

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

NUESTRA EXPERIENCIA

G.Streich, E.Batagelj, R.Santos, O.Lehmann; Servicio de Oncología
Hospital Militar Central; Buenos Aires.

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST fueron originalmente catalogados como leiomioma, leiomioblastoma o leiomiosarcoma, debido a su similitud histológica. Con los avances de la biología molecular y la inmunohistoquímica se permitió diferenciarlos de otros tumores digestivos y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia. Asimismo éstos progresos han alcanzado los aspectos terapéuticos, con el desarrollo de nuevas drogas que han significado un nuevo impacto dado su eficacia en el control de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Representan un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimático (sarcoma) y se estiman en un 0,2% de los tumores gastrointestinales y al 20-30% de todos los sarcomas de partes blandas. Su incidencia es de 4-10 casos por millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en igual proporción con una media de edad que oscila entre los 55 y 65 años.

Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicados en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, teniendo como función un fundamental rol en la motilidad. Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana mutado con actividad tirosina-quinasa (c-kit) anormal, que define una proliferación celular no regulada.

FISIOPATOLOGÍA

Las mutaciones del gen KIT se ubican en el cromosoma 4 (q 11-12) y originan al receptor c-kit anómalo, lo que conduce a expresión de proteínas con funciones nuevas y distintas. Estas mutaciones pueden afectar tanto el sitio enzimático como al dominio regulador fuera del sitio enzimático. El c-kit "mutante" tiene actividad tirosina -kinasa independiente de la estimulación proveniente de las stem cells, permitiendo la transducción de señales de proliferación celular no regulada. Estudios de biología molecular han mostrado que las mutaciones del gen KIT se ubican en el exón 9, 11, 13 ó 17, siendo las

que afectan el exón 11 las más prevalentes y más sensibles a la acción de drogas inhibitoras de tirosina-quinasa.

La expresión del receptor c-kit no sólo se encuentra en GIST y tejidos normales (cumpliendo funciones hematopoyéticas, gametogénicas y en melanogénesis) por cuanto se ha detectado en otras neoplasias que incluyen a la leucemia mieloide crónica y aguda, cáncer de células pequeñas de pulmón , melanoma, neuroblastoma, seminoma y cáncer de mama.

HISTOLOGÍA

Aproximadamente 95% de los GIST son c-kit positivos, mientras que 60-70% son positivos para CD34 ; 30-40% son positivos para actina, 5% para proteína S100 y 1-2% positivos para desmina o queratina. La proteína quinasa C recientemente se ha descrito como marcador para GIST negativos a CD 117. Los GIST exhiben 3 patrones histológicos: fusiforme (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%). Los GIST c-kit negativos son más frecuentes de tipo epitelioides y se localizan en epiploon y mesenterio.

FACTORES PRONÓSTICO

El término “riesgo de comportamiento maligno” se ha reemplazado por el catálogo de benigno o maligno.

El tamaño tumoral (> de 3 cm) y el grado de actividad mitótica (> 25 mitosis por campo de mayor aumento) representan los parámetros predictivos más aceptados para desarrollo de metástasis o recurrencia local.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cursan asintomáticos en etapas precoces. Depende de la ubicación la presentación clínica. Dolor, malestar abdominal difuso, hemorragia digestiva, masa abdominal, pérdida de peso, anorexia, náuseas y anemia se presentan. La localización tumoral puede ser a cualquier nivel del tubo digestivo.

- estómago (50%)
- intestino delgado (25%)
- colon (10%)
- mesenterio (7%)
- esófago (5%)

METODOLOGIA DIAGNOSTICA

TAC DE ABDOMEN C/CTE EV
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA
ECOENDOSCOPIA
RNM DE ABDOMEN
PET

TRATAMIENTO

La cirugía es de elección en la enfermedad localizada.

El uso del Imatinib es para los Gist irresecables o metastásicos, aunque últimamente se lo utiliza en la neoadyuvancia para grandes tumores (no es standard)

Actualmente la adyuvancia esta discutida.

MESILATO DE IMATINIB

En el año 2000 se trató el primer caso con Imatinib en Ensayo Clínico.

Y la FDA autorizó su uso en Febrero de 2002 .

Indicado en GIST irresecables o metastáticos.

La dosis Standard es de 400mg día hasta progresión o intolerancia.

En Nuestra Experiencia los pacientes diagnosticados se incluyeron a partir del año 2002. De los cuales 7 eran de sexo masculino y 3 de sexo femenino con edades de 35-84 años con una media de 59.

GIST	TOTAL DE PACIENTES (n10)
Localizados con reseccion quirúrgica	4
Neoadyuvancia a Cirugía	1
Metastásicos	5

La dosis de Imatinib fue de 400mg día sin requerir aumento de dosis en ninguno de los pacientes.

- El perfil de toxicidad al Imatinib fue altamente aceptable, prevaleciendo el edema periorbitario.
- De 5 ptes. Metastásicos se observó
 - Respuesta Completa por imágenes (1)
 - Respuesta Parcial por imágenes (3)
 - Respuesta Clínica (1)

LOCALIZACION

GÁSTRICO	60%
I. DELGADO	30%
COLON	10%

REUNION DE CONSENSO ESMO PARA MANEJO DE GIST

- LA RESECCION COMPLETA TUMORAL CON MARGENES LIBRES ES LO STANDARD
- SE INICIA TTO CON IMATINIB CUANDO HAY CONFIRMACION DE METASTASIS O RECAIDA LOCAL.
- SI SE DESARROLLA INTOLERANCIA O PROGRESION SE DEBE SUSPENDER IMATINIB
- EL CRITERIO ÓPTIMO DE RESPUESTA ESTA DADO POR LA REDUCCION DEL T, POR LA ENF. ESTABLE , POR LA REDUCCION DE LA DENSIDAD TUMORAL POR TAC Y POR LA MENOR ACTIVIDAD METABOLICA EN EL PET

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia el uso del Imatinib mostró un aceptable perfil de toxicidad y con respuesta en todos los pacientes metastásicos, sostenida en uno de ellos por encima de los 4 años.

En un caso se observó respuesta completa al Imatinib luego de recaída a la Cirugía. Se necesitan todavía estudios prospectivos con mayor número de pacientes para evaluar la sobrevida global en los metastásicos.



CON IMATINIB- rta. completa