

# Tumores GIST gástricos

F. Ibáñez-Delgado, F. Alcántara-Gijón, A. Vázquez-Medina, J. M. Hernández de la Torre, D. Dominguez-Usero

*Unidad de Cirugía Esofagogástrica y TDS. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla*

## Introducción

Los tumores GIST gástricos (GISTs) representan la mayor proporción de todos los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Son tumores mesenquimales generalmente CD117 (c-kit, KIT) positivos, producidos por una mutación en KIT o del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA), compuestos fundamentalmente por células fusiformes (77%), células epitelioideas (8%) y mixtos (15%).

Su identidad biológica así como su histogénesis, han evolucionado significativamente en estas últimas décadas.

En 1960, Martin y cols<sup>1</sup> los denominaron *tumores mioides intramurales del estómago*. Posteriormente, Stout<sup>2</sup> los llamó leiomiomas, leiomiomasarcomas..., ya que tenían un aspecto bizarro y contenían también células epitelioideas.

Con el desarrollo de la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica en la década de los años 80, permitió que Mazur y Clark<sup>3</sup>, en 1983 introdujeran el término genérico de *tumores estromales*, observando que dichos tumores expresaban antígenos de la cresta neural (proteína S 100, enolasa neuroespecífica (NSE)), y en algunos casos demostraban diferenciación neuroaxonal.

En la década de los noventa<sup>4</sup> se subdividieron en tumores de origen miogénico, GIST (tumores estromales del tracto gastrointestinal), y GANT (tumores gastrointestinales de nervios autónomos) que expresaban una diferenciación casi exclusiva del sistema nervioso autónomo.

Hirota y cols<sup>5</sup> en 1998 sugirieron que los GIST se originaban a partir de las células intersticiales de Cajal (ICC), consideradas como células marcapaso de los movimientos autónomos del tubo gastrointestinal. Fue Kindblom y cols<sup>6</sup> los que propusieron cambiar la denominación de estos tumores por los de *tumores de las células marcapaso gastrointestinal (GIPACT)*.

En la actualidad hay consenso generalizado para llamar GIST a las neoplasias de origen mesenquimal del tracto gastrointestinal.

## Características

Los tumores GIST son las neoplasias de origen mesenquimal más frecuentes del tracto gastrointestinal, pero son raros, suponiendo sólo el 1% de todos los tumores malignos del tracto gastrointestinal.

Son los GISTs los más frecuentes (47-87%), sin embargo, son los de menor presentación dentro de los tumores malignos del estómago, constituyendo sólo el 1-3% de todos los tumores malignos gástricos.

La frecuencia de presentación en Estados Unidos es de unos 5000 casos nuevos diagnosticados al año, con una incidencia de 0,07 casos por 100,000 habitantes<sup>7</sup>.

No existe predilección especial ni por la raza ni por el sexo, aunque es más frecuente ligeramente en varones afroamericanos; la aparición puede ocurrir a cualquier edad, pero con mayor frecuencia en la 6ª y 7ª décadas de la vida.

En modelos animales se han demostrado como probable factor de riesgo, la exposición a nitrosaminas (N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina), e igualmente, se ha observado en humanos, después de un tratamiento con radioterapia. En general, podemos decir que los factores de riesgo hoy en día permanecen casi completamente desconocidos.

## Fisiopatología e histología

Los GISTs suelen diagnosticarse como lesiones solitarias, aunque en raras ocasiones se han descrito lesiones múltiples. Su crecimiento puede ser intraluminal (produciéndose en muchos casos ulceración), o bien extraluminal (suelen ser asintomáticos durante largo tiempo, pudiendo presentarse como grandes masas exogástricas). La afectación ganglionar es poco frecuente, entre el 0-8% de los casos.

Correspondencia: Dr. Francisco Ibáñez Delgado. Doctor Ordoñez de la Barrera, 2, 8ºR. 41004. Sevilla. CORREO E. pacoiba69@yahoo.es

Las metástasis a distancia pueden aparecer a lo largo del curso de la enfermedad, siendo más frecuentes en hígado (80%) y peritoneo.

Histológicamente desde el punto de vista microscópico, se distinguen tres tipos de células: las células fusiformes (77%), las células epitelioideas (8%) y mixtos (15%)<sup>8</sup>.

Su densidad celular es variable y el pleomorfismo poco marcado, siendo el índice mitótico muy variable, oscilando entre la ausencia de mitosis, y la presencia de más de 150 mitosis por 50 campos de gran aumento.

Macroscópicamente pueden presentar un tamaño muy variable, desde milímetros a 38 cm, aunque la media está en torno a los 5 cm. Pueden ser submucosos, intraparietales o subserosos. Su aspecto es carnoso, presentando con frecuencia áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística<sup>9</sup>.

Pueden tener un crecimiento variado, desde expansivo (31%), pseudoexpansivo (45%) o infiltrante (24%); de ahí la importancia de que los márgenes de resección sean suficientes, para que los bordes no estén afectados.

## Inmunohistoquímica

Las investigaciones realizadas en los últimos años en el campo del proto-oncogen c-kit que se encuentra localizado en el cromosoma 4q 11-21<sup>10</sup>, han cambiado los conceptos, permitiendo conocer nuevos aspectos sobre este tipo de tumor.

El producto de este gen, la proteína c-kit, es conocida como antígeno de superficie celular CD117. Los receptores tirosin quinasa (TK) son proteínas transmembrana que actúan como receptores de los distintos factores de crecimiento implicados en el crecimiento, supervivencia, diferenciación, motilidad y otras actividades propias de la biología celular tumoral. Estos receptores tienen tres regiones:

—Región extracelular, localizada fuera de la membrana celular, donde se unen los distintos ligandos o factores de crecimiento propios del receptor.

—Región transmembrana, que fija el receptor a la superficie celular.

—Región intracelular que contiene el dominio de actividad TK, y que sirve de lugar de unión al adenosintrifosfato (ATP).

Cuando el ligando se une a la porción extracelular de su receptor TK, se produce un cambio en la configuración tridimensional de éste, cambiando de configuración el dominio de TK y se muestra accesible a la unión con el ATP, que catalizará una reacción de fosforilización en el receptor TK.

La unión del ligando induce la dimerización de dos moléculas adyacentes de c-kit, su autofosforilación y, con ello, su activación. Una vez activado, el c-kit propaga la señalización de eventos hacia el interior de la célula mediante múltiples vías de transducción de señal, con diferentes funciones fisiológicas, como la supervivencia celular, proliferación, diferenciación, adhesión, función (quimiotaxis, secreción...) y apoptosis.

Los GISTs neoplasias de origen mesenquimal, resultan de una mutación en uno de los receptores con actividad tirosinquinasa (KIT ó CD117) en el 95%, y en un 5% tienen mutación en los genes del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFRA).

Inmunohistoquímicamente, el 95% de los GISTs expresan CD117 (c-kit) con patrón de tinción de membrana citoplasmática difusa o en el aparato de Golgi, siendo de grado intenso en el 75%, por lo que se ha convertido en el *patrón oro* o primer marcador para el diagnóstico de estos tumores<sup>11</sup>.

Estos tumores GISTs también pueden expresar otros antígenos, así CD34 (70-90%), actina (20-30%), proteína S100 (8-10%) y desmina (2-4%)<sup>8</sup>.

Por ello, los patólogos deben de hacer un diagnóstico diferencial con otros tumores, así:

*GISTs fusiformes*, fundamentalmente con:

—Tumores musculares lisos (leiomiomas, leiomiomas) positivos para actina y desmina, y negativos para c-kit

—Schwannomas, positivos para proteína S100 y negativos para c-kit

—Tumor fibroso solitario, positivo para CD34 y negativo para c-kit

—Pólipo fibroide inflamatorio, positivo para CD34 y negativo para c-kit.

*GISTs epitelioideas*, se hará el diagnóstico diferencial especialmente con Carcinomas poco diferenciados, que son positivos con citoqueratinas y negativos para c-kit.

Ante un *tumor con morfología GIST y falta de expresión de CD117* (c-kit negativo), es recomendable investigar posibles mutaciones en KIT, y si el estudio es negativo, se buscará en PDGFRA.

*Mutaciones en c-kit*. En numerosos estudios se han comprobado mutaciones de c-kit en los GIST, entre un 60-92%<sup>12</sup>.

—Mutaciones en el exón 11 (dominio yuxtamembrana). Representan el 75-80% de los casos de mutaciones de c-KIT. Este exón codifica para el dominio yuxtamembrana de KIT, que se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando<sup>13</sup>.

—Mutaciones en el exón 9 (dominio extracelular), con una frecuencia del 9-20%. Esta mutación se asocia más a un GIST con mayor potencial maligno y de localización intestinal<sup>14</sup>.

—Mutaciones en el exón 13 (dominio TK I) y exón 17 (lazo de activación) de c-kit, con una frecuencia muy baja, del 0,8-4% para el exón 13 y 1% en el caso del exón 17

*Mutaciones en PDGFRA*. Entre un 7-10% de los GIST, presentan mutaciones en otro receptor tirosinquinasa (TK), localizándose fundamentalmente en los exones 12 y 18, teniendo estos GIST una morfología epitelioidea<sup>15</sup>.

*GIST familiar*. Hay varias circunstancias en las que los tumores GIST se asocian a síndromes familiares, así:

—Síndrome de Carney. En 1977 J. Aidan Carney, endocrinólogo, describió la *triada de Carney* (tumores estromales gástricos de crecimiento lento y pequeñas dimensiones, paragangliomas extraadrenales y condromas pulmonares múltiples). Se han revisado 79 pacientes con éste síndrome, el 41% sufrieron recidivas locales y un 13% murió por enfermedad metastásica<sup>16</sup>.

—Neurofibromatosis múltiple tipo I (NFI). Se detecta una hiperplasia de las células intersticiales de Cajal (ICC) y múltiples pequeños GIST en intestino delgado<sup>17</sup>.

—Síndrome familiar hereditario. Se han registrado seis familias que mostraban hiperpigmentación de la piel, tumores de células cebadas (mastocitos) y clara hiperplasia de ICC, a lo largo del trayecto intestinal, a partir de las que se desarrollaron GIST múltiples<sup>18</sup>.

## Clínica

La sintomatología va a depender de tres factores importantes: tamaño tumoral, localización y patrón de crecimiento.

La hemorragia gástrica es el síntoma más frecuente (40-65%), manifestándose como hematemesis, melenas ó anemia crónica. Se produce por la formación de una úlcera en la mucosa gástrica que cubre el tumor<sup>19</sup>.

Otros síntomas que pueden aparecer son el dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, plenitud epigástrica y saciedad precoz.

Pueden ser asintomáticos entre el 20-49%, siendo por tanto hallazgos incidentales, hecho que se ha visto aumentado en Japón ante el cribado poblacional del cáncer gástrico, mediante endoscopia oral.

La exploración física del abdomen suele ser normal. En algunos casos puede palparse masa abdominal si el tumor es mayor de 8 cm y si su crecimiento es exogástrico.

Cuando consultan los pacientes, casi la mitad presentan metástasis a distancia, sin embargo las metástasis extraabdominales y las metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico son infrecuentes.

## Diagnóstico

Hay distintos métodos que nos permiten llegar a una sospecha diagnóstica, a un diagnóstico exacto y a una valoración de la extensión de la enfermedad.

—*Endoscopia superior*. Suele ser el primer examen, demostrando una tumoración submucosa de color amarillento, que en muchos casos está ulcerada.

—*Ecoendoscopia*. Es importante igualmente para llegar a un diagnóstico, así como para la evaluación preoperatoria. Hay una serie de características asociadas a un mayor riesgo de tumor maligno: tamaño grande, bordes irregulares extraluminal, zonas quísticas y focos ecogénicos.

—*Ecografía Abdominal*. Los tumores GIST se presentan como masas hipocogénicas y cuando tienen un tamaño > a 8 cm, pueden mostrar áreas quísticas, necróticas ó hemorrágicas.

—*Estudio baritado EGD*. Los tumores se comportan como lesiones submucosas, evidenciándose un defecto de replección si tiene gran tamaño.

—*TAC de abdomen*. Con contraste oral e i.v., permite demostrar la tumoración en la pared gástrica como una masa sólida de 30-35 unidades de Hounsfield (UH) en vacío, y después del contraste un realce heterogéneo y alcanzar las 50-60 (UH). También permite evaluar la invasión tumoral de

estructuras adyacentes, y la presencia de metástasis hepáticas o peritoneales.

—*Tomografía por emisión de positrones (PET)*. Utiliza el trazador 5-fluorodeoxiglucosa (FDG) expresando la tasa metabólica del tumor, permitiendo cuantificar la actividad (medida por el *valor de captación estandarizado SUV*) tanto en una valoración inicial como en el seguimiento, ya que permite diferenciar tumor activo de tejido cicatricial inactivo, necrótico o tejidos normales circundantes.

Esta exploración o la actual PET/TAC-RM puede ser muy útil tanto en casos dudosos, como para valorar la respuesta al tratamiento con imatinib ó las posibilidades de una cirugía de rescate.

—*Biopsia*. Solamente es imprescindible si se plantea llevar a cabo un tratamiento preoperatorio.

La biopsia preoperatoria no siempre está indicada, dado que la resección quirúrgica es necesaria para el tratamiento y diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos.

Es importante si hay duda de la naturaleza de la tumoración, si las características tras los estudios no son típicas, o si es imprescindible un diagnóstico para tomar una decisión ante un paciente de alto riesgo. Puede realizarse en el momento de la endoscopia, pero el diagnóstico correcto no llega al 50%. Cuando se hace mediante ecoendoscopia, la biopsia guiada es diagnóstica en el 80%.

En pacientes seleccionados cuando la biopsia endoscópica es imposible de llevar a cabo, o los resultados son negativos, puede realizarse una biopsia percutánea guiada mediante TAC o ecografía.

## Factores pronósticos

El pronóstico de los GIST se correlaciona con muchos factores: sexo, tamaño tumoral, índice de proliferación celular, celularidad, necrosis, capacidad invasiva, localización anatómica, mutación en el axón 9,11 y 13 del proto-oncogen c-kit<sup>20</sup>.

Dada la complejidad que esto suponía, en el 2002, Fletcher y cols<sup>21</sup> propusieron que el tamaño tumoral y la actividad mitótica (mitosis por 50 campos de gran aumento (CGA)) eran los factores de riesgo más predictivos del pronóstico tumoral, considerándose el riesgo en: muy bajo, bajo, medio y alto.

En análisis posteriores realizados por Miettinen, Sopin y Lasota<sup>22, 23</sup>, en la serie de 1765 pacientes de GISTs, sólo se desarrolló metástasis en el 2-3% de los pacientes con un tumor de < 10 cm y < 5 mitosis/50 CGA, mientras las metástasis eran del 68% en los que tenían > 10 cm y > de 5 mitosis/50 CGA.

En otra serie de 906 pacientes con localización en yeyuno e íleon, un 24% presentó recidiva con tumor < 10 cm y < 5 mitosis/50 CGA, en comparación con la recidiva del 90% en tumores de > 10 cm y > 5 mitosis/50 CGA.

La determinación del índice proliferativo Ki-67 (clon MIB-1, 1: 25 dilución), estima el número de células MIB-1, determinado por el recuento de 1,000 células en las áreas de mayor actividad y con un aumento x 400, expresa el mayor riesgo de recidiva o metástasis, siendo un reflejo de la actividad mitótica. Se considera baja actividad proliferativa cuando el porcentaje es inferior a 10%, moderada cuando esta entre el 10-50%, y alta cuando el porcentaje es superior al 50%.

Es por ello, que estos autores proponen un nuevo índice de riesgo en el que se incluye el tamaño, el número de mitosis y la localización (tabla 1), dado que los GISTs tienen un mejor pronóstico y una mayor supervivencia libre de recaída (SLR), cuando se comparan con GIST de intestino delgado y recto. Es ésta clasificación la que recomienda el Grupo Español de Investigación en Sarcomas<sup>24</sup>.

## Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica debe ser la primera opción terapéutica siempre y cuando sea técnicamente posible, no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una aceptable morbi-mortalidad, ya que es el único abordaje terapéutico potencialmente curativo.

El objetivo ideal es una cirugía Ro, es decir, una exéresis tumoral completa del tumor ó de una recidiva, con márgenes de resección libres de enfermedad y pseudocápsula intacta. Para ello a veces es necesario extirpar órganos vecinos al tumor y hacer exéresis quirúrgica *en bloque*. Si el patólogo informa de bordes afectados, debe de considerarse una nueva intervención con el objetivo de conseguir unos márgenes sin tumor.

Es muy recomendable la preservación de la pseudocápsula para evitar la ruptura del tumor, debido al riesgo de diseminación, que está asociada a un peor pronóstico por la siembra peritoneal.

La linfadenectomía sistemática regional no está indicada, en los pacientes que tengan enfermedad localizada clínicamente, debido al bajo riesgo de afectación de los ganglios linfáticos, ya que no suponen más supervivencia.

En función del tamaño del tumor y de la localización gástrica, optaremos por distintas opciones:

—La enucleación simple y la resección endoscópica están contraindicadas

—El objetivo de la resección Ro y márgenes libres de enfermedad, puede conseguirse con gastrectomías atípicas en cuña, y si está próximo al fundus ó a la unión esofagogástrica, precisará de una gastrectomía total ó una gastrectomía polar superior.

—En estos últimos años la resección por laparoscopia ha demostrado ser segura y eficaz, siendo sus resultados comparables a los de la cirugía abierta<sup>25, 26</sup>. Pero para reducir la posibilidad de rotura del tumor o de morbilidad con este abordaje, algunos autores proponen limitar el uso de resección laparoscópica a GIST de menos de 2 cm de tamaño.

La cirugía como única opción de tratamiento no siempre cura el GISTs. Una resección completa se produce sólo en el 85% de los casos. Al menos un 50% de estos pacientes desarrollan una recaída local o a distancia, con una supervivencia a los 5 años del 50%<sup>27</sup>.

Para evitar estas recidivas, que en los GIST de alto riesgo el tiempo medio es de 2 años, se ha utilizado quimioterapia con diferentes regímenes y numerosos fármacos, demostrando ser resistente y con mínima respuesta<sup>28</sup>. Igualmente se ha utilizado radioterapia en casos seleccionados de GIST esofágicos o rectales con bordes afectados, pero debido a su elevada radiorresistencia y a la radiosensibilidad de órganos adyacentes, fue abandonada.

**Tabla 1**  
Grupos de riesgo de los GIST  
según Miettinen, Sobin y Lasota, modificada

Riesgo	Tamaño	Índice mitótico (50 CGA)	Localización
Muy bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
Bajo	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Intestinales
Intermedio	> 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Intestinales
	2-5 cm	> 5 mitosis	Gástricos
Alto	> 5 cm	> 5 mitosis	Gástricos
	Cualq. tamaño	> 5 mitosis	Intestinales
	> 10 cm	Cualq. nº de mitosis	Intestinales

En la mayoría de los GIST existe una activación de KIT, en los últimos años se han realizado diferentes estudios para valorar el papel de fármacos que inhiben tal función como ocurre con el imatinib.

## Mesilato de imatinib (Glivec®)

Es un inhibidor competitivo específico del receptor tirosinquinasa c-kit, ya que es un antagonista competitivo de la unión del ATP hacia los residuos tirosina de sustratos proteícos, interrumpiendo la transmisión de señales mediadas por el c-kit. Se ha comprobado que también inhibe el receptor Bcr-abelson, Abl-quinasa y el PDGFRA.

La medicación con este fármaco presenta efectos secundarios leves ó moderados (edema periorbitario, náuseas, diarrea, dolor abdominal, alteraciones electrolíticas...), y en algunos casos, efectos graves como hemorragia gastrointestinal y del propio tumor.

En un elevado porcentaje de pacientes de diferentes estudios, el imatinib ha tenido un indudable efecto antitumoral con evidente beneficio clínico.

En GIST irresecable y/o metastásico, diversos estudios en fase II y III, han valorado la eficacia del imatinib con dosis diferentes de 400 mg/día, ó bien de 800 mg/día (especialmente si hay una mutación del exón 9 y 11), demostrando elevada tasa de respuestas en más de un 50% de los casos, y una elevada supervivencia libre de progresión<sup>29, 30</sup>.

El tratamiento con imatinib, que es un fármaco muy efectivo, debe de utilizarse como tratamiento neoadyuvante en el caso de tumores localmente avanzados, en los que la cirugía no está indicada, como en los de localizaciones difíciles como es el recto bajo, la unión esofagogástrica o el páncreas, o bien ante una enfermedad ya diseminada a nivel hepático o peritoneal<sup>31</sup>.

## Tratamiento neoadyuvante

En la actualidad el tratamiento neoadyuvante de los GISTs resecables con imatinib, debe de realizarse dentro del proto-

colo de grupos de trabajo y en centros de referencia, ya que no hay experiencia.

Se ha utilizado en dos tipos de pacientes:

— Pacientes con enfermedad reseccable, pero en los que se considera que la resección quirúrgica en el momento del diagnóstico inicial es inadecuada, por la presencia de enfermedad metastásica o por la magnitud de la invasión local y por la morbimortalidad esperada del abordaje quirúrgico necesario, es recomendable la realización de tratamiento con imatinib previo a la cirugía. En estos casos hay que hacer un PET/TAC ó RM a las 4 semanas del tratamiento

– Si hay una buena tasa de respuesta que en algunos casos llega al 75% de las lesiones primarias y recurrentes, se debe de considerar la resección quirúrgica dado los buenos resultados de algunos estudios<sup>32</sup>

— Pacientes con enfermedad irreseccable, en los que la cirugía supondría un importante defecto funcional, o en los que existe una enfermedad metastásica, también puede utilizarse el imatinib, siendo evaluados a los 3 meses mediante PET/TAC ó RM<sup>33</sup>

- Sí hay ausencia de progresión, continuar el tratamiento
- Sí hay respuesta favorable (disminución del tumor y/o metástasis), considerar la cirugía resectiva
- Sí hay hemorragia, síntomas ó lesión única metastásica, considerar cirugía
- Sí surgen complicaciones derivadas del imatinib, suspender éste e iniciar tratamiento con Sunitinib.

## Tratamiento adyuvante

Tras cirugía resectiva, los GISTs de riesgo intermedio y alto tienen muchas probabilidades de una recidiva antes de los 2 años. Esto ha originado la realización de diferentes estudios, para valorar el papel del imatinib en la prevención de la recidiva<sup>34</sup>.

En un estudio aleatorizado en fase III, el tratamiento con imatinib (400 mg/día vs placebo) tras resección el tumor primario, prolonga la supervivencia libre de enfermedad<sup>35</sup>.

El panel de experto recomienda en GIST de riesgo intermedio y alto, después de una resección completa del tumor, iniciar tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg/día y en pacientes con mutación del exón 9 a 800 mg/día, al menos durante 12 meses.

También está indicado un tratamiento con imatinib cuando la resección ha sido incompleta, y no se plantea un tratamiento quirúrgico adicional

Si hay enfermedad metastásica se recomienda el uso continuado hasta la progresión.

La resistencia al imatinib se presenta en un 5-15% (resistencia primaria) más frecuentemente en aquellos con mutaciones en el exón 9 de c-kit o PDGFR- $\alpha$ , o deja de responder (resistencia secundaria) en un 5%, la cual surge como consecuencia de una nueva mutación en c-kit o PDGFR- $\alpha$ . Esto se produce por resistencia en la diana a una nueva mutación, por sobreexpresión, por modulación, o bien por una resistencia funcional<sup>36</sup>.

Cuando esa resistencia aparece, se aumentará la dosis a 800 mg /día. Si persiste la resistencia ó no es tolerable por sus

efectos secundarios, está indicado el tratamiento con Sunitinib

El Sunitinib Malato (SU 11248) (SUTENT<sup>®</sup>) es un potente inhibidor competitivo del ATP que evita la unión de éste al dominio catalítico TK del receptor de membrana. Es un multidiario, ya que bloquea la acción de 6 tipos distintos de receptores TK implicados en distintos procesos de la progresión tumoral, siendo estos tres los que están directamente relacionados con los GIST:

—Receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1,2,3 ligados a una mayor angiogénesis tumoral.

—Receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ . Especialmente la mutación del PDGFR  $\alpha$  se encuentra implicada en el desarrollo de los GIST.

—Receptor del factor de células-madre (c-KIT), que juega un papel clave en la patogénesis de los GIST.

Por tanto el Sunitinib tiene un mecanismo doble de actuación; por un lado antiangiogénico y por otro lado antitumoral.

La dosis más recomendable de Sunitinib es de 50 mg/día vía oral, durante 4 semanas y 2 semanas de descanso, para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas, o bien de 37,5 mg/día de forma ininterrumpida<sup>37</sup>.

Se metaboliza a nivel hepático a través de la enzima CYP3A4 perteneciente al complejo enzimático del citocromo p450, produciéndose de esta manera su metabolito activo principal, el SU 12662.

En un estudio en Fase III, 312 pacientes fueron asignados 2: 1 a recibir sunitinib o placebo. Sunitinib consiguió reducir en un 51% el riesgo de mortalidad, lo que se tradujo en un 79% de supervivencia a los 6 meses respecto a un 57% en el grupo placebo<sup>38</sup>

## Cirugía de rescate

Diversas publicaciones refieren que un 10-25% de los pacientes con respuesta o estabilización con imatinib, son susceptibles de un tratamiento quirúrgico de rescate<sup>39</sup>. Esta opción debe ser individualizada para cada paciente y previo estudio de PET /TAC.

## Nuevos fármacos

Se está realizando investigación de nuevos fármacos en fase I y II con inhibidores más potentes de KIT, PDGFR, BCR-ABL, VEGFR, como son: Nilotinib, Sorafenib, Dasatinib... pero todos aún en fase experimental<sup>40, 41</sup>.

Estos fármacos están dirigidos con la esperanza de obtener mejores tasas de respuesta, y ser una terapia alternativa en aquellos pacientes que tienen una progresión de la enfermedad con los fármacos establecidos<sup>42</sup>.

Un reciente trabajo de Poveda y cols<sup>43</sup>, ha demostrado en un ensayo en fase I/II, unos resultados alentadores en el tratamiento de GIST resistente a imatinib en dosis elevadas, cuando combina imatinib 400 mg/día y doxorubicina 20 mg/m2/semana.

## Conclusion

Los GISTs son tumores infrecuentes que tienen una evolución natural compleja dada sus características. El tratamiento quirúrgico es la mejor opción terapéutica, y su resultado óptimo la resección con bordes negativos. El tratamiento con imatinib en los pacientes indicados, permite tener mejores resultados en los pacientes con tumores resecados por completo, así como una respuesta prolongada en pacientes con enfermedad avanzada.

## Bibliografía

- Martin JF, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F. Tumeurs myoïdes intramurales de l'estomac ; consideration microscopiques a propos de 6 cases. *Ann Anat Pathol* 1960;5: 484-497.
- Stout AP. Bizarre smooth muscle tumours of the stomach. *Cancer* 1962;15: 400-409.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7: 507-519.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases: *Am J Surg Pathol* 1993;17: 887-897.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kasrano K, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279: 577-580.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
- Michael Choti, Eric J Hanly. Gastric Stromal Tumors. <http://emedicine.medscape.com/article/278845-overview>.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438: 1-12.
- Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006;48: 43-96.
- Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The proto-oncogen c-kit and c-kit ligand in human disease. *J Allerg Clin Immunol* 1997;100: 435-440.
- Taylor ML, Metcalfe DD. Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14: 517-535.
- Rubin BH, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumours. *Lancet* 2007;369: 1731-1741.
- Ma Y, Cunningham ME, Wang X, et al. Inhibition of spontaneous receptor phosphorylation by residues in a putative alpha-helix in the KIT intracellular juxtamembrane region. *J Biol Chem* 1999;274: 1399-1402.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior : KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9: 3329-3337.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299: 708-710.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 543-552.
- Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinhausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984;15: 229-232.
- Chen H, Hirota S, Isozaki K, et al. Polyclonal nature of diffuse proliferation of intestinal cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2002;51: 793-796.
- Ibáñez Delgado F, Alcántara Gijón F, Hernández de la Torre JM, Obispo Entrenas A, Robles de la Rosa JA. Tumores GIST gástricos. Nuevas perspectivas. *Cir And* 2005;16: 160-165.
- Fujimoto Y, Nakanishi Yoshimura K, Shimode T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal tumors of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003;6: 39-48.
- Fletcher C, Bermann JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002;10(2): 81-89.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of jejunum and ileum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30: 477-489.
- A Poveda, V Artigas, A Casado, J Cervera, X García del Muro, JÁ López-Guerrero y cols. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2008. *Cir Esp* 2008;84(supl 1): 1-21.
- Catena F, Di Battista H, Fusaroli P, Ansaloni L, Di Scioscio V, Santini D, Pantaleo H, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg* 2008 Mar;12(3): 561-568.
- Huguet KL, Rush RM Jr, Tessier DJ, Schlinkert RT, Hinder RA, Grinberg GG, Kendrick ML, Harold KL. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg* 2008 Jun;143(3): 587-590.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231: 51-58.
- Joensuu H, Roberts PJ, Salormo-Rikala M, Andersson LC, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344: 1052-1056.
- 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(4): 620-625.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4): 626-632.
- Juan Angel Fernández y Pascual Parrilla. Tratamiento quirúrgico del GIST avanzado en la era del imatinib. *Cir Esp*. 2009, 86 (1): 3-12.
- Schurr P, Kohrs D, Reichelt U, Kaifi J, Vashist Y, Bachmann K, Bogoevski D, Yekebas E, Izbicki J. Repeated Surgery Improves Survival in Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumours: A Retrospective Analysis of 144 Patients. *Dig Surg* 2009;26: 229-235.
- Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN Task Force

- Report: Optimal Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)-Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. JNCCN 2007;5;S1-S31.
34. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence. Society of Clinical Oncology 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008;A-8.
  35. DeMatteo RP, Owzar K, Maki R, Pisters P, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract 10079.
  36. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in the Kit ATPpocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumour patient. *Gastroenterology*. 2004;127: 294-299.
  37. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing (CDD) of Sunitinib (SU) compares favourably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol*. 2007;25 Suppl 18: 10015.
  38. Demetri GD, van Oosterom AT, Garret CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1329-38
  39. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advance/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007;245: 341-346.
  40. Nimeiri HS, Maki RG, Kasza K, D'Adamo D, Chow W, Dy P, Polite B, Jin J, Vokes EE, Kindler HL. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium Gastrointestinal Cancers Symposium 2008. Abstract No: 7
  41. Montemurro, P. Schöffski, P. Reichardt, H. Gelderblom, H. Joensuu, J. Schütte, C. M. Wendtner, J. T. Hartmann, V. Elsig, S. Leyvraz Nilotinib in advanced GIST: A retrospective analysis of nilotinib in compassionate use. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl; abstr 10523).
  42. M T Hueman, R D Schulick. Tratamiento de los tumores estromales digestivos. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica* 2008, 88 (3): 599-614.
  43. Poveda A, Maurel J, Cubedo R, et al. Phase I-II trial of imatinib (IM) and low-dose doxorubicin (DX) in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), refractory to high-dose IM. A GEIS Study. *J Clin Oncol* 2008;26 Suppl: 10520.