

Tumores de la estroma gastrointestinal: nuevos conceptos y estrategias terapéuticas multidisciplinares médico-quirúrgicas

Los tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, si bien sólo representan el 2% de las neoplasias del aparato digestivo. Recientemente, dos acontecimientos importantes han convertido estos tumores en tema de actualidad. Por un lado, la redefinición anatomopatológica de los GIST y su nueva clasificación en función de criterios condicionantes de riesgo de recidiva, y por otro, el importante e impactante descubrimiento en el año 2001 del imatinib mesilato, un fármaco que puede ser activo en la mayoría de estos tumores cuando presentan una recidiva local irreseccable y/o ante su diseminación metastásica.

El perfil inmunohistoquímico de los GIST es similar al de las células intersticiales de Cajal, con positividad para CD117 (c-Kit receptor tirosinasa), CD34 y vimentina, lo que sugiere que su origen se encuentra en estas células intersticiales de Cajal, tal como describen Martín-Lorenzo et al¹ en su artículo del presente número de CIRUGÍA ESPAÑOLA. Un aspecto fundamental de los GIST es la presencia de mutaciones con ganancia de función c-Kit. La expresión de un c-Kit en un GIST es fácilmente detectable mediante estudios inmunohistoquímicos sistemáticos². Estas mutaciones pueden aparecer precozmente en el proceso oncogénico de los GIST y su incidencia varía según el exón mutado. El 15-71% ocurre en el exón 11 y se asocia con un mayor riesgo de recidiva y una mejor respuesta a imatinib, pues en la mayoría de los casos expresa c-Kit; entre un 3 y un 13% ocurre en el exón 9 y produce GIST altamente malignos y de rápido crecimiento; por último, el 0-3% se produce en el exón 13, de dominio intracelular. Algunos GIST carecen de mutaciones en el c-Kit, aunque el 35% de ellos tiene mutaciones en los exones 12, 14 y 18 del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA)³.

Independientemente de estos importantes aspectos inmunohistoquímicos, el tamaño (< 2, 2-5 o > 5 cm) y el índice mitótico (50CGA) (< 5 mitosis 50CGA, o > 5 mitosis 50CGA) del GIST se han convertido, gracias a los estudios de Fletcher et al⁴, en las dos variables pronósticas más importantes en los GIST. Así pues, podemos clasificar mejor a estos pacientes en grupos de diferente riesgo pronóstico: "muy bajo riesgo" (< 2 cm/< 5 mitosis 50CGA), "bajo riesgo" (2-5 cm/< 5 mitosis 50CGA),

"riesgo medio" (< 5 cm/6-10 mitosis 50CGA o 5-10 cm/< 5 mitosis 50CGA) o "alto riesgo" (> 5 cm/< 5 mitosis 50CGA, o > 10 cm/cualquier índice mitótico, o cualquier tamaño/> 10 mitosis 50CGA). Otros autores, como Martín et al⁵ del Grupo Español de Investigaciones en Sarcomas (GEIS) en nuestro país, han mostrado también que este índice de riesgo se ha confirmado como factor pronóstico independiente, especialmente en el grupo de GIST de "alto riesgo".

Desde el punto de vista terapéutico, los GIST deben considerarse como tumores potencialmente malignos. Su estadificación, de acuerdo con la clasificación de índice de riesgo anteriormente comentada, confirma que los pacientes de "alto riesgo" tienen un índice de recidiva superior al 50%, mientras que los pacientes con GIST de "muy bajo" o "bajo riesgo" tienen una potencial supervivencia, tras su resección quirúrgica radical, prácticamente similar a la de la población normal.

El tratamiento quirúrgico exerético sigue siendo el estándar terapéutico en los GIST. Los pacientes con una resección tumoral completa (R0) tienen una supervivencia global superior a los que reciben una cirugía menos agresiva y marginal. Por tanto, la radicalidad quirúrgica, como se comenta en el artículo de Martín-Lorenzo et al¹, es un claro factor pronóstico médico-dependiente.

La enucleación simple o la resección endoscópica están contraindicadas en estos tumores. La exéresis quirúrgica laparoscópica es posible en tumores de "muy bajo" y "bajo riesgo", siempre y cuando se conserven los criterios de radicalidad quirúrgica R0. La rotura del tumor, sea de forma espontánea o durante una exéresis quirúrgica, conlleva un mayor número de implantes tumorales peritoneales y, por tanto, una reducción de la supervivencia en estos pacientes. Por consiguiente, si este accidente sucede durante una exéresis realizada por vía laparoscópica, es recomendable su conversión a cirugía abierta laparotómica. Igualmente, cuando el estudio anatomopatológico muestra una afección de los márgenes de resección o hay una progresión tumoral intramural en los mismos márgenes no detectada previamente, deberá considerarse una reintervención quirúrgica para ampliar los límites de la resección.

La presencia de un GIST de "alto riesgo" de gran tamaño y no reseccable con criterios de radicalidad, o de un

GIST oncológicamente avanzado (diseminación peritoneal o presencia de metástasis a distancia hepáticas/pulmonares), ya sea como primera manifestación de la enfermedad o bien en el contexto de una recidiva, representa una situación de gran dificultad terapéutica. La supervivencia media de estos enfermos era, hasta hace poco tiempo, inferior al año y sólo el 20% de ellos sobrevivía más allá de 5 años.

En el año 2001, un grupo de investigadores dirigidos por Joensuu describieron por primera vez los efectos terapéuticos positivos de un fármaco, imatinib mesilato, en paciente con recidivas posquirúrgicas de GIST⁶. Los mecanismos de acción de este fármaco, considerado por la sociedad oncológica mundial como el mayor descubrimiento ocurrido en los últimos años en el ámbito de la oncología médica, se centran en la inhibición de la tirosinasa c-Kit, por lo que tiene un efecto "diana" en el GIST c-Kit positivo. Desde entonces, múltiples investigaciones han confirmado el efecto beneficioso de este fármaco sobre los GIST en estadio avanzado. Se abre así una nueva línea de tratamiento multidisciplinario en la que cirujanos, oncólogos, anatomopatólogos y radiólogos deberán trabajar conjuntamente para conseguir la mejor expectativa terapéutica y de vida para estos pacientes.

Las preguntas más relevantes planteadas en la actualidad se centran en cuándo y a quién debe administrarse imatinib, cuáles son las dosificaciones más adecuadas y hasta cuándo debe administrarse el fármaco, y qué se debe hacer frente a resistencias a imatinib o ante GIST c-Kit negativos. Recientemente se han publicado diferentes guías de consenso con el fin de reestructurar el planteamiento terapéutico de los GIST y conseguir respuestas a las cuestiones anteriormente planteadas. Ejemplo de ellas son las publicadas por la NCCN en Estados Unidos en marzo de 2004, por la ESMO en Lugano en febrero 2005⁷ y la guía GIST recién elaborada en nuestro país por el Grupo Español de Investigaciones en Sarcoma (GEIS) en Barcelona 2005^{8,9}. Asimismo, grupos europeos de la EORTC (62024/62025/62005) y grupos americanos como la RTOG (SO132) han promocionado estudios prospectivos multidisciplinarios especialmente dirigidos a determinar las dosificaciones y los efectos adversos del tratamiento con imatinib.

Las conclusiones de estos estudios y de las guías elaboradas por los expertos indican que el tratamiento con imatinib mesilato puede aumentar la supervivencia de los

pacientes con GIST avanzado c-Kit positivo, permitiendo en algunos de ellos una cirugía de rescate impensable antes del tratamiento. Quedan aún por definir la utilidad de este fármaco como tratamiento neoadyuvante/adyuvante y la asociación futura de este tratamiento con el mejor momento operatorio de un GIST, especialmente si éste es de "medio o alto riesgo".

Por el momento, su uso como neo/adyuvante de la cirugía sólo tiene sentido en el contexto de ensayos clínicos previamente consensuados por grupos multidisciplinarios de expertos reconocidos. Probablemente los resultados esperanzadores de estos ensayos posibilitarán en un futuro muy próximo su uso habitual en el ámbito asistencial.

Vicente Artigas-Raventós^a y Antonio López-Pousa^b

^aSección HBP/Oncológica. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Profesor Titular de Cirugía. Hospital Sant Pau. UAB. Barcelona. España.

^bPresidente del Grupo Español de Investigaciones en Sarcomas (GEIS). Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Martín-Lorenzo JG, Aguayo-Albasini JL, Torralba-Martínez JA, et al. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. *Cir Esp*. 2006;79:22-7.
2. Singer S, Rubin BP, Lux MI, et al. Prognostic value of Kit mutation Type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20:3898-905.
3. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFGA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299:708-10.
4. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-65.
5. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Prognostic value of pathological variables and mutation type in patients with complete surgical resection of GIST: a GEIS study. *Proceed. Amer Soc Clin Oncol*. 2004;23:A-9029.
6. Joensuu H. Tyrosine kinase inhibitor as a target therapy for GIST tumors. *Duodecim*. 2002;118:2305-12.
7. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20-21 march 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-78.
8. NCCN Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). Task force report. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Sarcoma-v.1.2004. Disponible en: www.nccn.org.
9. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33:466-77.