



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Oncología

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

Carlos Agustín Arnaud-Carreño

Director General del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

En 1984, Schaldenbrand y Appelman introdujeron el término tumor estromal para referirse al grupo de neoplasias mesenquimales previamente conocidas con diversos nombres debido a su diferenciación neural o mesenquimal.¹ Estos tumores comprenden el 1% de las neoplasias del tracto gastrointestinal, con una frecuencia calculada de 10 a 20 casos por cada millón, y una mayor incidencia en el grupo de 50 a 60 años. Una proporción de 60% al 70% surge en el estómago, 25% en el intestino delgado, 5% en el colon y recto, y 2% a 3% en el esófago; es infrecuente identificarlos en otros lugares, como epiplón, mesenterio o retroperitoneo.² Muchas veces se encuentran en relación con síntomas poco específicos, que varían de acuerdo con su localización anatómica, tamaño y grado de malignidad.³ El 95% de los tumores del estroma gastrointestinales (GIST) es positivo a CD117 (KIT), 60% a 70% a CD34 (PDGFRA), sobre todo en el esófago y, en menor medida, a la actina del músculo liso (35%), S-100 (10%) y desmina (5%).⁴

KIT es un receptor tirosina cinasa tipo III (4q11-12). Su activación normal ocurre con la unión del factor de células madre (SCF), que induce su dimerización y autofosforilación de residuos de tirosina, hasta formar un sitio de activación para otros sustratos proteicos. Las mutaciones que inducen ganancia de función confieren activación constitutiva de KIT independiente de ligando, lo que da lugar a la activación de vías de transducción de señales intracelulares y el resultado es la proliferación, diferenciación, maduración, supervivencia, quimiotaxis y adhesión celulares.⁵

PDGFRA es un receptor tirosina cinasa tipo III del factor de crecimiento alfa derivado de plaquetas (4q12), con características topológicas similares a las de KIT, con el que comparte el mismo mecanismo de activación que deriva en una serie de procesos, como oligodendrogénesis, alveologénesis, espermatogénesis, morfogénesis del folículo del cabello y vellosidades intestinales, patrón de somitas, formación del paladar y desarrollo embrionario. Las mutaciones que confieren ganancia de función al receptor también producen activación constitutiva independiente de la unión a ligando.⁶

En un estudio reciente, para analizar el comportamiento biológico de GIST mediante hibridación genómica comparativa (CGH) sobre 42 muestras de GIST y 30 de leiomiomas (LMS), fue posible determinar diferencias de expresión en ambos genomas tumorales. En los GIST se detectaron deleciones a nivel de los *loci* 1p, 14q, 15q y 22q; esto permitió, de acuerdo con los perfiles de aberración detectados, formar cuatro grupos distintivos de alteraciones genéticas ($n1 = 12$, $n2 = 8$, $n3 = 12$, $n4 = 10$) que guardaron relación estrecha con la sobrevida de los pacientes. Los cuatro grupos coincidieron en la pérdida parcial de función en la región distal de 1p, 19p y 22q, lo que lleva a pensar que estas deleciones son sucesos tempranos en el desarrollo de GIST e indican que el estado de inestabilidad genómica que guardan los tumores del estroma gastrointestinal puede servir como un sistema de valor pronóstico que complementa al sistema actual basado en el

Correspondencia: Reforma No. 905-A, Col. Centro, C.P. 68000, Oaxaca, Oax. Tel.: 951 515 4053. **Correo electrónico:** argo5301@hotmail.com

tamaño del tumor, índice mitótico y mutaciones de KIT. Además, los genes expresados diferencialmente entre dos grupos GIS adyacentes pueden sugerir el proceso biológico alterado durante la progresión; así, los cambios de GIS1 a GIS2 comprometen en particular la apoptosis, reparación de DNA y vías de respuesta al daño. La progresión de GIS 2 a GIS 3 afecta la mitosis, ciclo celular y vías de crecimiento y desarrollo. La transición final de GIS 3 a GIS 4 muestra diferencias más marcadas en la expresión génica, sobre todo en mecanismos de adhesión celular.⁷

Otros marcadores adicionales como la proteína cinasa C- θ^8 y DOG-1 se encuentran en proceso de evaluación; en tanto, la oscurina y C9orf65 (Prune 2) han mostrado diferencias de expresión entre GIST y LMS en 99% de los casos. Sin embargo, la función de ambas aún es desconocida.⁹

La cirugía en el GIST primario es el principal tratamiento y resulta por sí sola curativa en la enfermedad localizada, resecable y primaria. La extirpación de tumor debe ser macroscópica y microscópica (resección R0) y pueden ser necesarios la gastrectomía total, el procedimiento de Whipple o la resección abdominoperineal. Los tumores blandos frágiles a menudo son friables y su riesgo de rotura es alto. La linfadenectomía no está indicada.

En relación con los márgenes quirúrgicos en el GIST primario, no existe un beneficio aparente en dejar márgenes amplios (a diferencia de los adenocarcinomas y otros sarcomas). No se han informado buenos resultados con la resección endoscópica de la mucosa cuando se encuentra afectada la muscular propia. Tampoco queda claro si con márgenes microscópicos positivos (resección R1) es necesaria una nueva resección.

Los tumores primarios pueden desplazar estructuras adyacentes, pero rara vez son invasores en órganos circundantes. Puede requerirse la resección multiorgánica en bloque para lograr márgenes negativos, sobre todo en la enfermedad recurrente.¹⁰ En el mismo sentido, De Matteo publicó una sobrevida a cinco años del 54% en pacientes con GIST primario y márgenes R0/R1 ($n = 93$).¹¹ En cambio, en la enfermedad avanzada, Raut informó en 2006 una respuesta quirúrgica con tratamiento adyuvante de 69 pacientes sometidos a cirugía para GIST avanzado categorizados en tres grupos de acuerdo con el estadio de la enfermedad antes de la operación (enfermedad estable,

progresión limitada y progresión generalizada) y el resultado quirúrgico (sin evidencia de enfermedad, enfermedad residual mínima y enfermedad residual voluminosa). Estos grupos no mostraron después de la intervención evidencia de la enfermedad en 78%, 25% y 7%, respectivamente. Las anomalías voluminosas residuales se mantuvieron después de la operación en 4%, 16% y 43%, respectivamente. La supervivencia libre de progresión a 12 meses fue de 0%, 33% y 80% ($p < 0.0001$) y la supervivencia global a 12 meses de 95%, 86% y 0% ($p < 0.0001$).¹²

El tratamiento estándar del GIST irresecable se estableció desde 2001 con mesilato de imatinib (400 mg/día).¹³ Se han realizado dos estudios de fase III para determinar la mejor dosis de tratamiento; éstos comparan 400 mg/día contra 800 mg/día. El primer estudio demostró beneficio similar en ambos brazos para la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, y permitió establecer que los sujetos que respondían a dosis de 400 mg/día podrían incrementar la dosis a 800 mg/día. Con esto se pudo observar que de 106 pacientes que aumentaron la dosis, 3% tuvo respuesta parcial y el 29% enfermedad estable.¹⁴ El segundo estudio de fase III demostró supervivencia libre de progresión en el brazo de 800 mg/día (44% *vs* 52%, $p = 0.026$), pero con supervivencia global similar.¹⁵ En sujetos resistentes al imatinib, el tratamiento podría incluir un incremento de la dosis de 400 mg/día a 800 mg/día. Después de alcanzar la dosis máxima tolerada, y en caso de progresión del GIST, existen dos conductas terapéuticas: ingresar a un protocolo de estudio o utilizar sunitinib. Este fármaco recibió aprobación de la FDA y se evaluó en un estudio de fase III con pacientes resistentes al imatinib aleatorizados para recibir sunitinib o placebo. Se reconoció un beneficio en favor del sunitinib con 7% de respuestas parciales y 58% con enfermedad estable.¹⁶

El sorafenib es un inhibidor de tirosina cinasa (ITK) que actúa sobre la vía raf-cinasa y muestra actividad adicional en los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial. En un estudio de fase II efectuado en 23 pacientes resistentes a imatinib y sunitinib, tres individuos mostraron respuesta parcial y 15 lograron enfermedad estable.¹⁷

El vatalanib es otro ITK con actividad contra VEGFR, PDGFR-B, KIT, Fit-4 y c-fms. En un estudio de fase II con pacientes resistentes a imatinib, se administró a dosis de 1 250 mg/día vía oral y

mostró respuesta parcial en 13% y enfermedad estable en 53%.¹⁸

El nilotinib es un análogo del imatinib, 10 a 50 veces más potente contra de BCR-ABL no mutado. En un estudio de fase I, a dosis de 400 mg dos veces al día, solo o en combinación con imatinib (400 mg/día), se observó una respuesta parcial con nilotinib solo y una respuesta parcial en la combinación.¹⁹

El masitinib es un ITK con actividad contra c-kit, PDGFR y FGFR-3. En un estudio de fase II, a dosis de 7.5 mg/kg diario, en el que se incluyó a 21 pacientes con GIST, se registró 48% de respuesta parcial y 33% de enfermedad estable.²⁰

Otros agentes terapéuticos son el everolimus y el IPI-504. El primero es un inhibidor del mTOR que se ha empleado en estudios de fases I y II en individuos refractarios al imatinib y otros con progresión a imatinib y sunitinib. El everolimus se ha utilizado a dosis de 2.5 mg, se ha comparado con imatinib (600 mg/día) y ha logrado una supervivencia libre de progresión del 17% y 37%, respectivamente.²¹ El IPI-504 es un inhibidor HSP-90, que en un estudio de fase I, a dosis de 90 a 500 mg/m² dos veces por semana por dos semanas, en 36 pacientes con GIST avanzado, mostró respuesta parcial en 12 y enfermedad estable en 24.²²

Referencias

- Davila R, Fardel D. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80-88.
- Domínguez LC, Torregosa L. Tumores gástricos estromales. *Rev Colomb Cir* 2003; 18: 110-115.
- Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, et al. **Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients.** *World J Surg Oncol* 2011; 9: 13.
- Coorless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825.
- Coless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Ann Rev Pathol* 2008; 3: 557-586.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710.
- Ylipää A, Hunt K, Yang Jilong, et al. Integrative genomic characterization and a genomic staging system for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2011; 117: 380-389.
- Blay JY, Bonbalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578.
- Price ND, Trent J, El-Naggar AK, et al. Highly accurate two-gene classifier for differentiating gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Proc Natl Axcad Sci USA* 2007; 104 3414-3419.
- Chandrajit P, Raut MD, De MSc FACS. Surgical management of GIST in the era of imatinib. Maintenance of certification course. Conference of Society for Surgery of the Alimentary Trac DDW 2011; May 7; Mc Cormick Place, Chicago Illinois; 87-93.
- Van der Zwan SM, De Matteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104: 1781-1788.
- Raut CP, Posner M, Desai J, et al. **Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors.** *J Clin Oncol* 2006; 24(15): 2325-2331.
- Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423.
- 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: 620-625.
- Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progresión on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41(12):1751-1757.
- Demetri GD, Van Oosterom AT, Blackstein M, et al. Phase 3 multicenter randomized, double blind, placebo controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 308.
- Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium (abstrac). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 1): 10502.
- Joensuu H, De Braud F, Coco P, et al. Phase II, open-label study of PTK787/Zk222584 for the treatment of metastatic gastrointestinal stromal resistant to imatinib mesylate. *Ann Oncol* 2008; 19: 173-177.
- Blay JY, Casali PG, Reichardt P, et al. A phase I study of nilotinib alone and in combination with imatinib in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST): Study update (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 20): 10553.
- Bui BN, Blay J, Duffaud F, et al. Preliminary efficacy and safety results of masitinib administered front line in patients with advanced GIST. A phase II study (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25 (Suppl 18): 10025.
- Dumez H, Reichardt P, Blay JY, et al. A phase I-II study of everolimus (RAD001) in combination with imatinib in patients (pts) with imatinib-resistant gastrointestinal tumors (GIST) (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 557): 10519.
- Wagner AJ, Morgan JA, Chugh R, et al. Inhibition of heat shock protein 90(Hsp90) with the novel agent IPI-504 in metastatic GIST following failure of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) or other sarcomas: clinical results from phase I trial (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26: (suppl 553): 10503.