

# Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), la importancia del conocimiento propio

Luis Carlos Sabbagh, MD

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST, por su sigla en inglés) han generado en los últimos años gran interés y múltiples investigaciones científicas. En el pasado fueron mal clasificados como leiomiomas, leiomiomas, leiomioblastomas, schwannomas, etc., pero sólo en años recientes se ha aclarado su origen sarcomatoso y son considerados hoy en día como la neoplasia mesenquimal más frecuente del tracto digestivo.

Se publica en el presente número de la revista el artículo "Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): experiencia en dos instituciones hospitalarias de Bogotá", un trabajo colombiano de los doctores Vargas C., Cardona A., Carranza H, Otero J. Revez L., Ospina E., Ojeda K., y Castro C., acerca del comportamiento, evolución y desenlace luego de la terapéutica de un grupo de 31 pacientes con esta patología.

Sólo hasta 1983, cuando los doctores Mazur y Clark usan el término de GIST (1), y aproximadamente hasta el año 2000 cuando esta patología se convirtió en intenso foco de investigación, que hemos venido aprendiendo y conociendo acerca de este interesante tipo de tumor.

Más aún si solo hasta hace años recientes estamos conociendo acerca de la epidemiología, morfología y del comportamiento biológico tumoral, aún hoy en día estamos estableciendo las mejores opciones terapéuticas para combatirlos (2).

Múltiples trabajos han sido publicados acerca del comportamiento clínico y la evolución de los pacientes con estos tipos de tumores, pero sólo en el presente trabajo encontramos una serie colombiana, en la cual podemos conocer comportamientos y respuestas a tratamientos en nuestros pacientes.

La epidemiología de los GIST está aún desconocida en el mundo (3) y totalmente en nuestro país. En cuanto a la localización de los tumores en el tracto gastrointestinal los autores encuentran que el sitio más frecuente es el estómago (45%), seguido por el intestino delgado (32%), y menos frecuente en retroperitoneo, recto y esófago, lo cual se correlaciona con la literatura disponible. Sin embargo, podemos mejorar la ubicación, no sólo en el sitio del tracto digestivo, sino además en la capa en la cual se originan los tumores, gracias a herramientas disponibles hoy en día como la ecoendoscopia, que nos muestra no solamente la capa de origen sino algunos elementos que se correlacionan con la malignidad como el tamaño, la irregularidad de los bordes, lesiones periféricas y la heterogeneidad endosonográfica de la lesión, lo que representa un gran valor para futuras investigaciones.

En cuanto a la sintomatología, los autores encuentran como primera manifestación dolor abdominal, pero siempre quedará la duda si el dolor es generado por la lesión tumoral, o estos casos harían parte de

un hallazgo incidental, ya que varias series mencionan ausencia de síntomas (4) y otras muestran como principal síntoma la hemorragia digestiva (5).

Algunos GISTs tienen un potencial maligno incierto, por lo tanto la estimación del riesgo es muy importante para proporcionar el manejo más adecuado; la forma más común de evaluar el riesgo—originalmente propuesta por Fletcher et al y posteriormente modificada (6)— es por el tamaño y el conteo de mitosis, determinando como bajo el tamaño pequeño menor de 1 cm y poco porcentaje de mitosis, hasta riesgo muy alto dado por tamaños grandes y presencia de alto porcentaje mitótico o también, como se describe en la literatura, ruptura en la cavidad abdominal espontánea o durante el procedimiento quirúrgico, ya que estos últimos tienen un alto riesgo de recurrencia; de la misma manera tumores localizados en intestino delgado, colon o mesenterio que están asociados a pronóstico desfavorable. Algunos autores han propuesto la expresión de antígenos como el ki-67 que en la inmunohistoquímica puede incluso ser comparable o superior al conteo mitótico en el pronóstico, concepto que deberá ser probado en estudios posteriores (7), así como el grado de necrosis tumoral, marcada celularidad y pleomorfismo tumoral, elementos que son importantes de evaluar en futuros estudios.

De acuerdo con los autores teniendo en cuenta estos elementos y basados en las recomendaciones de la Sociedad Médica Europea de Oncología, y según los resultados preliminares presentados en el estudio ACOSOG Z9001, con un muy buen número de pacientes, favorece y justifica el uso de un inhibidor de tirosin quinasa, en pacientes con alto riesgo de recaída, como intervención complementaria al tratamiento de elección que es la cirugía; por lo tanto, una recomendación en el manejo estándar de las lesiones no metastásicas es la cirugía, con resección de la lesión en bloque con adecuados márgenes de resección, y evitando la ruptura quirúrgica, asociando en casos de alto riesgo tratamiento con imatinib como adyuvante (8), que actualmente es considerado como el tratamiento de elección en GIST metastásico (9).

El tiempo medio de respuesta de los tumores al imatinib es entre 12 a 15 semanas, pero algunos pueden obtener beneficios rápidamente incluso pocos días después del inicio del tratamiento. Por otro lado, otros tumores muestran disminución leve y otros hasta crecimiento, para el cual se obtienen buenos rendimientos diagnósticos con TAC helicoidal y con PET/TAC; sin embargo, con esta última técnica de costos muy altos que no pueden por el momento generalizarse en nuestro país, sugerimos utilizar PET/TAC en casos seleccionados.

En general es recomendado que el imatinib se use para todos los pacientes con metástasis independiente del estado mutacional del tumor, pero puede ser una excepción a la regla pacientes con exones PDGFRE o mutación D842V, que han demostrado ser resistentes al imatinib, y deberá ser tenido en cuenta en futuros trabajos.

En cuanto a la supervivencia de los pacientes debe resaltarse la observación realizada por los autores acerca de las dos únicas variables que tuvieron impacto negativo en la supervivencia de los pacientes, que fueron el tamaño mayor de 10 cm, y la ausencia de tratamiento con imatinib en los pacientes con metástasis, conceptos que corroboran más la evidencia existente en la literatura mundial en cuanto a la necesidad del uso del imatinib en casos de alto riesgo.

La justificación de la dosis del imatinib es generalizada en la literatura, con la recomendación de usar 400 mgr, ya que con 800 mgr en inicio de tratamiento se obtienen respuestas parecidas, pero con toxicidad mayor (10).

Los efectos adversos observados y la supervivencia global en el trabajo de estudio fueron similares a los descritos en la literatura, y no es posible realizar un análisis de los pacientes que necesitaron un incremento de la dosis, ni los que recibieron sunitinib como segunda línea, sin embargo, estas conductas están soportadas en la literatura.

De acuerdo con los autores, en el presente trabajo los resultados son similares a los de la literatura disponible, en pacientes con bajo riesgo y muy bajo riesgo, con una sobrevida global prolongada.

En conclusión, las características clínicas y evolución de pacientes con GIST con diferentes estrategias terapéuticas, en dos instituciones hospitalarias, a pesar de ser una serie pequeña comparada con los estudios publicados en el mundo, corresponde a la serie de casos más grande publicada en el país, que muestra que los pacientes con GISTs tienen características y evoluciones muy similares a las publicadas en la literatura mundial.

Bienvenidos todos los trabajos que muestran nuestro propio comportamiento y evolución, que además de aportar conocimiento, se suman a la evidencia científica de buena calidad publicada en el país, que nos estimula a seguir investigando y perfeccionando los futuros estudios científicos con el fin de obtener mejores respuestas para el manejo de nuestros pacientes con tumores estromales.

Quiero felicitar a los autores por el planteamiento serio y ético del estudio que representa credibilidad y seriedad en la práctica cotidiana de esta especialidad que en el momento tiene nuevas fronteras de desarrollo.

## Referencias

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
2. Hirota S, I Sozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
3. Nilson BP, Bummig P, Mels Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, Prevalence, Clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103: 821-29.
4. Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349.
5. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
6. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
7. Joensuu H, Robert P, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Eng J Med* 2001; 344: 1052-1056.
8. Nilsson B, Sjolund K, Kindblom, et al. Adjuvant Imatinib treatment improves recurrences-free survival patients with high risk gastrointestinal tumors (GIST). *Br J Cancer* 2007; 96(11): 1656-1658.
9. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Eng J Med* 2002; 347: 472-480.
10. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST Sarcoma Group. *Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 815.