habitual y se observó casi de manera exclusiva en los tumores histológicamente sarcomatosos. Una gran mayoría de pacientes con estas características falleció. La invasión muscular fue muy frecuente: se detectó en el 60% de las

neoplasias pero no tuvo relevancia pronóstica. Hubo calcificación en el 6% de los GIST, sin valor predictivo de evolución. La hialinización perivascular o más extensa fue un hallazgo habitual, aunque más común en ciertos subtipos histológicos. Algunos casos con amplia vacuolización citoplasmática simulaban liposarcomas. La observación de empalizada nuclear fue un elemento de buen pronóstico; los vasos telangiectásicos también fueron habituales en muchas neoplasias.

Hallazgos inmunohistoquímicos

El 91% de las neoplasias expresó KIT (CD117), habitualmente con intensidad. La positividad pudo ser difusa, membranosa o perinuclear. La mayoría de los tumores KIT negativos presentó una morfología epitelioides; sólo el 18% tenía células predominantemente fusiformes. Ninguna de estas neoplasias tuvo mutaciones KIT pero algunas presentaron mutaciones PDGFRA. La gran mayoría de los tumores (82%) expresó CD34; los que no lo hicieron fueron esencialmente de tipo epitelioides. Sólo una minoría expresó actina (19%), sin predominio por ningún subtipo histológico; sólo el 7% de ellos presentó EP. En ocasiones se detectó desmina (5%) con un patrón focal, por lo general en neoplasias de tipo epitelioides con bajo índice mitótico. Ninguno de los pacientes con seguimiento presentó EP. Con muy poca frecuencia se advirtió expresión de proteína S-100 (por debajo del 1%), la misma se observó fundamentalmente en tumores epitelioides con actividad mitótica importante.

Mutaciones en KIT y en PDGFRA

Por lo general, las primeras se observaron en los tumores con células fusiformes, mientras que las segundas en neoplasias epitelioides. En 119 neoplasias se identificaron mutaciones en el exón 11 de KIT; las mutaciones puntuales sólo afectaron 4 codones. En 95 neoplasias se observaron mutaciones PDGFRA, 86 en el exón 18 y 9 en el exón 12.

Seguimiento

El modelo de variables múltiples reveló que el tamaño del tumor fue la única variable predictiva independiente de supervivencia asociada con la enfermedad. Se dispuso de información completa de seguimiento en 1 074 pacientes: 48% estaba libre y sin indicios de enfermedad después de 14.1 años en promedio; 0.8% se encontraba con vida pero con metástasis hepáticas, con una supervivencia promedio de 15 años; 33% falleció por otros motivos y 17% como consecuencia de la neoplasia.

Pacientes con tumores con actividad mitótica baja y EP

El índice de mortalidad en estos casos (actividad mitótica baja y tumores de no más de 10 cm) fue del 2% a 3%. Una de las neoplasias presentaba atipia moderada difusa clasificada como "sarcomatosa"; otros 4 tumores fueron hiper celulares. Una neoplasia presentaba necrosis con coagulación pero en ningún caso se comprobó invasión de la mucosa. La duración de la enfermedad, en pacientes que fallecieron por metástasis, fue de 4 a 20 años.

Supervivencia a largo plazo con recurrencias o metástasis a distancia

En el transcurso de 5 a 33 años se detectaron 4 recurrencias limitadas a la pared del estómago. En 4 pacientes se diagnosticaron metástasis hepáticas, 2 de ellos habían re-

cibido inhibidor de KIT. Otro paciente presentaba metástasis hepáticas aparentemente inoperables en el momento de la primera intervención pero sobrevivió 24 años. Otro sujeto presentó metástasis hepáticas a los 5 años de la primera operación, recibió tratamiento con quimioterapia convencional y sobrevivió 20 años sin que aparecieran otras lesiones metastásicas. En 2 pacientes se diagnosticaron metástasis intraabdominales en pelvis, tejidos blandos periadrenales y en abdomen, adyacente al bazo; estos pacientes evolucionaron favorablemente luego de 15 y 20 años de la cirugía.

Mortalidad asociada o no relacionada con el tumor

La primera fue del 17% pero, en los tumores con actividad mitótica baja, la misma no superó el 3%. Asimismo, no fallecieron pacientes con neoplasias de menos de 2 cm y la mortalidad en aquellos con lesiones de 2 a 10 cm fue muy baja (2%). La mortalidad asociada con lesiones de más de 10 cm fue del 11%; en cambio, fue sustancialmente más elevada en pacientes con lesiones con índice mitótico elevado (46%) y, a su vez, en relación con el tamaño: 16% para aquellos de 2 a 5 cm, 49% para los de 5 a 10 cm y de 86% para los de más de 10 cm. Las metástasis hepáticas progresivas y la diseminación de enfermedad intraabdominal fueron las causas principales de progresión y muerte. Debido a que, por lo general, estas neoplasias se observan en sujetos de edad avanzada, la mortalidad por otras causas es elevada (55%).

Discusión

El estudio en 1 765 pacientes con GIST describe la historia natural de estas neoplasias antes de la introducción del tratamiento con imatinib. Más del 80% de estos tumores tiene una evolución benigna pero existe un espectro clinicopatológico muy amplio, desde neoplasias pequeñas indolentes hasta sarcomas rápidamente progresivos. En el estudio se identificó al tamaño tumoral como el único parámetro predictivo de riesgo de progresión. Aunque la expresión de KIT ya no se considera un elemento diagnóstico esencial, más del 90% de los tumores expresa esta proteína.

Los GIST que afectan el estómago son los más frecuentes, representan las dos terceras partes de todas estas neoplasias. En general, se observan en sujetos de edad avanzada, aproximadamente a los 63 años; menos del 10% de los pacientes de la presente serie tenía menos de 40 años en el momento del diagnóstico y sólo el 2%, menos de 20 años. Estas neoplasias comprometen ligeramente más a los varones.

Sólo una minoría (0.3%) presentó síndrome tumoral –tríada Carney (GIST, condroma pulmonar y paraganglioma o GIST más paraganglioma maligno–. La evolución clínica en estos casos fue muy variable: sólo un paciente mostró manifestaciones clínicas compatibles con neurofibromatosis tipo 1, más comúnmente asociada con GIST intestinales. Tampoco se detectaron casos de GIST familiar.

Los GIST localizados en fondo gástrico o en la región de la unión con el cardias fueron más malignos en comparación con los ubicados en antro. Los tumores sarcomatosos epitelioideos se acompañaron de un pronóstico levemente más favorable que los de células fusiformes. El tamaño del tumor fue la única variable predictiva pronóstica. El índice de mortalidad reducido en tumores de poco tamaño y escasa actividad mitótica avalaría la falta de necesidad de tratamiento con imatinib en estos casos. Además, los pacientes con tumores de mayor tamaño (> 10 cm) pero con poca actividad mitótica también tuvieron un pronóstico favorable: sólo el 12% presentó metástasis después de un período de 5 a 15 años. La coagulación y necrosis se asocian con comportamiento maligno de los GIST. La necrosis por licuefacción es un cambio microscópico muy frecuente, sin significado pronóstico adverso. La atipia moderada difusa tiene valor pronóstico pero la atipia focal y leve no se asociaría con el mismo significado. La invasión de la mucosa es un marcador específico pero poco sensible de comportamiento maligno. La ulceración es común en los GIST benignos y predice evolución.

Las metástasis más comunes son intraabdominales; los GIST no se asocian con metástasis ganglionares de manera tal que no es necesaria la extirpación de estas estructuras. Es poco habitual que los GIST de estómago presenten recurrencias limitadas a la pared gástrica, en su mayoría curables mediante cirugía. Sin embargo, el tiempo que transcurre entre el tumor primario y la aparición de recidivas o metástasis a veces es superior a los 20 años, fenómeno que indica la necesidad de seguimiento prolongado.

En la etiopatogenia de los GIST participan mutaciones de KIT o PDGFRA, mutuamente excluyentes aunque no así la expresión de las proteínas correspondientes. Los tumores que no expresan CD34 tienden a tener un comportamiento más agresivo.

En conclusión, afirman los autores, los GIST incluyen una amplia variedad de neoplasias, grandes y pequeñas, benignas y malignas y localizadas en cualquier parte del estómago. En general, los tumores menores de 10 cm y con baja actividad mitótica no son candidatos para tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa.

Importancia Biológica del Receptor del Factor de Células Precursoras

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Structure and Regulation of KIT Protein-Tyrosine Kinase: The Stem Cell Factor Receptor

del autor

Roskoski Jr R

integrante del

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Louisiana State University Health Sciences Center, Nueva Orleans, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

Biochemical and Biophysical Research Communications

338(3):1307-1315, Dic 2005

La interacción entre el factor de células progenitoras y su receptor -KIT- tiene un importante papel en múltiples funciones biológicas. Las mutaciones del KIT se asocian con varias neoplasias humanas; muchas de ellas responden a un nuevo fármaco con actividad específica sobre el receptor.

Las proteinquinasas son enzimas con un papel regulador importante en la biología celular. De hecho, participan en la apoptosis, la progresión del ciclo celular, la proliferación de las células, el reordenamiento del citoesqueleto, la diferenciación y maduración, la respuesta inmunológica, la movilidad, la función del sistema nervioso y la transcripción. Es por ello que su actividad debe ser estrictamente controlada: los trastornos de la función enzimática se reflejan en una multiplicidad de enfermedades, entre ellas, cáncer, diabetes y enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, inflamatorias y neurológicas. Por este motivo, también las mutaciones y las alteraciones de la función de las proteinquinasas representan un prometedor objetivo terapéutico. Estas enzimas se clasifican según posean un residuo treonina o tirosina. Hasta la fecha, en el ser humano se han identificado más de 450 genes de proteinquinasas típicas y unos 40 atípicos, una cifra que corresponde al 2% del total de todos los genes humanos. De las 90 proteinquinasas, 58 actúan como receptores y 32 no cumplen esta función.

Receptor del factor de células precursoras KIT

El KIT es un receptor proteinquinasa tipo III, una clase que también incluye el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF [*platelet-derived growth factor*]), el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-1) y el receptor de citoquina F1. Todos estos receptores comparten una misma estructura: un dominio extracelular de unión al ligando, un único segmento transmembrana y un dominio quinasa citoplasmático. Además, añade el autor, los receptores clase III tienen 5 dominios símil inmunoglobulina en la porción extracelular. El factor de células progenitoras (SCF [*stem cell factor*]) se une al segundo y tercer dominios de inmunoglobulina y el cuarto interviene en la dimerización del receptor. Los receptores clase III tienen un residuo de unos 70 a 100 aminoácidos cerca de la parte central del dominio quinasa. En el KIT humano, este domi-

nio sufre fosforilación e interviene en señales de transducción. El KIT es importante en la eritropoyesis, linfopoyesis, maduración y función de las células cebadas y formación de megacariocitos, entre otras funciones. Las células precursoras en embriones y adultos tienen la capacidad única de mantenerse en estado de equilibrio y de renovarse según las necesidades.

Factor de células precursoras y vías de señalización del KIT

La unión del SCF al KIT se asocia con la dimensión del receptor y activación de la proteinquinasa; durante el proceso, el receptor sufre autofosforilación en los residuos tirosina. KIT participa en numerosas señales de transducción mediante la interacción con enzimas diversas y proteínas de adaptación, entre ellas la APS –quinasas de la familia Src– y tirosilfosfatasa Shp2. Una de las consecuencias de las interacciones de KIT es la activación de la proteinquinasa B (Akt) que promueve la supervivencia celular.

Revisión de la estructura de la proteinquinasa KIT

El dominio tirosinquinasa de la proteína KIT tiene una estructura bilobulada con una hendidura central que puede abrirse o cerrarse. Para el ingreso de ATP es necesaria la posición abierta, mientras que en posición cerrada, los residuos entran en estado de actividad catalítica. Los procesos que interrumpen el pasaje del estado abierto-cerrado y viceversa se asocian con la inhibición del receptor. La porción cercana a la membrana (JM [*juxtamembrane*]) suprime la actividad de quinasa, en parte al bloquear el movimiento relativo entre los lóbulos. En cada una de estas estructuras hay una cadena polipeptídica con una conformación activa y una inactiva. En el lóbulo pequeño, este segmento es la alfa-hélice mayor: alfa C-hélice (C, control). En el lóbulo de gran tamaño hay un lazo de activación, cuya fosforilación estabiliza la conformación activa.

Activación de KIT por el SCF. Estructura del KIT activo e inactivo

Cuando no hay SCF, KIT se presenta en forma monomérica. Por lo general, la activación del receptor involucra la unión del ligando específico a los dominios extracelulares de 2 receptores monoméricos y la posterior formación de un dímero. En la mayoría de los receptores de tirosinquinasa, a la formación de dímeros sigue la transfosforilación en el bucle de activación. Sin embargo, el proceso de activación de KIT y de otros receptores proteínquinasa tipo III es más complicado que el del resto de los receptores de quinasas. El residuo JM tiene *per se* capacidad de inhibición, que debe superarse. Luego de la dimerización, la fosforilación de 2 residuos de tirosina en este segmento se asocia con la interrupción de la inmovilización de los 2 lóbulos en una configuración estática. El bucle de activación pasa a un estado activo; la fosforilación de Tyr823 estabiliza la enzima en este estado de actividad.

El dominio intracelular y el JM son cruciales en el mantenimiento del estado de actividad e inactividad de KIT. El análisis espectrográfico de masa reveló que los residuos Tyr568 y Tyr570 son los que primero se fosforilan; por ello la autofosforilación de los aminoácidos en el dominio JM aparece antes que la de Tyr823 en el bucle de activación.

El dominio JM inhibe la actividad de quinasas. El segmento JM del KIT inactivo forma una estructura que se inserta directamente en la interfase entre los 2 lóbulos del receptor. La forma de esta estructura sugiere que el dominio JM tiene la capacidad de desplazar la alfa C-hélice.

Mutaciones KIT y neoplasias en el ser humano

Se comprobó que diversas mutaciones en KIT están presentes en más del 90% de los mastocitomas, en más del 70% de los tumores gastrointestinales del estroma (GIST [*gastrointestinal stromal tumors*]), en el 17% de los tumores sinusales de células T, en el 9% de los seminomas/disgerminomas y en el 1% de las leucemias mielógenas agudas. Asimismo, es posible que las alteraciones en el funcionamiento del KIT participen en algunos tumores de ovario y de pulmón de células pequeñas. De hecho, se comprobó que una amplia variedad de cánceres del ser humano expresa KIT. Las mutaciones que se asocian con activación del receptor tienen lugar en los dominios extracelular, JM y en los segmentos proximal y distal de la proteínquinasa.

La mastocitosis es una enfermedad que incluye varios trastornos poco frecuentes que se caracterizan por la hiperplasia de células cebadas. Puede haber compromiso de la piel y de diversos órganos. El tratamiento es sintomático e incluye antagonistas de la histamina. La leucemia de células cebadas es una neoplasia poco frecuente, mientras que los seminomas son tumores de las células germinales masculinas; los tumores localizados se tratan con cirugía y los de mayor crecimiento son sensibles a radioterapia o quimioterapia. Los disgerminomas son cánceres de ovario, tratables esencialmente con cirugía. Los linfomas T nasales también son tumores poco frecuentes que por lo general se observan en hombres de Asia.

Los GIST se originan en las células intersticiales de Cajal; el 60% se localiza en estómago; el 25%, en intestino delgado; el 5%, en recto y el 2%, en esófago. Pueden ser benignos o malignos, con capacidad para diseminarse u originar metástasis. La cirugía representa el tratamiento

de primera línea pero la recurrencia luego de la intervención es frecuente. Se ha observado que los GIST se asocian con mutaciones de KIT, por lo general en el dominio JM (67% de los casos) o en el segmento extracelular (17% de las neoplasias). Sin embargo, también se comprobó que aproximadamente el 12% de los GIST carece de mutaciones KIT: en cambio, casi la mitad de estos casos tiene mutaciones en el receptor PDGF-alfa, otro miembro de receptores proteínquinasa tipo III. La otra mitad carece de los 2 tipos de mutaciones.

Las mutaciones de KIT en los linfomas T nasales aparecen en los residuos 559 y 561 de JM y en los residuos 816 y 825 del bucle de activación, mientras que la mutación más frecuente en los mastocitomas se observa en el residuo 816, al igual que en los tumores de las células germinales.

Tratamiento de tumores seleccionados con STI-571

STI-571 (imatinib) es un inhibidor de proteínas con actividad tirosinquinasa. A diferencia de los agentes citotóxicos, STI-571 tiene como objetivo a las células tumorales, dado que bloquea a Abl, Bcr-Abl y los receptores KIT y PDGF (alfa y beta). En principio, su eficacia se demostró en la leucemia mielógena crónica. El experto señala que la oncoproteína Bcr-Abl es resultado de la fusión de los genes correspondientes. La fusión acompaña la formación del cromosoma Philadelphia. El fármaco también es útil en el tratamiento de algunos GIST (85% de los que se asocian con mutaciones en el dominio JM y 45% de aquellos ocasionados por mutaciones en el dominio extracelular). Por el contrario, los mastocitomas y las neoplasias de células germinales que surgen como consecuencia de mutaciones en el residuo 816 son resistentes al tratamiento con STI-571.

Unión de STI-571 a KIT

La droga se fija al sitio de unión de adenina del dominio activo en la hendidura entre los lóbulos; se liga a KIT en su conformación "inactiva". El agente es más útil en el tratamiento de los GIST con las mutaciones JM más comunes, mientras que resulta menos eficaz en aquellas neoplasias asociadas con mutaciones en el bucle de activación, quizá acompañadas de una conformación enzimática general más "activa". Cabe mencionar que durante el tratamiento de la leucemia mielógena crónica con STI-571 surgen mutaciones en Bcl-Abl que ocasionan menor unión y eficacia del fármaco. Algunas mutaciones similares se observan en KIT en pacientes con GIST tratados con STI-571.

Conclusiones

La fosforilación y desfosforilación de proteínas son procesos que deben ser estrictamente controlados en tiempo y espacio. La mayoría de las proteínquinasas se observan fisiológicamente en estado de "inactividad" o de "menor actividad". En el caso de los receptores tipo III, el dominio JM representa un obstáculo natural considerable para que se revierta este estado, dado que el mismo inhibe la dimerización del receptor KIT. Además, el dominio JM suprime parcialmente el movimiento de los lóbulos del receptor y mantiene la alfa C-hélice y el bucle de activación en una conformación inactiva. La unión del receptor a SCF y la posterior dimerización y fosforilación de 2 residuos de tirosina en JM culminan con la activación quinasa. En el proceso intervienen interacciones estéricas y electrostáti-

cas. En el KIT, la fosforilación del dominio JM aparece antes que la fosforilación del bucle de activación. Posiblemente, el mecanismo de activación de los otros receptores de este tipo sea semejante. STI-571 sólo se une a KIT y

Abl en su conformación inactiva. El objetivo de la investigación futura, concluye el autor, consiste en crear agentes con capacidad de unión a estas enzimas, en su estado de actividad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Novartis Argentina S.A. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2006. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.