

# Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro

*Gastrointestinal stromal tumors: Vision of the present towards the future*

*Dr. Fernando Azcoitia Moraila*

## Definición

Los tumores del estroma gastrointestinal o tumores GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) constituyen un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos que tienen su origen a partir de las células intersticiales de Cajal, responsables de la motilidad intestinal y que están caracterizados porque expresan el receptor de la tirosinquinasa o KIT (CD117). El KIT es un receptor tipo III, glicoprotéico transmembrana localizado en el cromosoma 4q11-21 y que una vez activado produce una cascada de señales intracelulares que regulan la proliferación y diferenciación celular.

## Introducción

Consideramos como tejidos blandos a los músculos y tendones, grasa, vasos, nervios, tejido sinovial y tejido fibroso de soporte. Los sarcomas de tejidos blandos son entonces, neoplasias de tejido no epitelial y extraesquelético procedentes principalmente del mesodermo, con alguna participación neuroectodérmica.

La Organización Mundial de la Salud ha descrito alrededor de 50 diferentes clases de sarcomas de tejidos blandos, de acuerdo a su origen y patrón de diferenciación. Estos sarcomas representan únicamente al 1% de los tumores cancerosos; solamente el 20% de estos tumores afectan al espacio retroperitoneal o al intraperitoneal.<sup>1</sup>

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) representan la variedad más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, pero apenas significan entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales.

Pero entonces, siendo una variedad infrecuente de un grupo de tumores igualmente raros, ¿por qué ocupan los tumores GIST nuestro interés? La respuesta se encuentra en su origen, línea de diferenciación y comportamiento a nivel molecular, que ha abierto la

puerta para poder comprender la génesis de estas y otras neoplasias, y establecer una modalidad terapéutica, racional e innovadora que irá adquiriendo cada vez mayor auge en diversas disciplinas: la terapia blanco molecular.

## Antecedentes

Los tumores GIST eran vistos y catalogados en la era de la microscopia de luz como leiomiomas, leiomiomas o leioblastomas hasta que, con el empleo de la microscopia electrónica Mazur y Clark en 1983 acuñaron el término GIST para referirse a un grupo distinto de sarcomas gastrointestinales, que, sin embargo, eran difíciles de diferenciar.<sup>2,3</sup> El surgimiento de la inmunohistoquímica permitió reconocer el origen de las células intersticiales de Cajal y relacionarlo con este particular grupo de neoplasias que expresaban de manera común el marcador CD34, y posteriormente y con mayor especificidad, el receptor de la quinasa de tirosina CD117.

Las células intersticiales de Cajal son una red de células musculares lisas especializadas, que actúan como el marcapaso intestinal.

Las tirosin kinasas (TK) o protein-tirosin-quinasas son receptores-enzimas de membrana que aceleran la transferencia de fosfato desde el trifosfato de adenosina (ATP) hasta el aminoácido tirosina. Como esta fosforilación tiene lugar sobre la propia molécula proteica del receptor en el dominio citoplasmático, se dice que se trata de una autofosforilación. Se han detectado 90 proteínas TK en el genoma humano en 43 genes que regulan el crecimiento, la proliferación, sobrevivencia, diferenciación y función celular, así como la motilidad. Las células no proliferativas poseen niveles muy bajos de proteínas tirosyl fosforiladas.

Las células del sistema inmune, expresan diversas moléculas de membrana, que son relevantes por su

Recibido para publicación: 2 de enero de 2007

Aceptado para publicación: 15 de enero de 2007

Coordinador del Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General y Colegio de Postgraduados en Cirugía General.

Correspondencia: Dr. Fernando Azcoitia Moraila. Cerrada de Guilaín Núm. 19-1. Colonia Mixcoac. 03910. México, D. F. Teléfono 55-98-01-83. E-mail: fazcoiti@anahuac.mx

capacidad para responder ante la presencia de antígenos. De igual forma, anticuerpos monoclonales (MAbs) pueden demostrar o marcar la presencia de estas moléculas superficiales de membrana y nos permiten distinguir las diferentes subpoblaciones celulares.

A todos los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra un mismo tipo de molécula de superficie de membrana se les asignó el prefijo CD o cúmulo de diferenciación (cluster of differentiation). Estos anticuerpos CD funcionan realmente como marcadores inmunológicos de las moléculas de la membrana de los leucocitos. Se han compilado hasta la fecha un total de 247 antígenos CD, entre los que nos interesan sobremanera dos de ellos, el CD 34 y el CD 117.

### Estado actual

La incidencia de tumores GIST es algo que no está confirmado. En los Estados Unidos de Norteamérica se estima una prevalencia aproximada a 15-20 casos por millón, pero esta cifra se ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico y los patólogos los tienen presentes.

La mayoría de los estudios consideran esta patología más frecuente entre mujeres con una edad promedio de 62 años. La mitad de los casos suelen encontrarse en el estómago, luego en intestino delgado (36%), colon (7%), recto (5%) y esófago (1%).<sup>4</sup>

Al momento de ser diagnosticados, el 46% de los tumores están confinados al sitio de origen, pero desafortunadamente el 47% presentan diseminación metastásica.<sup>5</sup> La mayoría de estos tumores miden entre 5 y 10 cm.

Merece la pena comentar que los tumores GIST no son los únicos que pueden expresar el c-kit. En una serie de 3,000 especímenes de 120 diferentes variedades de neoplasias, Went y colaboradores encontraron expresión al CD117 en el 84% de los seminomas analizados, en el 65% de adenocarcinomas quísticos, en el 35% de los melanomas y en el 17% de carcinomas pulmonares.<sup>6</sup>

La sobrevida a 5 años es del 54% pero se encuentra determinada por factores de riesgo como lo son el tamaño y las figuras de mitosis. Los tumores GIST que tienen un comportamiento maligno son aquéllos mayores de 5 cm, con 5-50 figuras de mitosis por campo de alto poder, con pleomorfismo nuclear prominente, necrosis celular y mutación del c-KIT en el exón 11.

La resección quirúrgica es la principal modalidad terapéutica ya que suelen manifestarse como cuadros obstructivos, perforación de víscera hueca, hemorragia gastrointestinal o como grandes masas abdominales. No obstante, a pesar de una adecuada resección, suelen presentarse 40% de recurrencias al cabo de dos años, generalmente en el hígado.

El mesilato de imatinib (STI571) es un inhibidor selectivo de ciertas protein-quinasas, tales como la ABL intracelular, el complejo BCR-ABL, el receptor transmembrana KIT y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Este fármaco ha sido utilizado en pacientes con leucemia mielocítica cróni-

ca y otras leucemias positivas al cromosoma Filadelfia y desde el año 2000 su empleo se extendió a sujetos con tumores GIST avanzados.<sup>7</sup> Hasta el momento se ha encontrado una regresión en el 50% del volumen tumoral en el 53% de los casos.

### El reto

Se ha confirmado la existencia de mutaciones resistentes del c-kit hasta en el 92% de los casos de tumores GIST, la más frecuente ocurre en el exón 11 pero se han identificado también en los exones 9, 13 y 17, así como en los exones 12 y 18 que corresponden al PDGFR-alfa.<sup>8</sup>

Agentes terapéuticos de segunda generación, activos contra las nuevas mutaciones están siendo probados. El dasatinib (BMS-354825) está siendo utilizado en las leucemias mielocíticas crónicas y el sunitinib (SU11248) en los tumores GIST resistentes a imatinib. Este último fármaco tiene la capacidad de bloquear igualmente la activación del KIT, del PDGFR y al receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR).<sup>9</sup>

Actualmente se encuentra en su última etapa un proyecto de detección de nuevos casos de tumores GIST, desarrollado por el Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General y Colegio de Postgraduados en Cirugía General (AMCG/CPCG). Aprovechando la red de información y comunicación establecida desde hace varios años entre los cirujanos socios de todo el país a través del correo electrónico, a través también del portal de la AMCG/CPCG, del boletín y la revista Cirujano General que se distribuyen trimestralmente y durante el Congreso Anual, se ha difundido esta campaña y varios cirujanos ya han reportado sus casos para generar una serie, próxima a ser publicada. Muchos de los casos nuevos son diagnosticados y manejados por cirujanos generales de todos los rincones del país y se ha demostrado la voluntad y capacidad para trabajar como un gran equipo multicéntrico. De esta manera se contribuye a establecer con mayor claridad la verdadera magnitud del problema y se construyen puentes de colaboración con miembros de otras disciplinas, como oncólogos, patólogos, gastroenterólogos y endoscopistas para el diagnóstico y tratamiento multidisciplinario de los tumores GIST.

Es urgente establecer grandes y fuertes grupos de trabajo, que cuenten con permanente y efectiva comunicación, debidamente coordinados y con objetivos establecidos con claridad. Esta debe ser la manera de enfrentar los nuevos retos del presente y del futuro.

### Referencias

1. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-711.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
3. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 818-824.

4. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The Epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-8.
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
6. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schrami P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4514-22.
7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke ChD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
8. Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, Büttner R, Wardelmann E. PDGFRalpha- and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005; 46: 166-75.
9. Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: The second wave. *Science* 2006; 312: 1175-8.

