

Artículos de Revisión

Lineamientos para el manejo de los Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST)

¹Comparini B, ²Maldonado G.B, ³Musé I.M, ⁴Navarro Cabrera J, ⁵Neira Reyes L. F, ⁶Sierra Santiesteban I.*

¹Oncóloga Médica, Hospital Militar. Santiago de Chile; ²Hemato-Oncóloga, Servicio de Hematología Instituto Oncológico Nacional SOLCA-Guayaquil; ³Oncólogo Clínico, Profesor de Oncología de la Facultad de Medicina de Uruguay; ⁴Onc-Hematología y Transplante, Hospital Rebagliati. Lima-Perú; ⁵Internista Oncóloga. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá-Colombia; ⁶Anatomopatóloga. Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. México DF.*

Correspondencia.-Hospital Militar Vitacura 115, Providencia, Santiago. beacomparini@hotmail.com

Recibido. agosto 2004. Aceptado. febrero 2005

Resumen

Un encuentro de especialistas en Oncología latinoamericana se llevó a cabo en la ciudad de Miami, Florida, con la participación de oncólogos de varios países de la región (México, Brasil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile, etc.). Esta reunión de consenso tuvo el objetivo de compartir el conocimiento actualizado de estos clínicos e investigadores sobre neoplasias diversas y su manejo de acuerdo con los criterios y lineamientos de vanguardia, que se desarrollan en las principales sedes internacionales de investigación, y así desarrollar un documento útil para el oncólogo latinoamericano en su trabajo cotidiano en pacientes con cáncer. Con el objetivo de explorar y discutir seis diferentes escenarios importantes en el manejo clínico del cáncer, y establecer algunas conclusiones y lineamientos útiles, los participantes fueron divididos en seis grupos de trabajo con los siguientes temas: 1) lineamientos para el manejo de la pérdida ósea secundaria a tratamiento para el cáncer; 2) lineamientos para el manejo de cáncer de mama hormono-dependiente; 3) lineamientos para el manejo con ácido zoledrónico de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de pulmón; 4) lineamientos para el manejo con ácido zoledrónico de metástasis óseas secundarias a cáncer de mama; 5) lineamientos para el manejo de cáncer de mama con terapia adyuvante extendida, y 6) lineamientos para el manejo de GIST (tumores estromales gastrointestinales). En este documento se presenta el análisis de los tumores estromales gastrointestinales o GIST, incluyendo las conclusiones alcanzadas por el grupo de participantes. Los tumores estromales gastrointestinales son neoplasias mesenquimales del tracto GI con características clínicas que

Summary

An important Latin American meeting of Oncology experts was carried out in Miami, Florida, with the participation of oncologists from several countries in the region (Mexico, Brazil, Colombia, Argentina, Uruguay, Chile, etc.). This consensus meeting had the aim of sharing the current knowledge this clinicians and researchers have about different type of neoplasia and their updated clinical management according to the latest criteria and guidelines developed by the main research sites around the world, in order to present a useful document for these specialists in their daily work with cancer patients. With the aim of exploring and discussing six different important oncological topics and establish some useful guidelines, participants were divided in six working groups with the following themes: 1) guidelines for the management of bone loss secondary to cancer treatment; 2) guidelines for the management of hormone dependent breast cancer; 3) guidelines for the management of bone metastases in lung cancer patients with zoledronic acid; 4) guidelines for the management of bone metastases secondary to breast cancer with zoledronic acid; 5) guidelines for the management of breast cancer with extended adjuvant therapy, and 6) guidelines for the management of GIST (gastrointestinal stromal tumors). This document presents the analysis of the GIST, including the conclusions attained by the participants. GIST are mesenchymal neoplasia of the GI (gastrointestinal) tract with clinical features that were not understood for a long time, until a couple of decades ago, when the knowledge about its particular

no fueron entendidas hasta hace un par de décadas, cuando el conocimiento sobre su particular etiología comenzó a ser descubierto. Se les define como los tumores estromales situados en cualquier región desde el esófago hasta el recto. Morfológicamente, las neoplasias GIST son parecidas a otros tumores benignos o malignos de tejido liso, pero hoy se sabe que pertenecen a un grupo totalmente diverso de tumores gastrointestinales originados en las así llamadas, células de Cajal.

Palabras clave.- Mesenquimal, estromal, células de Cajal, metástasis

Antecedentes

Los tumores estromales gastrointestinales son reconocidos hoy como **GIST**, por las siglas en inglés para **Gastrointestinal Stromal Tumors**. Abreviatura que usaremos en este documento.

La comprensión de las neoplasias mesenquimales del tracto gastrointestinal se ha incrementado sustancialmente en las últimas dos décadas, posiblemente por la posibilidad de realizar un mejor diagnóstico, y desde que fueran descritas como la tumoración estromal desarrollada en *cualquier* región desde el esófago hasta el recto.

Aunque morfológicamente sean similares a otros tumores benignos y malignos del músculo liso y a las neoplasias neurales estromales, los GIST constituyen un grupo aparte de tumores gastrointestinales –más bien raros– que se originan en las células de Cajal, estas células tienen como función la regulación de la peristalsis intestinal, éstas normalmente expresan CD117 (un receptor de las células pluripotenciales [*stem cell receptor*]) asociado con el proto-oncogén c-KIT, que a su vez, codifica para un receptor de tirosinasa que regula la proliferación celular en estos tumores.¹

Prácticamente, todos los GIST ocurren a partir de mutaciones del oncogén c-KIT y exhiben la expresión consistente de c-KIT (CD117), por lo que esta expresión se considera el marcador o criterio más específico para diagnóstico de GIST.

Las neoplasias de tipo GIST se comportan de manera heterogénea, por lo que deben tomarse en consideración varias características específicas para determinar su potencial de malignidad.

Con la llegada de técnicas de imagenología más sofisticadas para evaluar y muestrear los tumores tipo GIST, han aumentado las tasas de detección.

Por otro lado, la identificación de un blanco terapéutico específico en c-KIT ha permitido el uso de inhibidores de tirosinasa, como mesilato de imatinib (STI-571), que han comenzado a demostrar, en estudios clínicos bien diseñados y controlados, que representan una alternativa alentadora para la terapéutica de GIST.¹

La incidencia de GIST en Estados Unidos es de 500-750 pacientes por cada cien mil personas con la siguiente distribución: estómago 40-70%, intestino delgado 20-40%, colon y recto 5-15%, esófago < 5%. Omento, mesenterio y retroperitoneo son raros.

La edad de presentación promedio es de 60 años, siendo un poco más frecuente en hombres, usualmente, se detectan tarde dentro de su desarrollo clínico, a menos que se

etiología began to be discovered They are defined as the stromal tumors located at any region of the tract from the esophagus to the rectum. Morphologically, GIST resembles other soft tissue benign and malign tumors and the so called neural stromal neoplasia, but they belong to a totally different group of GI tumors originated in the Cajal cells.

Key words.- Mesenchymal, stromal, Cajal cells, bone metastases

presenten con sangrado y/o perforación gastrointestinal. La resección quirúrgica del GIST es el estándar de tratamiento en nuestros días, acompañada de la terapia farmacológica y radiológica que se estime como correspondiente.

Desafortunadamente, el riesgo para recurrencia en hígado y peritoneo es muy alto.

Para GIST metastásico el tratamiento estándar es mesilato de imatinib.

Entre los nuevos tratamientos en fase de investigación inicial y avanzada, encontramos un prototipo de inhibidor de tirosinasa (SUO11284), así como a la adición a la terapia estándar de mesilato de imatinib de un inhibidor del blanco mamífero de rapamicina (mTOR) y del derivado de rapamicina conocido como RAD001.²

En dos estudios clínicos de fase III de enfermedad metastásica publicados en el 2003, se observan resultados muy similares. En el estudio estadounidense, la dosis de 400 mg/día se mostró como equivalente en actividad a la de 800 mg/día, en términos de respuesta clínica, progresión libre de enfermedad y supervivencia general a 12 meses.

En el otro estudio, conocido como Euroasiático Australiano, la respuesta clínica también fue igual, pero el parámetro de enfermedad libre de progresión fue mucho mejor para los pacientes tratados con 800 mg/día. Hoy en día, la terapia adyuvante y neoadyuvante con mesilato de imatinib es el tópico de por lo menos 3 estudios importantes del Grupo del Colegio Americano de Cirugía en Oncología, el Grupo de Terapia de Radiación en Oncología y la Red del Colegio Americano de Imagen Radiológica.²

Ahora bien, aunque la incidencia global de GIST es muy baja, los tumores de este tipo son los tumores mesenquimatosos del tracto GI más comunes. Su patología ha sido definida recientemente por la presencia de KIT (receptor transmembranoso de tirosinasa): la mayoría de tumores GIST presentan mutaciones en las que ganan en función de c-KIT, registradas principalmente a nivel del exón 11. Esta mutación activa a c-KIT, activando también la proliferación y la señalización anti-apoptótica. Mesilato de imatinib es un inhibidor específico de la activación de c-KIT, que en estudios clínicos de fase II ha demostrado ser marcadamente eficaz en el manejo de pacientes con GIST que ya han sido fuertemente tratados con otros recursos, y que cursan con enfermedad avanzada. Los determinantes genómicos y moleculares para los patrones de respuesta/resistencia están estudiándose actualmente en varias sedes y protocolos, mientras que se desarrollan también estudios adyuvantes. En este sentido, las evaluaciones de mesilato

de imatinib han brindado la prueba de que la hipótesis de su actividad en tumores a través de c-KIT es toda una realidad.³

Bases moleculares de los GIST

Ya que estudios previos han demostrado que mutaciones activadoras de c-KIT, o bien, del receptor alfa o "A" del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA, Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha), los cuales son ambos blancos terapéuticos de mesilato de imatinib (STI571), están implicadas en la fisiopatología de los tumores gastrointestinales de tipo GIST, un equipo de investigadores del Departamento de Genética Humana, Oncología y Patología de Leuven, Bélgica, desarrolló un estudio con 37 pacientes con GIST reunidos por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Se trató de un trabajo de fase II, donde se analizaron las mutaciones antes mencionadas en c-KIT y PDGFRA, con el objetivo de explorar y determinar si el status de mutación de los tumores puede predecir la respuesta clínica a la terapia. Se utilizaron métodos de cromatografía líquida de desnaturalización con alta presión y de secuencia bi-direccional de ADN.⁴

Las mutaciones activadoras de c-KIT y PDGFRA se encontraron en 29 pacientes (78%) y 2 pacientes (6%), respectivamente. La mayoría de las mutaciones a nivel de c-KIT implicaron al exón número 11 (83%), mientras el resto incluyó a los exones 9 y 13. Dos tumores sin mutación detectable para c-KIT mostraron sustituciones de aminoácidos a nivel de PDGFRA (Asp-Glu[842]). Lo interesante es que los pacientes con mutaciones en el exón 11 se mostraron proclives a presentar una respuesta parcial con terapia de mesilato de imatinib (83%) mayor que el resto de los pacientes. Las tasas de supervivencia general y de supervivencia libre de enfermedad para toda la cohorte fueron de 78.3% y 46.9%, respectivamente, a las 106 semanas de tratamiento. De acuerdo con el análisis Kaplan-Meier, los pacientes con GIST que presentan mutaciones de c-KIT (esto es, la mayoría) cursan con tiempos de supervivencia más largos en promedio. Por otro lado, el estudio nos muestra que, efectivamente, el uso del status de mutación de las oncoproteínas c-KIT/PDGFRA puede ser un predictor de respuesta clínica.⁴

Mechtersheimer y cols,⁵ advierten que c-KIT es activado cuando la porción extracelular se une a su ligando, conocido como factor de células tallo o pluripotenciales (stem cell factor [SCF]). C-KIT resulta esencial para el desarrollo de células hematopoyéticas progenitoras, mastocitos, melanocitos y células germinales. Las mutaciones de c-KIT han sido observadas en neoplasias correspondientes tales como mastocitosis, leucemia mieloide crónica, enfermedad crónica mieloproliferativa, seminoma/disgerminoma y GIST. El primer reporte sobre la mutación en el exón 11 propia de GIST, demostró no sólo la activación independiente del ligando de la actividad de tirosincinasa de KIT, sino también la capacidad para inducir transformaciones asociadas con malignidad in vitro. Las mutaciones de KIT que se manifiestan en GIST incluyen, como ya se ha dicho a los exones 11 y 9, pero también los exones 13 y 17 están presentes en más del 80% de casos. Los pacientes con mutaciones en el exón 11 alcanzan tasas mejores de supervivencia libre de enfermedad a 5 años. Esta

información y la que ya se tiene sobre las mutaciones de las líneas germinales del gen c-KIT en GIST con historia familiar, demuestran categóricamente que la activación de c-KIT es un evento cardinal en la patogénesis de GIST.⁵

Las cinasas de tirosina o tirosincinasas de receptores transmembranosos constituyen un excelente blanco terapéutico. Hasta la fecha, se han identificado al menos 20 subfamilias, de las cuales 13 están implicadas en el desarrollo de cáncer en humanos. Los receptores para tirosincinasas tienen en común un dominio extracelular de unión al ligando, una región membranosa de expansión y un dominio intracelular que contiene cinasa enzimática. La activación de los receptores de tirosincinasa ocurre normalmente a través de la unión con el ligando, como ya se ha señalado. Esto induce dimerización y autofosforilación de residuos específicos de tirosina en el dominio de la cinasa. Las fosfotirosinas resultantes portan sitios de unión o puertos para varias proteínas señalizadoras a nivel celular, además de inducir unión al sustrato y fosforilación cruzada. Estos pasos en secuencia activan finalmente complejas cascadas de señalización celular que intervienen en el control del crecimiento celular, la proliferación, adhesión, migración, diferenciación y apoptosis.⁵

Ya que la señalización caótica o descontrolada de los receptores de tirosincinasa está, como hemos dicho, implicada en la fisiopatología de diversos tumores, las cascadas de señalización activadas por estos receptores, constituyen un blanco terapéutico idóneo en terapia antineoplásica. Hasta hoy, las estrategias para el diseño de fármacos con blanco selectivo en Oncología incluyen el desarrollo de compuestos que tienen como blanco el dominio de unión al ligando extracelular, o bien el dominio de unión al ligando intracelular o la región de unión al sustrato.⁵

Mesilato de Imatinib en GIST

Mesilato de imatinib (STI571 [Glivec®]) es un inhibidor de tirosincinasas de molécula pequeña, el cual ha demostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de tumores gastrointestinales de tipo GIST.⁶ Actúa a través de la inhibición de c-KIT. En contraste con la quimioterapia convencional, el tratamiento con mesilato de imatinib no resulta en una rápida regresión del tumor.

Conclusiones.

Para concluir, veamos un listado con algunos puntos que resumen la actividad clínica de mesilato de imatinib en el tratamiento de GIST, así como algunos usos potenciales en el manejo clínico de otros tumores:⁵

1. Las investigaciones revelan que el manejo de GIST con mesilato de imatinib como monoterapia es factible y efectivo
2. En dos estudios de fase III en desarrollo, los pacientes con GIST están siendo asignados a 400 mg/día o a 400 mg/BID (800 mg/d)
3. En el estudio de sarcoma del Intergrupo de Sarcoma de Estados Unidos (S0033), de 746 pacientes incluidos, 486 siguen en el protocolo con un seguimiento de 14 meses. No se han observado diferencias en la tasa de respuesta a las dos dosis mencionadas
4. Este estudio comprueba de cualquier modo su actividad antitumoral, con tasas de respuesta general de 43%

- (400 mg) y 41% (800 mg)
5. El estudio italiano-australiano EORTC-STBSG ha mostrado tasas de respuesta objetiva de 54% y 57% (400 mg y 800 mg, respectivamente) a un año de tratamiento
 6. Las tasas de supervivencia libre de progresión de ese mismo estudio a los 12 meses fueron de 73% y 78%, respectivamente, para las dosis de 400 y 800 miligramos
 7. Es necesario determinar la (s) dosis óptima (s) que deberá (n) usarse en pacientes con GIST en función de su status
 8. Deben refinarse ciertos parámetros clínicos y moleculares que sirvan como marcadores para saber cuál paciente puede responder mejor a terapia con imatinib
 9. Debemos desarrollar nuevas alternativas para pacientes con GIST que no respondan al manejo con mesilato de imatinib o que lleguen a desarrollar resistencia
 10. En pacientes no respondedores a monoterapia con mesilato de imatinib, se deben ensayar terapias combinadas como en el tratamiento antileucémico, usándose también otros inhibidores de tirosincinasas y fármacos citostáticos
 11. Se han iniciado estudios de mesilato de imatinib administrado como adyuvante posterior a la cirugía radical de GIST de alto riesgo, con expectativas positivas

Sugerencias

1. **En diagnóstico y estudio de la enfermedad:**
 - Promover el conocimiento de la entidad al equipo médico correspondiente

Bibliografía

1. Logroño R, Jones DV, et al. Recent advances in cell biology, diagnosis and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer Biol Ther*, 2004 Mar; 3 (3) [Epub ahead of print].
2. Maki RG. Gastrointestinal Stromal Tumors Respond to Tyrosine Kinase targeted Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2004 Feb; 7(1):13-17.
3. Eisenberg BL. Imatinib mesylate: a molecularly targeted therapy for GIST. *Oncology (Huntingt)*, 2003, Nov; 17(11):1615-20.
4. Debiec-Rychter M, Dumez H, et al. Use of c-KITPDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to

- Contar con tecnología adecuada para el diagnóstico histopatológico; es decir, con un panel completo de inmunohistoquímica. Unificar criterios morfológicos que se correlacionen con clasificación y pronóstico
- Contar con técnicas de imágenes como TAC, RMN y/o Pet Scan
- Capacitación adecuada del médico radiólogo y de Medicina nuclear⁷

2. En tratamiento:

- Imatinib está indicado en:
- Pacientes portadores de tumor GIST que expresen c-Kit
- GIST metastásico, irreseccable o tumor residual post-cirugía
- Faltan estudios clínicos para comprobar indicación y eficacia en adyuvancia
- De acuerdo a resultados previos, la dosis a usar será 400mg/día, ajustando según tolerancia y toxicidad
- Considerar posibilidad quirúrgica en pacientes respondedores para luego continuar con tratamiento con imatinib
- Duración de tratamiento: No se ha establecido aún el tiempo límite de tratamiento, pero en aquellos casos respondedores debe continuarse en forma indefinida

3. Control de tratamiento

- Control clínico y de laboratorio mensual
- Control clínico y de laboratorio mensual
- Control por imágenes con: TAC, RMN y/o Pet Scan, cada 4 a 6 meses, o según la evolución clínica del paciente.

imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J cancer* 2004 Mar;40(5):689-95.

5. Gunhild M, Gerlinde E, et al. Gastrointestinal stromal tumours and their response to treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib. *Virchows Arch* 2004 444:108-118.
6. P Reichardt, U. Schneider, C Stroszcynski, et al. Molecular response og gastrointestinal stromal tumour after treatment with tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate. *J Clin Pathol* 20004;57:215-17 (Case Report).
7. Bechtold RE, Chen MY, et al. Cystic changes in hepatic and peritoneal metastases from GIST treated with Gleevec. *Abdom Imaging* 2003 Nov-Dec;28(6):808-14.