

O Papel de Potenciais Moléculas-Alvo como Biomarcadores Preditores de Resposta ao Imatinibe em Portadores de GIST Metastáticos

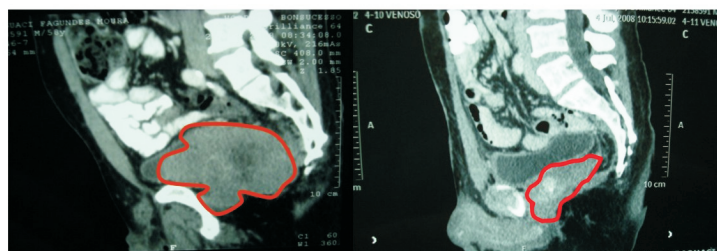
Marcus Valadão¹, Danielle Braggio¹, Isabelle A. Small¹, Sérgio Romano², Antônio Talvane³, Daniel Cubeiro⁴, Olga Martinho⁵, Rui M Reis^{3,5}, Denise Guimarães³, Carlos Gil Ferreira¹.

1 Coordenação de Pesquisa Clínica; 2 Divisão de Patologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil; 3 Hospital de Câncer de Barretos; 4 Faculdade de Medicina do ABC; 5 Universidade do Minho

INTRODUÇÃO

A introdução do imatinibe na prática clínica indubitavelmente mudou a história natural dos portadores de GIST metastático. Porém, apesar dos benefícios alcançados, a progressão de doença durante o tratamento com inibidores de tirosina quinase ainda representa um problema importante.

Figura 1- GIST metastático apresentando boa resposta ao imatinibe.



TC pré-tratamento

TC pós 3 meses de tratamento

OBJETIVO

Investigar o papel de 3 moléculas implicadas na patogênese do GIST (IGF1R, PKC θ e RKIP) como potenciais biomarcadores preditores de resposta ao imatinibe em portadores de GIST metastáticos.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudo retrospectivo multicêntrico que incluiu 76 casos de GIST metastáticos tratados com imatinibe entre 2002 e 2007. Três centros brasileiros participaram do estudo (INCA, Hospital de Câncer de Barretos e Faculdade de Medicina do ABC). A expressão imunohistoquímica de IGF1R, PKC θ (total e fosforilada) e RKIP foi correlacionada com a sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e resposta objetiva ao imatinibe. Utilizado TC e RNM para avaliação de resposta (critérios RECIST). A análise estatística foi feita utilizando-se o programa SPSS versão 18.0. O desfecho primário investigado foi resposta objetiva e o desfecho secundário: sobrevida livre de progressão e sobrevida global. A estimativa de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan-Meier e a comparação entre as curvas pelo teste de Log-Rank. O nível de significância estatística considerado $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

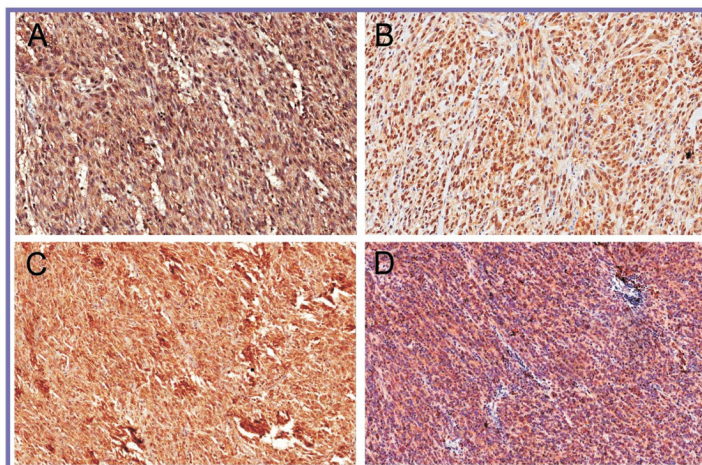
O seguimento mediano foi de 31,2 meses (IC 95%, 26,3-36,1). Houve correlação estatisticamente significativa entre a expressão de IGF1R e o tipo de resposta ao imatinibe ($p=0,05$), ou seja, maior expressão de IGF1R se correlacionou a menor taxa de resposta objetiva. Essa associação foi observada apenas para o sexo feminino ($p=0,015$). A análise univariada não demonstrou associação entre a expressão dos referidos marcadores (IGF1R, PKC θ e RKIP) e a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. A presença de mutação no éxon 9 do gene KIT se associou a pior sobrevida livre de progressão quando comparada às demais mutações no gene KIT e PDGFRA ($p=0,027$).

Tabela 1- Associação entre a expressão imunohistoquímica (IGF1R, PKC θ Total, Fosfo PKC θ e RKIP) com Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Global (SG) e Resposta Objetiva.

Variable	SLP* (p valor)	SG* (p valor)	Resposta Objetiva** (p valor)
Expressão IGF1R	0.63	0.39	0.05
Expressão PKC θ Total	0.49	0.40	0.13
Expressão Fosfo PKC θ	0.89	0.60	0.48
Expressão RKIP	0.22	0.73	0.30

*Teste Log-Rank **Teste Qui-Quadrado

Figura 2- Expressão imunohistoquímica (expressão forte) dos biomarcadores analisados: A-IGF1R; B-RKIP; C-PKC θ Total; D-Fosfo-PKC θ



CONCLUSÃO

A expressão imunohistoquímica de IGF1R parece ter papel como biomarcador preditor de resposta ao imatinibe em portadores de GIST metastáticos