

## **PATOLOGÍA MOLECULAR DE LOS TUMORES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL (GIST)**

José Antonio López-Guerrero<sup>1</sup> y Antonio Llombart-Bosch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Biología Molecular, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.<sup>2</sup>Departamento de Patología de la Universidad de Valencia.

El grupo de tumores mesenquimatosos (no-epiteliales y no-linfoides) que se desarrollan en el tracto gastrointestinal y están formados por células de tipología fusiforme y/o epitelioides, han recibido el nombre genérico de *tumores del estroma gastrointestinal* (GIST)(1). Estos tumores, a menudo se clasificaron como leiomiomas o leiomiosarcomas, pero en la actualidad y tras los estudios realizados por Kindblom e Hirota representan una entidad neoplásica concreta, probablemente originada a partir de un progenitor relacionado con las llamadas *Células Intersticiales de Cajal* (CIC) situadas en el plexo mientérico (pacemaker cells) (2, 3).

Estos tumores se presentan principalmente en pacientes de mediana y avanzada edad, siendo raros antes de los 40 años. Aproximadamente el 70% de se localizan en el estómago, entre el 20-30% en el intestino delgado, y menos del 10% en el esófago, colon, apéndice, y recto (4). La mayoría de los GIST son benignos; sin embargo, entre el 10-30% de los casos son malignos (5). Desde el punto de vista clínico, la resección quirúrgica representa el tratamiento más eficaz para los GIST localizados, sin embargo, muchos de ellos recurren o progresan a enfermedad metastásica (6). Además, los GIST irresecables y metastásicos son los que presentan peor pronóstico, ya que la quimioterapia convencional y la radioterapia se han mostrado profundamente ineficaces (7).

Inmunohistoquímicamente, los GIST pueden diferenciarse de otras lesiones fusocelulares con apariencia histológica y localización similar. Por ejemplo, más del 95% de los GIST, a diferencia de leiomiomas y

schwanomas, presentan una fuerte inmunotinción para el receptor de membrana KIT (CD117), y aproximadamente el 50% expresan además CD34 (8). KIT es una proteína transmembrana que actúa como receptor del *stem cell factor* (SCF) y que posee actividad tirosina quinasa al igual que el PDGFRA, PDGFRB y el receptor del factor estimulante de la formación de colonias de macrófagos I (MCS1R). La unión del SCF conlleva la activación de una serie de vías de transducción de señales que controlan funciones celulares cruciales entre las que se incluyen las de proliferación, adhesión celular, apoptosis y diferenciación.

Sin embargo, el denominador común de los GIST que hiperexpresan KIT es que presentan mutaciones activantes en las regiones que codifican para los dominios yuxtamembrana y tirosina quinasa de la proteína. Estas mutaciones pueden ser de varios tipos, afectando principalmente a los exones 9, 11, 13 y 17, y en función del tipo de mutación confieren distintos grados de activación, lo cual se puede traducir en diferencias en cuanto a la agresividad del tumor (9).

Las mutaciones de *KIT* constituyen un evento precoz en la patogénesis de los GIST, son más frecuentes en GIST malignos que en benignos, no aparecen nunca en leiomiomas ni en leiomiosarcomas, y se observa una mayor frecuencia de mutaciones en los GIST de variante fusocelular que en los de variante epitelioide (10, 11).

Las mutaciones más frecuente de *KIT* afectan al exon 11, pudiendo ser de varios tipos: deleciones, mutaciones puntuales y duplicaciones (10). Se ha demostrado, que los distintos tipos de mutaciones en el exon 11 tienen un valor pronóstico específico. Por ejemplo, aquellos pacientes con mutaciones puntuales en el exon 11 presentan mejor pronóstico que los que presentan otros tipos de mutaciones. Además, las deleciones en el exon 11 constituyen un factor indicador de recurrencia independiente (12);

especialmente aquellas deleciones que afectan los codones 557 y 558 y que se asocian a la progresión a enfermedad metastásica (13).

También se ha señalado que las mutaciones en el exon 9 de *KIT*, en concreto la duplicación de los codones 502 y 503, están asociados a malignidad y a GIST intestinales (14).

Por otro lado, existe un subgrupo de tumores sin mutación aparente en *KIT* (15, 16) y que sin embargo, en un tercio de los casos, presentan mutaciones en el *PDGFRA* (exones 12 y 18)(16). Parece ser que las mutaciones de *KIT* y *PDGFRA* constituyen acontecimientos mutuamente excluyentes, pero con consecuencias biológicas similares en la patogénesis de los GIST (16).

La introducción del STI571 (imatinib; Novartis, Basel, Switzerland)(17), un inhibidor específico de la actividad tirosina quinasa de *KIT* y *PDGFRA*, como nueva diana terapéutica en los GIST ha cambiado por completo el manejo clínico de estos pacientes (18). Los resultados no han podido ser más espectaculares, pasando de una enfermedad que prácticamente no tenía cura a índices de respuesta de más del 60%. En este sentido, la identificación del tipo de mutaciones en *KIT* y *PDGFRA* también constituye un valor predictivo a la respuesta al tratamiento con STI571 (19, 20).

Pero además de las mutaciones de *KIT* y *PDGFRA*, pueden existir una serie de alteraciones secundarias de carácter menos específico. Por ejemplo, la pérdida de expresión de p16INK4A, un regulador de la transición entre las fases G1 a S del ciclo celular, define un grupo de pacientes con peor pronóstico, especialmente en el grupo de los GIST benignos o de potencial indeterminado (21).

Podemos concluir que el camino recorrido hasta ahora, y la posibilidad de contar con un tratamiento específico para una diana molecular en GIST, han hecho que las expectativas de curación de muchos pacientes sean muy altas. Sin embargo, aparecen una serie de cuestiones que continúan

haciendo excitante el estudio de estos tumores. Por ejemplo: ¿cuáles son los cambios moleculares en los GIST benignos?, ¿los GIST malignos se originan a partir de GIST benignos?, en los GIST en los que no hay mutaciones de *KIT* ¿qué otras proteínas están implicadas? ¿qué papel juega el *PDGFRA*?, ¿tienen algún significado pronóstico o predictivo de respuesta al tratamiento con STI571 los diferentes tipos de mutaciones de *KIT* o de *PDGFRA*?, ¿qué otras alteraciones secundarias menos específicas pueden tener un valor pronóstico?.

## Referencias

1. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastruct Pathol* 1996;20(4):373-93.
2. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259-69.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279(5350):577-80.
4. Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25(11):1433-7.
5. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30(10):1213-20.
6. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23(1):82-7.
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51-8.
8. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11(8):728-34.
9. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000;8(1):5-10.
10. Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, Speidel N, Manegold C, Fischer HP, et al. c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. *Mod Pathol* 2002;15(2):125-36.
11. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002;160(5):1567-72.
12. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20(18):3898-905.
13. Wardelmann E, Losen I, Hans V, Neidt I, Speidel N, Bierhoff E, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2003;106(6):887-95.

14. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61(22):8118-21.
15. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59(17):4297-300.
16. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607):708-10.
17. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33(5):466-77.
18. Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001;32(6):578-82.
19. Tamborini E, Gabanti E, Lagonigro MS, Negri T, Pilotti S, Pierotti MA, et al. KIT/Val654 Ala receptor detected in one imatinib-resistant GIST patient. *Cancer Res* 2005;65(3):1115; author reply 1115.
20. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005;128(2):270-9.
21. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, Miettinen M, Peters B, Pross M, et al. High prognostic value of p16INK4A alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2003;21:1688-1697.