

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10, SUPL. 1 ENERO-FEBRERO 2011 ISSN: 1665-9201

**Lineamientos actualizados en el tratamiento
de los tumores del estroma
gastrointestinal (GIST) en México**



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías

Presidente

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Secretario

Dra. Sandra Sánchez Félix

Tesorera

Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

Consejeros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,

D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Alejandro González Peña

Enero - Febrero 2011, Vol. 10, Supl. 1

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología molecular

DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS

Cabeza y cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Coordinador de Consensos

DRA. ARGELIA LARA SOLARES

Cuidados paliativos

DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO

Editora Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO

Endoscopia

DR. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN

Fármaco-vigilancia

DRA. SILVIA VIDAL

Genética

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA

Ginecología

DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR

Inmunología

DR. LUIS MEILLON

Leucemias agudas y crónicas

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y estadística

DR. JORGE VELA

Mieloma Múltiple

DRA. VANESA FUCHS

Nutrición

DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ

Piel y melanoma

DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO

AVENAÑO

Radiología Intervencionista

DR. CUAUHTÉMOC DE LA PEÑA HINOJOSA

Radioterapia

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO

Relaciones Públicas

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA

Sesiones académicas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía computarizada

DR. JAVIER KELLY GARCÍA

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN

Tumores mamaros

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN

Tumores neuroendocrinos

DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ

Tumores urológicos

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 10, Supl. 1 2011, es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma. Insurgentes Sur 1388 Piso 8 Col. Actipan, Delegación Benito Juárez, C.P. 03230, Tel. 5224 4920, www.elsevier.es. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808 ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza No. 100 Col. Zacahualco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir el 31 de enero de 2011 con un tiraje de 1,200 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del derecho de Autor. Suscripción anual en México \$1,350.00. Para otros países US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan No. 59-PH. Col. Roma Sur, 06760 México, D.F. Tels. 5574-1454 y 5574-0706, fax: 5584-1273. Índices en los que aparece esta revista: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre Información en Salud) y LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. En Internet, compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) y Periódica-Unam.

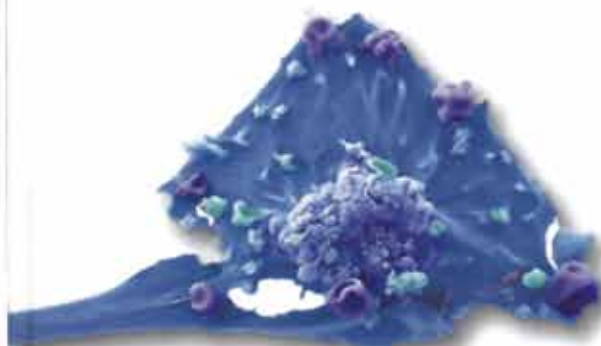
La presentación de este libro obedece a la realidad de la cirugía mamaria. Cristaliza las experiencias y conocimiento de un grupo de profesionales con el fin de estructurar su metodología y aplicación clínica para que sirva de **referencia al cirujano oncólogo** a la hora de valorar su indicación en la mujer con cáncer de mama.

El enfoque de esta obra es fundamentalmente práctico, con la aportación de una iconografía extensa y la descripción de diferentes contextos clínicos en el diagnóstico y tratamiento haciendo hincapié en los eventos adversos, malos resultados estéticos y sus medidas de prevención.

Benigno Acea Nebril

2.^a Edición

Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama



INCLUYE  DVD-ROM



NOVEDAD



ELSEVIER

www.elsevier.com.mx

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), avances en el conocimiento y manejo

Gastrointestinal Stromal Tumors, Advances on Knowledge and Management

Dr. Adolfo Fuentes Alburo★, Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo★★

Los tumores raros (o poco frecuentes) en oncología suponen un reto diagnóstico y terapéutico como pocos.

Si bien sabemos que la mayor parte de ellos proceden de alteraciones genéticas, algunas bien establecidas, no siempre es posible predecir quienes los padecerán ni el mejor abordaje diagnóstico-terapéutico que requieren, ya que por su baja incidencia en muchas ocasiones sólo se encuentran reportes de caso o series anecdóticas y pequeñas, lo que incluso ha llevado a discrepar en cuanto a su definición, ya que algunos grupos incluyen aquellos tumores con incidencias menores a 1:10000 y esto llega hasta los que consideran raros (los que se presentan en 1:1,000,000).¹⁻³

Los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST, por las iniciales en inglés de *Gastrointestinal stromal tumors*), comprenden neoplasias derivadas de las células de Cajal del tubo digestivo, encargadas de regular como marcapasos el movimiento del mismo, pudiendo entonces encontrarse estos tumores en cualquier parte del tubo digestivo, epiplón o mesenterio.³⁻⁶ Se han hecho estudios en otros órganos como útero, vagina, vejiga y uréter en los que se han encontrado células de tipo Cajal que cumplen funciones similares y presentan mutaciones del mismo tipo que los gastrointestinales.⁷⁻⁸

▷ LAS MUTACIONES QUE ORIGINAN LOS TUMORES GIST SE DAN EN LOS GENES KIT y PDGFRA.

Antes de descubrirse todos estos detalles histopatológicos y moleculares, sólo por morfología eran clasificados como leiomiomas, leiomiomasarcomas o leiomioblastomas, de acuerdo a su grado histológico, sin que se hubiera planteado en ningún momento que existían conductas biológicas diferentes relacionadas con los cambios ocurridos a nivel molecular.

En los últimos 10 años hemos tenido avances significativos no sólo en el análisis molecular y genético de los tumores que nos han permitido comprender mejor su patrón de desarrollo, sino en la generación de nuevos tratamientos conocidos genéricamente como blancos moleculares, que difieren de la quimioterapia citotóxica convencional en que no se dirigen indiscriminadamente a bloquear vías metabólicas de las células en actividad replicatoria acelerada incluidas las células sanas, sino que bloquean estas vías metabólicas en puntos específicos de la cascada alterando el crecimiento, desarrollo, reproducción y angiogénesis del tumor en una forma mucho más dirigida.

Una vez identificadas las mutaciones asociadas a GIST, se estableció que un blanco molecular específico, el imatinib, bloquea tanto a KIT como a PDGFRA, lo que significó un parteaguas en el manejo de estos tumores, ya que al conocer el mecanismo de su origen y su tratamiento, fueron aflorando los detalles de su conducta biológica, hasta el punto de llegar a ser unos de los pocos tumores “raros” mejor conocidos.⁹

Actualmente estamos al tanto no sólo de los genes involucrados, sino de los diferentes tipos de mutaciones que pueden presentarse, su incidencia y sus opciones de manejo.

Si bien el análisis mutacional es poco accesible para todos los oncólogos a nivel mundial, su existencia posibilita el ofrecimiento de tratamientos más específicos y a las dosis adecuadas con respecto a su potencial de agresividad, lo que nos acerca a la terapia personalizada ideal.

Las opciones diagnósticas y de seguimiento también se han modificado, siendo ahora más específicas y precisas, ya que incluyen no solo análisis molecular como DOG-1 y anhidrasa carbónica II,¹⁰⁻¹³ sino estudios macroscópicos como endoscopia intervencionista y ultrasonido transendoscópico, resonancia magnética y

tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Esta última es uno de los mejores estudios de seguimiento para GIST, ya que no solo ofrece imágenes y detalles de los cambios anatómicos del tumor, sino de sus cambios funcionales.

Todo esto ha llevado a ofrecer diagnóstico temprano, a establecer con mayor precisión a realizar vigilancia específica.

Recientemente se encontró que existen subgrupos de pacientes cuyos tumores, a pesar de haber sido resecados con márgenes adecuados, presentan un riesgo alto de recurrencia. Para estos casos se diseñaron estudios de reducción del riesgo, encontrando que el uso de imatinib como adyuvante prolonga la sobrevida libre de progresión, con todas las implicaciones que esto tiene en la calidad de vida de los pacientes.¹⁴

En aquellos con tumores GIST irresecables, el abordaje neoadyuvante con imatinib permite la reducción del volumen tumoral, con mayor resecabilidad y menor morbilidad, ya que se disminuye el contacto con órganos adyacentes que de otra forma deberían ser extirpados en bloque.¹⁵

Con toda esta información en mente, es obligado contar con consensos y guías de manejo estandarizadas para que todos los especialistas involucrados en el tratamiento de los GIST sigan una misma ruta, que no solo redunde en beneficio de los pacientes sino que permita a sus médicos tratantes unir o compartir información a partir de una alineación de conceptos.

Como parte de su compromiso con los oncólogos así como otras especialidades y los pacientes, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMO), reunió a los mejores en esta área con experiencia en estos casos GIST para crear las guías nacionales de manejo.

Estas guías se han diseñado en un formato práctico y apegado a los estándares internacionales de calidad, bajo una perspectiva global y multidisciplinaria con la participación de diferentes especialistas interesados en el área, quienes respondieron a la convocatoria de la SMO, interesada siempre en ser un espacio para la convivencia académica; esperemos que el producto de la misma sea compartido con los médicos mexicanos y que lo aquí vertido resulte de utilidad.

REFERENCIAS

1. <http://www.raretumours.org/NetResources.asp>
2. <http://www.rarediseases.org/programs/library>
3. <http://www.rarecare.eu/activities/activities.asp>
4. Takayama I et al. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system. *Arch Histol Cytol.* 2002; 65: 1-26.
5. Sircar K et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 377-389.
6. Wang L et al. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 1471-1475.
7. Wang L et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gyn Oncol* 2003; 90 (2): 402-6.
8. Popescu LM, et al. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1101: 139-65.
9. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3: 557-586.
10. Espinosa I, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 210-218.
11. Liegl B, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (3): 437-446.
12. Miettinen M, et al. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (9): 1401-1408.
13. Parkkila S, et al. Carbonic anhydrase II. A novel biomarker for gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2010; 23 (5): 743-750.
14. DeMatteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1097-104.
15. DeMatteo RP et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245 (3): 347-52.

***Cirujano Oncólogo**
Hospital Ángeles del Pedregal
Col. .Héroes de Padierna
Delegación Magdalena Contreras
México, D.F 10700
MEXICO
Email adolfo_fa@yahoo.com

****Cirujano Oncólogo**
Instituto Nacional de Cancerología de México
Av. San Fernando No.22
Col. Sección XVI
Delegación Tlalpan
México, D.F 14060
Email ochocarrillo@prodigy.net.mx

Lineamientos Actualizados en el Tratamiento de los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) en México

Updated Guidelines for the treatment of Gastrointestinal Stroma Tumors (GIST) in Mexico

Pedro Mario Escudero de los Ríos,¹ Eduardo Luévano Flores,² Oscar Quiroz-Castro,³ Sergio Torres-Vargas,⁴ Francisco Javier Ochoa Carrillo,⁵ Luis Fernando Oñate Ocaña,⁶ Ricardo Villalobos Valencia,⁷ Alfonso Perez Morales,⁸ Juan Carlos Rojas Bautista,⁹ Juan Alejandro Silva,¹⁰ Maria del Carmen Moreno Bringas,¹¹ Sergio Zepeda Gómez,¹² Juan Pablo Flores Gutierrez,¹³ Amado de Jesus Athie Athie,¹⁴ Heriberto Medina Franco¹⁵

▷ RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal, o GIST, por sus siglas en inglés, son neoplasias poco frecuentes, pero las mesenquimatosas más comunes son las del tracto digestivo. Se caracterizan por mutaciones del gen c-KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y se originan en las llamadas “células de Cajal”, las cuales son el marcapaso del tracto gastrointestinal.

▷ ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare, but the mesenchymal ones are more common on the GI tract. They express c-KIT protein or platelet derived growth factor receptor (PDGFR) mutations. GISTs are produced at the so called “interstitial Cajal cells”, which, in turn, are the pacemaker of the GI tract. Objectives. To bring up to date the document Updated Guidelines on clinical approach to gastrointestinal

1. Ex Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología AC, CMN Siglo XXI del IMSS, 2. Patólogo Adscrito al Departamento de Patología, Hospital CIMA de Chihuahua, Chihuahua; 3. Jefe Unidad PET/CT y Coordinador de Tomografía Computada y PET-CT. Hospital Ángeles del Pedregal. 4. Cirujano Oncólogo, Jefe del Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología C.M.N Siglo XXI del IMSS, 5. Cirujano Oncólogo del Instituto Nacional de Cancerología INCAN, 6. Cirujano Oncólogo Adscrito al Departamento de Gastroenterología; Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), 7. Oncología. CMN SIGLO XXI del IMSS, 8. Cirujano General, Veracruz; 9. Medicina Nuclear. Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Pediátrico del CMN Siglo XXI del IMSS, 10. Jefatura de Oncología, CMN SIGLO XXI del IMSS, 11. Oncólogo Médico, Ciudad Madero, Tamaulipas; 12. Médico Adscrito al Departamento de Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” INCMNSZ, 13. Servicio de Anatomía, Patología y Citopatología Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, Nuevo León. 14. Hospital Medica Sur 15. Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Correspondencia: Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos. Teléfonos: 5627-6900, ext. 21950 (CMN Siglo SXXI, cirujano oncólogo); consultorio 5574-0706/5574-6540
Correo electrónico: escuderopm@yahoo.com.mx

Objetivo. El objetivo de este documento es poner al día los *Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México*, publicado en noviembre de 2007 por el grupo multidisciplinario antes citado. **Métodos.** En esta actualización se analizó la literatura más reciente en los dos últimos años, con el fin de puntualizar las nuevas indicaciones —emanadas de la misma y aprobadas por instancias como la NCCN y la ESMO—, para ser estimadas como recomendaciones nuevas y consistentes. El tratamiento de los tumores con terapias blanco abre una nueva perspectiva y parece asumir un papel protagónico. **Conclusiones.** Actualizar este documento contribuirá a mejorar el conocimiento y manejo de esta neoplasia en México.

Palabras clave: Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mesilato de imatinib, cinasa de tirosina transmembranosa (c-KIT), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

*stromal tumors (GIST) published on 2007 by the Mexican specialists group named above. **Methods.** There was an analysis of the specialized literature from the last couple of years, with the aim of finding new insights in the clinical approach of GIST, approved by specialized entities as NCCN & ESMO, in order to state the new guidelines and recommendations. The use of targeted therapies opens a new approach in GIST treatment with a promising role. **Conclusions.** This updating will improve the better understanding and management of GIST in Mexico.*

Key words: *Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST), Imatinib Mesylate, Transmembrane Tyrosine Kinase (c-KIT), Platelet Derived Growth Factor (PDGFR).*

▷ INTRODUCCIÓN

De acuerdo con información reciente, los tumores del estroma gastrointestinal son neoplasias cuyo origen genético es similar al de otros síndromes oncológicos familiares como NEM 1 y 2, VHL y complejo de Carney y por lo tanto su desarrollo fisiopatológico sigue una vía común a otras neoplasias mesenquimatosas del tubo digestivo, pudiendo confundirse en ocasiones con leiomiomas y leiomiosarcomas y también a menudo se les confunde con leiomiosarcomas. En consecuencia, resultó clara la pertinencia de recursos inmunohistoquímicos basados en KIT CD117, DESMINA, proteína S100, SMA y CD34, además de numerosos estudios de imagenología, con el propósito de conformar un diagnóstico diferencial acertado. Al tomar todo ello en consideración, varios grupos multidisciplinarios de expertos trabajan en conjunto para determinar el tipo de tratamiento. Hasta la fecha, se ha encontrado que, además de la quimioterapia, radioterapia y resección completa, el mesilato de imatinib es una opción terapéutica adyuvante efectiva a dosis que deben ser determinadas, después de valoraciones pertinentes y de acuerdo con la particularidad de cada caso.

▷ METODOLOGÍA

Los lineamientos originales, aquí actualizados, fueron desarrollados por un grupo de médicos mexicanos especialistas en oncología, imagenología, cirugía oncológica, medicina nuclear y patología, representantes de las principales instancias hospitalarias del país donde se trata a pacientes con GIST. En los lineamientos, se siguió una metodología del tipo “Panel DELPHI” y los niveles de evidencia fueron estimados de acuerdo con el sistema GRADE, que clasifica la evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas. Desde hace unos años ha sido recomendado por el *British Journal of Medicine*, ya que estima cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad de la evidencia se define como *alta* cuando es poco probable que la investigación adicional cambie la estimación del efecto ya establecida; *moderadamente alta* cuando la investigación adicional podría mejorar los medios de calcular el efecto; *baja* cuando es probable que la investigación adicional cambie la percepción del efecto y, por último, se califica como *muy baja*, cuando cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE califica la calidad de la

evidencia como A, B, C y D para calidad *alta, moderada, baja y muy baja*, respectivamente. La fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte, débil para recomendar el uso, débil para desaconsejar el uso y fuerte para desaconsejar el uso*, respectivamente.

▷ RESUMEN DE LOS LINEAMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE GIST DE 2007

- Anteriormente, las neoplasias de células fusiformes en el tracto GI se consideraban como leiomiomas o leiomiomasarcomas (morfología similar a la de tumores de músculo liso), pero la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica han permitido determinar que el GIST se genera en las células intersticiales de Cajal.¹
- Los GIST se caracterizan por presentar mutaciones activadoras de c-KIT, así como del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR- α).
- Imatinib inhibe estos blancos moleculares, y es aceptado por la FDA (2002) como tratamiento de GIST avanzado (metastático o irreseccable), ya que su actividad terapéutica mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.²
- GIST ocurre con mayor frecuencia en el estómago (~66%), y en menos de la tercera parte en intestino delgado, particularmente en duodeno y <10% en esófago, colon y ano-recto. Puede presentarse en el omento, mesenterio y retroperitoneo.³
- La disponibilidad de la inmunohistoquímica permite conocer la amplia gama de aspectos morfológicos que pueden presentar estas neoplasias, así como las diferentes entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. El tamaño de estos tumores es variable, (<3 cm - $\geq$ 35 cm diámetro mayor). Suelen ser circunscritos y algunos multinodulares. La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada.
- Al microscopio carecen del aspecto fibroso blanquecino de los tumores de músculo liso. Muestran una superficie típicamente granular y pueden exhibir áreas de hemorragia, necrosis o cambios quísticos. En una serie registrada por Alvarado-Cabrero y colaboradores,¹ la mayoría de los GIST fue >5 cm de diámetro y algunos presentaron gran degeneración quística, que mostraba la porción viable del tumor en su porción periférica.
- El análisis inmunohistoquímico es obligado en toda neoplasia mesenquimatosa de la pared del tracto GI o en aquéllas con aspecto macro y microscópico sugestivo de GIST.

- Los marcadores básicos a valorar son CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100.
- GIST es positivo para CD117 (95%), CD34 (70%) actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%).
- Alrededor de 5% es negativo para CD117^{4,5}, lo que puede deberse a:
 - fijación inadecuada del tejido
 - error en el muestreo (biopsias pequeñas) en inmunotinción no difusa
 - mutaciones clonales del tumor (paciente ya tratado con imatinib)
- Dos por ciento de los GIST negativos a CD117 carece de mutaciones del gen KIT
- Hace poco se descubrió un marcador en estos tumores (DOG-1 para *Described on GIST*)⁶ que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST negativo a CD117 y otros tipos de sarcomas.

▷ PUNTOS BÁSICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE GIST^{4, 7}

- Observados al microscopio, pueden tener aspecto epitelioide o de células fusiformes. Los GIST epitelioides se confunden con linfomas, melanomas o carcinomas, particularmente en biopsias endoscópicas.
- Los GIST con células fusiformes se pueden confundir con sarcomas.
- La expresión de CD117 confirmará el diagnóstico de GIST.
- Sólo en raras ocasiones, un GIST epitelioide expresará CD34 en ausencia de la expresión del CD117.
- Sólo algunos GIST epitelioides expresan focalmente citoqueratinas.
- En tales circunstancias, se debe analizar expresión del CD117 y CD34, para evitar realizar un diagnóstico erróneo de carcinoma.
- La ausencia de inmuno-reactividad intensa y difusa ante proteína S100 y para marcadores melanocíticos (Melan-A y HMB-45) descarta melanoma.
- El melanoma es la neoplasia que con mayor frecuencia promueve metástasis en el aparato gastrointestinal.
- Tumores con <5 cm de diámetro pueden producir metástasis.
- El tamaño del tumor no predice la conducta biológica de GIST.
- El aumento en el número de mitosis se asocia con < supervivencia.
- Un mismo tumor puede mostrar variabilidad intra-tumoral en mitosis.
- Tumores con $\geq$ 5 mitosis desarrollan metástasis con mayor frecuencia.

Tabla 1.

Método de evaluación de la conducta biológica de los GIST

Parámetros del tumor		Riesgo de progresión de la enfermedad** (%)			
	Tamaño	Gástrico	Duodeno	Yeyuno/íleon	Recto
Índice	≤ 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
Mitótico	> 2 y ≤ 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.3%)	Bajo (8.5%)
≤ 5 por 50 CSF	> 5 y ≤ 10 cm	Bajo (3.6%)	Moderado (24%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	> 10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
Índice	≤ 2 cm	Ninguno*	Alto*	(Datos insuficientes)	Alto (54%)
Mitótico	> 2 y ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto* (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
≥ 5 por 50 CSF	> 5 y ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto* (85%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	> 10 cm	Alto (90%)	Alto* (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Modificado de Miettinen y Lasota, 2009.

**Definido como metastásico o muerte relacionada con tumor.

*Denota un pequeño número de casos.

- Es importante el diagnóstico diferencial entre GIST y fibromatosis.
- Un marcador de utilidad en casos de fibromatosis es la beta-catenina.
- ~ 5% de GIST es negativo a CD117, lo cual complica el diagnóstico.
- 30% de GIST PDGFR α + es negativo a CD117.
- > 50% GIST-KIT+/exón 11 también es negativo a CD117, lo cual tiene consecuencias terapéuticas significativas. (Tabla 1)

► MUTACIONES ONCOGÉNICAS DE GIST (MUTACIONES DE KIT y PDGFR- α)

- En 1998, el Dr. Hirota y colaboradores publicaron la existencia de mutaciones en el gen KIT en GIST.³
- Ese hallazgo marcó, en forma definitiva, el conocimiento biológico de GIST.³
- Después muchos estudios mostraron que esa mutación se encuentra presente en 60-80% de GIST.
- Por mucho, la mutación que se presenta con mayor frecuencia en el gen KIT es la del exón 11, seguida del exón 9 y con menor frecuencia, las mutaciones ocurren en exones 13, 17 y 8.
- En general, los tumores son heterocigotos para una mutación determinada, pero la pérdida del alelo KIT nativo restante (*wild-type*) ocurre en 15% de los tumores y se puede asociar con un curso agresivo (progresión).⁸ (Tabla 2)
- El tipo y la distribución de GIST positivo a KIT o PDGFR- α varían según su localización anatómica.
- Las mutaciones KIT+/exón 9 se encuentran casi exclusivamente en GIST y se originan en intestino delgado y colon.

Tabla 2.

Clasificación molecular de los tumores estromales del tracto gastrointestinal

KIT	
Exón 11	Sitio más común de mutación (66%)
Exón 9	Segundo sitio más común de mutación (10%)
Exones 13 y 17	Sitio poco frecuente de mutación (~2%)
PDGFRA	
Exones 12 y 14	Raro (1.6%)
Exón 18	Poco común (6.4%)
Tipo nativo (<i>wild-type</i>)	Etiología molecular poco clara (14%)
GIST familiar	Mutaciones KIT o PDGFRA
Pediátrico	Mutaciones KIT y PDGFRA son raras
Triada de Carney	Sin mutaciones KIT o PDGFRA
Relacionados con la NF-1	Sin mutaciones KIT o PDGFRA

Tomado de: Antonescu CR, et al. Clin Cancer Res 2004;10:3282-3290.

- La sustitución D842V del PDGFR- α se detecta sólo en GIST originados en estómago, mesenterio y omento.
- Los otros tipos de KIT+ o PDGFRA+ pueden encontrarse en cualquier sitio del tracto GI, desde el esófago hasta el recto.⁹

► GIST y TÉCNICAS DE IMAGEN

Hoy en día, se dispone de endoscopia, USE, tomografía computada (TC), resonancia magnética (MR) y tomografía con emisión de positrones marcados con fluorhidroxiglucosa o FDG-PET, como elementos principales

para el diagnóstico de lesiones subepiteliales (LSE) del tracto GI, incluyendo GIST.

Las técnicas de imagen se usan con base en la evidencia y se consideran importantes auxiliares de diagnóstico, mientras que la endoscopia normal, la cápsula endoscópica, la enteroscopia de doble balón con radiología de doble contraste, por sí mismos, no proporcionan un nivel de evidencia suficiente para valorar GIST o LSE.¹⁰

Los GIST pueden visualizarse mediante rastreo de tomografía tridimensional. En este sentido, se observa una masa irregular y heterogénea, localizada en estómago o en intestino delgado. La USE es un método idóneo para evaluar esta clase de lesiones en el esófago y en el estómago.¹⁰

- La introducción de imatinib como terapia neoadyuvante en GIST modificó el papel de la biopsia tisular en el diagnóstico.
- Ante la sospecha de un tumor del estroma por estudios de imagen (y siempre que éste se estime resecable y se planee resección quirúrgica), la biopsia resultará innecesaria, considerando el riesgo de ruptura y de una consecuente diseminación intrabdominal.
- En pacientes con enfermedad avanzada (tumores irresecables o metastásicos) es indispensable brindar una terapéutica apropiada.
- Las lesiones subepiteliales (LSE) son un reto, ya que el diagnóstico diferencial de una masa GI es muy amplio, con lipomas carcinoides, tumor de células granulares, linfoma, metástasis y GIST *vs.* compresión extrínseca de un órgano normal adyacente o proceso patológico en tórax o abdomen.^{11,12}
- El USE distingue entre las capas del tracto GI y es útil en el diagnóstico de LSE. Los GIST, al desarrollarse en las células intersticiales de Cajal y localizarse en el plexo mientérico, pueden aparecer como una capa hipoeoica localizada en la *muscular propia*. Más de 70% de los GIST se origina en estómago, de 20-30% en intestino delgado y un poco más de 10% en esófago, colon y recto.^{11,12}
- Aunque la USE no distingue categóricamente lesiones benignas o malignas, los patrones de ecogenicidad son altamente sugestivos.
- Los tumores > 4 cm con bordes irregulares, focos de ecogenicidad y con espacios quísticos son sugestivos de malignidad.
- En consecuencia, la falta de estas alteraciones sugiere benignidad.^{5,13}

► RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE GIST¹⁴⁻¹⁸

- Los tumores GIST pueden presentarse clínicamente en cinco escenarios clínicos:

- 1) Micro GIST (tumor menor de 10 mm)
- 2) GIST primario, localizado a un órgano (sin metástasis)
- 3) GIST primario, localizado pero con invasión a órganos adyacentes
- 4) GIST con metástasis a distancia
- 5) GIST recurrente

- El micro GIST asintomático puede manejarse de manera expectante mediante endoscopias seriadas (Grado C1). Pero si es sintomático debe resecarse quirúrgicamente, y si es factible, mediante laparoscopia o resección endoscópica.¹⁴⁻¹⁸

Grado C1

- El micro GIST es un problema muy frecuente. En series de autopsia se han encontrado micro GIST en 22 - 35% de los casos.^{19, 20}
- La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST primario y localizado es la resección quirúrgica completa.

Grado A1

- El cuestionamiento más importante que el clínico debe resolver al valorar un GIST es, precisamente, *si éste puede o no resecarse*.

Grado A1

- Idóneamente, la cirugía debe definirse con el concurso de CT de abdomen a pelvis, realizada con medio de contraste oral e IV y trifásica (Grado B1). En la evaluación inicial, debe descartarse la existencia de metástasis siendo la utilización de PET-CT opcional.¹⁸

Grado B2

- En caso de tumores resecables, la biopsia no cambia el manejo y no es indispensable.

Grado B1

- En caso de que el tumor no pueda resecarse, debido que la resección quirúrgica represente una morbimortalidad importante, la biopsia es fundamental antes de iniciar el tratamiento sistémico.

Grado B1

- En caso de que la resección quirúrgica sea factible, pero represente una elevada morbimortalidad por razones del estado general del paciente, o bien dicha cirugía condicione un impacto significativo de la calidad de vida, puede considerarse el tratamiento sistémico neoadyuvante.

Grado C1

- La resección quirúrgica definitiva puede planearse de 6 a 12 meses después de haber iniciado el tra-

tamiento sistémico neoadyuvante, dado que es el momento en que teóricamente tendremos la mayor respuesta clínica.

Grado C1

- Para tomar la biopsia del tumor primario, los métodos recomendables son la endoscopia convencional y el ultrasonido endoscópico (USE), realizados por endoscopistas experimentados

Grado A1

- En caso de tumores extraluminales, la biopsia puede ser tomada mediante punción guiada por imagen. El estudio de la biopsia debe ser realizado por patólogos experimentados.

Grado A1

► RECOMENDACIONES QUIRÚRGICAS ESPECÍFICAS²¹

- El tratamiento curativo de GIST es la resección completa, incluyendo su pseudocápsula.

Grado A1

- La presencia de pseudocápsula es una característica compartida con todos los sarcomas, y se llama así porque se trata de un tumor que crece desplazando las estructuras, sin infiltrar, por lo cual parece estar encapsulado.

Grado A1

- Los GIST son estructuras frágiles con riesgo de ruptura. Si el tumor se fragmenta en la cirugía, no sólo habrá hemorragia, sino la diseminación transcelómica y alto riesgo de recurrencia. Los tumores de gran tamaño son frecuentes y deben manejarse con precaución extrema.

Grado B1

- En los casos en que se ha realizado resección quirúrgica completa y que se hayan clasificado como alto riesgo en el estudio histopatológico, deben ser referidos a tratamiento adyuvante con imatinib.

Grado A2

- El abdomen debe explorarse en los dos sitios donde con mayor frecuencia se presentan metástasis: hígado y superficies peritoneales.

Grado B1

- Los pacientes con estudio de CT preoperatoria que presenten enfermedad localizada, pero con invasión a órganos vecinos, son candidatos a resección multiorgánica. Estos pacientes deben ser canalizados a un

centro de referencia, debido a que la morbilidad quirúrgica puede ser muy elevada.

Grado B1

- La capacidad del cirujano para resecar tumores complicados es subjetiva, ya que depende de su experiencia.

Grado B1

- En algunos pacientes con GIST primario y localizado de tamaño menor a 5 cm, puede considerarse el tratamiento quirúrgico laparoscópico. Sin embargo, los principios quirúrgicos mencionados para cirugía convencional deben aplicarse para los procedimientos laparoscópicos (resección completa, revisión completa de la cavidad abdominal, preservación de la cápsula del tumor, bordes macroscópicos libres). La resección laparoscópica de GIST debe realizarse en centros de referencia con personal quirúrgico especializado.

Grado C2

- La linfadenectomía radical es innecesaria de manera rutinaria, ya que la frecuencia de metástasis ganglionares regionales es menor de 5%.

Grado B1

- Dado que el patrón de recurrencia de estos tumores tiende a ser con metástasis a distancia, no se recomienda la re-resección de las recurrencias en estos casos, ya que deben ser referidos a tratamiento médico.

Grado A1

- Los pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, deben manejarse con tratamiento sistémico. Debe considerarse el tratamiento quirúrgico paliativo en los casos en que se presente hemorragia, obstrucción o perforación.

Grado B1

- Se aconseja realizar una resección quirúrgica con bordes macroscópicos negativos. La relevancia de los márgenes positivos en el estudio histopatológico no está bien definida, probablemente se incremente la frecuencia de recidiva local.

Grado C1

- La resección quirúrgica amplia, estándar en otros sarcomas, no se recomienda en GIST.

Grado B1

- Cuando permanecen márgenes positivos en el estudio histopatológico, los pacientes deben ser

clasificados como *alto riesgo*, y debe considerarse tratamiento adyuvante con imatinib.

Grado C2

- El papel de la cirugía en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica se encuentra en fase de investigación. Todos estos pacientes deben ser sometidos a tratamiento médico inicialmente.

Grado C2

- Algunos pacientes presentan enfermedad metastásica con respuesta al tratamiento sistémico y enfermedad residual potencialmente resecable. En estos casos puede considerarse la resección quirúrgica, siempre y cuando la resección sea completa.²²⁻²⁸

Grado C2

- Los pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica con progresión bajo tratamiento sistémico no son candidatos a tratamiento quirúrgico.

Grado C1

▷ TUMORES DEL OMENTUM y GIST

Excepcionalmente, GIST positivos a c-KIT y PDGFRA ocupan el *omentum*. Por su baja incidencia, la literatura sobre ellos no es abundante. Recientemente, Miettinen publicó datos sobre 95 pacientes (46 masculinos y 49 masculinos) con tumores designados como “masas omentales”. La edad media de los 95 pacientes fue de 60 años; 51 pacientes tenían tumores individuales, 39 múltiples y 5 fueron equívocos. Veintiún tumores sin evidencia de implicación GI. Otros 25 eran tumores adheridos al estómago, y 3 al intestino delgado. La supervivencia media fue de 129 meses (rango: 0 a 397). Miettinen demostró que muchos de los GIST del *omentum* son en realidad pequeños GIST gástricos o intestinales que semejan tumores gástricos convencionales. El pronóstico de los individuales es mejor que el de los múltiples. Los individuales son relativamente indolentes y son compatibles con supervivencia a largo plazo, independientemente del tamaño. Por su parte, los múltiples tumores del *omentum* suelen parecer pequeños GIST intestinales, tienen un pronóstico muy pobre y la resección debe llevarse a cabo siempre que sea factible.²⁹

▷ MARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (KIT y DOG1)

- Tanto GIST como las neoplasias mesenquimatosas abdominales similares requieren de un diagnóstico diferencial y análisis precisos para saber si los pacientes se pueden beneficiar o no de la terapia sistémica

con imatinib. La inmunohistoquímica de KIT y el análisis de mutación de PDGFRA están limitados de diversas maneras. No obstante, el Dr. Miettinen publicó un trabajo con 1,160 tumores GIST y 672 no GIST, con el propósito de valorar la presencia del clon de DOG1 conocido como K9 —una proteína del canal del cloruro— que puede ser un marcador inmunohistoquímico valioso.

- Aunque los carcinomas diferenciados son difíciles de confundir con GIST en especímenes grandes, las biopsias limitadas pueden ser un reto.
- Por ello, el uso de marcadores epiteliales en biopsias GI positivas a DOG1 es una alternativa muy útil, si consideramos que en los experimentos de Miettinen los carcinomas sarcomatoides —carcinomas GI que más frecuentemente se confunden con GIST— se mostraron consistentemente como DOG1 y KIT negativos, diferenciándose de GIST.³⁰
- La negatividad a DOG1 de tumores potencialmente positivos a KIT (melanoma metastático, seminoma, sarcoma de Ewing y tumor mielode extramedular) hacen que éste sea un marcador potente en el diagnóstico diferencial.

De 1840 muestras GI y otros tumores que fueron evaluados para DOG1, mediante el anticuerpo monoclonal K9, se pudo definir la inmunorreactividad a DOG1 y KIT como de ~94% de los GIST, lo cual muestra sensibilidad similar en esos marcadores. DOG1 parece ser especialmente útil en GIST epiteloides gástricos negativos a KIT del tracto GI. De cualquier modo, 2.6% de GIST positivos a KIT del tracto GI (especialmente los intestinales pequeños en talla) es negativo para DOG1, lo cual demuestra la necesidad de usar tanto KIT como PDGFRA con DOG1 en el panel inmunohistoquímico de estudio. Aunque la naturaleza de los GIST DOG1 y KIT negativos necesita estudiarse más, la expresión de DOG1 merece un lugar en el diagnóstico diferencial de GIST.³⁰

▷ TRATAMIENTO MÉDICO DE GIST (MESILATO DE IMATINIB)

El único tratamiento curativo del GIST localizado y resecable es quirúrgico. Sin embargo, frecuentemente la cirugía no asegura la curación. Los pacientes con resección quirúrgica completa, pero alto riesgo de recurrencia, son candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante.

El tratamiento del GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico.³¹ En presencia de enfermedad persistente, recurrente

o metastásica, las opciones de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes cambiaron de un modo definitivo desde que se introdujo el uso de inhibidores de tirosincinasas, como el mesilato de imatinib. Bajo dicho tratamiento, la mediana de supervivencia es de 58 meses y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos que no recibieron imatinib.³²

- El tratamiento médico de GIST cambió de un modo definitivo cuando inició el uso de mesilato de imatinib, con respecto a los abordajes anteriores.
- El escenario cambiaría de manera radical, ya que hoy en día la tasa de supervivencia media después de dos años de la administración de este fármaco es de más de 75%, y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos, tal como se señaló en el consenso de Ginebra, Suiza en 2007.
- Se ha cuestionado por qué en la indicación de mesilato de imatinib en GIST, se recurre de inicio a una dosis de 400 mg/día.
- En el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, por ejemplo, la dosis de inicio es del doble (800 mg/día).
- En el estudio B2222 se comparó a los dos regímenes (400 *vs* 800), y se observó que no se registra diferencia en las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia general cuando se utilizan dosis de 400 o de 800 miligramos diarios en la población en general, aunque quizá en ciertos grupos de pacientes particulares sí pueda observarse algún cambio.¹
- Entre los factores que pueden sustentar esa diferencia encontramos:
 - La edad (≥ 65 años mejor pronóstico).
 - Localización en estómago o en otros órganos.
 - Presencia de enfermedad hepática o pulmonar (peor pronóstico).
 - Mutación 11 más favorable que la mutación 9.
 - Niveles normales de albúmina con mejor pronóstico que los niveles bajos.
 - Cuenta de neutrófilos indica que la neutrofilia tiene peor pronóstico.
 - Las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres.
 - El mecanismo de acción de mesilato de imatinib es bien conocido.
 - La dosis de 800 mg sí es importante entre pacientes con GIST avanzado.
 - Se recomienda elevar la dosis en pacientes avanzados.

▷ DOSIFICACIÓN Y AJUSTE DE LAS DOSIS

El tratamiento inicial de mesilato de imatinib en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica es de 400 mg al día.

Los pacientes con mutación en el exón 9 del gen c-KIT presentan un riesgo de recurrencia 2.46 veces mayor, al compararse con pacientes que no presentan esa mutación. Por ello se recomienda iniciar el tratamiento con 800 mg al día en quienes tienen esa mutación.³³ (Figura 1)

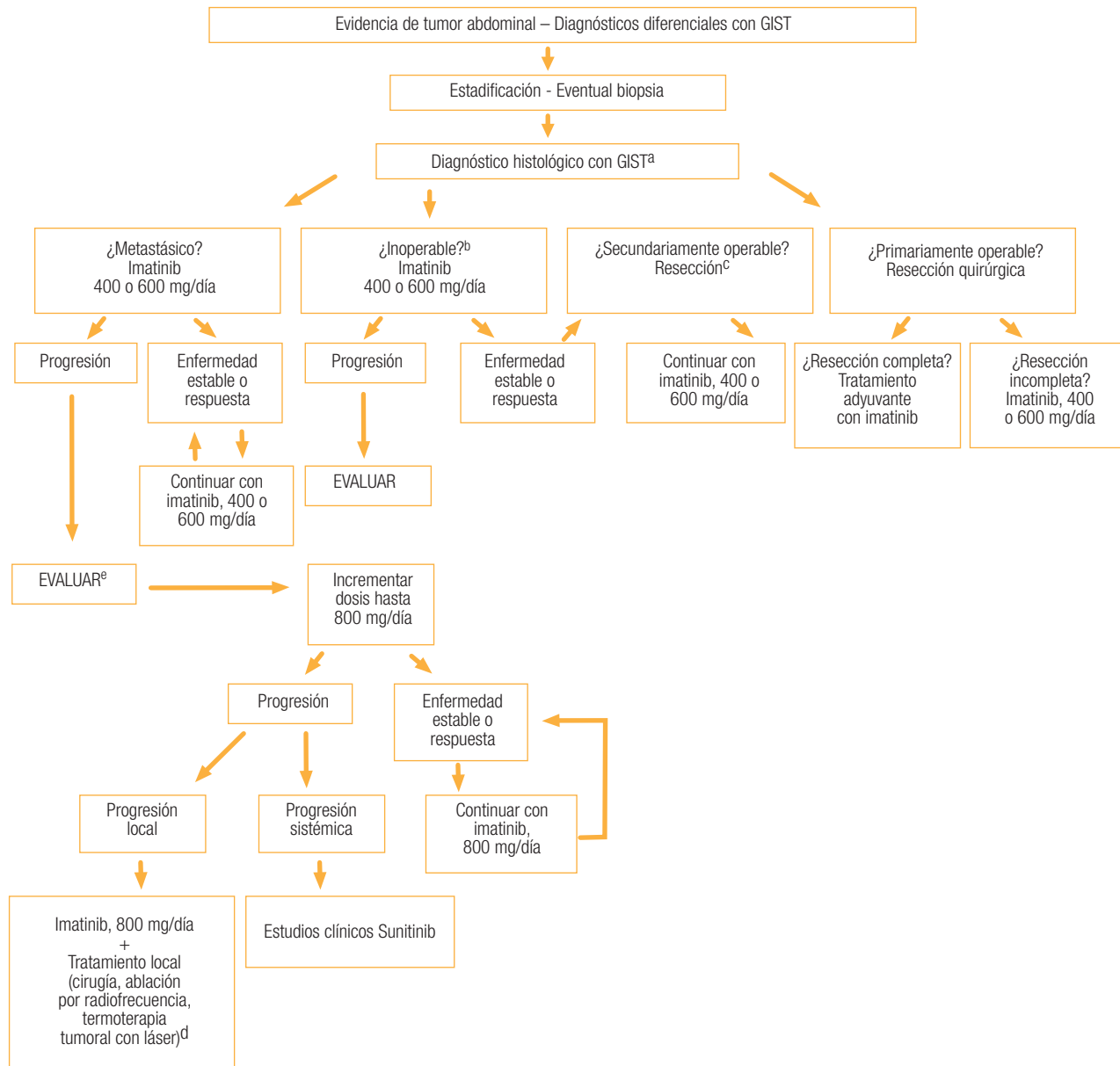
▷ RESISTENCIA A MESILATO DE IMATINIB (DURACIÓN ÓPTIMA DE LA TERAPIA)

- Resistencia primaria se define como ausencia de respuesta clínica cuando se utiliza tratamiento de primera línea, después de 3 meses según los criterios de Choi. Este tipo de resistencia es muy frecuente en presencia de mutaciones de los exones 17 y 18 del gen c-kit.³⁴
- Resistencia secundaria se define como progresión posterior a una respuesta clínica durante el tratamiento de primera línea. En estos casos está indicado el tratamiento de segunda línea.
- En los pacientes con enfermedad estable o progresión no se debe suspender el tratamiento, ya que se ha demostrado que dicha suspensión se asocia a progresión en 100% de los casos.³⁵
- Uno de los objetivos en enfermedad persistente, recurrente o metastásica es, precisamente, alcanzar el estado de enfermedad estable.
- Cuando se genera resistencia secundaria a mesilato de imatinib, como primera opción se debe considerar el incremento de dosis, antes de cambiar al tratamiento de segunda línea.
- En aquellos casos de resistencia primaria debe considerarse el uso de tratamiento de segunda línea como sunitinib.
- En aquellos casos de resistencia primaria a imatinib, particularmente con mutación localizada al exón 17 y 18, los pacientes no responderán a imatinib. Debe considerarse el tratamiento alternativo con sunitinib.

▷ ADYUVANCIA CON MESILATO DE IMATINIB

- El tratamiento adyuvante con imatinib se fundamenta en la alta frecuencia de recurrencias después de la resección quirúrgica completa en pacientes de alto riesgo.³⁶
- En el contexto de resección quirúrgica radical, alto riesgo se define como tumores mayores de 3 cm.³⁶

Figura 1.
Algoritmo terapéutico para GIST



ªCriterios diagnósticos: localización gastrointestinal o en mesenterio; histología convencional típica de tumor estromal gastrointestinal; CD117 positivo (los tumores estromales gastrointestinales CD117 negativos serán tratados como CD117 positivos; Blakstein, ASCO 2005, abst. 9010).

ºInoperable o imposible realizar cirugía adecuada.

ºASCO 2005; Rutkowski (abst. 9037), Gronchi (abst. 9036).

ºESMO Consensus Guidelines. Blay y cols. Ann Oncol 2005.

ºConsiderar el uso de imatinib a dosis de 800 mg por día en pacientes con mutación en el exón 9 del gen c-kit.

Figura 2.

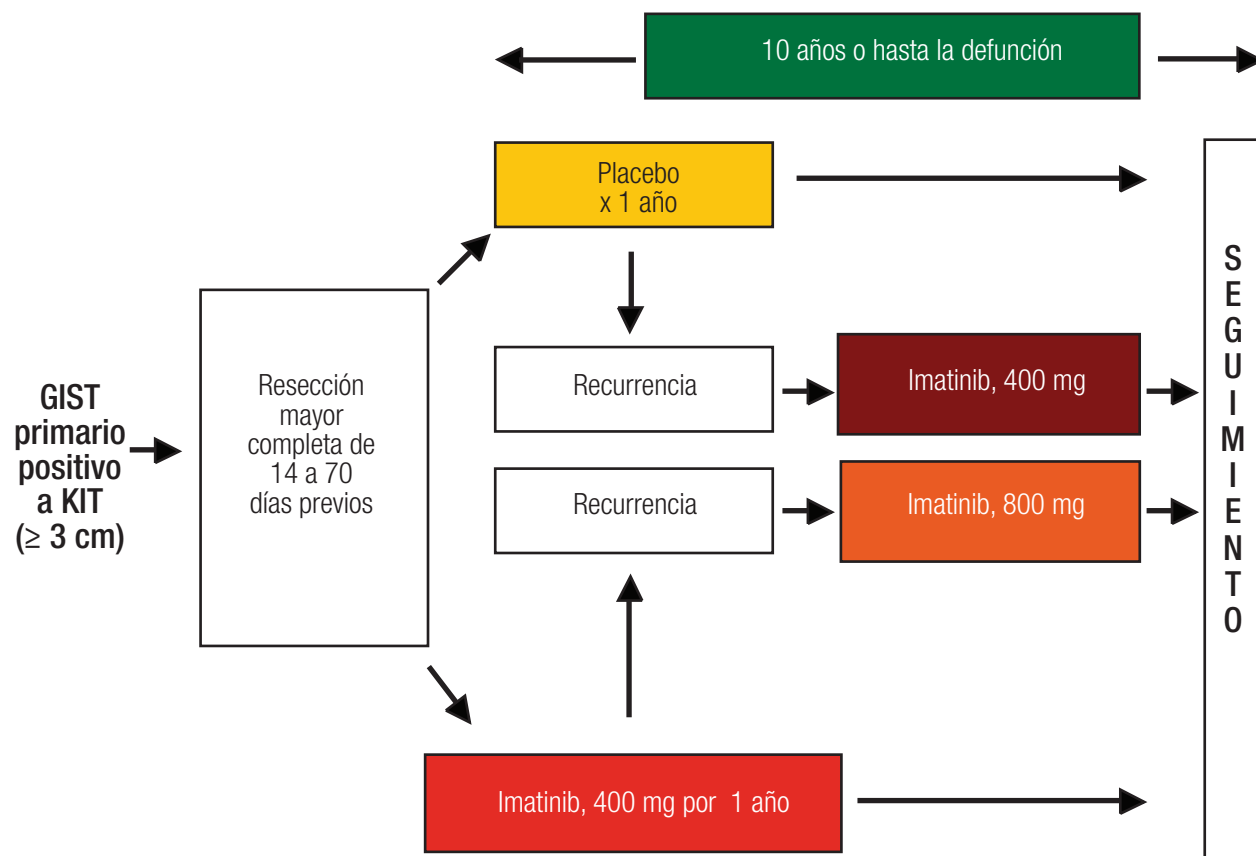
Imatinib como terapia adyuvante en GIST primario y de resección completa

Estudio de Fase III: Imatinib adyuvante en pacientes con GIST primario y resección completa¹⁰

ACOSOG Z: Estudio aleatorizado, doble ciego de imatinib en adyuvancia *versus* placebo posterior a resección de GIST primario

Objetivo primario: supervivencia libre de resección

Objetivo secundario: supervivencia general



- Imatinib es una terapia oral efectiva con un bajo perfil de toxicidad y que ha mostrado ser útil como adyuvante.³⁶
- El beneficio del tratamiento adyuvante con imatinib se refleja claramente en la tasa de supervivencia libre de enfermedad, aunque aún no se haya establecido un beneficio en la tasa de supervivencia global.
- La recomendación actual es dar tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo, con imatinib a dosis de 400 mg/día, por un año al menos.

Grado A2

- La indicación quirúrgica para GIST metastásico, en pacientes tratados con imatinib aún no ha sido establecida.²⁶ (Figura 2)

En la figura 2 observamos que pacientes con una resección completa reciben el tratamiento estándar, y si se presenta recurrencia, la dosis aumenta a 800 mg. De no existir recurrencia, los pacientes pasaron a seguimiento por un año, y de haberla, se les dividió para valorar los efectos de ambas dosis, lo cual demostró que, efectivamente, es mejor dar 800 mg cuando el paciente ha recaído.

El estudio Z9001 fue detenido por una recomendación del Comité de Monitorización de Información Externa de la ACOSOG, basándose en los resultados preliminares en 644 pacientes evaluables. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.2 años entre pacientes libres de recurrencia. La supervivencia libre de progresión a 1 año fue de 97% en el grupo tratado con imatinib, contra 83% en el grupo placebo ($p < 0.001$). La supervivencia general no cambió con el tratamiento, pero debe considerarse que el estudio fue corto, y no tiene el poder para evaluar efectos del tratamiento a largo plazo.³⁷

▷ NEOADYUVANCIA CON MESILATO DE IMATINIB

- La indicación quirúrgica para GIST metastático, en pacientes tratados con imatinib aún no ha sido establecida.²⁶
- El estudio de Mussi y colaboradores nos muestra resultados en una cohorte de pacientes avanzados que recibieron pre-adyuvancia con el inhibidor antes de ser intervenidos.²⁶
- Entre 2002 y 2007, ese estudio reclutó a 80 pacientes con cirugía para GIST metastático tratados con mesilato de imatinib, y se les dividió en un grupo (A) con 49 pacientes con buena respuesta clínica y un grupo (B) con 31 pacientes que cursaban con progresión focalizada.²⁶
- Los objetivos del trabajo fueron las tasas de supervivencia libre de progresión (PFS) y de mortalidad general.²⁶
- La PFS a 2 años fue de 64% en el grupo A y de sólo 9.7% en el grupo B ($P < 0.01$).²⁶
- En el grupo A no se alcanzó siquiera una media para PFS, mientras que en el grupo B ésta fue de 8 meses.²⁶
- La supervivencia específica promedio ante la enfermedad (DSS) a 5 años en el grupo A fue de 82.9% y de 67.6% en grupo B ($P < 0.01$).²⁶
- El análisis multivariado confirmó tasas de PFS y DSS significativamente menores para el grupo B.²⁶
- Los autores concluyeron que la cirugía para lesiones focalizadas en pacientes con progresión podrían considerarse como parte de la 2ª y 3ª líneas de tratamiento en casos selectos.²⁶

▷ VALORACIÓN DE LA PROGRESIÓN CON CRITERIOS RECIST

Un total de 946 pacientes con GIST tratados con imatinib participaron en un estudio controlado de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento

del Cáncer, el Grupo de Sarcoma Italiano, el Grupo de Estudios Gastrointestinales Australoasiático (EORTC/ISG/AGITG), cuyo objetivo fue valorar si los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos conocidos como RECIST son útiles para predecir el tiempo para progresión (TTP) y la supervivencia general.

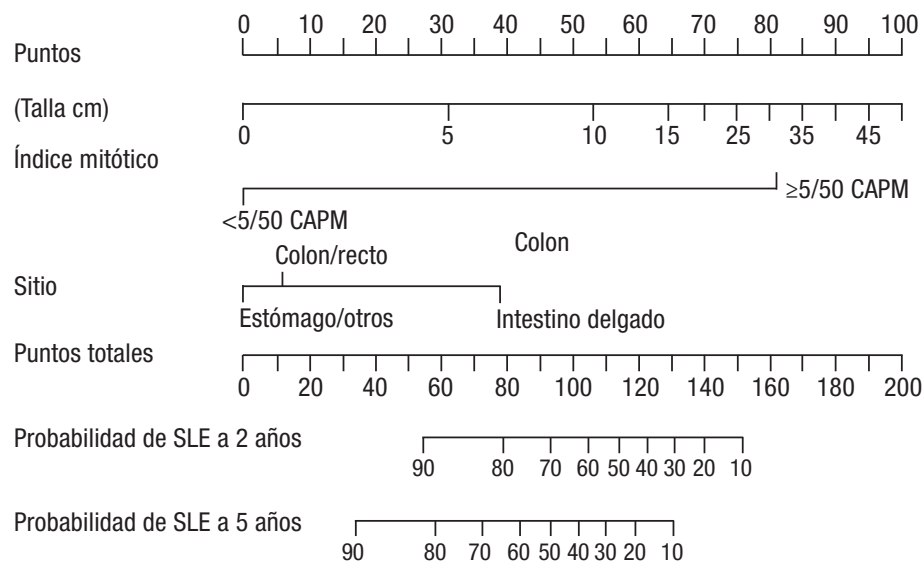
Las primeras tres evaluaciones se llevaron a cabo a los 2, 4 y 6 meses. La respuesta se dividió en seis posibles categorías desde respuesta parcial con $>30\%$ de reducción tumoral hasta la progresión subjetiva de la enfermedad (progresión clínica). En todos los puntos de valoración del estudio, las respuestas completa, parcial y mayor resultaron en tasas de TTP y OS similares de una manera consistente.³⁸

Los criterios RECIST permiten la discriminación temprana de los pacientes con respuesta temprana a terapia con imatinib, así como aquellos que no responderán. Después de 6 meses de tratamiento, si el paciente tratado con imatinib no ha progresado, el patrón radiológico de respuesta no tiene valor pronóstico, por lo que se requiere de continuar con imatinib hasta que no exista progresión de acuerdo con los criterios RECIST.³⁸

▷ PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON GIST

- En general, los nomogramas pronósticos predicen mejor la posibilidad de eventos para pacientes individuales que los sistemas de estadificación que estratifican a los enfermos en unos pocos grupos amplios.
- Los nomogramas se basan en modelos estadísticos que se estiman en combinación de variables pronósticas, para así determinar la proclividad para cierto evento.
- En un informe presentado por *The Lancet Oncology* en septiembre del 2009, en una presentación en línea (Internet), se analiza el nomograma que Gold y colaboradores presentan para la predicción de la supervivencia libre de progresión (PFS) en el período posterior a la resección.³⁹
- El nomograma se compone de tres factores pronósticos establecidos: 1) la talla tumoral; 2) el conteo de las mitosis (<5 o ≥ 5 mitosis por 50 HPFs), y 3) y la ubicación del tumor.³⁹
- Este nomograma predice de manera bastante acertada la supervivencia libre de recurrencia después de resear el GIST primario; además, puede usarse para seleccionar a pacientes para la terapia con imatinib.³⁹
- Ha sido comparado favorablemente con otros sistemas reconocidos para definir los estadios después de cirugía de GIST, como los desarrollados por Fletcher y Miettinen para los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH).³⁹ (Figura 3)

Figura 3. Nomograma de predicción de PFS



El nomograma considera los niveles de riesgo de cada factor, asignándose puntos para el índice para talla, índice mitótico y sitio de origen. La suma de estos puntos nos presenta puntos totales para supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 2 y 5 años.³⁹

► TOXICIDAD DE MESILATO DE IMATINIB

- La administración de mesilato de imatinib ha sido asociada con edema, diarrea, náusea y vómito. El edema puede reducir con el tiempo (2 a 3 días) sin necesidad de disminuir la dosis.
- La náusea y el vómito pueden disminuir de modo significativo al tomar el tratamiento inmediatamente después de comer.
- La astenia y el dolor abdominal tampoco suelen requerir la suspensión del tratamiento. Estos efectos son lógicos si pensamos en que se está administrando un inhibidor de tirosincinasas, y todos comparten dicho perfil de efectos adversos. Con todo, sólo debe considerarse que mesilato de imatinib —inhibidor de una molécula— debe ser menos tóxico que el resto, pues aquéllos causan mayor inhibición.
- Ante citopenias y trombocitopenias de grados I y II, no se recomienda modificar las dosis, y si éstas son de grado III, rebajar la dosis en 100 mg (a 300 mg). Si esas condiciones persisten, se suspenderá el tratamiento hasta que las cifras se normalicen.
- Si existe edema, se puede controlar con un diurético ligero.
- Ante calambres musculares, se administran suplementos de calcio o de magnesio.

- La hipofosfatemia está asociada con pérdida de electrolitos, por lo que se puede administrar cloruro de quinina o usar medias calientes.
- Para la diarrea sólo es necesario realizar ajustes dietéticos.
- Ante anemia o fatiga crónica, debe vigilarse la posibilidad de hipotiroidismo.
- La deficiencia de hierro no se trata, a menos que sean <10 gramos de hemoglobina (eritropoyetina).
- La transaminasemia de grado II lleva a ajuste de dosis, y si es de grado III a suspensión temporal.
- La cifra de imatinib sérico se asocia al pronóstico. Los pacientes con mayores niveles tienen mejor probabilidad de respuesta clínica y mejor tasa de supervivencia.
- Por todo esto, se estima que mesilato de imatinib es un fármaco con un buen perfil de seguridad, sobre todo al compararse contra el resto de los agentes de su clase que son inhibidores múltiples de cinasas de tirosina.⁴⁰

► OTROS INHIBIDORES DE TKs Y AGENTES BIOLÓGICOS

- Sunitinib es una molécula pequeña inhibidora de multicinasas de administración oral. Este fármaco inhibe al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, (VEGFR) lo cual es muy efectivo contra la vascularización en diversos tumores.

- Sin embargo, hasta la fecha no existen trabajos que comparen a mesilato de imatinib contra sunitinib en tratamiento primario en GIST.
- Se está desarrollando un trabajo en el que se les evalúa en pacientes avanzados con progresión, designados aleatoriamente para recibir sunitinib vs. 800 mg de mesilato de imatinib. Los resultados de ese trabajo serán muy interesantes.
- Sunitinib se administra a razón de 50 mg/día por 2 o 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso, con el fin de valorar los efectos del fármaco, pues éste demuestra ser muy tóxico.
- Otros agentes que se valoran en la indicación son everolimus (RAD 001, inhibidor de mTOR); AMG706, inhibidor de VEGFR, c-KIT, PDGFR y RET; BMS-354825, inhibidor de Src, c-KIT, PDGFR, Bcr-abl; AMN 107, inhibidor de Bcr-abl y PDGFR.
- Por último, dasatinib y nilotinib recientemente se estudian a nivel de toxicidad, así como para saber si tienen algún papel en pacientes muy avanzados que incluso hayan ya progresado con sunitinib.⁴⁰ (Tabla 3)
- Como parte del tratamiento médico de GIST, tanto la caracterización patológica como la genética tienen implicaciones pronósticas.
- Asimismo, debe garantizarse la dosis alta (800 mg) de mesilato de imatinib para pacientes con mutaciones en el exón 9.
- Aunque el papel de la resección quirúrgica es cada vez más importante, hoy por hoy, el mesilato de imatinib es el tratamiento médico de primera línea en pacientes con GIST persistente, recurrente o metastásico, mientras que sunitinib es la elección en segunda línea para pacientes con resistencia (primaria o secundaria) mientras reciben imatinib.

Tabla 3.
Criterios de Choi³⁴

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Remisión de todas las lesiones No aparición de lesiones nuevas
Respuesta parcial	Disminución en el tamaño del tumor de 10% o mayor, o disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Incremento de tamaño tumoral de 10% o mayor y no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en TC. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de tamaño de los existentes

REFERENCIAS

1. Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Benítez-Arroyo H, et al. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. del 2007. *GAMO* 2008;7(suppl):1-18.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
4. Sorlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-734.
5. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
6. West RB, Corless CL, Chen X. The novel marker DOG-1 is expressed ubiquitously in GIST irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107-113.
7. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santesteban I, et al. A clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:39-45.
8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
9. Antonescu CR, Viale A, Sarraf L. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-3290.
10. Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, et al. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3301-3310.
11. Levy M, Maurits J, Wiersema. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc* 2006;62(3):417.
12. ASGE. Role of USE. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3):425-434.
13. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:89-93.
14. Privette A, McCahill L, Borrazzo E, Single RM, Zubarik R. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. *Surg Endosc* 2008;22:487-494.
15. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2008;22:2583-2587.
16. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008;22:1729-1735.
17. Gold JS, DeMateo RP. Combined surgical and molecular therapy - The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
18. Hacsun C. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist* 2008;13(suppl):4-7.
19. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527-1535.
20. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-120.
21. Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3425.
22. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *JCO* 2006;24:2325-2331.
23. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-346.
24. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *W J Surg Oncol* 2006;93:304-311.
25. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-352.

26. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, *et al.* Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21(2):403-408.
27. Fletcher C, Berman J, Corless C, *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
28. Medina-Franco H, Ramos-de la Medina A, Cortés-González R, *et al.* Expression of p53 and proliferation index as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):190-195.
29. Miettinen L, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses — a clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1267-1275.
30. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1401-1408.
31. Pisters P, Shreyaskumar R. Gastrointestinal stromal tumors: Current management. *J Surg Oncol* 2010; in press.
32. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, *et al.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 620-625.
33. M Ríos. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). ASCO 2007; June 1-5; Chicago Illinois. (Update Barcelona 2007.)
34. Choi H, Charnsangavej C, Faria S, *et al.* CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenology* 2004;183:1619-1628.
35. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, *et al.* Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption *versus* continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1107-1113.
36. DeMatteo R, Antonescu CR, Chadaram V, *et al.* Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 (abstract 9009). *J Clin Oncol* 2005;23(16S):818s.
37. ClinicalTrialsGov. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00041197?order=1>. Accessed August 29, 2007.
38. Cesne AL, Van Glabbeke M, Verweij J, *et al.* Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: The Intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3969-3974.
39. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, *et al.* Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. (www.thelancet.com/oncology) September 29, 2009 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70242-6
40. Neeta Somaiah VM. New therapeutic approaches for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:139-150.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: _____

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal, institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
 - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

www.icmje.org;

www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.

17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.

18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología

Tuxpan No. 59 PH

Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
 2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net.mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
 3. Conflicts of interest. The authors should state in the manuscript, any kind of economic or other nature that may have influenced the implementation of the project and in preparing the manuscript for publication.
 4. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
 5. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.
- AN ARTICLE INCLUDES:**
- 5.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author or authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.
 - 5.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
 - 5.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
 - 5.4. Text of the original article, including the following sections:
 - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
 - Material and methods (ethic issues and statistical tests) or clinical case (as needed) • Outcomes
 - Discussion (main features of the article) • Conclusions
 - Acknowledgments
 - References
 - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.
 6. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
 7. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

8. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
 - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
 - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
 - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
9. In the text should be indicated the point where images will be included.
10. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
11. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
12. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/Figures foots, even if they are explained in the body text.
13. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
14. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
15. References should be presented according to in force Vancouver norms.

REFERENCES EXAMPLES:

Regular publication:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

16. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
17. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
18. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx

GLIVEC® INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

I.- DENOMINACIÓN DISTINTIVA: GLIVEC® **II.- DENOMINACIÓN GENÉRICA:** Imatinib **III.- FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos **FORMULACIÓN:** Cada comprimido contiene: Mesilato de imatinib equivalente a 100 mg y 400 mg de imatinib Excipiente cbp 1 comprimido **IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** GLIVEC® está indicado para el tratamiento de: Pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC) recién diagnosticada, (para uso pediátrico véase apartado DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Pacientes adultos y pediátricos con LMC en crisis blástica, fase

acelerada, o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón-alfa (para uso pediátrico véase apartado DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). Pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) recién diagnosticada combinado con quimioterapia. Pacientes adultos con LLA Ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia. Pacientes adultos con síndromes Mieloproliferativos o Mielodisplásicos (SMP o SMD), asociados con reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin mutación D816V de c-Kit o con estado mutacional desconocido de c-Kit. Pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) y/o leucemia eosinofílica crónica (LEC). Pacientes adultos con Tumores del Estroma Gastro Intestinal (GIST) irresecables y/o metastásicos. Tratamiento adyuvante en pacientes adultos después de la resección de GIST. Pacientes adultos con Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) irresecable, recurrente y/o metastásico. La eficacia de GLIVEC® se basa en los porcentajes totales de respuesta hematológica y citogenética y en la supervivencia sin progresión del cáncer en la LMC, en los porcentajes de respuesta hematológica y citogenética en la LLA Ph+ y los SMD/SMP, en los porcentajes de respuesta hematológica en la MS y en el SHE o la LEC, en los porcentajes de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión en los GIST de carácter irresecable o metastásico, en la supervivencia libre de recurrencia en el tratamiento adyuvante de GIST y en los porcentajes de respuesta objetiva en el DFSP (véase apartado PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS). Se ha demostrado un aumento de la supervivencia en ensayos clínicos comparativos únicamente en la LMC en fase crónica recién diagnosticada y en los GIST. **V.- CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. **VI.- PRECAUCIONES GENERALES:** GLIVEC® debe tomarse con algún alimento y con bastante agua para reducir el riesgo de trastornos gastrointestinales. Vigilar la retención de líquidos, se recomienda que los pacientes se pesen regularmente. Monitoreo regular de cuentas sanguíneas y pruebas de funcionamiento hepático. Se debe de considerar el monitoreo regular de la función hepática cuando se usa concomitantemente con regímenes de quimioterapia hepatotóxica en pacientes con LLA Ph+. Se debe tener precaución en pacientes con una historia de enfermedad cardíaca. Deben vigilarse de cerca los pacientes con cardiopatía o factores de riesgo de insuficiencia cardíaca. Debe de considerarse una revisión cardíaca en pacientes con SHE/LEC, en pacientes con SMD/SMP o SM con niveles altos de eosinófilos (ecocardiograma y niveles de troponina sérica); si alguna de las dos es anormal, se debe de considerar el uso profiláctico de esteroides sistémicos por 1 a 2 semanas concomitantemente con el imatinib al inicio del tratamiento. Debe vigilarse la concentración de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes tiroidectomizados que recibieron una terapia sustitutiva con levotiroxina. No debe usarse GLIVEC® durante el embarazo si no es claramente necesario. No debe ser usado en mujeres lactando. Manejo de maquinaria de precisión y vehículos. Aunque no se han recibido informes al respecto, se debe prevenir a los pacientes de la posible manifestación de efectos secundarios, como mareo o vista borrosa, durante el tratamiento con GLIVEC® (imatinib). Así pues, debe aconsejarse cautela a la hora de conducir vehículos u operar máquinas de precisión. **VII.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA:** Embarazo: Los datos sobre el uso del imatinib en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios en animales, no obstante, evidenciaron toxicidad en la reproducción (ver apartado de PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD) y se desconocen los posibles riesgos para el feto. GLIVEC® no se debe usar durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario. Si se usa durante el embarazo, se advertirá a la paciente de los posibles riesgos que corre el feto. Mujeres en edad de procrear: Se recomendará a las mujeres en edad de procrear la utilización de un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Lactancia: Tanto imatinib así como su metabolito activo pueden ser distribuidos en la leche humana. La relación plasma/leche fue determinada de 0.5 para imatinib y 0.9 para el metabolito, sugiriendo una distribución más amplia del metabolito en la leche. Considerando la concentración combinada de imatinib y de su metabolito así como la ingesta diaria máxima de leche por los infantes, la exposición total se esperaría ser baja (~ 10% de una dosis terapéutica). Sin embargo dado que los efectos de la exposición a dosis bajas de imatinib por parte del infante, son desconocidos, las mujeres que toman Glivec no deberían amamantar. **VIII.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Muy frecuentes: dolor de cabeza, náusea, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, mialgia, artralgia, espasmos musculares y calambres, dolor de huesos, dermatitis, eczema, salpullido, fatiga, aumento de peso. Frecuentes: anorexia, insomnio, mareo, parestesia, disgeusia, hipoestesia, rubicundez, reacción de fotosensibilidad, adinamia, fiebre, escalofríos, pérdida de peso, aumento del lagrimeo, conjuntivitis, xeroftalmia, vista borrosa, disnea, epistaxis, tos, flatulencias, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, xerostomía, gastritis, incremento de enzimas hepáticas, prurito, xerodermia, eritema, alopecia, sudores nocturnos, hinchazón articular. Poco Frecuentes: Síndrome de eritrodismesia palmo-plantar [119] Potencialmente Serios: retención de líquidos, anasarca, edema (incluyendo cerebro, ojos, pericardio, abdomen, pulmones), neutropenia, trombocitopenia o anemia, pancitopenia, anemia hemolítica, hipocalcemia, hipercalcemia, septicemia, celulitis, micosis, infección de las vías respiratorias superiores, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía, derrame pericárdico/pleural, dolor pleurítico, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, taponamiento cardíaco, trombosis/embolia, íleo/obstrucción intestinal, pancreatitis, insuficiencia/necrosis hepática, hepatitis, dermatitis exfoliativa, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, Exantema pustuloso agudo generalizado, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Sweet, queratosis liquenoide, liquen plano, necrosis epidérmica crónica, shock anafiláctico, síncope, hipotensión, hematoma, insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, hemorragia (incluida hemorragia cerebral, ocular, renal y gastrointestinal), melena, hematemesis, diverticulitis, colitis, enfermedad intestinal inflamatoria, perforación gastrointestinal, ascitis, úlcera gástrica, hemorragia/ necrosis tumoral, osteonecrosis de la cadera/necrosis avascular, raddiomilosis / miopatía, ciática, neuritis óptica, catarata, papiledema, glaucoma, hipoacusia, fenómeno de Raynaud, aumento de la presión intracraneana, neuropatía periférica, depresión, convulsiones hemorragia del cuerpo lúteo / quiste de ovario hemorrágico. **IX.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Precaución con sustancias que inhiben o inducen la actividad de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (ejemplo, ketoconazol, claritromicina,

dexametasona, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan), sustratos de CYP3A4 (triazolobenzodiazepinas, bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, simvastatina, ciclosporina, pimozida) o de CYP2C9 (warfarina) o de la CYP2D6 (metoprolol). Cuidado con el uso concomitante de paracetamol/acetaminofen. **X.- PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Se evaluó el imatinib mediante estudios de seguridad farmacotoxicológica, de toxicidad después dosis repetidas, de genotoxicidad y de toxicidad en la reproducción. Entre los órganos diana asociados a la acción farmacológica del imatinib figuran la médula ósea, la sangre periférica, los tejidos linfáticos, las gónadas y el tracto gastrointestinal. También pueden ser órganos diana el hígado y el riñón. El imatinib fue embriotóxico y teratógeno en ratas. En el estudio de dos años sobre carcinogénesis en ratas, la administración de imatinib en dosis de 15 mg/kg/día, 30 mg/kg/día y 60 mg/kg/día dio lugar a una reducción estadísticamente significativa de la longevidad en los machos en la dosis de 60 mg/kg/día y de las hembras en la dosis = 30 mg/kg/día. El examen anatomopatológico de los animales sacrificados reveló una cardiomiopatía (en ambos sexos), neuropatía crónica progresiva (en las hembras) y papiloma de las glándulas del prepucio como causas principales o razones para el sacrificio. Los órganos de cambios neoplásicos fueron los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, las glándulas prepuciales y clitoroides, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, las glándulas suprarrenales y el estómago no glandular. Las mayores dosis examinadas que no produjeron lesiones neoplásicas en los diversos órganos sensibles fueron: 30 mg/kg/día para los riñones, la vejiga urinaria, la uretra, el intestino delgado, las glándulas paratiroides, las glándulas suprarrenales y el estómago no glandular, y 15 mg/kg/día para las glándulas del prepucio y del clitoris. Los papilomas y carcinomas de las glándulas prepuciales y clitoroides se observaron con dosis de 30 mg/kg/día y 60 mg/kg/día, que equivalen aproximadamente a entre 0.5 y 4 veces ó 0.3 y 2.4 veces la exposición diaria humana (según el ABC) a 400 mg/día o a 800 mg/día, respectivamente, y entre 0.4 y 3.0 veces la exposición diaria en niños (según el ABC) a 340 mg/m². Los adenomas y carcinomas renales, así como los papilomas de la vejiga urinaria y de la uretra, los adenocarcinomas del intestino delgado, los adenomas de las glándulas paratiroides, los tumores medulares benignos y malignos de las suprarrenales y los papilomas y carcinomas del estómago no glandular se observaron con 60 mg/kg/día. Se desconoce la relevancia que para la especie humana podrán tener estos datos del estudio de carcinogénesis en ratas. Un análisis de los datos de toxicidad de los ensayos clínicos, así como de las notificaciones espontáneas de acontecimientos adversos, no ha detectado que aumente la incidencia general de neoplasias malignas entre los pacientes tratados con imatinib, en comparación con la población general. Las lesiones neoplásicas que no se identificaron en estudios preclínicos anteriores estaban localizadas en el aparato cardiovascular, el páncreas, los órganos endocrinos y los dientes. Los cambios más importantes incluyeron la hipertrofia y la dilatación cardíacas, que dieron lugar a signos de insuficiencia cardíaca en algunos animales. **XI.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** DOSIS La terapia debe iniciarse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con malignidades hematológicas y sarcomas malignos, como corresponda. La dosis prescrita deberá ser administrada por vía oral con un gran vaso de agua. Las dosis de 400 mg o de 600 mg deben ser administradas una sola vez al día, mientras que la de 800 mg debe administrarse repartida en dos, 400 mg en la mañana y 400 mg en la noche. Si los pacientes no pueden tragar los comprimidos, se pueden disolver en un vaso con agua o jugo de manzana. El número de tabletas requeridas debe de ser disuelto en un volumen apropiado de líquido (aproximadamente 50 mL de líquido para un comprimido de 100 mg y 200 mL de líquido para un comprimidos de 400 mg) y revuelto con una cuchara. La suspensión debe de ser administrada inmediatamente después de completar la disolución de los comprimidos. Dosis en LMC: La dosis recomendada de GLIVEC® es 400 mg/día para pacientes con LMC en fase crónica y 600 mg/día para pacientes en fase acelerada o crisis blástica. El tratamiento debe continuarse mientras el paciente siga beneficiándose con el mismo. El aumento de la dosis de 400 mg a 600 ó 800 mg en pacientes con enfermedad en fase crónica o de 600 mg a un máximo de 800 mg diariamente, en pacientes en fase acelerada o crisis blástica, puede considerarse ante la ausencia de reacciones medicamentosas adversas severas y neutropenia no relacionada con leucemia severa o trombocitopenia en las siguientes circunstancias: progresión de la enfermedad (en cualquier momento); fracaso para alcanzar una respuesta hematológica satisfactoria después de por lo menos 3 meses de tratamiento; imposibilidad para obtener una respuesta citogenética después de 12 meses de tratamiento, o pérdida de una respuesta hematológica y/o citogenética previamente alcanzada. La dosis en los niños debe adaptarse a la superficie corporal (mg/m²). En los niños con LMC en fase crónica y avanzada se recomienda administrar dosis diarias de 340 mg/m² (no exceder la dosis total de 600 mg al día). Se puede administrar una sola dosis diaria o se puede dividir la dosis diaria en dos tomas, una matutina y la otra vespertina. La dosis recomendada actual se basa en un pequeño número de pacientes pediátricos. (ver apartado FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No se tienen antecedentes del uso de GLIVEC® en niños menores de 2 años de edad. Dosis en Leucemia Linfoblástica Aguda Ph+ (LLA Ph+): La dosis recomendada de GLIVEC® es de 600 mg/día para pacientes con Ph+. LLA. Dosis en Síndrome Mielodisplásico / Síndrome Mieloproliferativo: La dosis recomendada de GLIVEC® es de 400 mg/día para pacientes con SMD / SMP. Dosis en mastocitosis sistémica (MS): La dosis recomendada de GLIVEC® es 400 mg diarios para pacientes con mastocitosis sistémica sin la mutación D816V c-kit. Si no se conoce o no está disponible el estado mutacional de c-kit, se puede considerar el tratamiento con GLIVEC® a dosis de 400 mg diarios para pacientes con SM que no respondan satisfactoriamente a otros tratamientos. Para pacientes con SM asociada con eosinofilia, una enfermedad hematológica clonal relacionada con la cinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios. Se puede considerar un aumento de dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento. Dosis en HES/CEL: La dosis recomendada de GLIVEC® es 400 mg diarios para pacientes con SHE/LEC. Para pacientes con SHE/LEC con cinasa de fusión FIP1L1-PDGFRα demostrada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg diarios. Se puede considerar aumento de dosis de 100 mg a 400 mg para estos pacientes en ausencia de reacciones adversas al fármaco si las valoraciones demuestran una respuesta insuficiente al tratamiento. El tratamiento debe continuar mientras el paciente sigue beneficiándose. Dosis en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST): La dosis recomendada de GLIVEC® es 400 mg/día para pacientes con GIST malignos irresecables y/o metastásicos. En la ausencia de reacciones medicamentosas adversas puede considerarse un aumento de dosis de 400 mg a 600 ó 800 mg si las evaluaciones demuestran una respuesta insuficiente a la terapia. El tratamiento con GLIVEC® en pacientes con GIST debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Glivec® es de 400 mg al día para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos después de la resección de GIST. Se desconoce la duración óptima del tratamiento adyuvante con Glivec®.

“Una información más amplia para prescribir puede ser solicitada al Representante Médico o directamente al Centro de Atención a Clientes de Novartis Farmacéutica S. A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 1779 Col. San Diego Churubusco, Coyoacán, C.P. 04120, teléfono 54 20 86 85, en el Interior de la República 01 800 718 54 59, quien lo proveerá de la Información Para Prescribir Ambriseno”.

En GIST construyendo
historia



Para cada *Paciente* un regalo de *Vida*

