

Artículo de revisión: Aproximación a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) “wild type” o de “tipo salvaje”

Fuente: Colectivo GIST. <https://colectivogist.wordpress.com>

Se ha publicado recientemente un artículo de revisión sobre los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) “wild type” o de “tipo salvaje”.

Las pacientes más jóvenes de colectivo gist tienen GIST “wild type”, aunque son minoritarios estos pacientes con respecto a los pacientes con “gist mayoritario”, es nuestra preocupación facilitarles toda la información actualizada y de calidad que se va publicando.

Hemos traducido un resumen del artículo y también se puede acceder al artículo completo.

Sin lugar a dudas todos estos pacientes deberían ser evaluados y si fuera necesario tratados en uno de los 5 Centros de Referencia para el sarcoma/gist que existen en España.

Se ha demostrado recientemente que para estos pacientes, el pazopanib, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) mejora la supervivencia libre de progresión.

Aproximación a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) “wild type” o de “tipo salvaje”

Autores

Joshua K. Kays (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.)

Jeffrey D. Sohn (Centro Médico de Monmouth, Robert Wood Johnson Barnabas Health, Long Branch, NJ, EE. UU. UU.)

Bradford J. Kim (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.)

Katherine Goze (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.)

Leonidas G. Koniaris (Departamento de Cirugía, Escuela de Medicina de la Universidad de Indiana, Indianápolis, IN, EE. UU.)

Introducción

Partiendo de las células intersticiales de Cajal, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal (GI) (1, 2). En su localización subendotelial, los GIST se presentan típicamente en la séptima década de la vida y pueden surgir en cualquier lugar a lo largo del tracto gastrointestinal (GI), más comúnmente en el estómago. El descubrimiento de las mutaciones de la función de la tirosina -quinasa en KIT y en el receptor alfa (PDGFRA) del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que dan como resultado una activación y señalización continuas, alteraron drásticamente la comprensión y el tratamiento de los GIST (3, 4). Aproximadamente el 90% de los GIST son impulsados por mutaciones de

ganancia de función en uno de los dos receptores de tirosina quinasa tipo III. Aunque la resección sigue siendo una terapia principal, los inhibidores de la tirosina-quinasa han revolucionado el tratamiento de los GIST avanzados y recurrentes, permitiendo que muchos pacientes con enfermedad avanzada vivan muchos años y, en algunos casos, obtengan una remisión completa (5 – 8).

Los tumores del estroma gastrointestinal de tipo salvaje (GIST-WT) se definen como GIST que carecen de las mutaciones de ganancia de función en KIT y PDGFRA (9). Debido a los diferentes controladores moleculares y la distinta biología del tumor y el comportamiento de estas neoplasias de tipo salvaje, puede ser necesario un enfoque diferente del tratamiento cuando se abordan estos GIST distintos.

Epidemiología de GIST-WT

Independientemente del subtipo, la incidencia de todos los GIST es aproximadamente de 14 a 20 por millón de habitantes (1). La incidencia de (GIST-WT) es de hasta el 10% de todos los GIST (10). Los pacientes con (GIST-WT) generalmente se presentan a una edad mucho más joven. Los GIST que surgen en pacientes más jóvenes se asocian mucho más comúnmente con la variante de tipo salvaje. En pacientes menores de 23 años, el 85% de los GIST son WT (4 , 11).

Características moleculares de (GIST-WT)

La mayoría de los GIST tienen mutaciones en los protooncogenes KIT o PDGFRA.

Las variantes de GIST de tipo salvaje son negativas para mutaciones en KIT y PDGFRA. En consecuencia, estos GIST de tipo salvaje raros son generalmente resistentes a los inhibidores de la tirosina quinasa (es decir, imatinib y sunitinib) utilizados actualmente en el tratamiento de la variedad más común de GIST(1). Por lo tanto, una comprensión de las características moleculares de estos GIST de tipo salvaje es importante para tomar decisiones clínicas y para el desarrollo futuro de agentes terapéuticos dirigidos contra estos tumores raros.

Estudios recientes demuestran que los GIST-WT son una entidad con múltiples subtipos. De estos subtipos, la variante de deficiencia de succinato deshidrogenasa (SDH) es la más común. Se piensa que la pérdida de la función de la SDH desempeña un papel central en la patogénesis de muchos GIST-WT.

Estos GIST deficientes en SDH surgen exclusivamente en el estómago como lesiones múltiples. También tienen predilección por las pacientes jóvenes y son responsables de más de la mitad de los GIST gástricos en pacientes menores de 40 años (1 , 12 – 15).

Las mutaciones de la SDH no son exclusivamente exclusivas de la patogénesis por GIST y se han asociado con otros tumores como el feocromocitoma maligno y el carcinoma de células renales (13).

La mayoría de los GIST-WT deficientes en SDH se deben a la línea germinal o a la mutación somática en el complejo SDH, específicamente en los genes que codifican para sus subunidades: SDHA, SDHB, SDHC o SDHD.

Mutación de la línea germinal: Cambio genético en las células reproductoras del cuerpo (óvulo o espermatozoide) que se incorpora en el ADN de cada célula del cuerpo de los descendientes. Las mutaciones de la línea germinal se transmiten de padres a hijos. También se llama mutación hereditaria.

Mutación somática: Alteración del ADN que ocurre después de la concepción. Las mutaciones somáticas se pueden presentar en cualquiera de las células del cuerpo, excepto las células germinativas (esperma y huevo) y, por lo tanto, no pasan a los hijos. Estas alteraciones pueden causar cáncer u otras enfermedades (pero esto no siempre ocurre).

Las mutaciones en todas las subunidades se han implicado en la formación GIST-WT; sin embargo, las mutaciones en la subunidad SDHA son las más comunes.

Los GIST-WT restantes se clasifican como competentes (no deficientes) para SDH. Estos tumores tienen características demográficas similares a los tumores mutantes en c-KIT / PDGFRA, con la excepción de su propensión puede ocurrir en el intestino delgado ([17](#)).

Los GIST-WT competentes (no deficientes) para SDH pueden estar asociados con otras mutaciones, como Neurofibromatosis tipo 1 (NF1), BRAF V600E (BRAF), RAS, o GIST cuádruples, que carecen de anomalías en c-KIT, PDGFRA, SDH y RAS ([17](#) – [22](#)).

Asociaciones sindrómicas de WT-GIST

Además de ocurrir esporádicamente, los WT-GIST pueden ser el resultado de un síndrome asociado.

Los GIST son una manifestación bien establecida de neurofibromatosis tipo I (NF1), y hasta el 25% de los pacientes con NF1 desarrollan un GIST durante su vida ([23](#) , [24](#)). Además, estos tienden a ser GIST-WT ([25](#) , [26](#)).

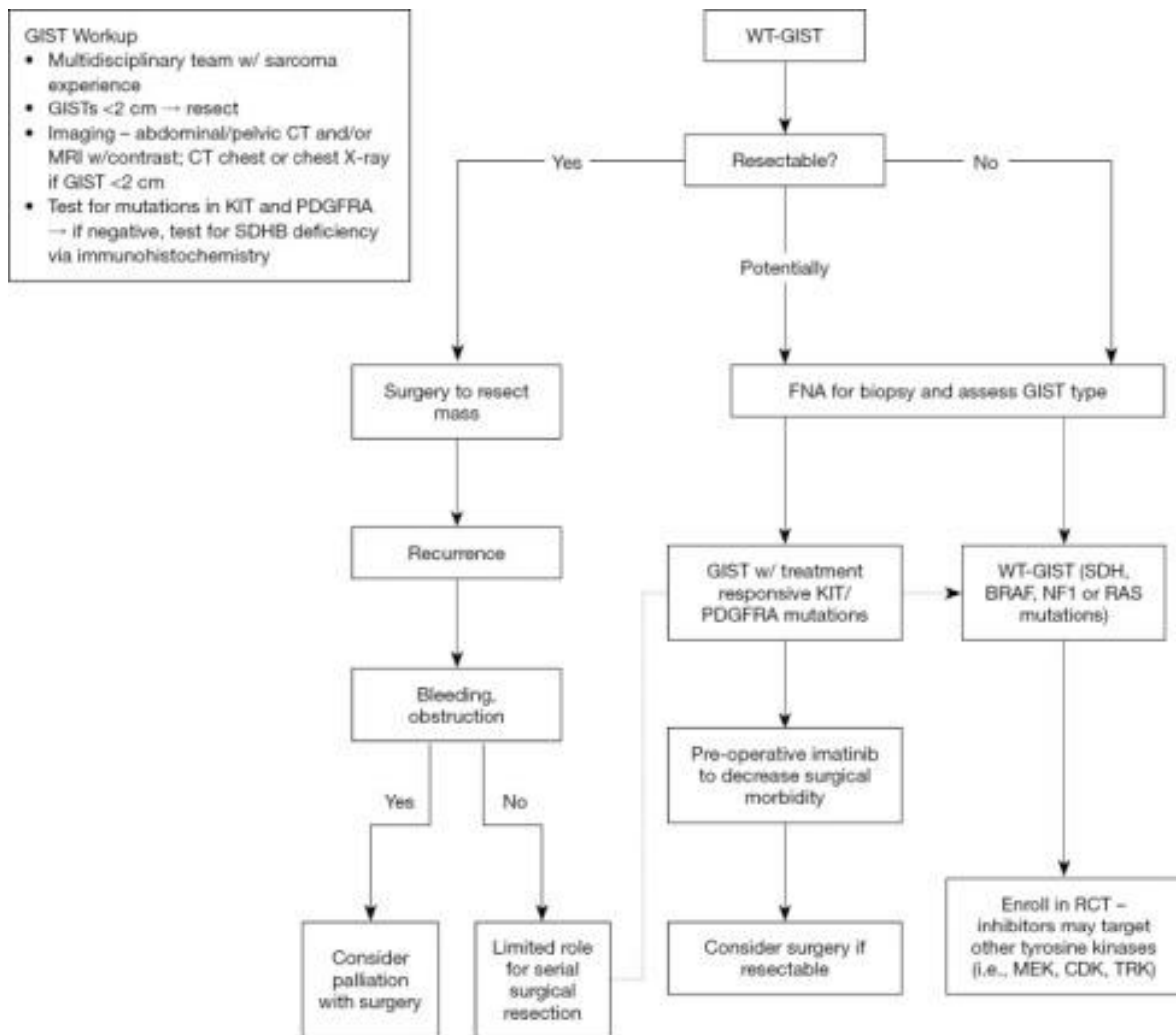
El síndrome de Carney-Stratakis (CSS) se caracteriza por paragangliomas y GIST.

La tríada de Carney (TC) describe la asociación de paragangliomas con GIST y condromas pulmonares. Tanto CSS como CT se han asociado con GIST-WT deficientes en SDH ([14](#)).

El síndrome de GIST familiar es un trastorno hereditario raro caracterizado por mutaciones en el KIT de ganancia de función de la línea germinal y, con menor frecuencia, mutaciones de PDGFRA. Estos no están asociados con los tumores GIST-WT ([1](#)).

Diagnóstico

El diagnóstico inicial y el tratamiento son similares para todos los GIST y se describen en la [Figura 1](#). La imagenología, la biopsia, el examen patológico y el análisis molecular son parte del trabajo de diagnóstico.



Abrir en una ventana separada

Figura 1

Algoritmo de diagnóstico para WT-GIST; WT-GIST, tumor de estroma gastrointestinal de tipo salvaje.

Imágenes

El diagnóstico de todos los GIST a menudo se puede sospechar en función de las características de la imagen. La tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis que muestra una masa exofítica que aumenta de forma heterogénea y vascular y que emana del tracto GI es el patrón predominante que se observa con el GIST ([27](#) , [28](#)).

Ecografía endoscópica y biopsia.

El diagnóstico de una masa abdominal sospechosa de GIST puede tratarse razonablemente con cirugía directamente sin procedimientos adicionales. Sin embargo, si el diagnóstico sigue sin estar claro, se puede realizar una aspiración con aguja fina dirigida por ultrasonido endoscópica o endoscópica ([29](#)). La biopsia percutánea debe evitarse debido al riesgo de sembrar el tracto de biopsia con células cancerosas. En el contexto de tumores grandes, también se puede considerar la exploración por PET para estadificar mejor a los pacientes y controlar la actividad metabólica del tumor.

Análisis patológico

El análisis patológico inicial debe incluir la determinación de las dimensiones del tumor y el análisis histológico que se centra específicamente en la tasa mitótica. El tamaño y la tasa mitótica son los principales factores en la estratificación del riesgo ([Tabla 1](#)). *La prueba de la presencia de mutaciones c-KIT y PDGFRA es una parte estándar del análisis inicial para cualquier GIST ([29](#)).*

Tabla 1
Estratificación de riesgos para GIST

| RIESGO DE PROGRESION | TALLA (CM) | RECUESTO MITÓTICO (POR 50 HPF) |
|----------------------|------------|--------------------------------|
| Muy bajo | <2 | <5 |
| Bajo | 2–5 | <5 |
| | <5 | 6-10 |
| Intermedio | 5–10 | <5 |
| | > 5 | > 5 |
| Alto | > 10 | Cualquier cuenta mitótica |

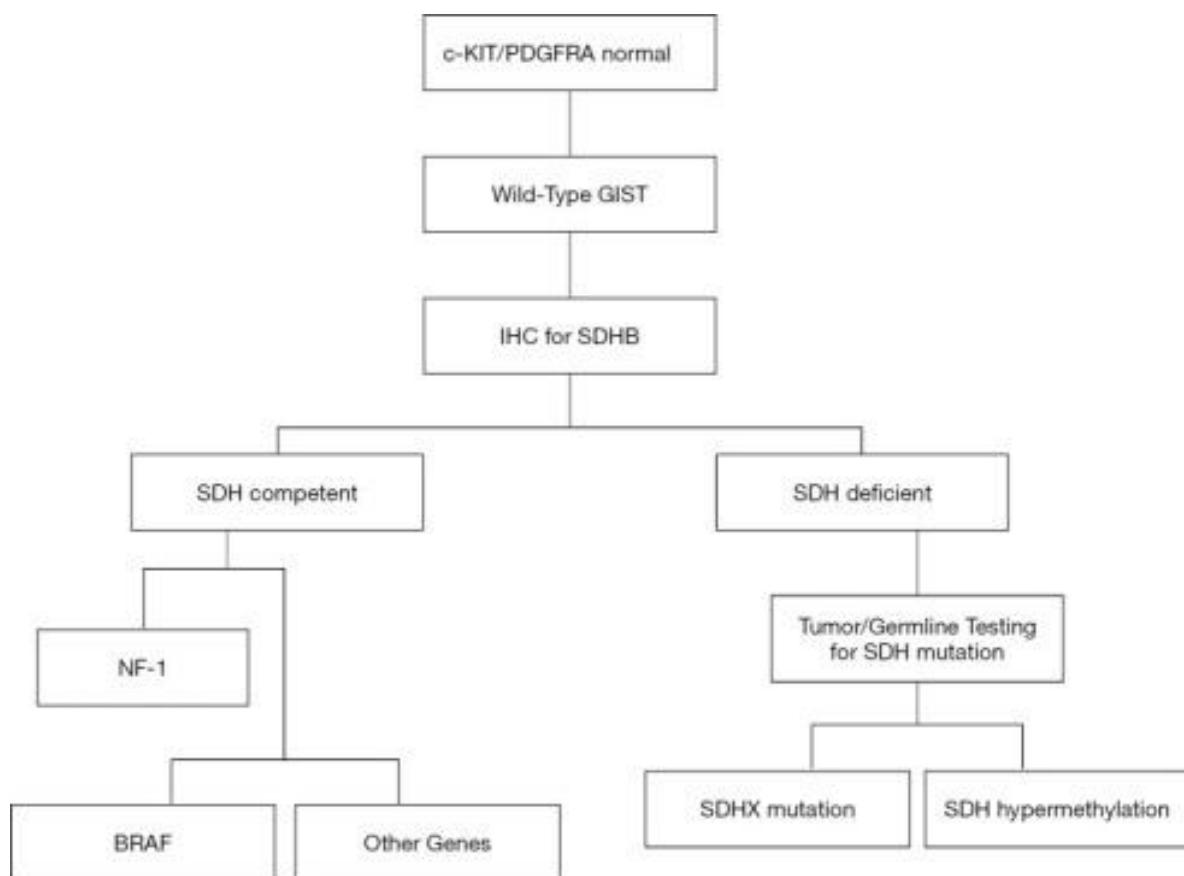
Adaptado con permiso de Trifan *et al.* ([30](#)). HPF, campos de alta potencia; GIST, tumor del estroma gastrointestinal.

Subtitulación molecular

Los tumores que carecen de mutaciones de c-KIT y PDGFRA deben abordarse de manera gradual, comenzando con las pruebas para determinar el estado de SDH ([Figura 2](#)) ([31](#)).

La tinción inmunohistoquímica con pérdida observada de la SDHB expresada de forma ubicua ha demostrado ser un marcador de diagnóstico preciso y rentable para la deficiencia de SDH ([15](#) , [17](#) , [32](#) , [33](#)).

Los pacientes con tumores competentes (no deficientes) para SDH deben someterse a pruebas de detección de mutaciones en NF1 y BRAF, ya que se ha identificado que están presentes en los WT-GIST competentes para SDH ([34](#)).



[Abrir en una ventana separada](#)

Figura 2

Algoritmo de tratamiento para GIST-WT. GIST-WT, tumor de estroma gastrointestinal de tipo salvaje.

Imágenes

Los pacientes con GIST-WT deficientes en SDH deben someterse a una secuenciación tumoral y de la línea germinal de la SDH porque aquellos con mutaciones en la línea germinal de SDHX tienen un mayor riesgo de desarrollar paraganglioma, feocromocitoma y otros tumores ([35](#)). La detección de rutina con imágenes de resonancia magnética (RM) del cuerpo total, metanefrinas en orina y / o catecolaminas plasmáticas junto con la derivación a un asesor genético también debe considerarse seriamente ([36](#)).

Tratamiento para GIST-WT

En nuestro arsenal actual contra los GIST, el tratamiento quirúrgico sigue siendo estándar y es la única opción que ofrece el potencial de curación en pacientes con tumores resecables ([18](#)). En aproximadamente el 60% de los individuos, la cirugía puede ofrecer cura ([27](#)). Los GIST son resistentes a los quimioterapéuticos citotóxicos estándar disponibles ([11](#)). En pacientes con enfermedad localmente avanzada, enfermedad metastásica o enfermedad recurrente, los inhibidores de la tirosina quinasa, como el mesilato de imatinib, han ofrecido a los pacientes una opción de tratamiento con estudios que demuestran una respuesta excelente ([9](#)). Sin embargo, los GIST-WT, en particular, siguen siendo un desafío, ya que generalmente son resistentes al imatinib ([31](#)).

Mientras que las estrategias de tratamiento para GIST-WT no están claramente establecidas. Los datos clínicos de NIH Pediatric y GIST-Wild-type no demostraron mejoría en la supervivencia sin complicaciones con resecciones extensas o en serie y se propuso un tratamiento quirúrgico reservado para la resección inicial y solo repetir las resecciones para tratar la paliación de síntomas como obstrucción o sangrado ([37](#)).

No obstante, la resección quirúrgica sigue siendo un componente crítico, quizás el componente clave, en el tratamiento general de GIST-WT, ya que proporciona la única posibilidad de curación y puede optimizar la paliación ([38](#) – [40](#)).

Aunque la terapia del receptor de tirosina quinasa tipo III ha demostrado ser ineficaz, puede haber un papel para los tratamientos complementarios alternativos en GIST-WT.

Se ha demostrado recientemente que el pazopanib, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes con GIST avanzado resistente a imatinib y sunitinib ([41](#)). Además, el inhibidor de BRAF dabrafenib, ha demostrado una actividad antitumoral prolongada en el GIST mutado en V600E BRAF ([42](#)). La inhibición de MEK también se ha demostrado que reduce el crecimiento de tumores en pacientes con NF-1 ([43](#)). Por último, la inhibición del receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina ha conducido a la citotoxicidad y la apoptosis inducida en pacientes con GIST-WT ([44](#)). Para todas las terapias complementarias se necesitarán ensayos adicionales.

Conclusiones

En resumen, los GIST-WT representan un subconjunto especial de GIST que requieren estrategias de tratamiento especializadas basadas en sus características biológicas únicas. Si bien la resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular del tratamiento para los tumores resecables y una opción para los tumores sintomáticos, las pruebas de competencia SDH están indicadas para todos los GIST que carecen de mutaciones de c-KIT y PDGFRA. Las pruebas y el tratamiento adicionales deben ser individualizados según la competencia SDH e incluir pruebas para las mutaciones somáticas y de la línea germinal de SDHX, NF-1, V600E BRAF, RAS y otros genes. Si bien estos tumores no responden al imatinib, el inicio de nuevos agentes terapéuticos basados en pruebas adicionales puede resultar beneficioso. Sin embargo, GIST-WT todavía representa una entidad clínica única para la cual se necesita realizar una investigación adicional para establecer el mejor enfoque terapéutico.

Texto integro y original

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6286923/?fbclid=IwAR34DHEgPnLDoHBDvYg-tCjZYpYKNJukfjsuWUBc553VwX6G1zhjXTsQBK8>

Para una mejor comprensión por parte de los pacientes de las distintas mutaciones de GIST hemos elaborado desde colectivogist este RESUMEN:

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) es un tumor mesenquimal del tracto gastrointestinal. Las mutaciones en los genes de KIT y PDGFRA están implicadas en la tumorigénesis. Todos estos GIST responden más o menos BIEN a los tratamientos de los fármacos imatinib, sunitinib y regorafenib y otros prescritos “como uso compasivo”: tasigna, nexavar, ponatinib, pazopanib, etc...

Estos GIST representan el 85 % del total de los GIST.

Aproximadamente el 15% de los GIST no albergan la mutación de estos genes, y son designados como GIST “wild type” o de “tipo salvaje”.

Los tratamientos actuales para estos GIST no suelen ser eficaces.

Se clasifican en dos grupos:

- Succinato deshidrogenasa deficiente (SDH)- , representan el 5% de los gist.
- Succinato deshidrogenasa NO deficiente representan el 10% de los gist.

Grupo con deficiencia:

Succinato deshidrogenasa deficiente (SDH)- incluye la Tríada de Carney (paraganglioma familiar y GIST) y Síndrome de Carney Stratakis(paraganglioma / feocromocitoma, GIST, y condroma pulmonar). Los pacientes son mujeres jóvenes. Los tumores se producen en el antro del estómago, y las células tumorales son epitelioides. Pueden producir metástasis en ganglios linfáticos con frecuencia.

Aproximadamente el 2% de todos los GIST se presentan en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los GIST pediátricos les falta de expresión SDHB. Algunos gist pediátricos (15%) tienen mutaciones en KIT o PDGFRA.

Grupo no deficiente:

El grupo Succinato deshidrogenasa NO deficiente incluye la neurofibromatosis (NF1) tipo 1 y los GIST con mutaciones de BRAF, KRAS, y PIK3CA y con el gen de fusión ETV6-NTRK3.

Los GIST con neurofibromatosis (NF1) tipo 1 se produce en el intestino delgado.

Los GIST con mutación BRAF surge en el intestino delgado.

La atención a la edad, sexo, antecedentes familiares y otras neoplasias puede elevar la predicción de la enfermedad sindrómica^a.

La localización del tumor, la morfología y pleomorfismo de las células tumorales son muy informativos. La invasión linfovascular debe ser cuidadosamente evaluada. La determinación de la expresión de KIT es esencial para el diagnóstico. Cuando se sospecha de GIST de tipo salvaje, se requiere un análisis genético intensivo. Además, se recomienda una observación durante mucho tiempo y muy cuidadosa.

Los tumores GIST cuádruples-negativos ((aquellos que no tienen mutaciones KIT, PDGFRA, o mutaciones de BRAF, así como la inactivación de los genes succinato deshidrogenasa- SDH) pueden ser más susceptibles de albergar mutaciones (neurofibromatosis tipo 1) NF1

NOTA: enfermedad sindrómica: GIST sindrómico es el término utilizado para describir GIST que ocurren con ciertos síndromes como Tríada de Carney, Síndrome díada de Carney-Stratkis, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1)

Mas información

<https://colectivogist.wordpress.com/category/gist-pediatrico-y-wildtype/>

<https://colectivogist.wordpress.com/category/gist-familiar/>

<https://colectivogist.wordpress.com/category/gist-succinato-deshidrogenasa-deficiente/>

INFORMA



"PUNTO DE ENCUENTRO Y DE INFORMACIÓN DE LOS PACIENTES DE GIST"