

# GIST y el hígado

Textos de varios autores

---



*Entrevista al Dr. Ronald P. De Matteo New York Hospital  
Conmemorativo del Cáncer y Enfermedades Afines Centro de  
Cáncer Memorial Sloan-Kettering, de Nueva York.*

## **INTRODUCCIÓN**

*Sabemos que el cáncer GIST hace metástasis con frecuencia en el hígado. Al mismo tiempo, los fármacos son metabolizados por las enzimas del hígado. Sabemos que la función hepática del paciente se monitoriza por análisis de sangre durante las visitas previstas al oncólogo*

*Para comprender mejor la relación entre el hígado y el GIST, preguntamos al Dr. De Matteo las siguientes cuestiones:*

**PREGUNTA 1:** *Cuando mi oncólogo prescribe análisis de sangre para el “hígado”, ¿que está buscando? ¿El Glivec daña el hígado? Si los resultados de mis pruebas hepáticas muestran alteraciones, tengo que interrumpir el tratamiento con Glivec?*

**Imatinib, es decir Glivec, como muchos fármacos se metabolizan o descomponen en el hígado. Es importante comprobar su “función hepática” en el curso de la terapia con imatinib, para asegurarse de como el medicamento está afectando el hígado. En un pequeño porcentaje de los pacientes,**

el imatinib puede causar un aumento de las enzimas hepáticas: la fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), un aumento de la bilirrubina, o la reducción en el nivel de albúmina.

Afortunadamente, esto no ocurre con frecuencia. Si esto ocurre, un breve período de suspensión o una ligera reducción de la dosis es todo lo que tienes que hacer. En raras ocasiones, el paciente debe dejar de tomar el medicamento por completo. Imatinib no causa daños en el hígado a el largo plazo, si el paciente está controlado y supervisado cuidadosamente

**PREGUNTA 2: ¿Por qué el hígado es el sitio donde las metástasis ocurren con más frecuencia?**

El hígado es el sitio más común de metástasis de muchos cánceres del tracto gastrointestinal. La sangre que fluye de vuelta desde el estómago y los intestinos pasa directamente a través del hígado. Debido a que el hígado normalmente filtra la sangre, cualquier célula microscópica procedente de un tumor GIST a través de la circulación sanguínea podría ser depositada en el hígado. Algunos de los factores que figuran en el hígado

podrían favorecer la supervivencia y el crecimiento de una célula tumoral.

**PREGUNTA 3:** ¿Se puede reducir las posibilidades de metástasis hepáticas, cambiando la dieta o protegiendo de otro modo mi hígado? (Por el contrario, ¿la nutrición inadecuada puede empeorar mi condición?)

Esta es una pregunta frecuente, pero no tenemos certeza de que un cambio en la dieta puede afectar el desarrollo de las metástasis hepáticas. En general, se recomienda seguir una dieta equilibrada, evitar el consumo excesivo de alcohol.

**PREGUNTA 4:** Si no hay metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico, la posibilidad de desarrollarse en el futuro se puede predecir? Si es así, ¿cómo?

Los médicos no pueden predecir con precisión si un paciente desarrollará metástasis hepáticas. En general, la capacidad de tener una recurrencia de un GIST en otros lugares está relacionada con la ubicación y el tamaño del tumor original (a pesar de que se ha eliminado por completo) y el grado de

proliferación celular observada en el microscopio (llamado recuento mitótico, a menudo descrito como. número de mitosis por campo de alto poder)

**PREGUNTA 5:** ¿Qué tratamientos se puede hacer para las metástasis hepáticas?

Hay varias opciones para el tratamiento de las metástasis hepáticas de los tumores GIST. El tratamiento de elección está representado por imatinib. Otras opciones incluyen: la ablación termo-por radiofrecuencia (RFA), la embolización de la arteria hepática y la cirugía.

RFA se logra mediante la inserción en el tumor de una sonda de metal, con el fin de aumentar la temperatura local. La RFA se puede realizar vía transcutánea con el paciente sedado ligeramente, con laparoscopia o cirugía. Por lo general, la RFA se realiza si hay menos de 6 lesiones tumorales, menores de 5 cm y no se encuentran cerca de estructuras vitales del hígado.

La embolización es un procedimiento realizado por un radiólogo intervencionista. Un pequeño tubo se coloca en una arteria de la

pierna y se empuja hacia arriba dentro de la arteria que suministra el hígado. A continuación, se inyectan en el tumor partículas microscópicas para evitar el suministro de sangre al tumor.

La resección hepática (quirúrgica) es otra opción. En general, puede ser eliminado el hígado hasta el 80%, ya que este órgano tiene la capacidad de regenerar. Todos los procedimientos son altamente especializados.

***Entrevista realizada por la asociación de pacientes de gist:***



# La hepatotoxicidad de imatinib



## Introducción

*Imatinib es un inhibidor específico del receptor de la tirosina quinasa que se utiliza en la terapia del cromosoma Filadelfia positivo (leucemia mieloide crónica) y en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), ambos están marcados por una tirosina quinasa anormal, que causa un crecimiento celular no regulado. La terapia de Imatinib se asocia con elevaciones transitorias de los niveles de aminotransferasas séricas,*

*causando casos poco frecuentes de daño hepático clínicamente agudo que puede ser grave y ha causado alguna muerte.*

## **Fondo**

**El imatinib es un inhibidor específico del receptor de tirosina quinasa bcr-abl, el cual es el producto de un gen de fusión resultante de los cromosomas beteen translocación 9 y 22, que subyace en el cromosoma Filadelfia de la leucemia mielógena crónica (LMC). El receptor de la tirosina cinasa se expresa de forma anormal y causa el crecimiento no regulado de las células haciendo que estas proliferen sin control.**

**La introducción de imatinib en la medicina clínica fue un avance importante en la terapia de esta forma de leucemia, el primer agente anti-cáncer especialmente dirigida a una anomalía molecular que se produce en las células cancerosas.**

**La inhibición de la enzima evita la progresión de la leucemia y es muy eficaz, aunque de eficacia limitada por las mutaciones en la quinasa ( cKit) que causan resistencia, en el tumor del estroma gastrointestinal.**

**La dosis típica de imatinib es de 400 a 600 mg al día. Los efectos secundarios incluyen náuseas, edema, calambres musculares,**



**artralgias, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, malestar abdominal, diarrea, anemia, tos, erupción y prurito.**

### **Hepatotoxicidad**

**La terapia de Imatinib se asocia con tres formas de lesión hepática aguda: elevaciones transitorias y generalmente sintomáticas de las enzimas séricas durante el tratamiento, la hepatitis aguda clínicamente evidente y la reactivación de una hepatitis B crónica subyacente**

**Las elevaciones en los niveles de aminotransferasas en suero son comunes durante la terapia con imatinib, pero los niveles de ALT por encima de 5 veces el límite superior del rango normal se produce en sólo el 2% al 4% de los pacientes tratados durante 6 meses o más. Además, se pueden producir elevaciones leves de la bilirrubina sérica. Estas anomalías son leves, sintomáticas y se solucionan a pesar del tratamiento continuado.**

**Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpirla temporal y reiniciarla con una dosis baja. Recomendaciones si los niveles son marcadamente**

elevados (ALT o AST persistentemente > 5 veces el LSN y la bilirrubina > 3 veces el LSN).

Además, el imatinib se ha relacionado con casos raros de lesión hepática aguda clínicamente aparente con ictericia. El tiempo hasta la aparición ha variado de 6 días a varios años después de comenzar el tratamiento, lo habitual es de 2 a 6 meses.

El patrón de elevaciones de las enzimas en suero es típicamente hepatocelular, aunque también se han registrado formas colestásicas y mixtas de la hepatitis. La lesión puede ser grave y los casos de insuficiencia hepática aguda y la muerte han sido registrados como hepatitis grave con resultado de una cirrosis post-hepatitis. Características inmunoalérgicas (erupción cutánea, fiebre y eosinofilia) no son comunes, pero algunos pacientes desarrollan bajos niveles de autoanticuerpos y los casos de hepatitis crónica en imatinib a largo plazo se han registrado. Más importante aún, se han descrito muchos casos de una respuesta clínica evidente para la terapia con prednisona. La recurrencia de la lesión es común con la re-exposición, pero la terapia con prednisona, puede atenuar o

prevenir la recurrencia de la lesión hepática y, en algunos casos, ha permitido continuar el tratamiento a largo plazo.

Por último, ha habido varios casos de reactivación de la hepatitis B crónica durante la terapia con imatinib en pacientes con hepatitis B inactiva.

La presentación clínica es generalmente como una hepatitis aguda, como el síndrome con elevaciones marcadas de la ALT sérica y cambios mínimos en los niveles de fosfatasa alcalina. El virus de la hepatitis B (VHB) está presente en el suero en niveles cada vez mayores en las primeras fases de reactivación que cae rápidamente a los niveles pre-tratamiento con la recuperación. Los pacientes también pueden resultar positivos para anticuerpos IgM contra el antígeno central de la hepatitis B (IgM anti-HBc). La reactivación de la hepatitis B, debido a imatinib puede ser grave y casos mortales han sido registrados.

### **Mecanismo de la lesión**

Las funciones inmunitarias y la respuesta al tratamiento con prednisona sugieren que la lesión hepática está mediada

inmunológicamente. Sin embargo, puede haber múltiples causas de lesión hepática con el tratamiento con imatinib. La reactivación de la hepatitis B está probablemente causada por la supresión inmune que conduce a un aumento de la replicación viral seguido de la recuperación inmune y daño hepático agudo.

### **Resultados y Gestión**

*Las elevaciones de aminotransferasa sérica por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (si se confirma) deben conducir a la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento con imatinib. En algunas situaciones, la terapia se puede reiniciar en particular con prednisona concurrente (10-20 mg al día). En pacientes con daño hepático clínicamente evidente y la ictericia, de reiniciar el tratamiento debe hacerse con cautela. En muchas situaciones, el cambio a otro inhibidor de la tirosina quinasa puede ser apropiado. Los casos de insuficiencia hepática aguda se han producido en pacientes que reciben imatinib. En uso de este medicamento, se deben evitar otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Los pacientes con reactivación de la hepatitis B por lo general se recuperan espontáneamente, pero a menudo se utiliza la terapia*

*con un agente antiviral oral activo contra el VHB. Es importante destacar que los pacientes que están recibiendo una terapia a largo plazo con imatinib deben ser examinados para la hepatitis B y, en caso positivo, dar profilaxis antiviral contra la reactivación (con un agente antiviral oral con una potente actividad contra el VHB como entecavir, lamivudina, la telbivudina o tenofovir).*

Desde este enlace puedes ver medicamentos, drogas y remedios a base de plantas medicinales que pueden dañar el hígado:

## ***Medicamentos***

FUENTE





**La importancia del hígado en los pacientes  
de GIST**

El hígado, ubicado debajo de la caja torácica derecha, es el órgano interno más grande del cuerpo y actúa como una fábrica que regula la digestión, el contenido de sangre, la producción y el almacenamiento de nutrientes. El hígado procesa todos los embudos a través de nuestro cuerpo, incluyendo lo que consumimos como alimentos y bebidas a través de la filtración y el almacenamiento. El hígado también elimina sustancias nocivas y recircula nutrientes beneficiosos a otras partes de nuestro cuerpo. Sin embargo, cuando el hígado se daña o lesiona, no puede metabolizar los medicamentos, producir proteínas utilizadas para la coagulación de la sangre, filtrar la sangre y ayudar a la digestión en toda su extensión. Afortunadamente, el hígado tiene la capacidad de regenerarse a su tamaño completo (el único órgano interno que puede hacerlo). Debido a su inmensa funcionalidad,

***En cuanto al GIST, todos los medicamentos relacionados con el GIST se metabolizan en el hígado por la enzima CYP3A4.*** Los pacientes con GIST a los que se prescriben actualmente imatinib genérico o con la marca Gleevec, Sutent o Stivarga, deben conocer

los riesgos asociados para la salud del hígado que pueden ser causados por el medicamento.

### Gleevec

El mesilato de imatinib (Gleevec) se dirige a varias tirosina quinasas, como Abl, KIT y PDGFR. Se encontró que puede producirse **hepatotoxicidad** o lesión hepática durante el uso de Gleevec a corto y largo plazo. Mientras toma Gleevec, la monitorización de la función hepática debe documentarse antes y mientras toma el medicamento para revisar las enzimas hepáticas, incluida la fosfatasa alcalina, las transaminasas, la bilirrubina y la albúmina. En estudios de microsomas humanos, se encontró que Gleevec es un potente inhibidor competitivo de las enzimas CYP2CP, CYP2D6 y CYP3A4 / 5, que desempeñan un papel en el metabolismo del imatinib. Aunque es poco frecuente, la toxicidad hepática grave, el aumento de las enzimas hepáticas, la **necrosis** hepatocelular, y la necrosis del conducto biliar, se encontraron durante estudios a largo plazo en animales. Estas reacciones adversas son algo que se debe tener en cuenta, especialmente si tiene otros factores de riesgo que han afectado su salud hepática. (Fuente: Novartis Oncology: Gleevec Prescribing Information)



## **Sutent**

El malato de sunitinib (Sutent) sigue siendo un medicamento de segunda línea para el tratamiento del tumor del estroma gastrointestinal. Actualmente, los pacientes con GIST no resecable o metastásico con cKIT positivo que son intolerantes o se vuelven resistentes al imatinib pueden comenzar a tomar Sutent. Ha habido varios casos de lesión hepática atribuida a la terapia con sunitinib, incluidas elevaciones de enzimas hepatocelulares en la sangre y necrosis hepática aguda. Mientras que algunos casos se han producido debido a una hepatotoxicidad directa, otros se han hecho por hipotensión, shock o isquemia (restricción del suministro de sangre al tejido). Sunitinib, como Gleevec, se sabe que metaboliza a través de la vía del CYP3A4 en el hígado. Dentro de esta ruta química, se ha observado que la producción de una **molécula intermedia** tóxica también puede conducir a lesiones hepáticas. Otros factores de riesgo para evaluar cuando se considera el inicio de Sutent son las historias personales de enfermedad hepática conocida, uso de alcohol o factores de riesgo de hepatitis viral. (Fuente: National Institutes of Health: Visión general de LiverTox Sunitinib)

## Stivarga

Clínicamente, el regorafenib se usa como una tercera opción de tratamiento para el GIST progresivo una vez tratado con mesilato de imatinib y malato de sunitinib. Regorafenib se dirige a varias quinasas intracelulares y unidas a la membrana, como las PDGFRA, KIT, BRAF y Abl. Stivarga fue probado en términos de trastornos hepatobiliares por Bayer. Los estudios de Bayer confirmaron que los pacientes con Stivarga deberían recibir pruebas de función hepática de forma rutinaria. Los aumentos en ciertos biomarcadores de la función hepática, como la bilirrubina, se enumeran en los efectos secundarios más comunes de Stivarga emitidos por Bayer. Bayer sugiere un ajuste de la dosis si se produce insuficiencia hepática grave. Sin embargo, no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Además, si Stivarga se toma con la administración conjunta de un inhibidor fuerte de CYP3A4, parece que hay un patrón con la reducción de los metabolitos activos M-2 y M-5 que pueden aumentar la probabilidad de una mayor toxicidad. (Fuente: Bayer: Stivarga Prescribing Information)

La mayoría de las lesiones hepáticas deben ser diagnosticadas por su médico. Por lo tanto, es muy recomendable que consulte a su médico antes, durante y después de tomar los medicamentos para

GIST. Si bien la medicación no es la única forma de abordar la salud del hígado, otros cambios en el estilo de vida y la ingesta nutricional pueden mejorar el funcionamiento del hígado. **Es importante controlar el hígado, ya que se sabe que es el sitio más común de metástasis en pacientes con GIST.** Se cree que debido a que el hígado filtra la sangre, que puede contener células GIST microscópicas, el entorno del hígado puede promover la supervivencia y / o el crecimiento de las células tumorales. A continuación se enumeran algunas sugerencias para ayudar a proteger su hígado. Junto con la medicación, mejores hábitos diarios, nunca es demasiado tarde para tomar medidas preventivas que puedan mejorar su salud general.

***Cambios en el estilo de vida:***

- Limitar el consumo de alcohol. Existe un consenso de que el consumo de alcohol, incluso con moderación, aumenta el riesgo de cáncer y la recurrencia en el sistema gastrointestinal.
- Los altos niveles de estrés y los desequilibrios hormonales pueden comprometer la funcionalidad del hígado.
- Incorpore diferentes formas de ejercicio a la vez que sea posible, como andar en bicicleta, caminar, hacer jardinería, nadar, bailar o practicar yoga.

- Beba agua para ayudar al hígado y los riñones a eliminar las toxinas de su cuerpo. Agregar limón o lima puede agregar sabor y antioxidantes.
- Agregar alimentos ricos en fibra, como frambuesas, brócoli, lentejas y granos integrales puede ayudar a nutrir bacterias intestinales saludables para eliminar toxinas del tracto GI y aliviar la carga de trabajo en el hígado.
- Las hojas verdes tienen clorofila que desempeña un papel en la absorción de toxinas ambientales en el torrente sanguíneo, como productos químicos, pesticidas y metales pesados.
- Agregue alimentos a su dieta dentro de la familia allium, como el ajo, las cebollas, los chalotes y los puerros, por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que favorecen la salud del hígado.
- **Mientras tome Gleevec, Sutent y Stivarga, evite los pomelos o los jugos de pomelos porque suprimen el funcionamiento metabólico de las principales enzimas hepáticas.**
- Los suplementos herbales, vitamínicos / minerales o botánicos pueden tener de 2 a 10 veces la cantidad de nutrientes que se encuentran en los alimentos. Una dieta principalmente a base de plantas, llena de frutas, verduras que varían en color es mucho más beneficiosa.
-

### **Pregúntele a su médico:**

- Hable con su médico si está tomando suplementos dietéticos o hierbas que pueden dañar su hígado.
- Pídale a su médico que compruebe sus enzimas hepáticas y su funcionalidad.
- **Si sufre elevación de enzimas hepáticas, considere la reducción de la dosis, el cese temporal o un ciclo corto de Prednisone o Immuran.**
- **Tenga en cuenta que ciertos medicamentos, como los medicamentos para el colesterol, el paracetamol (Tylenol), los medicamentos para el resfriado, los bloqueadores del calcio y los medicamentos antidepresivos y / o contra la ansiedad pueden dañar su hígado si se toman con demasiada frecuencia.**

Si bien no hay evidencia de que cambiar su dieta pueda proteger su hígado, el consenso es mantener una dieta equilibrada y disminuir el consumo de alcohol. Como siempre, el caso de cada individuo es único; Por favor consulte a su médico antes de hacer cambios en su dieta.

## DEFINICIONES

La capacidad de un fármaco, exposición química u otra exposición para producir lesiones en el hígado.

**Hepatotoxicidad**

La muerte de la mayoría o todas las células en un órgano o tejido debido a una enfermedad, lesión o falta de suministro de sangre

**Necrosis**

Moléculas o sustratos convertidos durante una ruta metabólica de reacciones bioquímicas.

**Moléculas intermedias**

### *Fuente*



### *Informa*



**"punto de encuentro y de información de los pacientes de gist"**