

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), avances en el conocimiento y manejo

Gastrointestinal Stromal Tumors, Advances on Knowledge and Management

Dr. Adolfo Fuentes Alburo★, Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo★★

Los tumores raros (o poco frecuentes) en oncología suponen un reto diagnóstico y terapéutico como pocos.

Si bien sabemos que la mayor parte de ellos proceden de alteraciones genéticas, algunas bien establecidas, no siempre es posible predecir quiénes los padecerán ni el mejor abordaje diagnóstico-terapéutico que requieren, ya que por su baja incidencia en muchas ocasiones sólo se encuentran reportes de caso o series anecdóticas y pequeñas, lo que incluso ha llevado a discrepar en cuanto a su definición, ya que algunos grupos incluyen aquellos tumores con incidencias menores a 1:10000 y esto llega hasta los que consideran raros (los que se presentan en 1:1,000,000).¹⁻³

Los sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST, por las iniciales en inglés de *Gastrointestinal stromal tumors*), comprenden neoplasias derivadas de las células de Cajal del tubo digestivo, encargadas de regular como marcapasos el movimiento del mismo, pudiendo entonces encontrarse estos tumores en cualquier parte del tubo digestivo, epiplón o mesenterio.³⁻⁶ Se han hecho estudios en otros órganos como útero, vagina, vejiga y uréter en los que se han encontrado células de tipo Cajal que cumplen funciones similares y presentan mutaciones del mismo tipo que los gastrointestinales.⁷⁻⁸

▷ LAS MUTACIONES QUE ORIGINAN LOS TUMORES GIST SE DAN EN LOS GENES KIT y PDGFRA.

Antes de descubrirse todos estos detalles histopatológicos y moleculares, sólo por morfología eran clasificados como leiomiomas, leiomiomasarcomas o leiomioblastomas, de acuerdo a su grado histológico, sin que se hubiera planteado en ningún momento que existían conductas biológicas diferentes relacionadas con los cambios ocurridos a nivel molecular.

En los últimos 10 años hemos tenido avances significativos no sólo en el análisis molecular y genético de los tumores que nos han permitido comprender mejor su patrón de desarrollo, sino en la generación de nuevos tratamientos conocidos genéricamente como blancos moleculares, que difieren de la quimioterapia citotóxica convencional en que no se dirigen indiscriminadamente a bloquear vías metabólicas de las células en actividad replicatoria acelerada incluidas las células sanas, sino que bloquean estas vías metabólicas en puntos específicos de la cascada alterando el crecimiento, desarrollo, reproducción y angiogénesis del tumor en una forma mucho más dirigida.

Una vez identificadas las mutaciones asociadas a GIST, se estableció que un blanco molecular específico, el imatinib, bloquea tanto a KIT como a PDGFRA, lo que significó un parteaguas en el manejo de estos tumores, ya que al conocer el mecanismo de su origen y su tratamiento, fueron aflorando los detalles de su conducta biológica, hasta el punto de llegar a ser unos de los pocos tumores “raros” mejor conocidos.⁹

Actualmente estamos al tanto no sólo de los genes involucrados, sino de los diferentes tipos de mutaciones que pueden presentarse, su incidencia y sus opciones de manejo.

Si bien el análisis mutacional es poco accesible para todos los oncólogos a nivel mundial, su existencia posibilita el ofrecimiento de tratamientos más específicos y a las dosis adecuadas con respecto a su potencial de agresividad, lo que nos acerca a la terapia personalizada ideal.

Las opciones diagnósticas y de seguimiento también se han modificado, siendo ahora más específicas y precisas, ya que incluyen no sólo análisis molecular como DOG-1 y anhidrasa carbónica II,¹⁰⁻¹³ sino estudios macroscópicos como endoscopia intervencionista y ultrasonido transendoscópico, resonancia magnética y

tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Esta última es uno de los mejores estudios de seguimiento para GIST, ya que no sólo ofrece imágenes y detalles de los cambios anatómicos del tumor, sino de sus cambios funcionales.

Todo esto ha llevado a ofrecer diagnóstico temprano, a establecer con mayor precisión a realizar vigilancia específica.

Recientemente se encontró que existen subgrupos de pacientes cuyos tumores, a pesar de haber sido resecados con márgenes adecuados, presentan un riesgo alto de recurrencia. Para estos casos se diseñaron estudios de reducción del riesgo, encontrando que el uso de imatinib como adyuvante prolonga la sobrevida libre de progresión, con todas las implicaciones que esto tiene en la calidad de vida de los pacientes.¹⁴

En aquéllos con tumores GIST irresecables, el abordaje neoadyuvante con imatinib permite la reducción del volumen tumoral, con mayor resecabilidad y menor morbilidad, ya que se disminuye el contacto con órganos adyacentes que de otra forma deberían ser extirpados en bloque.¹⁵

Con toda esta información en mente, es obligado contar con consensos y guías de manejo estandarizadas para que todos los especialistas involucrados en el tratamiento de los GIST sigan una misma ruta, que no sólo redunde en beneficio de los pacientes sino que permita a sus médicos tratantes unir o compartir información a partir de una alineación de conceptos.

Como parte de su compromiso con los oncólogos así como otras especialidades y los pacientes, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), reunió a los mejores en esta área con experiencia en estos casos GIST para crear las guías nacionales de manejo.

Estas guías se han diseñado en un formato práctico y apegado a los estándares internacionales de calidad, bajo una perspectiva global y multidisciplinaria con la participación de diferentes especialistas interesados en el área, quienes respondieron a la convocatoria de la SMeO, interesada siempre en ser un espacio para la convivencia académica; esperemos que el producto de la misma sea compartido con los médicos mexicanos y que lo aquí vertido resulte de utilidad.

REFERENCIAS

1. <http://www.raretumours.org/NetResources.asp>
2. <http://www.rarediseases.org/programs/links/library>
3. <http://www.rarecare.eu/activities/activities.asp>
4. Takayama I et al. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system. *Arch Histol Cytol.* 2002; 65: 1-26.
5. Sircar K et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 377-389.
6. Wang L et al. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124: 1471-1475.
7. Wang L et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gyn Oncol* 2003; 90 (2): 402-6.
8. Popescu LM, et al. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1101: 139-65.
9. Corless CL, Heinrich MC. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3: 557-586.
10. Espinosa I, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 210-218.
11. Liegl B, et al. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (3): 437-446.
12. Miettinen M, et al. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (9): 1401-1408.
13. Parkkila S, et al. Carbonic anhydrase II. A novel biomarker for gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2010; 23 (5): 743-750.
14. DeMatteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9669): 1097-104.
15. DeMatteo RP et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245 (3): 347-52.

***Cirujano Oncólogo**

Hospital Ángeles del Pedregal

Col. .Héroes de Padierna

Delegación Magdalena Contreras

México, D.F 10700

MEXICO

Email adolfo_fa@yahoo.com

****Cirujano Oncólogo**

Instituto Nacional de Cancerología de México

Av. San Fernando No.22

Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan

México, D.F14060

Email ochoacarrillo@prodigy.net.mx