



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultad de Ciencias

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

En tumores de estroma gastrointestinal ¿resulta ventajosa la terapia molecular frente a la quimioterapia convencional?

Paula Calvó Garcia

Grado de Bioquímica

Año académico 2016-17

DNI del alumno: 41617117C

Trabajo tutelado por Regina Alemany Alonso
Departamento de Biología

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con finalidades exclusivamente académicas y de investigación	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X		X	

Palabras clave del trabajo:

Tumor de estroma gastrointestinal (GIST), sarcomas de tejido blando (STSS), KIT, *c-kit*, quimioterapia, Imatinib mesilato, resección quirúrgica.

Glosario de abreviaturas

GIST: tumores de estroma gastrointestinal	ATP: adenosina trifosfato
KIT: receptor tirosina quinasa	MTP: tiempo medio de progresión
GI: gastrointestinal	MTS: tiempo medio de supervivencia
STs: sarcomas de tejidos blandos	ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
EGIST: GISTs con localización extra-gastrointestinal	CT: tomografía computarizada
ICC: células intersticiales de Cajal	RECIST: Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos
PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas	SEM: error estándar de la media
SCF: factor de células madre (del inglés " <i>Stem cell Factor</i> ")	DI: datos insuficientes
PI3K: fosfatidil inositol 3 quinasa	OR: respuesta total
SRC: del inglés " <i>stored response chain</i> "	NOR: sin respuesta objetiva
JAK: quinasas de Janus	PR: respuesta parcial
STAT: transductor de señal y activador de la transcripción	PD: enfermedad progresiva
PLC λ : fosfolipasa C- λ	SD: enfermedad estable
MAPK: proteínas quinasas activadas por mitógenos	9-NC: rubitecan o 9-nitrocamptotecina
RTK: receptores tirosina quinasa	CR: respuesta completa
WT-GIST: del inglés " <i>wild-type GIST</i> "	MTIC: triazina monometiltriazenoimidazol carboxamida
CECT: tomografía computarizada mejorada con contraste	MR: respuesta menor
FNA: aspiración con aguja	
EUS: ecografía endoscópica	
PET: tomografía por emisión de positrones	
NIH: Instituto Nacional de Salud	
HPF: Campo de gran aumento	
TKI: inhibidores tirosina quinasa	

Resumen

El tumor de estroma gastrointestinal (GIST) representa la neoplasia mesenquimal más común del tracto gastrointestinal. Los GISTs son conocidos por ser resistentes tanto a la quimioterapia como a la radioterapia, por lo que hasta hace poco la cirugía era el único tratamiento efectivo. El reciente descubrimiento de su evento patológico central mostró que se encuentra causado por una mutación activadora en el proto-oncogen *c-KIT* que da lugar a un receptor constitutivamente activado, y consecuentemente, una señalización intracelular que da paso a una mayor proliferación y crecimiento celular. La aplicación del fármaco imatinib mesilato representa un importante cambio de paradigma en la terapia contra el cáncer al tratarse de una molécula inhibidora de los receptores tirosina quinasa y, por tanto, capaz de actuar selectivamente contra el receptor KIT de los pacientes con GIST, representando una nueva esperanza en el tratamiento de este tipo de tumores. El objetivo de este trabajo fue comparar la efectividad entre los fármacos de quimioterapia convencional y el fármaco imatinib mesilato, de terapia molecular dirigida, contra los GIST avanzados y/o con metástasis. Para ello se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de datos sobre la efectividad de los fármacos en la base de datos Pubmed/MEDLINE. Así, se observó que la respuesta al imatinib mesilato fue significativamente mayor que las respuestas totales obtenidas del conjunto de fármacos de quimioterapia convencional, confirmándose que la terapia de diana molecular resulta más ventajosa al presentar una efectividad significativamente mayor.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) represent the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. GISTs are known to be resistant to both chemotherapy and radiation therapy, so until recently surgery was the only effective treatment. The recent discovery of the central pathological event of this type of tumor showed that it is caused by an activating mutation in the proto-oncogene *c-kit* that gives rise to a constitutively activated receptor, and consequently, an intracellular signaling that leads to a greater proliferation and cell growth. The application of the drug imatinib mesylate represents an important paradigm shift in cancer therapy as it is an inhibitor molecule of the receptors tyrosine kinase and, therefore, capable of acting selectively against the KIT receptor of patients with GIST, representing a new hope in the treatment of this family of tumors. The aim of this study was to compare the effectiveness between conventional chemotherapy drugs and imatinib mesylate, a drug used in targeted molecular therapy, against advanced and/or metastases GISTs. To attain these objectives, a bibliographic search of data on the effectiveness of drugs in the database Pubmed/MEDLINE was conducted. Thus, it was observed that the response to imatinib mesylate was significantly greater than the total responses obtained from the conventional chemotherapy drug set, confirming that molecular targeting therapy is more advantageous, presenting a significant greater effectiveness.

ÍNDICE

1. Introducción

1.1. Características patofisiológicas de los tumores de estroma gastrointestinales (GIST)

1.1.1. Origen, historia y patogénesis del GIST.....1,2 y 3

1.1.2. Presentación clínica.....4

1.1.3. Métodos diagnósticos.....4 y 5

1.1.4. Epidemiología.....5, 6 y 7

1.1.5. Pronóstico: criterios de identificación de malignidad....7 y 8

1.2. Tratamientos

1.2.1. Terapia primaria

1.2.1.1. Cirugía.....9

1.2.2. Terapia adyuvante convencional

1.2.2.1. Quimioterapia y radioterapia.....10

1.2.3. Terapia adyuvante molecular dirigida

1.2.3.1. Inhibidores tirosina quinasa.....10 y 11

1.2.3 Seguimiento (*long-term follow up*).....11 y 12

2. Objetivos.....13

3. Materiales y métodos: búsqueda bibliográfica

3.1. Búsqueda literaria.....13 y 14

3.2. Criterios de selección.....14

3.3. Recogida de artículos.....14

4. Resultados y discusión: terapia convencional *versus* terapia
molecular dirigida.....15-25

5. Conclusiones.....25

6. Bibliografía.....26 y 27

1. Introducción

La terapia de diana molecular ha supuesto un gran avance en la medicina personalizada al poder detectar proteínas y genes específicos de células cancerosas y actuar sobre las mismas. Así, el desarrollo de la biología molecular y de las técnicas aplicadas en este campo ha permitido subclasificar pacientes que, aunque en un principio padecían la misma causa de la patología, se ha observado que las mutaciones y aberraciones que la causan son distintas. De esta forma los tratamientos pueden adaptarse de manera personalizada a cada paciente. El desarrollo de la medicina personalizada ha sido importante en el avance del tratamiento del cáncer de estroma gastrointestinal (GIST), donde el fármaco de diana molecular imatinib mesilato, un inhibidor tirosina quinasa, ha supuesto un hito en el desarrollo de nuevas terapias moleculares dirigidas.

1.1. Características patofisiológicas del GIST

1.2.1. Origen, historia y patogénesis del GIST

El cáncer de estroma gastrointestinal representa cerca el 80% de las neoplasias mesenquimales del tracto gastrointestinal (GI), formando una entidad histopatológica independiente del grupo de neoplasias de músculo liso: los leiomiomas y leiomiosarcomas¹. El GIST además se incluye dentro del conjunto de los sarcomas de tejidos blandos (STSs), conjuntamente con los leiomiomas y leiomiosarcomas, y representa cerca del 6% de los STSs. Las localizaciones más habituales para este tipo de tumor son el estómago y el intestino delgado en un 70% y 30% respectivamente, aunque pueden localizarse en cualquier zona a lo largo del tracto intestinal como el colon y el recto (5%) y el esófago (<5%), como se observa en la figura 1. Aun así, también se han observado casos de GISTs con localización extra-gastrointestinal (<1%), llamados EGIST, como los localizados en el omentum, peritoneo y mesenterio, muchos de los cuales pueden representar una metástasis de un GIST primario localizado en el GI^{2,3}.

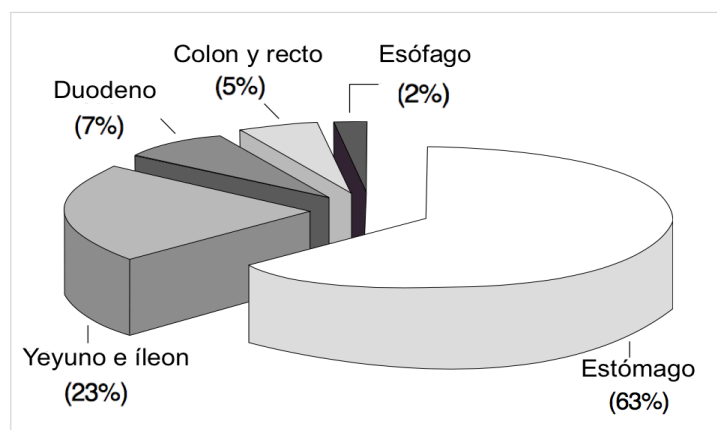


Figura 1 Localización anatómica del GIST.
Adaptado de Kim y Dong³.

El origen celular y la nomenclatura que se debía de dar al GIST ha sido objeto de debate durante mucho tiempo. La controversia observada en la literatura se debe principalmente a que anteriormente los GISTs eran clasificados como neoplasias mesenquimales derivadas del músculo liso debido a la similitud histológica observada entre ambas durante el estudio con el microscopio óptico⁴. Así, originariamente se pensó que los GIST derivaban del músculo liso, aunque posteriormente se fue observando que presentaban perfiles inmunohistoquímicos que diferían de los leiomiomas, así como una falta de diferenciación típica de células musculares lisas en algunos tumores gástricos. De esta manera, Mazur y colaboradores⁵ demostraron la presencia de marcadores de diferenciación neuronales presentes en tumores gástricos que habían sido clasificados como leiomiomas o leiomiomas, lo que sugirió que este tumor no derivaba del músculo liso sino del tejido nervioso. Así, los GIST fueron introducidos como una entidad separada, originaria de una célula mesenquimal distinta.

Posteriormente a estos hallazgos, Huizinga y colaboradores^{6,7} postularon la posibilidad de que los GISTs provinieran de las células intersticiales de Cajal (ICC). Las ICC se originan a partir de células precursoras mesenquimales intestinales comunes que también dan lugar a células de músculo liso. Tienen la función de iniciar y coordinar la peristalsis y se sitúan en el plexo nervioso de Auerbach, un plexo nervioso simpático localizado entre las capas musculares lisas longitudinal y circular que en conjunto forman la capa submucosa del tracto gastrointestinal. Las ICC presentan el receptor c-KIT o CD117 en su membrana y al observar que la mayoría de los GISTs eran CD117 positivos, propusieron la posibilidad de que se originaran partir de este tipo celular, lo que explicaría su parecido a los tumores del músculo liso.

El receptor KIT o CD117 es un receptor tirosina quinasa transmembranal perteneciente a la familia de receptores tirosina quinasa tipo III, al cual también pertenece el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Se encuentra codificado por el proto-oncogen *c-kit*, localizado en el cromosoma 4q11-21, y su ligando es el factor de células madre (SCF, del inglés "Stem cell Factor"), con el que establece una interacción SCF-KIT esencial para que se lleve a cabo el desarrollo y diferenciación de las ICC^{7,8}. EL SCF en forma de homodímero se une simultáneamente al dominio extracelular de dos moléculas de c-KIT, de manera que al producirse la unión del receptor y ligando, como se observa en la figura 2, se produce la homo-dimerización del receptor. Este cambio de conformación provoca la activación de la actividad tirosina quinasa del dominio intracelular del receptor, facilitando su autofosforilación y poniendo en marcha una cadena de transducción de señal intracelular que implica la activación de las vías fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K), las SRC quinasas (del inglés "*stored response chain*"), la vía JAK/STAT (quinasas de Janus/ transductor de señal y activador de la transcripción), la PLC λ (fosfolipasa C- λ) y la vía de las MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos),

que son claves en la regulación de las funciones celulares tales como la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular⁹.

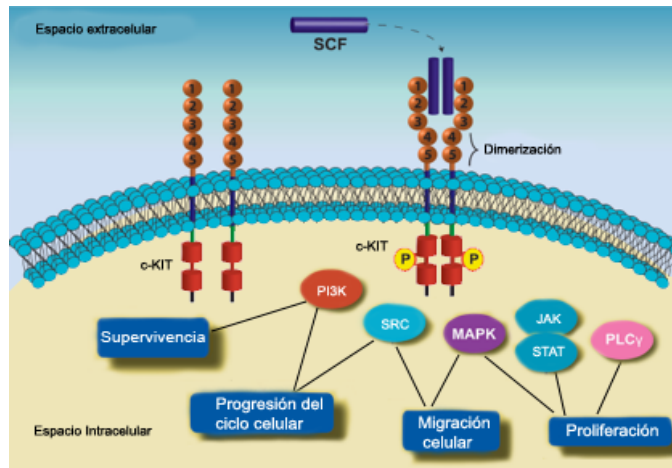


Figura 2 Vías de señalización activadas por el receptor KIT implicadas en la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular. Adaptado de Cardoso y Figueira⁹.

De esta manera, en 1998, Hirota y colaboradores⁸ marcaron un punto de inflexión en el entendimiento del desarrollo del GIST al descubrir que su oncogénesis se debe a una mutación activadora en el receptor KIT que provoca una ganancia de función en la actividad tirosina quinasa del receptor y, por lo tanto, una activación constitutiva de dicho receptor en ausencia de ligando. De esta manera, al haber un estado de activación constitutivo, las vías de señalización reguladas por KIT al estar continuamente activadas producen una proliferación celular descontrolada y resistencia a la apoptosis. Estas mutaciones activadoras se encuentran mayoritariamente en el exón 11 del gen *c-Kit* que codifica para el dominio yuxtamembranal del receptor, y la mayoría son deleciones que causan un cambio en el marco de lectura o mutaciones puntuales. Menos comúnmente también se pueden encontrar mutaciones activadoras en el dominio quinasa de KIT, en los exones 13, 14 y 17, así como también en el dominio extramembranal, en el exón 9, específico del GIST intestinal^{1,10,2}. Esta activación patológica es un evento central en la patogénesis del GIST, ya que alrededor del 70-90% de los GISTs son KIT positivos. Este hecho resultó clave para el reconocimiento de estos tipos tumorales como una nueva entidad, diferenciada de los verdaderos tumores derivados del músculo liso KIT negativos (leiomiomas y leiomas) que fueron excluidos de la definición y, por lo tanto, marcó el comienzo de una nueva era del GIST. Consecuentemente, la literatura publicada anteriormente a este hallazgo maneja casos de tumores gastrointestinales que tanto podrían ser derivados del músculo liso como tratarse de verdaderos GISTs^{1,2}.

Aun así, hay tumores que, aunque cumplen con los criterios morfológicos que definen al GIST, no expresan KIT, es decir, son KIT negativos. En estos GISTs negativos para el receptor KIT se pueden encontrar otras mutaciones activadoras de otros receptores tirosina quinasa (RTK), como por ejemplo en el PDGFR. La ausencia de estas mutaciones no descarta el diagnóstico de un GIST, por lo que la clasificación de estos tumores llamados *wild-type GIST* (WT-GIST), aún es tema de debate^{10,4}.

1.2.2. Presentación clínica

La relevancia clínica conferida a los GISTs se debe a que cerca del 30% de estos tumores mesenquimales del GI son malignos¹¹. Los signos y síntomas de esta patología no son específicos del GIST, sino que se trata de una sintomatología general que se relaciona más con la localización del tumor. Algunos síntomas frecuentes son la presencia de náuseas, vómitos, molestias abdominales, pérdida de peso y saciedad prematura. De esta manera el GIST se presenta el 70% de las veces con sintomatología, mientras que el 20% son descubiertos incidentalmente mientras se llevaba a cabo otra evaluación médica, y el 10% restante una vez post-mortem. Por otro lado, cerca del 50% cuando son encontrados ya están metastizados. Así el diagnóstico inicial del GIST se dificulta a causa de la ausencia de síntomas y signos específicos y por la presentación de una sintomatología no-específica o general ^{1,4,10}.

Dentro de los síntomas más frecuentes de este tipo tumoral se encuentra el sangrado (30-40%) después de las molestias abdominales (60-70%). El sangrado posiblemente sea ocasionado por la erosión llevada a cabo en el lumen intestinal, que puede conducir a la presencia de hematemesis, melena o anemia como signos de cronicidad. Además, también puede provenir de la cavidad peritoneal al producirse la ruptura del GIST produciendo un dolor abdominal que cursa con una cirugía de emergencia ^{1,4}.

En cuanto a los lugares de metástasis más frecuentes de este tipo tumoral que se han observado han sido en primer lugar en el hígado, los siguientes más frecuentes son el peritoneo y el omento, mientras que raramente se encuentra en localizaciones extra-abdominales, como por ejemplo en los pulmones, una localización frecuentemente observada en otros tipos de STS, como los leiomiomas ^{1,4}.

1.2.3. Métodos diagnósticos

Por lo comentado anteriormente y debido a la sintomatología general no-específica que presenta el GIST su diagnóstico puede presentarse como un reto de manera que su determinación inicial puede terminar retrasándose hasta incluso seis meses después de la aparición de los síntomas^{1,4,12}.

La técnica de imagen que ha sido establecida como método de elección para la identificación inicial del GIST ha sido la tomografía computarizada bifásica con contraste (CECT), donde aparece como una masa de tejido blando grande y bien definida. Esta puede ser usada tanto para la identificación del GIST, como para la caracterización de la lesión y el estadio de la patología mediante la evaluación de la extensión del tumor y la identificación de la presencia o ausencia de metástasis. Además, también se trata de un método eficaz para evaluar la respuesta de los pacientes con GIST a los tratamientos, de manera que es útil para la monitorización de la respuesta a las distintas terapias, así como también para su seguimiento para la observación de recurrencias ^{3,13}.

La obtención de una muestra de tejido se lleva a cabo mediante la aspiración con aguja fina (FNA) guiada por ecografía endoscópica (EUS), con una precisión del 80-100%, por lo que la EUS-FNA es considerada el procedimiento óptimo para la obtención de muestras tisulares con un valioso valor para el diagnóstico histológico ¹⁴. En estas biopsias se lleva a cabo la detección inmunohistoquímica del antígeno CD117 del receptor KIT y de otros marcadores diferenciales, de manera que nos permite diferenciar los GISTs de los verdaderos tumores derivados del músculo liso, que son generalmente negativos para el KIT. Por lo tanto, esta detección inmunohistoquímica del CD117 ha resultado en un aumento en la precisión del diagnóstico del GIST en el análisis patológico de neoplasias del tracto GI ²⁹.

Durante el proceso de transformación de las células normales en células tumorales estas desarrollan numerosos cambios metabólicos, entre los cuales destaca la alteración de la glicólisis, que es la base de la utilización de la técnica tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología. De esta manera el PET resulta ser una técnica útil para la evaluación de la malignidad preoperatoria del GIST, ya que es de esperar que un GIST con un elevado consumo de la glucosa marcada tenga un potencial maligno mayor, por lo que existe una marcada correlación entre el consumo de glucosa y el ratio de supervivencia de los pacientes con GIST. Además, también nos permite evaluar la efectividad de los tratamientos, ya que cuanto más efectivo sea un tratamiento menor será el consumo de glucosa marcada. De esta manera el PET resulta ser una técnica con una sensibilidad para el GIST del 86-100% y es menos invasiva que otras. Por otro lado, también ayuda a resolver las ambigüedades observadas en una tomografía computerizada, como por ejemplo la diferenciación entre un tumor activo de uno no activo o necrótico. Además te permite revelar la aparición de pequeñas metástasis que con otras técnicas de imagen, como por ejemplo el CECT, no podríamos visualizar, ya que los cambios en la actividad metabólica preceden a los cambios anatómicos que pueden observarse en el CECT. Aún así, aún no se recomienda el uso rutinario del PET para la vigilancia después de la resección del tumor, a causa del riesgo de falsos positivos ^{1,15}.

1.2.4. Epidemiología

La determinación de los datos epidemiológicos del GIST no ha sido una tarea fácil a causa de la problemática ya comentada anteriormente: muchos de los datos sobre los tumores mesenquimales son anteriores a la identificación del GIST como un colectivo con características moleculares independientes, por lo que la caracterización epidemiológica ha tenido que enfrentarse a este reto.

En cuanto a los datos sobre su verdadera incidencia, éstos son escasos debido al tiempo que ha tomado el desarrollo de unos criterios patológicos bien definidos para el GIST. El descubrimiento de la activación del KIT como evento central en la patogénesis del GIST ha hecho posible la presencia de un marcador fenotípico de diagnóstico para su

identificación lo que ha permitido mejorar su clasificación en los últimos años. Aun así, como ya se ha comentado anteriormente, una pequeña proporción de los GIST son KIT negativos, por lo que basar los estudios epidemiológicos en este marcador se ha visto que puede producir que se subestime la prevalencia de la patología y su incidencia anual ¹⁶.

En un estudio a nivel nacional realizado en Holanda donde se quiso determinar la incidencia tanto del GIST como de los tumores que ellos llaman los “tumores parecidos al GIST” (refiriéndose principalmente a los leiomiomas y leiosarcomas) se reportó un aumento de la incidencia anual del GIST, desde el 1995 hasta el 2003, de unos 2,1 de casos y de unos 12,7 de casos por millón de habitantes, respectivamente. En cuanto a los “tumores parecidos al GIST”, se observó un decrecimiento de la incidencia anual durante este período de años, de unos 18,7 de casos a unos 12,7 de casos por millón de habitante. Esto ocurre de manera paralela a la mejora del entendimiento de la patobiología del GIST y al comienzo de la utilización del KIT como marcador de diagnóstico, que concuerda también con la observación realizada por el mismo estudio: en 1995 alrededor del 72% de los GIST no fueron originalmente clasificados en este grupo (aunque en ese año al no haberse producido aún el hallazgo sobre el KIT el término GIST también englobaba otros tipos de tumores, como los procedentes del músculo liso) en comparación con sólo el 1% en 2003¹⁶. Esta incidencia anual reportada en el estudio efectuado en los habitantes de Holanda fue semejante a la observada en un estudio llevado a cabo en Suecia donde se observó una incidencia de 14,5 casos por millón de habitantes, y una prevalencia de 129 por millón para todos los grupos de riesgo de GIST ¹⁷. Por otro lado, en la población española se ha observado que la incidencia del GIST es de 11 casos por millón de habitantes y año¹⁸.

Los GIST son mayoritariamente diagnosticados en individuos mayores de 50 años, con una media de edad del diagnóstico del GIST entre el rango de 55 a 65 años para todas las localizaciones del GIST, como se observó en un estudio realizado en Corea, donde se manejaron 747 pacientes con GIST, observando la distribución ilustrada en la figura 3:

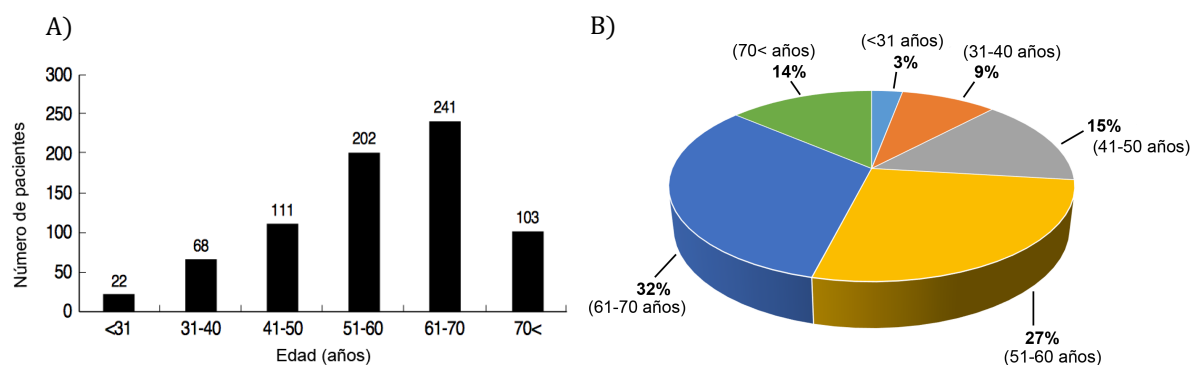


Figura 3 Distribución de las edades en 741 pacientes con GIST. A) Histograma representativo del número de pacientes con GIST en función de la edad. B) Distribución en porcentajes. Adaptado de Kim y Dong ³.

De esta manera, se puede observar que los GIST raramente se desarrollan antes de los 40 años³. En cuanto a su distribución entre géneros, normalmente no se observa una preferencia por alguno de los dos, aunque en algún estudio se ha observado una ligera predominancia en hombres, como en los casos tratados por Miettinen y colaboradores^{2,19}.

Finalmente, por lo que refiere a su herencia, la mayoría de los casos de GIST reportados son esporádicos. Aun así, se ha observado en algunos estudios casos de GIST familiares que presentan un patrón de herencia autosómico dominante, también causado por una ganancia de función del receptor KIT por mutaciones en el dominio yuxtamembranal (como pasaba en el esporádico). Sin embargo, en estos casos la mutación se produjo en las células de las líneas germinales, al contrario de los esporádicos donde las mutaciones se produjeron en las células somáticas^{20,21}.

1.2.5. Pronóstico: criterios de identificación de malignidad

La predicción del comportamiento de los GIST es otra de las problemáticas que se presentan, debido a su comportamiento variable. Se ha observado que alrededor de un 30% de los GIST pueden llegar a exhibir un alto grado de malignidad, como por ejemplo la metástasis e infiltración en tejidos vecinos^{1,22}.

Durante muchos años los criterios para poder clasificar y distinguir los GIST benignos de los malignos, o al menos de aquellos que tengan una mayor predisposición a padecer un comportamiento agresivo, se han analizado y discutido. Para poder hacerlo, se llevó a cabo el desarrollo de esquemas de estratificación sobre el riesgo del GIST para poder identificar aquellos pacientes que podrían tener un mayor riesgo de recidiva una vez llevado a cabo la resección completa del GIST primario. Así, inicialmente estos esquemas se basaban únicamente en dos criterios predictores de recurrencia propuestos en el consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) en 2002: el tamaño del tumor y el índice mitótico²³. Posteriormente esta clasificación se extendió mediante la adición de la localización anatómica del tumor como riesgo adicional, propuesto por Miettinen y Lasota en 2006 y que llevó a cabo la creación de la estratificación observada en la tabla 1, validada por un gran set de bases de datos^{1,24}.

Por lo tanto, actualmente el riesgo de recidivas en un GIST primario que ha sido extraído, así como también el riesgo de metástasis se asocia a la combinación de tres parámetros: el tamaño que tiene el tumor, su localización y el índice mitótico de éste.

Curiosamente se observa que los GIST que se desarrollan en el intestino delgado tienen una peor prognosis que los GIST gástricos con un índice mitótico y tamaño comparable, como puede observarse en la tabla 1. De hecho, se ha observado que aquellos GISTs con una localización en el intestino delgado tienen unos resultados frente al imatinib más pobres a largo plazo, lo que se relaciona con una mayor ratio de mortalidad (50%) en comparación con los GISTs gástricos^{25,2}. De esta manera, los GIST gástricos con un índice

mitótico menor de 5 por 50 HPF y con un tamaño menor a 10 cm tienen un riesgo de progresión bajo, en comparación con los del intestino delgado y grueso, que presentan riesgos de progresión muy elevados. Como se observa en la tabla 1, este riesgo de progresión del GIST gástrico con dicho índice mitótico y con un tamaño tumoral mayor de 10 cm es parecido a los gástricos de tamaño entre 2 y 5 cm, pero con el índice mitótico mayor de 5 por 50 HPF.

Tabla 1 Estratificación del riesgo del GIST mediante el índice mitótico, el tamaño del tumor y su localización. Adaptada de Miettinen y Lasota²⁴.

Parámetros morfológicos		Riesgo de enfermedad progresiva (%)			
Índice Mitótico	Tamaño tumoral (cm)	Gástrico	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Rectal
≤5 por 50 HPF	<2	Ninguno (0)	Ninguno (0)	Ninguno (0)	Ninguno (0)
	>2, <5	Muy bajo (1,9)	Bajo (8,3)	Bajo (4,3)	Bajo (8,5)
	>5, <10	Bajo (3,6)	DI	Moderado (24)	DI
	>10	Moderado (10)	Elevado (34)	Elevado (52)	Elevado (57)
>5 por 50 HPF	<2	Ninguno (0)	DI	Elevado	Elevado (54)
	>2, <5	Moderado (16)	Elevado (50)	Elevado (73)	Elevado (52)
	>5, <10	Elevado (55)	DI	Elevado (85)	DI
	>10	Elevado (86)	Elevado (86)	Elevado (90)	Elevado (71)

Campo de gran aumento (HPF)

DI: datos insuficientes

En cuanto a los GIST desarrollados en el duodeno, se observa en la tabla 1 que aquellos con un tamaño menor de 2 cm en un índice mitótico menor de 5 por 50 HPF tienen un pronóstico bueno, con un índice de progresión leve. Aun así, a partir de los 5 cm de tamaño estos GIST presentan un elevado riesgo de progresión incluso en el rango de <5 por 50 HPF, sobre todo si miramos en el grupo de >5 por 50 HPF donde si presentan tamaños entre 2 y 5 cm ya tienen un elevado riesgo de progresión. Por otro lado, en el caso de los GISTs desarrollados en el Yeyuno o Íleo a partir de los 5 cm de tamaño tumoral su riesgo de progresión aumenta sea cual sea de los 2 rangos mitóticos que se encuentre.

El pronóstico para los GISTs colorrectales otra vez puede ser estimado según los parámetros de tamaño e índice mitótico. En términos generales, únicamente los GISTs localizados en el recto con un tamaño inferior a 2 cm e índice mitótico reducido (inferior de 5 por 50 HPF) no muestran evidencia de progresión. En cambio, aquellos que se encuentran dentro del rango mitótico mayor de 5 por 50 HPF ya presentan un elevado riesgo de progresión, sea cual sea su tamaño, como paso en los desarrollados en el Yeyuno e Íleon.

Finalmente, en cuanto a lo que refiere a GISTs que se desarrollan fuera del tracto GI, los llamados EGIST, su respuesta contradice la teoría que podrían tratarse de metástasis derivadas de un GIST primario al exhibir un pronóstico de progresión favorable, aunque los estudios que abarcan este campo continúan siendo limitados, por lo que la información disponible es reducida.

1.2. Tratamientos

Antes del descubrimiento de la mutación activadora del c-KIT, tanto la cirugía como la quimioterapia con agentes inespecíficos eran los únicos tratamientos que estaban disponibles para los pacientes con GIST y los que se utilizaban. Ahora, con el avance de la terapia de diana molecular con inhibidores tirosina quinasa como el imatinib Mesilato se ha ampliado el abanico de tratamientos posibles, con mejores resultados que los convencionales.

1.2.1. Terapia primaria

1.2.1.1. Cirugía

Debido a que la terapia molecular dirigida se trata de un tratamiento que puede considerarse reciente y que aún se encuentra en desarrollo y estudio, la cirugía continúa siendo la principal estrategia de tratamiento que se lleva a cabo para un GIST primario localizado¹.

Al tratarse de un tumor blando y frágil, es de principal importancia evitar su ruptura o sangrado intraperitoneal ya que está asociado a una elevada recurrencia post-operatoria, lo que requiere de un elevado cuidado y exigencia a la hora de manejar la resección. De esta manera, el principal objetivo del tratamiento quirúrgico sería la resección completa del tumor con una cápsula intacta^{1,2,4}.

La laparoscopia ha resultado ser el método de resección recomendado para esos GISTs presentes en lugares anatómicos de resección muy accesible, como la pared anterior del estómago, el yeyuno e íleon. Mediante el uso de este método se ha observado unas tasas de recurrencia y morbilidad menores, aunque se tiene que tener en cuenta que, así como mayor sea el tumor, habrá más riesgo de ruptura asociado a un mayor riesgo de recurrencia. Para llevar a cabo la resección laparoscópica deben aplicarse principios quirúrgicos estándar y el tumor debe ser removido en una bolsa de plástico protectora para minimizar los riesgos de recurrencia^{4,26}.

De esta manera se ha observado que los pacientes a los cuales se les ha llevado a cabo una resección completa del tumor primario el ratio de supervivencia los 5 años posteriores a la intervención es cercano al 50 %, mientras que para esos GIST con resección parcial o incompleta es del 9%. Aun así, solo cerca del 80% de pacientes con un GIST primario se les puede llevar a cabo una resección completa. Al ser el GIST un tumor con una elevada recurrencia, el 50-60% de los pacientes a los cuales se les ha practicado una resección completa terminan por desarrollar una recurrencia local o metástasis^{4,27}.

Tanto para los GISTs con metástasis como para los de recurrencia local, se ha observado que tanto el porcentaje de pacientes a los que se les puede practicar la resección, como el ratio de supervivencia 5 años después de la intervención son significativamente peores que los del GIST primarios, ya que la recurrencia está asociada a un peor pronóstico²⁵.

1.2.2. Terapia adyuvante convencional

1.2.2.1. Quimioterapia convencional y radioterapia

Aunque aproximadamente la mitad de los pacientes con un GIST primario que se someten a una resección completa sobreviven a los 5 años, la cirugía sola es inadecuada para el tratamiento de los GIST, a causa de la elevada tasa de recurrencia tanto local como distante (metástasis), como se ha comentado en el apartado anterior. Esto subraya la necesidad de una terapia adyuvante tras la cirugía.

Los STSs se caracterizan por ser resistentes frente a las terapias convencionales donde se incluyen la quimioterapia (especialmente con doxorubicina sola o combinada con otros quimioterápicos) y radioterapia. Más concretamente, la resistencia de los GISTs parece ser incluso más pronunciada de lo que se observa en los leiomiomas y leiomiosarcomas, un hecho seguramente ligado a una mayor expresión de proteínas resistentes a distintos fármacos^{11,28}. De esta manera los GISTs tanto primarios como avanzados que reciben quimioterapia pre- o postoperatoriamente no obtienen beneficios en términos de supervivencia o calidad de vida¹¹. Por otro lado, el valor de la radioterapia es puesto en duda debido a que su uso es limitado a causa de su alta toxicidad asociada a los tejidos adyacentes al tumor²⁵.

Las principales características de los agentes citotóxicos que se incluyen dentro del grupo de quimioterapia convencional es la inespecificidad y su elevado índice de toxicidad, ya que no distinguen entre células normales y células cancerosas al interferir con la funcionalidad de la maquinaria celular tanto de las células neoplásicas como de las células normales. Esta falta de selectividad produce que la ventana terapéutica sea estrecha y el índice de toxicidad elevado. La mayoría se centra en atacar esas células que están en división, por lo que el tipo celular normal más afectado por la quimioterapia son las células sanguíneas. Debido a estas características, muchas de las biotecnologías desarrolladas a los finales de los años 90 iban dirigidas a mejorar el apoyo de los pacientes sometidos a quimioterapia. De esta manera se llevaba a cabo el uso tanto de factores de crecimiento como de eritropoyetina para poder contrarrestar los efectos nocivos sobre la hematopoyesis causados por los fármacos inespecíficos de la quimioterapia. Aun así, los fármacos permanecían sin ser efectivos todo el uso de los contrarrestantes anteriores, lo que hacía aún más urgente y desesperado un tratamiento mejorado y dirigido al GIST²⁹.

1.2.3. Terapia adyuvante molecular dirigida

1.2.3.1. Inhibidores tirosina quinasa

En el pasado, la resistencia de los GIST a la quimioterapia y radioterapia convencional y su disminuido efecto en los pacientes que eran tratados con ellos se convirtió en todo un reto en el tratamiento de estos tumores. Actualmente, gracias al desarrollo de la terapia dirigida de diana molecular se da una nueva esperanza a los pacientes que padecen este tipo tumoral.

El avance en el entendimiento de la patobiología de los GISTs permitió la caracterización e identificación de anomalías presentes en este tumor, haciéndolas las perfectas dianas moleculares de distintos fármacos. La hipótesis principal fue que la inhibición del KIT podría ser una estrategia terapéutica para estos tipos tumorales. De esta manera surgieron los antitumorales más prometedores para este tipo de mutación, los inhibidores tirosina quinasa (TKI), como tratamiento tanto para los GISTs avanzados localizados o metastizados³⁰.

El fármaco STI-571, también llamado imatinib mesilato, es un derivado de la fenilaminopirimidina que actúa selectivamente inhibiendo la actividad enzimática de algunos receptores tirosina quinasa, entre los cuales se haya el KIT. Su estructura mimetiza la de la adenosina trifosfato (ATP), ejerciendo una unión competitiva en los sitios de unión del ATP de las quinasas diana, evitando la autofosforilación del receptor y, por lo tanto, la señalización proliferativa y de supervivencia. Su desarrollo y aplicación representa un hito en la terapia contra el cáncer, ya que la quimioterapia convencional previa a su surgimiento se caracterizaba por ser esencialmente inespecífica^{4,29,31}.

El primer paciente que fue tratado con imatinib se trató de un GIST con una metástasis progresiva al que habían fallado tratamientos previos como las cirugías y quimioterapias. El tumor del paciente expresaba la mutación en el exón 11 del oncogén *c-kit*. A las pocas semanas del inicio de la toma de dosis oral ya se empezaron a presentar respuestas clínicas objetivas de mejoramiento, en las cuales se incluyen una disminución en la actividad tumoral drástica detectada por el PET, y las cuales permanecieron por más de 11 meses de tratamiento²⁹. La dosis inicial estándar de imatinib es de 400-600 mg diarios, recomendándose una administración continua sin límite para los GIST avanzados, ya que la interrupción del tratamiento se ha asociado con la progresión de la enfermedad³².

En cuanto a su actividad adyuvante en GISTs primarios, el imatinib ha resultado tener su mayor impacto en la supervivencia cuando existe una enfermedad mínima, como es el caso después de una resección completa del tumor cuando sólo puede existir una enfermedad microscópica residual. De esta manera retrasa la recurrencia y aumenta la supervivencia en pacientes a los que se le han llevado a cabo una resección completa, aunque, por otro lado, en los GIST con resección incompleta se ha observado que el efecto del imatinib es menor que en el caso anterior, pero aun así mejor que los de quimioterapia convencional. En cuanto a las distintas mutaciones que provocan el GIST, se ha demostrado que los GISTs con la mutación en el exón 11, y por lo tanto en el dominio yuxtamembranal, responden mejor al Imatinib, con un mayor tiempo medio de progresión (MTP, definido como el tiempo medio en que la enfermedad del paciente durante o después del tratamiento empieza a empeorar o progresar) y de supervivencia (MTS, definido como el tiempo medio que los pacientes viven después de que se les haya tratado). Por el contrario, las mutaciones del exón 9 y que son específicas del GIST intestinal se asocian con una disminución de la respuesta al imatinib y la MTP³³.

1.2.2.2. Seguimiento (*long term follow up*)

Independientemente de si el GIST que padece el paciente ha sido clasificado como benigno o maligno según los criterios de estratificación, debe llevarse a cabo un seguimiento a largo plazo debido al carácter impredecible de este tipo tumoral¹.

La elección del tipo de seguimiento rutinario se basará principalmente en la evaluación del riesgo basada en el índice mitótico, el tamaño del tumor y la localización del tumor observada en la tabla 1. Según las directrices de la sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicadas en el 2010, aunque las directrices de seguimiento óptimas no se conozcan, se nos proporciona un esquema de ejemplificación de seguimiento: para los pacientes de riesgo intermedio-alto someterse a un seguimiento de rutina con tomografía computarizada (CT) cada 3-6 meses durante 3 años durante la terapia adyuvante, luego cada 6 meses hasta 5 años después de haber suspendido la terapia adyuvante y a partir de este momento anualmente; para los tumores de bajo riesgo, el seguimiento se realiza con tomografía computarizada cada 6 meses durante 5 años. Se comenta que GIST de muy bajo riesgo probablemente no mereciera seguimiento de rutina, aunque se tiene que ser consciente de que el riesgo nunca va a ser nulo³⁴.

Tabla 2 Comparación de los criterios RECIST y Choi.

Adaptado de Choi y Eisenhauer ^{13,35}.

Criterio	RECIST	Choi
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones	Desaparición de todas las lesiones. Sin nuevas lesiones
Respuesta parcial	Disminución $\geq 30\%$ de la suma de los diámetros máximos.	Disminución $\geq 10\%$ de la suma de los diámetros máximos o disminución $\geq 15\%$ de las unidades de Hounsfield (densidad tumoral) Sin evidencia de nuevas lesiones
Enfermedad estable	Sin respuesta parcial o progresión de la enfermedad.	No cumple criterios de respuesta completa, respuesta parcial o progresión de la enfermedad. Sin deterioro sintomático atribuible a la progresión de la enfermedad.
Progresión de la enfermedad	Incremento $\geq 20\%$ de la suma de los diámetros máximos.	Aumento del tamaño $\geq 10\%$ sin criterios de respuesta parcial en la densidad del tumor. Aparición de nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de los nódulos existentes.

Para evaluar la respuesta objetiva o la progresión futura del GIST, es necesario proporcionar las definiciones de los criterios utilizados para determinar la respuesta tumoral al tratamiento utilizado. De esta manera, la respuesta al tratamiento se evalúa utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1), que se pueden observar en la tabla 2. Por otro lado, también aparecieron los llamados criterios Choi, también observados en la tabla 2, con el fin de evaluar la respuesta de los GIST al tratamiento con Imatinib, donde se define un tumor que responde al tratamiento como aquel tumor en el que se produce un decrecimiento del 10% del tamaño, y un 15 % de la densidad tumoral observada en el CECT. Por lo tanto, los criterios que utiliza son el tamaño tumoral pero también la densidad de la lesión observada para evaluar la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que los criterios Choi son mejores que los del RECIST a la hora de evaluar la respuesta del GIST a los TKIs, como el Imatinib^{4,13}.

2. Objetivos

En este trabajo bibliográfico se ha llevado a cabo una descripción de las características patofisiológicas del GIST. Así mismo, se han descrito las diferentes estrategias terapéuticas tomadas para intentar erradicar este tumor, así como la evolución de la aplicación de dichos tratamientos, ya que el descubrimiento del imatinib mesilato, el cual constituye un hito en la terapia molecular dirigida, acabaron desplazando a una quimioterapia convencional que desde el inicio había resultado ineficaz para este tipo tumoral.

De esta manera los objetivos de este trabajo se presentan a continuación:

1. Recoger las efectividades de los fármacos de quimioterapia convencional y del imatinib mesilato, de los cuales se expondrán en una tabla sus respectivas respuestas en pacientes con tumores GIST avanzados y/o con metástasis.
2. Comparar la efectividad entre los fármacos de quimioterapia convencional y el fármaco imatinib mesilato, de terapia molecular dirigida, contra los GIST avanzados y/o con metástasis.
3. Discutir los resultados obtenidos: ¿resulta ventajoso el fármaco de diana molecular frente los de quimioterapia convencional?

3. Materiales y métodos: búsqueda bibliográfica

3.1. *Búsqueda literaria*

El objetivo de la primera búsqueda bibliográfica fue realizar una aproximación al tema, por lo que se procedió a la recogida de información básica y general sobre el GIST en la base de datos Pubmed/MEDLINE. Se acotó el rango en los últimos cinco años, cubriendo desde el 2012 al 2017, ya que el interés estaba centrado en encontrar revisiones con información actualizada. Las palabras claves utilizadas para la realización de la búsqueda fueron las siguientes: (Gist [title] OR gastrointestinal stromal tumor[title]) NOT (non-gastrointestinal stromal tumor[title]) NOT (case report [title] OR report of a case [title] OR case[title] OR cases[title] OR patient[title] OR patients[title]) AND (review[title] OR overview[title]). La búsqueda se amplió examinando las listas de referencias de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

La segunda búsqueda literaria se focalizó en el objetivo de encontrar estudios donde se hubiera probado la eficacia de diferentes fármacos de quimioterapia convencional en los GISTs. Para ello se procedió a la búsqueda en la base de datos Pubmed/MEDLINE, donde se acotó el rango de años entre 1995 y 2000. El motivo es que el descubrimiento del mecanismo central en la patobiología del GIST dio lugar al uso y extensión del imatinib mesilato como primera opción terapéutica, desplazando a los tratamientos de quimioterapia convencional, los cuales quedaron restringidos a los años anteriores a la aplicación del Imatinib. Las palabras claves utilizadas para la realización de la búsqueda fueron las siguientes: [chemotherapy[title] NOT chemotherapy with imatinib[title] and

Materiales y métodos

GIST] y [doxorubicin AND GIST]. La búsqueda se amplió examinando las listas de referencias de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

Finalmente, la tercera búsqueda bibliográfica se llevó a cabo con el objetivo de encontrar estudios donde se hubiera probado la eficacia del fármaco de diana molecular imatinib mesilato en los GISTs. Para ello se procedió a la búsqueda en la base de datos Pubmed/MEDLINE, donde se acotó el rango de años entre 2000 y 20010. El motivo es que unos años después de iniciarse el uso del imatinib como tratamiento para los GIST, empezó a aparecer resistencia a este fármaco y con ello la salida de los fármacos de segunda y tercera generación, y así sucesivamente. Las palabras claves utilizadas para la realización de la búsqueda fueron las siguientes: imatinib mesilate AND efficacy AND (in advanced GIST OR in metastatic GIST). La búsqueda se amplió examinando las listas de referencias de todas las publicaciones identificadas e incluidas en el trabajo.

3.2. Criterios de selección

En la primera búsqueda se obtuvieron un total de 14 resultados, de los cuales se seleccionaron dos para su inclusión en el trabajo. Se descartaron artículos en base a los siguientes criterios: por tratarse de estudios sobre casos de GISTs específicos, por tratarse de revisiones de imágenes, por estar en un idioma diferente al inglés o español, o por desviarse de la visión general sobre el GIST que se estaba buscando. En la segunda búsqueda se obtuvieron un total de 36 resultados, de los cuales se seleccionaron cuatro para su inclusión en el trabajo. Se descartaron artículos en base a los siguientes criterios: por tratarse de estudios no específicos para el GIST, estudios donde el tratamiento llevado a cabo fuera con Imatinib, por excluir a los pacientes con GIST o no diferenciar sus resultados de otros tumores histopatológicamente distintos. Finalmente, en la tercera búsqueda se obtuvieron un total de 64 resultados, de los cuales se seleccionaron tres para su inclusión en el trabajo. Se descartaron artículos en base a los siguientes criterios: por tratarse de revisiones generales, por no estar focalizados en la efectividad del imatinib o no presentar datos sobre su efectividad.

3.3. Recogida de artículos

En la siguiente figura se encuentra esquematizada la extracción de datos de las diferentes búsquedas realizadas.

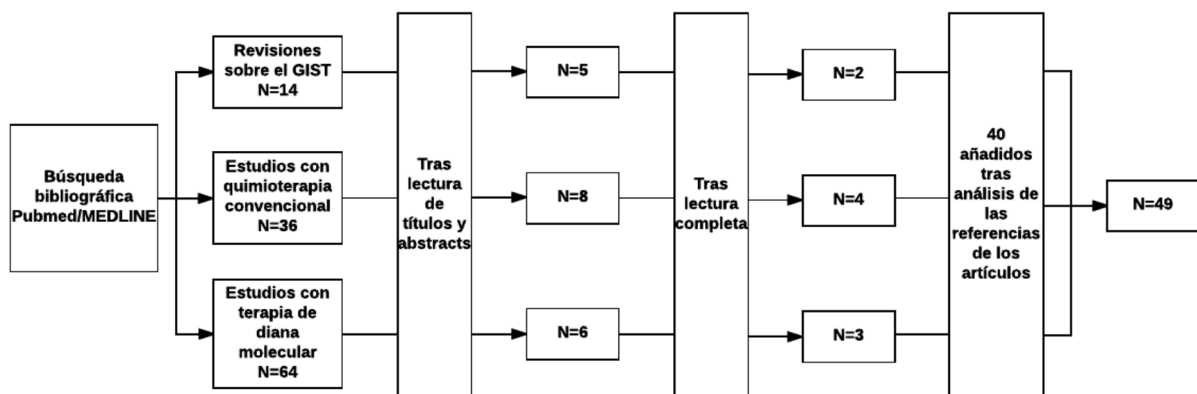


Figura 4 Diagrama del proceso de identificación de las publicaciones incluidas.

4. Resultados y discusión: terapia convencional *versus* terapia molecular dirigida

Problemática asociada a la búsqueda de resultados

Uno de los principales problemas en la búsqueda de estudios en los que se había evaluado la eficacia de los fármacos de terapia convencional en los GIST, fue el hecho de que tanto la identificación de este tumor como grupo independiente de aquellos derivados del músculo blando, como el descubrimiento y uso del imatinib como terapia de tratamiento de los GIST, se enmarcan en una corta brecha temporal. Por tanto, cuando se demostró mediante la detección del KIT que los tumores padecidos por los pacientes eran verdaderos GIST y no leiomiomas, el tratamiento con imatinib ya estaba disponible. En consecuencia, muy pocos estudios han tratado con quimioterapia convencional a tumores GIST reconocidos inmunohistoquímicamente. Así, la mayoría de los estudios con terapia convencional se iniciaron antes de la identificación del GIST como tumor independiente, considerándose leiomiomas gastrointestinales. De esta manera, algunos autores combinan el uso del término GIST con la del término leiomioma gastrointestinal. Así mismo, aquellos que lo hacen alegan que, aunque no se haya distinguido el GIST de los demás leiomiomas mediante la detección del KIT, se ha observado que la mayoría de los tumores que eran clasificados como tumores gastrointestinales derivados del músculo liso en realidad se trataban de GIST, como se observó en el estudio epidemiológico de Goettsch y colaboradores comentado en el apartado de epidemiología¹⁶. En contrapartida, no ha habido ninguna problemática asociada a la búsqueda de estudios donde se prueba el imatinib en verdaderos GISTs.

Resultados y discusión

A continuación, se procederá a la presentación de dos tablas en las cuales se recoge la efectividad de dos tipos de tratamientos en los GISTs avanzados o con metástasis: uno con fármacos de quimioterapia convencional (tabla 3), y el otro con el imatinib mesilato (tabla 4). Posteriormente, se compararán y discutirán los resultados presentados en la misma tabla; y después entre las dos tablas (quimioterapia convencional *versus* terapia molecular dirigida) mediante el cálculo de las medias de la respuesta total con los respectivos errores estándar (SEM) y la comparación entre los dos tratamientos mediante la prueba de t-Student realizada con el software *IBM SPSS Statistics*. Con un intervalo de confianza del 95%, se considerará:

$P\text{-valor} > 0,05$	Diferencia no significativa
$P\text{-valor} < 0,05$	Diferencia significativa (*)
$P\text{-valor} < 0,01$	Diferencia muy significativa (**)
$P\text{-valor} < 0,001$	Diferencia altamente significativa (***)

Resultados y discusión

Tabla 3. Respuesta a distintos fármacos de quimioterapia convencional.

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL								
Artículo	Año	Nº de pacientes	Condiciones	Tratamiento	OR	MTP meses	MTS meses	Respuesta
Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, <i>et al.</i> ³⁶	2001	17	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia.	Gemcitabina	0%	3	13,9	NOR 17 (100%)
Patel SR, Beach J, Papadopoulos N, <i>et al.</i> ³⁷	2001	21	Los pacientes no habían recibido tratamiento quimioterapéutico previo.	Dacarbazina, mitomicina, doxorubicina y cisplatino	4,8%	7,3	16,7	NOR 20 (95,2%) PR 1 (4,8%)
Bramwell VHC, Morris D, Ernst DS, <i>et al.</i> ³⁸	2002	11	Los pacientes no habían recibido tratamiento quimioterapéutico previo.	VX-710 y doxorubicina	9,1%	1,43	[-]	SD 1 (9,1%) PD 10 (90.9%)
Trent JC, Beach J, Burgess MA, <i>et al.</i> ³⁹	2003	19	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia.	Temozolomida	0%	2,3	26,4	NOR 17 (100%) Invalorable 2 (11%)
Patel SR, Beach J, Papadopoulos N, <i>et al.</i> ⁴⁰	2003	17	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia.	Rubitecan	0%	2	12	NOR 17 (100%)
Skubitz KM. ⁴¹	2003	15	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia.	Doxil	7%	[-]	[-]	PR 1(6,66%) SD 3 (20%) PD 11 (73,33%)
Blay J, Cesne A Le, Verweij J, <i>et al.</i> ⁴²	2004	27	Los pacientes no habían recibido tratamiento quimioterapéutico previo.	Trabectedina	0%	1,7	19,6	SD 9 (33%) PD 18(67%)
Hartman JT, Patel S, <i>et al.</i> ⁴³	2005	7	-	Irinotecan	0%	[-]	[-]	NOR 7 (100%)

OR respuesta total; MTP tiempo medio de progresión; MTS tiempo medio de supervivencia; NOR sin respuestas objetivas; SD enfermedad estable; PD enfermedad progresiva; PR respuesta parcial; [-] valor no especificado en el estudio.

Resultados y discusión

En la tabla 3 anterior se han recogido un conjunto de estudios en los cuales se ha intentado observar la eficacia de distintos fármacos de quimioterapia convencional (y, por tanto, inespecíficos) sobre los tumores GIST avanzados y/o con metástasis. Se han ordenado según su año de publicación, de más antiguos a más recientes, presentado los autores del artículo, el número de pacientes del ensayo, las condiciones de estos pacientes, el fármaco utilizado para el tratamiento, la respuesta total, el MTP y el MTS, así como también el distinto tipo de respuesta que tuvieron los pacientes.

La gemcitabina, el primer fármaco incluido en la tabla 3, es un compuesto que pertenece a la categoría de fármacos antimetabolitos. Concretamente, se trata de un antimetabolito nucleósido antagonista de las pirimidinas, ya que se trata de un análogo de la desoxicitidina, que ataca específicamente aquellas células que se encuentran en división al inhibir la síntesis del ADN. Para que pueda llevar a cabo su actividad necesita activarse vía fosforilación de su trifosfato^{36,44}. En el estudio clínico de fase II llevado a cabo por Patel y colaboradores³⁶ para conocer tanto el perfil de actividad como de toxicidad de la gencitabina, esta se administró en dos grupos de pacientes, que fueron elegidos independientemente de si habían llevado a cabo una exposición previa quimioterapéutica: el primer grupo con 17 se trataba de leiomiomas gastrointestinales (los cuales, según los datos epidemiológicos recientes, cerca del 70% debían tratarse de GIST) y otro grupo de 39 pacientes con otros STSs. Para los pacientes del primer grupo, como se ilustra en la tabla 3, se administró gemcitabina a 1 g/m² mediante infusión intravenosa de 30 minutos semanalmente durante un máximo de 7 semanas seguido de una semana de reposo y una reevaluación del tumor. Al no observarse ninguna respuesta objetiva (NOR) a dicho fármaco en este grupo de pacientes, se paró el tratamiento y se concluyó que en estos tipos de tumores la gemcitabina no había llevado a cabo ningún efecto, por lo que la efectividad del fármaco había sido del 0% en esta rama de pacientes. Por otro lado, el MTP para todos los pacientes de los dos grupos fue de 3 meses, y el MTS de 13,9 meses. Por lo tanto este estudio es un ejemplo en el cual no se llevó a cabo el reconocimiento histológico del GIST, dado que se incluyó dentro del grupo de leiomiomas.

En otro estudio de fase II llevado a cabo por este mismo grupo se administró un cóctel de fármacos (dacarbazina, mitomicina, doxorubicina y cisplatino) a dos grupos de pacientes, el primer grupo con leiomiomas del tracto GI (a los que llaman GIST) y el segundo con leiomiomas originados en otras localizaciones. La utilización de esta terminología inadecuada la explican los autores del propio ensayo: la realización del estudio se llevó a cabo en una época donde se estaba empezando a diferenciar las características inmunohistoquímicas entre los GIST y leiomiomas y donde se estaba abandonando el término de leiomiomas para esos tumores que no se originaban exclusivamente de las células del músculo liso. Consecuentemente, durante esta época donde se estaba discutiendo la terminología, los estudios desarrollados se mantienen bastante imprecisos a cuanto al origen exacto de los tumores del tracto GI que se estaban

Resultados y discusión

estudiando. Así, y de una manera más tradicional, Patel y colaboradores³⁷ clasifican los pacientes en los dos grupos comentados anteriormente, sin verificar que los leiomiomas del tracto GI son verdaderamente GIST y suponiendo que mayoritariamente se trataba de verdaderos GIST, como ocurrió en el estudio anterior. De esta manera, teniendo en cuenta que entre el 70-75% de los leiomiomas GI eran GIST, se procedió a la administración mediante infusión intravenosa a un grupo de 21 pacientes con “GIST” de un cóctel de fármacos: la dacarbazina es un compuesto que pertenece al grupo de fármacos alquilantes y que no son específicos del ciclo celular. Su mecanismo de actuación aún no está del todo esclarecido, pero se conoce que para llevar a cabo su acción necesita activarse mediante su metabolización en el hígado y producción del metabolito con efecto antineoplásico que interfiere en los procesos de transcripción y replicación del ADN. La mitomicina, otro agente alquilante no específico de fase celular que se activa en el hígado dando lugar a un metabolito activo que se une al ADN inhibiendo su síntesis. La doxorubicina se encuentra dentro del grupo de anticiclinas y que puede llevar a cabo sus efectos mediante diferentes mecanismos de acción, uno de ellos uniéndose al ADN e inhibiendo su síntesis. Finalmente, el cisplatino, también se clasifica dentro del grupo de fármacos alquilantes inespecífico de ciclo celular que ejerce su efecto citotóxico mediante su unión al ADN, alterando significativamente su conformación, lo que conlleva una inhibición de su síntesis. El tratamiento se llevó a cabo mediante la administración de estos fármacos de la manera siguiente: dacarbazina, mitomicina, doxorubicina y cisplatino a dosis de 750 mg/m², 6 mg/m², 40 mg/m² y 60 mg/m² respectivamente el día 0, entre los días 1-14 de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, con una media de cuatro ciclos por paciente. Solo se observó una objetiva regresión en uno de los pacientes del grupo de los “GISTs”, mientras que en el resto no se observó ninguna respuesta. Por otro lado, el MTP fue de 7,3 meses y el MTS para el grupo de los “GISTs” fue de 16,7 meses.

El fármaco VX-710 es una nueva molécula pequeña que inhibe las proteínas responsables de la resistencia a los fármacos antitumorales uniéndose directamente a ellas e inhibiendo su actividad, lo que da como resultado un aumento de la acumulación intracelular y la retención de agentes citotóxicos. De esta manera Bramwell y colaboradores³⁸ llevaron a cabo un estudio de fase II donde se pretendía evaluar la eficacia de VX-710 con doxorubicina en pacientes con sarcoma de tejido blando inoperable, localmente avanzado o metastásico que no hubieran recibido quimioterapia previamente. Los pacientes fueron tratados con VX-710, 120 mg/m²/h administrados por infusión intravenosa durante 68-72 h con 60 mg/m² de doxorubicina administrada al menos 4 y no más de 8 horas después del inicio de la infusión de VX-710. El tratamiento se administraba cada 3 semanas. Después de dos ciclos de tratamientos (6 semanas) y reevaluación del tumor se observó una progresión de la enfermedad en 10 de los 11 pacientes con GIST, mientras que en uno de ellos era estable. De esta manera se concluyó que la eficacia del fármaco era del 0% para los pacientes con GIST. El MTP fue de 6,1 semanas para estos pacientes mientras que

Resultados y discusión

el MTS no fue establecido. En conclusión, en este estudio se demostró que el VX-710 es capaz de resensibilizar a los pacientes refractarios a la doxorubicina, restaurando la actividad antitumoral de esta en algunos pacientes con STS no-GIST, mientras que la terapia con VX-710 / doxorubicina no fue activa contra el GIST.

La temozolomida, el cuarto fármaco incluido en la tabla 3, es un agente alquilante oral que deriva de la imidazotetrazina y que se desarrolló como una alternativa potencial a la dacarbazina. El metabolito activo es la triazina monometiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC), en el cual se convierte rápidamente a pH fisiológico, y su citotoxicidad se debe a la alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. De esta manera se causan unas lesiones citotóxicas que posteriormente conllevan una reparación aberrante del grupo metilo añadido. En el estudio clínico de fase II llevado a cabo por Trent y colaboradores³⁹ para conocer tanto el perfil de actividad como de toxicidad de la temozolomida, esta se administró en dos grupos de pacientes, uno de los cuales padecían GIST, que fueron elegidos independientemente de la terapia previa, antes de que el imatinib estuviera disponible. De esta manera, el primer grupo era de 19 pacientes con GISTs y el segundo grupo de 41 pacientes estaban afectados por STSs. Los pacientes recibieron temozolomida a una dosis de 85 mg/m² por vía oral durante 21 días seguido de 7 días sin tratamiento. La evaluación de la respuesta al tratamiento se llevó a cabo cada dos ciclos. De los pacientes incluidos en el grupo de los GISTs, dos no pudieron ser evaluados, uno por no querer participar después de la primera toma oral de temozolomida, y el segundo porque se le resectó el tumor. Para los 17 pacientes restantes, no se observó ni respuesta completas ni parciales al fármaco, por lo que se concluyó que el OR era del 0%, observándose una progresión del tumor (PD) en el 67% de los pacientes. En cuanto el MTP y el MTS para los pacientes con GIST fue de 2,3 y 26,4 meses, respectivamente.

El siguiente fármaco de la tabla 3 es el rubitecan o 9-nitrocamptotecina (9-NC), un fármaco oral del grupo de los alcaloides vegetales, inhibidor de la topoisomerasa I en las células replicativas. La topoisomerasa I es una enzima nuclear que modula el estado topológico del ADN de la cromatina mediante la introducción de rupturas transitorias. Los derivados de la captotecina se unen reversiblemente a los complejos ligados de ADN-topoisomerasa I e inducen lesiones en el ADN de una sola hebra que bloquean la horquilla de replicación, lo que conduce a una ruptura irreversible de la cadena, a su degradación y, consecuentemente, al inicio de la muerte celular. En otro estudio clínico de fase II llevado a cabo por Patel y colaboradores⁴⁰ para conocer el tanto el perfil de actividad como de toxicidad del rubitecan, este se administró en dos grupos de pacientes, que fueron elegidos independientemente de si habían llevado a cabo una exposición previa quimioterapéutica: el primer grupo con 17 se trataba de leiomiomas gastrointestinales (los cuales, según los datos epidemiológicos recientes, cerca del 70% debían tratarse de GIST) y otro grupo de 39 pacientes con otros STSs. El tratamiento se llevó a cabo mediante la administración de rubitecan oralmente a 1,5 mg/m² diariamente

Resultados y discusión

durante 5 días cada semana durante ciclos de 4 semanas. Los pacientes que habían recibido 2 ciclos (8 semanas) de quimioterapia se consideraron evaluables para la respuesta. Al observarse solamente una respuesta menor (MR) que duró menos de 8 semanas en un paciente con metástasis en el hígado, se concluyó que no se había obtenido ninguna respuesta objetiva (NOR) a dicho fármaco en este grupo de pacientes, por lo que se detuvo el tratamiento. Se concluyó que estos tipos de tumores eran resistentes al fármaco, por lo que la efectividad del rubitecan fue del 0% en este grupo de pacientes. Por otro lado, el MTP para todos los pacientes de los dos grupos fue de 2 meses, y el MTS de 12 meses. Este estudio, realizado por el mismo autor que realizó el estudio con la gemcitabina, pertenece a los estudios comentados anteriormente en los cuales no se llevó a cabo el reconocimiento histológico del GIST, sino que se incluyó dentro del grupo de leiomiomas.

El doxil es una forma única de doxorubicina que se encuentra contenida en liposomas que están recubiertos con metoxipol (etilenglicol). El metoxipol (etilenglicol) confiere propiedades útiles, incluyendo una disminución de la captación por el sistema retículo-endotelial, lo que conduce a una vida mucho más larga en la sangre. El estudio de fase II realizado por Skubitz⁴¹ fue diseñado para examinar la toxicidad y la eficacia del doxil en pacientes con STSs previamente tratados con doxorubicina e ifosfamida o con otro subtipo considerado insensible para estos tumores. Los pacientes con GIST fueron elegidos independientemente de su exposición previa a la quimioterapia. La administración fue de 55 mg/m² mediante infusión intravenosa durante 2-4 horas a una velocidad inferior a 1 mg/min. Los ciclos se repitieron cada 28 días o más si era necesario en base a la toxicidad. El número de ciclos por paciente varió de 1 a 17, con una media de 4,8 ciclos por paciente. Los resultados fueron que de los 15 pacientes con GIST, 1 logró una respuesta parcial (PR) que se mantuvo durante más de 15 meses, 3 de los 15 pacientes fueron tumores estables (SD) durante 2, 3 y 3 meses, y 11 sufrían progresión de la enfermedad (PD). De esta manera se observó cierta eficacia en uno de los pacientes con GIST, por lo que la eficacia total del doxil teniendo en cuenta que 1 de 15 pacientes respondió al tratamiento fue del 7%.

La trabectedina, también llamada Yondelis, es el cuarto fármaco incluido en la tabla 3. Este fármaco se encuentra clasificado dentro el grupo de los agentes alquilantes no específicos de ciclo celular. Lleva a cabo su acción mediante la unión al surco menor del ADN, haciendo que la hélice se doble hacia el surco mayor, afectando tanto a su síntesis como a su reparación. En el estudio clínico de fase II llevado a cabo por Blay y colaboradores⁴² se administró trabectedina en un grupo de 27 pacientes con GIST locales avanzados o metastásicos, que no habían sido tratados con quimioterapia anteriormente (aunque 24 habían recibido tratamiento quirúrgico previo), a una dosis 1,5 mg/m² mediante infusión intravenosa continua de 24 h cada 3 semanas. La respuesta al tratamiento se evaluó cada 6 semanas (dos ciclos de terapia). No se observaron respuestas objetivas en ninguno de los pacientes. Se observó que 18 de ellos (un 67%) estaban experimentando progresión

Resultados y discusión

de la enfermedad tras su primera evaluación y 9 pacientes (un 33%) no experimentaron ningún cambio como mejor respuesta. Por otro lado, el MTP para todos los pacientes de los dos grupos fue de 51 días, y el MTS de 589 días.

Finalmente, el último fármaco incluido en la tabla 3 es el irinotecan. Este compuesto al igual que el rubitecan pertenece a la clase de fármacos llamados alcaloides vegetales y se trata de un análogo de la camptotecina cuya acción es la inhibición de la topoisomerasa I de las células en repliación. En el estudio ilustrado en la revisión de Hartman, Patel y colaboradores⁴³ se administró irinotecan a una dosis oral de de 20 mg/m² en los días 1-5 y días 8-12, repetido dos veces con ciclos de 3 semanas a un total de 14 pacientes, 7 con GIST y 7 con otros STSs. No se observaron respuestas objetivas al fármaco, por lo que se concluyó que la respuesta total (OR) era del 0%.

De esta manera, con los resultados expuestos en la tabla 3, se puede llevar a cabo la comparación de la respuesta total (y por tanto la efectividad) entre los distintos fármacos de quimioterapia convencional. Así, se observa una muy disminuida efectividad de todos los fármacos utilizados, la mayoría cerca del 0%, por lo que ninguno de estos es considerado una buena terapia con la que tratar a los GIST. Esta afirmación viene apoyada por el hecho de que el MTP en los estudios en los que se ha llevado a cabo su determinación fue realmente bajo, siendo siete meses el mayor valor. Por otro lado, se observa que el MTS en prácticamente todos los ensayos estuvo entre 13 y 20 meses, con la excepción del estudio llevado a cabo con temozolamida, donde el MTS fue más largo de lo esperado (26,4 meses). Este hecho, como explican muy bien los autores, fue debido a que durante el tiempo en el que se llevó a cabo el ensayo con la temozolamida el imatinib mesilato fue disponible a nivel clínico, por lo que a los pacientes que progresaron tras ser tratados con temozolamida (la mayoría) se les empezó un tratamiento con el imatinib mesilato, siendo probablemente el imatinib el responsable del alargamiento del MTS. Por lo tanto, con los resultados recogidos en la tabla 3, y de acuerdo con los autores de los distintos estudios presentados, se puede concluir que los GISTs son resistentes a la quimioterapia convencional, con una tasa de respuesta menor al 10%.

Resultados y discusión

Tabla 4. Respuesta a fármacos de diana molecular.

TERAPIAS CON FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR								
Artículo	Año	Fase clínica	Nº de pacientes	Condiciones	Tratamiento	Dosis (mg)	OR	Respuestas
Van Oosterom AT, Judson I, Verweij I, <i>et al.</i> ⁴⁵	2001	I	36	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia, Kit positivos y con lesión medible progresiva.	Imatinib mesilato	400-1000	53-69%	PR 19 (53%) SD 7 (19,4%) PD 4 (11%) Invalorable 6 (16,6%)
Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, <i>et al.</i> ⁴⁶	2002	II	147	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia, Kit positivos y con lesión medible progresiva.	Imatinib mesilato	400-600	53,7%	PR 79 (53,7%) SD 41 (27,9%) PD 20 (13,6%) Invalorable 7 (4,8%)
Dagher R, Cohen M, Williams G, <i>et al.</i> ⁴⁷	2002	II	147	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia, Kit positivos y con lesión medible progresiva.	Imatinib mesilato	400-600	38%	PR 56(38%)
Verweij J, van Oosterom Av, Blay J, <i>et al.</i> ⁴⁸	2003	II	27	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia, Kit positivos y con lesión medible progresiva.	Imatinib mesilato	400	71%	CR 1 (4%) PR 18 (67%), SD 5 (19%) PD 3 (11%)
Nishida T, Shirao K, Sawaki A, <i>et al.</i> ⁴⁹	2008	II	74	Elegidos independientemente de la exposición previa a la quimioterapia, Kit positivos y con lesión medible progresiva.	Imatinib mesilato	400-600	69%	CR 1 (4%) PR 18 (67%), SD 5 (19%) PD 3 (11%)

OR respuesta total; PR respuesta parcial; SD enfermedad estable; PD enfermedad progresiva; CR respuesta completa.

Resultados y discusión

Son múltiples los estudios que han demostrado la eficacia del imatinib. En la tabla 4 se recogen una serie de ensayos en los cuales se ha llevado a cabo la prueba de la eficacia del imatinib Mesilato. En dicha tabla, los estudios se han ordenado según su año de publicación, de más antiguo a más reciente, recogiendo tanto la respuesta total como el tipo de respuesta de los pacientes.

El primer estudio ilustrado en la tabla 4 fue llevado a cabo por van Oosterom y colaboradores⁴⁵ en un ensayo clínico de fase I con el imatinib Mesilato en GISTs avanzados. Los pacientes fueron escogidos independientemente de si habían recibido o no quimioterapia previa, mientras fuera anterior a las 4 semanas previas al estudio. Además, tenían que ser KIT positivos, con una lesión medible y con evidencia de progresión. El imatinib se proporcionó en cápsulas de 100 mg y se administró por vía oral, con una programación de un máximo de cuatro niveles de dosis: 400 mg al día, 300 mg dos veces al día, 400 mg dos veces al día y 500 mg dos veces al día. Se observaron respuestas a todos los niveles de dosis, de manera que 19 de 36 pacientes con GIST tuvieron una regresión tumoral objetiva (OR), las cuales fueron respuestas parciales (PR). Los restantes fueron 7 respuestas estables (SD), 4 progresiones (PD) y 6 pacientes que no se pudieron evaluar. De esta manera, se concluyó que la respuesta total fue de un 53% al tenerse en cuenta las 19 respuestas parciales.

En segundo lugar tenemos a Demetri y colaboradores⁴⁶, los cuales llevaron a cabo un ensayo clínico de fase II con el imatinib en pacientes con GIST no resecable o metastásico. Las condiciones de elección de pacientes fueron las mismas que en el estudio anterior. Por otro lado, un total de 147 pacientes fueron asignados al azar para recibir 400 mg o 600 mg por día de imatinib oralmente en cápsulas de 100 mg. Los resultados concluyeron que ningún paciente tuvo una respuesta completa al tratamiento, como pasó en el ensayo anterior. Aún así, en total, 79 pacientes (53,7 %) tuvieron una respuesta parcial (PR), 41 pacientes (27,9%) tuvieron una enfermedad estable (SD), 20 progresaron (13,6%) y por razones técnicas, la respuesta no se pudo evaluar en 7 pacientes (4,8%). De esta manera se concluyó que la respuesta total en esta fase clínica II fue del 53,7% y que no se observaron diferencias estadísticas significativas en las respuestas entre las dosis de 400 mg y 600 mg.

Dagher y colaboradores⁴⁷ también llevaron a cabo un ensayo clínico de fase II muy similar al anterior, con el mismo número de pacientes, con las mismas condiciones de elección y con las mismas dosis de imatinib. La respuesta total fue del 38%, ya que 56 pacientes obtuvieron respuestas parciales (PR). En este estudio tampoco se observaron diferencias estadísticas significativas en las respuestas entre las dosis de 400 mg y 600 mg.

En otro estudio clínico de fase II llevado a cabo por Verweij y colaboradores⁴⁸ el número de pacientes con GISTs avanzados fue 27, y las condiciones de elección fueron las mismas que en los otros estudios. En este caso, solo hubo una única dosis de administración, de

Resultados y discusión

400 mg. Las respuestas obtenidas fueron de 1 respuesta completa al tratamiento (CR, 4%), 18 pacientes con respuestas parciales (PR, 67%), 5 enfermedades estables (SD, 19%) y 3 enfermedades progresivas (PD 11%). De esta manera, la respuesta total en este estudio fue del 71% al tener en cuenta la CR y las PRs.

Finalmente, el último estudio con imatinib incluido en la tabla 4 fue llevado a cabo por Nishida y colaboradores⁴⁹ en un ensayo clínico de fase II. Se seleccionaron 74 pacientes con GIST avanzado o con metástasis siguiendo las mismas condiciones que las comentadas en los estudios previos. En cuanto a las dosis, 28 pacientes recibieron dosis diarias iniciales de 400 mg de imatinib y 46 pacientes recibieron 600 mg al día. De los 74 pacientes registrados, 51 pacientes (69%) obtuvieron una respuesta parcial (PR), 19 pacientes (26%) mostraron una estabilización de la enfermedad (SD) y 2 pacientes tuvieron enfermedad progresiva (PD), mientras que no se observó ninguna respuesta completa (CR). Por otro lado, en este estudio se llevó a cabo la determinación del MTP, de 24 meses, un dato no aportado por los estudios anteriores y que resulta interesante a la hora de compararlo con los de la quimioterapia convencional.

Con los resultados de los ensayos expuestos anteriormente y como se observa en la tabla 4, la respuesta total al imatinib por parte de los GISTs avanzados o con metástasis se encuentra entre el 50 y 70%, estando el más bajo registrado cerca del 40%. Así, todos los estudios revelaron una elevada efectividad del fármaco utilizado, sobre todo si se comparan con los resultados con los fármacos de quimioterapia convencional registrados en la tabla 3. Por otro lado, el MTP observado por Nishida y colaboradores fue de 24 meses, muy superior a los registrados en los ensayos con fármacos de quimioterapia convencional, que se encontraban entre 1 y 3 meses, siendo el mayor de 7,3. De esta manera, y de acuerdo en los diferentes autores de los estudios, se puede concluir que el imatinib mesilato muestra una alta tasa de respuesta total en el tratamiento de GISTs avanzados.

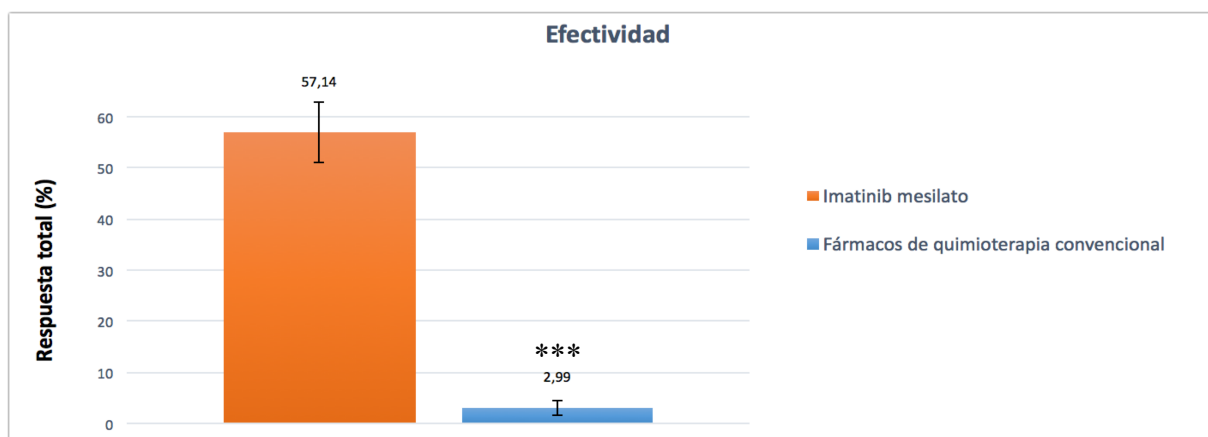


Figura 5 Comparación de la efectividad entre los fármacos de quimioterapia convencional y el fármaco de diana molecular imatinib mesilato en términos de respuesta total (%). Se observa la representación gráfica de los porcentajes de respuesta total para cada tratamiento expresados como media \pm SEM. Las diferencias entre los dos tratamientos se consideran altamente significativas con un P -valor $< 0,001$ (***) (t-Student).

En la figura 5 se ha llevado a cabo un análisis estadístico en el que se ha comparado el promedio de los valores de las respuestas totales obtenidas en los estudios con fármacos de quimioterapia convencional incluidos en la tabla 3, con el promedio de las obtenidas en los ensayos clínicos en los que se ha probado la eficacia del imatinib mesilato incluidos en la tabla 4.

De esta manera en la figura 5 se observan diferencias altamente significativas entre la media de las respuestas totales de los GISTs avanzados o con metástasis al imatinib mesilato (57,14%) y la media de las respuestas totales del conjunto de fármacos de quimioterapia convencional expuestos anteriormente (2,994%). Este hecho se hace evidente si tenemos en cuenta que los fármacos agrupados bajo el nombre de quimioterapia convencional que se han utilizado en los distintos ensayos consisten en tratamientos antitumorales esencialmente inespecíficos, que interfieren con la maquinaria tanto de las células neoplásicas como de las células normales. Por otro lado, el imatinib mesilato se trata de un compuesto clasificado dentro del grupo de fármacos de diana molecular al llevar a cabo de manera específica la función de inhibir receptores tirosina quinasa. De esta manera inhibe al receptor KIT constitutivamente activado en los GISTs, por lo que consecuentemente su efectividad es mayor que la de los fármacos inespecíficos. Así, se concluye que el imatinib resulta más ventajoso en la terapia contra el GIST que los distintos fármacos que se agrupan bajo el término de quimioterapia convencional al presentar una respuesta total significativamente y extremadamente mayor.

5. Conclusiones

Tras todos los resultados de diferentes estudios recopilados en el presente trabajo se derivan las siguientes conclusiones:

1. La quimioterapia convencional al tratarse de un terapia poco selectiva e inespecífica resulta ser poco efectiva en los GISTs, observándose la resistencia a este tratamiento.
2. La respuesta antitumoral con imatinib en GISTs metastásicos o avanzados es elevada, demostrándose que la terapia dirigida con este fármaco de diana molecular, basada en la inhibición del receptor tirosina quinasa KIT, es muy efectiva para este tipo de tumor en el que la sobre-activación de KIT es el desencadenante de la proliferación tumoral.
3. Al comparar los resultados de respuesta total al tratamiento obtenidos con la quimioterapia convencional con los obtenidos con la terapia de diana molecular se concluye que la terapia de diana molecular resulta más ventajosa al presentar una efectividad significativamente mayor.

6. Bibliografía

1. Watson GA, Kelly D, Melland-Smith M, et al. Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. *Ir J Med Sci*. 2016;185(2):319-326. doi:10.1007/s11845-016-1410-1.
2. Beham AW, Schaefer I-M, Schüller P, Cameron S, Ghadimi BM. Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(6):689-700. doi:10.1007/s00384-011-1353-y.
3. Kim KM, Dong WK, Woo SM, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: It's incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci*. 2005;20(6):977-984. doi:10.3346/jkms.2005.20.6.977.
4. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2013;5(6):102-112. doi:10.4251/wjgo.v5.i6.102.
5. Mazur M, Clark H. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-519. doi:10.1097/00000478-198309000-00001.
6. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(4):377-389.
7. Huizinga JD, Thunberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 1995;373(6512):347-349. doi:10.1038/373347a0.
8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors Seiichi Hirota, * Koji Isozaki, * Yasuhiro Moriyama, . *Science (80-)*. 1998;279(5350):577-580. doi:10.1126/science.279.5350.577.
9. Cardoso HJ, Figueira MI, Correia S, Vaz C V., Socorro S. The SCF/c-KIT system in the male: Survival strategies in fertility and cancer. *Mol Reprod Dev*. 2014;81(12):1064-1079. doi:10.1002/mrd.22430.
10. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Polish J Pathol*. 2003;54(1):3-24.
11. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: From a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer*. 2003;107(2):171-176. doi:10.1002/ijc.11374.
12. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol*. 2009;7:61. doi:10.1186/1477-7819-7-61.
13. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-1759. doi:10.1200/JCO.2006.07.3049.
14. Akahoshi K, Sumida Y, Matsui N, et al. *Preoperative Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration*. Vol 13.; 2007.
15. Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: Useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*. 2005;29(11):1429-1435. doi:10.1007/s00268-005-0045-6.
16. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RMC, Hogendoorn PCW. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2868-2872. doi:10.1016/j.ejca.2005.09.009.
17. Nilsson B, Bümning P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*. 2005;103(4):821-829. doi:10.1002/cncr.20862.
18. González-Cámpora R, Ramos Asensio R, Vallejo-Benítez A, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: breve actualización y consenso de la SEAP-SEOM sobre diagnóstico patológico y molecular. *Rev Española Patol*. 2017;50(2):89-99. doi:10.1016/j.patol.2016.12.004.
19. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol*. 2000;13(10):1134-1142. doi:10.1038/modpathol.3880210.
20. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998;19(4):323-324.
21. Woźniak A, Rutkowski P, Sciot R, Ruka W, Michej W, Debiec-Rychter M. Rectal gastrointestinal stromal tumors associated with a novel germline KIT mutation. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2160-2164. doi:10.1002/ijc.23338.
22. Burkill GJC, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor: Distribution, Imaging Features, and Pattern of Metastatic Spread. *Radiology*. 2003;226(2):527-532. doi:10.1148/radiol.2262011880.
23. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-465. doi:10.1053/hupa.2002.123545.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83. doi:10.1053/j.semdp.2006.09.001.
25. Corless CL, Ballman K V., Antonescu CR, et al. Pathologic and Molecular Features Correlate With Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1563-1570. doi:10.1200/JCO.2013.51.2046.
26. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8 Suppl 2(April):S1-S41.

Bibliografía

- doi:10.1055/s-0029-1237430.Imprinting.
27. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51-58. doi:10.1097/0000658-200001000-00008.
 28. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3211-3220.
 29. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33(5):466-477. doi:S0046817702000163 [pii].
 30. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, et al. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *IntJ Cancer*. 2003;107(0020-7136 LA-eng PT-Journal Article PT-Review PT-Review, Tutorial RN-0 (Antineoplastic Agents) SB-IM):171-176.
 31. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052-1056. doi:10.1056/NEJM200104053441404.
 32. Lopes LF, Bacchi CE. Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST). *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):42-50. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00983.x.
 33. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360-5367. doi:10.1200/JCO.2008.17.4284.
 34. Clinical E, Guidelines P. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(Supplement 3):iii21-iii26. doi:10.1093/annonc/mdu255.
 35. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 36. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3483-3489. doi:10.1200/JCO.2001.19.15.3483.
 37. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, Mahoney MR. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):605-612. doi:10.1081/CNV-120002485.
 38. Bramwell VHC, Morris D, Ernst DS, et al. Safety and Efficacy of the Multidrug-Resistance Inhibitor Biricodar (VX-710) with Concurrent Doxorubicin in Patients with Anthracycline-resistant Advanced Soft Tissue Sarcoma 1. 2002;8(February):383-393.
 39. Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A Two-Arm Phase II Study of Temozolomide in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Soft Tissue Sarcomas. *Cancer*. 2003;98(12):2693-2699. doi:10.1002/cncr.11875.
 40. Patel SR, Beach J, Papadopoulos N, et al. Results of a 2-arm phase II study of 9-nitrocamptothecin in patients with advanced soft-tissue sarcomas. *Cancer*. 2003;97(11):2848-2852. doi:10.1002/cncr.11385.
 41. Skubitz KM. Phase II Trial of Pegylated-Liposomal Doxorubicin (Doxil) in Sarcoma. 2003;7907(612):167-176.
 42. Blay J, Cesne A Le, Verweij J, Scurr M, Seynaeve C, Bonvalot S. A phase II study of ET-743 / trabectedin (" Yondelis ") for patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. 2004;40:1327-1331. doi:10.1016/j.ejca.2004.02.005.
 43. Hartmann JT, Patel S. Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma. [Review] [72 refs]. *Drugs*. 2005;65(2):167-178.
 44. Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, Buckner JC, Frytak S, Galanis E. Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer*. 2002;94(12):3225-3229. doi:10.1002/cncr.10602.
 45. Oosterom A, Judson I, Verweij J, Et A. Safety and Efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet*. 2001;358(9291):1421-1423.
 46. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-480. doi:10.1056/NEJMoa020461.
 47. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Researh*. 2002;8:3034-3038.
 48. Verweij J, van Oosterom A, Blay J-Y, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec®, Gleevec™) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. *Eur J Cancer*. 2003;39(14):2006-2011. doi:10.1016/S0959-8049(02)00836-5.
 49. Nishida T, Shirao K, Sawaki A, et al. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (STI571B1202). *Int J Clin Oncol*. 2008;13(3):244-251. doi:10.1007/s10147-007-0746-y.