

# Manejando la Progresión:

## Charles D. Blanke, MD se refiere a la resistencia al Glivec

*El Dr. Charles D. Blanke, director de oncología gastrointestinal en Oregon Health and Science University (OHSU), resistencia al Glivec en el 3er Simposio Internacional sobre GIST en Helsinki. El expandió sus observaciones en una entrevista posterior.*

**Pregunta:** *Podemos comenzar con una rápida mirada sobre el tema de la resistencia del GIST a un medicamento?*

**Dr. Blanke:** *Glivec, la más efectiva terapia oral para el GIST disponible a la fecha, ha cambiado totalmente la manera en que los pacientes GIST son tratados, y ha traído un grado de esperanza sin precedentes. Pero no creemos que en el momento Glivec cure el mal, y estamos viendo casos de resistencia primaria, esto es, gente que no se beneficia del Glivec en los resultados. El número de estos casos es extremadamente pequeño, 5 a 15%. Una población secundaria responderá a la droga o se notará una completa estabilización de la enfermedad, y luego demostrará resistencia, en la forma de crecimiento del tumor. Actividad nueva de la enfermedad en pacientes tratados con Glivec se ve comúnmente después de 15 a 18 meses de terapia, pero realmente puede aparecer en cualquier momento. Es importante monitorear a los pacientes GIST cuidadosamente por una recurrencia de la enfermedad. Nosotros en OHSU, y otros expertos en los Estados Unidos, recomendamos ver a los pacientes GIST cada 4 meses; obtener un CTscan cada 3 meses, y hacer los exámenes de sangre sobre todo por toxicidad.*

**Pregunta:** *Cuando se encuentra con pacientes con resistencia, qué hace a continuación?*

**Dr. Blanke:** *Primero, es importante asegurarse que lo que está viendo es una progresión de la enfermedad. Una lesión masiva puede volverse muy necrótica y líquida, y se puede ver más grande si el CT scan se obtiene 8 semanas después de comenzar el tratamiento con Glivec. Pero este hallazgo puede representar muerte celular, no crecimiento de células o proliferación. Para confirmar una progresión, un PET scan puede ser de mucha ayuda. Si los hallazgos del CT scan empeoran pero los del PET scan muestran mejoría, entonces el GIST del paciente no está progresando. Por otro lado, si tanto el CT como el PET muestran empeoramiento, entonces la progresión probablemente sí está ocurriendo. Segundo, hay diferentes patrones de progresión en GIST. Los tumores de algunas personas básicamente progresan en todo lado –todas las lesiones aumentan de tamaño. La primera línea de ataque en este escenario es aumentar la dosis de Glivec si el paciente no está aun recibiendo una terapia de dosis alta y, si este aumento es tolerable. En otros casos, la agobiante proporción de los sitios con la enfermedad permanecen bajo control con Glivec, esto es, que 90 a 95% de los tumores continúan disminuyendo de tamaño o han parado de crecer, pero un área del CT scan aumenta. Si un paciente tiene lo que consideramos ser un clon malo, el médico debería probablemente considerar seriamente si existe potencial para una erradicación quirúrgica de ese clon, ya sea por una resección quirúrgica o por ablación de radiofrecuencia.*

**Pregunta:** *Diría usted entonces, que las opciones actuales para los pacientes tratados con Glivec con progresión de GIST son las escaladas de dosis, Sutent y/o resección de lesiones en crecimiento?*

**Dr. Blanke:** *Si, y el siguiente paso sería referir al paciente a un ensayo clínico.*

**Pregunta:** *Habría que considerar el discontinuar Glivec?*

**Dr. Blanke:** *No, este es un punto extremadamente importante y muy diferente de lo que hacemos con otros males. Existen muchísimas anécdotas que nos muestran que inclusive en los casos de progresión del GIST, suspender Glivec ocasiona que la enfermedad progrese aún más rápido. Los pacientes pueden enfermar y morir en un par de semanas. Básicamente, a no ser que los pacientes estén a minutos de la muerte o que casi no toleran Glivec, los expertos en los Estados Unidos recomienda continuar la droga indefinidamente. Yo estaría opuesto a que se discontinúe el medicamento. Ver [Stopping Gleevec](#). □*

**Pregunta:** *La dosificación es otro tema discutido frecuentemente. Con qué dosis de Glivec se debe comenzar?*

**Dr. Blanke:** *La pregunta acerca de la dosificación proviene de dos estudios. Existe un ensayo en EEUU en fase III y otro en Europa en fase III. Estos dos han mostrado resultados muy poco diferentes. El ensayo en los EEUU, del que existe un análisis preliminar disponible, compara el tratamiento diario del GIST con Glivec en dosis de 400 mg y 800 mg, y encontró que no hay mucha diferencia en la respuesta, progresión o supervivencia. El ensayo europeo encontró una ventaja mínima con respecto a la progresión con tratamiento de 800 mg de dosis. La información es aún preliminar. En mi opinión, la evidencia no prueba todavía que la dosis de 800 mg. Diarios es mejor. Los médicos de EEUU promocionan fuertemente comenzar a los pacientes con 400 mg/d y luego aumentar la dosis si la enfermedad progresa. Algunas autoridades europeas promocionan comenzar el tratamiento con dosis más elevadas.*

**Pregunta:** *Supongamos que el paciente comienza la terapia con Glivec 400 mg/d, pero la respuesta aparente es sub-óptima. Se debería considerar aumentar la dosis?*

**Dr. Blanke:** *Depende del objetivo de la terapia. Si el médico piensa que con la disminución de tamaño del tumor el mismo se convertirá en resecable, entonces el aumento de dosis podría bien ser un paso razonable. Si existe un sembrado masivo de la enfermedad, podría ser difícil balancear el riesgo de toxicidad contra un posible beneficio del aumento de dosis. Yo he utilizado este método con pacientes que querían proceder de manera más agresiva con su tratamiento.*

**Pregunta:** *Finalmente, qué pensamiento le gustaría compartir con esta gran comunidad de colegas en oncología?*

**Dr. Blanke:** *El GIST continúa siendo rara en la comunidad, y es una enfermedad en la que la experiencia en el tratamiento es particularmente variable. La mayor parte de los expertos internacionales son muy amigables cuando reciben llamadas Telefónicas o mensajes por email requiriendo consejo. Yo quisiera solicitar a los médicos que están viendo pacientes GIST contactes a los centros de investigación si tienen algún tipo de pregunta.*

*Dr. Charles Blanke MD □ Director de oncología gastrointestinal en Oregon Health and Science University (OHSU), Portland, Oregon, USA*

**ACTUALIZACIÓN:** *El 26 de enero de 2006, se aprobó Sutent® para pacientes dentro de los EEUU. Le preguntamos a Dr. Blanke muchas preguntas acerca de esta nueva opción para los pacientes GIST.*

**Pregunta:** *¿Qué es Sutent y cómo su aprobación cambia las opciones para los GIST resistentes a Glivec?*

□ **Dr. Blanke:** *Sutent es una droga oral que inhibe algunos puntos*

*potencialmente importantes en el crecimiento del GIST. Es el único medicamento aprobado después de que Glivec falle. La dificultad está en saber cuándo integrar Sutent en el paradigma del tratamiento.*

**Pregunta:** *Para GIST resistente al Glivec, debería aumentarse la dosis de Glivec antes de recurrir a la terapia con Sutent?*

**Dr. Blanke:** *Si un paciente toma menos de 800 mg por día, y tolera el medicamento, claro que sí. Tanto los estudios en Estados Unidos como en Europa muestran una proporción sustancial de pacientes que se benefician de esa simple intervención.*

**Pregunta:** *Para los pacientes resistentes al Glivec, qué se debería considerar primero, Sutent o un ensayo clínico?*

**Dr. Blanke:** *Esta es una pregunta difícil de responder. Sutent tiene un record probado de que ayuda a algunos, pero no a todos los pacientes. Una pregunta importante sería si el tomar Sutent descalifica al paciente de participar del ensayo. Si es así, entonces el ensayo clínico debe venir primero.*

**Pregunta:** *Existe algún grupo de pacientes que debe considerar primero el ensayo clínico antes que Sutent?*

**Dr. Blanke:** *Ver respuesta anterior. Yo no utilizaría una prueba genética para tomar esa decisión; el número de pacientes en cada grupo genético es muy pequeño para tomar una firme decisión. En el estudio B2222 de Glivec, ningún paciente con mutación wild-type tuvo una remisión. Esto no fue así en un estudio mucho más grande que se hizo en Estados Unidos.*

*Progresión de GIST definitiva? (CT, MRI, PET)*

*Ver histología*

*Progresión sistémica*

*Progresión localizada*

*Opciones de tratamiento sistémico*

*Opciones de tratamiento local*

*Continuar imatinib con aumento de dosis (600-800mg/d)*

*Cirugía  
Ablación con láser  
Ablación de Radiofrecuencia*

*Nuevos estudios de investigación*

*Sutent*

*Continuar imatinib; considerar aumento de dosis si el paciente está con menos de 800 mg/día*

*Sutent*

*Nuevos estudios de investigación*

*IPI-504 □ Nilotinib □ Sorafenib □ BIIB021 □ Dastatinib*

*Nota: Esta lista cambiara frecuentemente, ver la página [LRG Clinical Trials](#) por la última información de ensayos clínicos.*

*Podría no permitir terapia previa con Sutent*

*Sorafenib □ Nilotinib □ Otros*