

## Significado y dimensiones actuales de los tumores estromales gastro-intestinales (GIST)

[Ricardo González Cámpora]

El término de GISTs se utilizó por primera vez en 1983, para significar una serie de tumores gástricos que no presentaban evidencias de diferenciación de músculo liso o neural. Desde entonces y hasta ahora, en el desarrollo del conocimiento de estos tumores han sucedido dos hechos capitales que han marcado la Oncología actual con terapias dirigidas a dianas moleculares.

Por un lado, Hirota y cols, en 1998, describieron la presencia de mutaciones en la mayoría de los GIST en receptor KIT y Joensuu y cols, en 2001, publicaron por primera vez una regresión tumoral de un paciente con GIST aplicando imatinib, una droga que actúa directamente en el receptor KIT mutado.

Desde entonces hasta hoy se ha profundizado mucho en el conocimiento y manejo de estos tumores. Nosotros vamos a comentar brevemente tres aspectos que consideramos de actualidad.

- Heterogeneidad molecular en GISTs
- Origen y progresión tumoral de los GISTs
- GISTs de tipo pediátrico

Hasta hace relativamente poco tiempo se consideraba que en los GISTs se podían presentar dos tipos de mutaciones, excluyentes entre sí, y que una minoría de casos no presentaban mutaciones. El 75% de los casos presentaban mutaciones en KIT y el 10% en PDGFR. Aproximadamente el 10-15% no presentaban estas mutaciones y se denominaban GISTs KIT/PDGFR- no mutados o wild type.

En los últimos años se ha profundizado bastante en el conocimiento de estos tumores wild type: hoy sabemos que existen tres grupos principales dentro de esta categoría: mutados en SDH, que representan la mayoría, mutados en KRAS/BRAF, que constituyen entre el 4-13% y mutados en NF1, que corresponden a los GISTs de pacientes con neurofibromatosis tipo 1.

Para aquellos casos no mutados en KIT/PDGFR/SDH/KRAS-BRAF que representan el 50% de este grupo se acuñó el término de cuádruple negativos o cuádruple wild type.

Hoy en día los estudios realizados han revelado dos categorías diferentes de mutaciones; por un lado, existen casos con fusiones génicas, la mayoría de ellas interesando al Receptor del Factor de Crecimiento Fibroblástico tipo 1 (se han referido 5 casos). Entre las curiosidades caben señalar un caso con fusión de KIT/PDGFR.

El segundo grupo de mutaciones están las mutaciones puntuales, que, aunque se han descrito varias, las más representadas interesan al gen MAX, BCOR y APE. No sabemos si estas nuevas alteraciones son primarias o secundarias.

El segundo punto a considerar brevemente es el origen de los GISTs y la progresión tumoral.

Desde el año 1998, cuando Hirota et al describieron por primera vez las mutaciones en KIT, señaló que probablemente estos tumores se originaban en las células intersticiales de Cajal, ya que ambos, presentaban inmunorreactividad positiva al mismo marcador KIT (CD117), posteriormente se han descubierto otros marcadores y hoy sabemos que no todas tienen el mismo potencial oncogénico.

La respuesta a esta cuestión la resolvieron un grupo de investigadores del Sloan Kettering y de Mash General, al demostrar que las células sensibles a la transformación por CKIT corresponden a un subgrupo que expresa el factor de transformación ETV1.

Estos autores demostraron que tanto las células sensibles como los tumores GISTs expresan este marcador y es necesario para el mantenimiento de las líneas celulares; Además, advirtieron que:

El programa transcripcional de ETV1, se regula a su vez por el KIT activado, que prolonga la estabilidad proteica y coopera con ETV1 en la promoción tumoral. Y que el tratamiento de las células de los GISTs con inhibidores de KIT o de MEK/MAPK desregula la expresión de ETV1, por degradación proteosómica, causando cese del crecimiento.

Más recientemente estos mismos autores han demostrado que para que se desarrolle un tumor es necesario la colaboración de otros factores; por ejemplo en ratones transgénicos con expresión de CIC con ETV1, la adición del gen BRAF mutado conduce al desarrollo de una hiperplasia pero no hay progresión a GIST; sin embargo, cuando a estos ratones se les añade la pérdida del gen supresor Trp53, se lleva a cabo la progresión del tumor, que se desarrolla rápidamente y con características de indiferenciado si se administra tamoxifeno, tal y como se observa en humanos con resistencia al imatinib y desarrollo de mutaciones en BRAF.

En esta imagen modificada del trabajo de Schaefer, les muestro un intento de correlación morfológica-citogenética-molecular en la progresión tumoral,

El acontecimiento inicial es la activación del oncogen KIT en el subtipo de CIC-ETV1.

Este primer paso conduce solo a una hiperplasia; para que progrese el crecimiento es necesario la existencia de cambios adicionales y la citogenética nos ha abierto el camino.

Las alteraciones más frecuentes e iniciales, son las deleciones del 14q, presente en el 60-70% de los casos, seguida de las del 22q. Estas alteraciones se presentan en lesiones de bajo riesgo; a medida que progresa el tumor a riesgo intermedio y alto se presentan otras deleciones adicionales en los genes 1p,9p 15q Y Xplp 9p y 15q. No conocemos bien todos los genes implicados en estas deleciones; pero sabemos que uno de los genes implicados desde los primeros momentos es el gen MAX que interactúa con el gen MYC y causa desregulación de la expresión de p16 y, por tanto, activación del crecimiento celular.

Otro gen implicado, también en los primeros momentos es el INI1 que interviene en la remodelación de la cromatina y que en condiciones normales regula negativamente el ciclo celular.

En el cromosoma 1p no se han identificado genes responsables del crecimiento, pero si en el 9p; la deleción del gen CDKN2a causa pérdida de expresión de la proteína p16 y p14 que intervienen de modo decisivo en la división celular y en el control del genoma. La pérdida de expresión de p16 marca la progresión a tumor de riesgo intermedio y alto y por tanto puede considerarse como un **marcador** pronóstico.

En el cromosoma 15q no conocemos los genes afectados, pero en el segmento del Xp si; se trata del gen de la distrofina; un gene que en condiciones normales ancla a las células al tejido e impide su emigración. La pérdida de este gene se asocia en el 90% con el desarrollo de metástasis; por tanto, la pérdida de expresión de distrofina puede considerarse como **marcador pronóstico y predictivo** de metástasis.

El último punto a considerar un tipo especial de GISTs de tipo pediátrico

Son un grupo de lesiones caracterizado por el malfuncionamiento del complejo SDH. Estos tumores tienen características clínicas, genéticas, evolutivas, biológicas y terapéuticas totalmente diferentes a las que se observan en los GISTs tipo adulto. La mayoría de los casos se asocian a dos síndromes definidos: triada de Carney y síndrome de Carney-Stratakis.

El sistema enzimático SDH se encuentra situado en la membrana interna mitocondrial y consta de 4 subunidades: A, B, C, D. Casi el 50% de las alteraciones descritas se centran en las subunidades A y C. Es de destacar que, en muchos casos, particularmente los asociados a la triada de Carney cursan con cambios epigenéticos en el complejo SDHC.

Resumen de las características generales de los GISTs pediátricos.

- Gente joven (1 día-21 años)
- Preferentemente mujeres
- Estómago. Multifocales
- Frecuentes metástasis linfáticas
- Mutaciones en SDH (no KIT /PAGFRA)
- Expresan CD117 y DOG1
- Curso clínico indolente
- No responden al imatinib

La práctica totalidad asientan en el estómago, como lesiones solitarias o múltiples. Histológicamente tiene una arquitectura multinodular y plexiforme. Celularidad epitelioide o mixta.

Frecuentes figuras de mitosis: coloca en alto riesgo, según esquema tradicional.

Con relativa frecuencia se observan imágenes de invasión linfática y vascular, hecho muy poco común en los GISTs habituales.

Siempre positivos para el CD117 y/o DOG1.

y con los anticuerpos contra la fracción B del complejo SDH son negativos. En esta imagen les muestro el control positivo en la mucosa gástrica que contrasta notablemente con la negatividad del tumor.

Estudio de GIST en edades pediátricas.

En este esquema el muestro los pasos a seguir ante la sospecha de un GISTs de tipo pediátrico. Lo primero en hacer es el SDHB; si este es positivo se trata de un GISTs habitual y es mandatorio estudiar de los distintos tipos moleculares de GISTs. Los más frecuentes son los mutados en KIT/PDGFA; más raros los de NFI Y BRAF, pero también se describen casos excepcionales cuádruple negativos. En el caso de tumores SDH-negativos hay que estudiar el complejo A, si este es negativo (30%) se trata de un caso con mutación en este complejo; en cambio si es positivo es mandatorio descartar un tumor esporádico SDH-negativo o un síndrome de Carney-Stratakis con mutaciones en los complejos B,C o D. Si es negativo habría que considerar la triada de Carney. Una tercera posibilidad es la existencia de casos esporádicos mutados en SDHB.

Advierten que los denominados GISTs-WT tienen múltiples posibilidades moleculares: SDH, NFI y más raramente BRAF/KRAS. Los casos cuádruple negativos son excepcionales. La distribución de estos varían en función de la edad.

