

Diagnóstico molecular del GIST

José Antonio López-Guerrero
Laboratorio de Biología Molecular
Fundación Instituto Valenciano de Oncología
Teléfono: 961114337
Email: jalopez@fivo.org

El grupo de tumores mesenquimatosos (no-epiteliales y no-linfoideos) 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), y tanto su identidad biológica como su histogenia están todavía en discusión.

Durante mucho tiempo han estado incluidos dentro del grupo de "*neoplasias huérfanas*" (orphan group of neoplasms). Sin embargo, recientemente, los GIST han recibido un impulso y atracción clínica debido fundamentalmente a dos importantes descubrimientos. El primero, la demostración por parte de Hirota y cols. de que la mayoría de los GIST presentaban mutaciones activantes en el proto-oncogén *KIT*, el cual codifica para el receptor del *stem cell factor* (KIT o CD117). Este receptor presenta actividad tirosina kinasa (TK) y juega un papel crucial en diversos procesos celulares como son el crecimiento, apoptosis, quimiotaxis, o proliferación celular. El segundo hallazgo fue la demostración de que estos tumores eran sensibles a inhibidores específicos de TK como el mesilato de imatinib (MI) (STI571, Gleevec; Novartis Pharma, Basel, Switzerland) y más recientemente sunitinib. Sin lugar a dudas, estos dos acontecimientos han introducido cambios radicales, no solo en el manejo clínico de los pacientes con GIST, sino también en el conocimiento de la biología de este interesante neoplasma.

Como mencionábamos anteriormente, en 1998 Hirota y cols documentaron no solo que los GISTs expresaban KIT sino que además, 5 de 6 tumores analizados genéticamente eran portadores de mutaciones en la región del gen KIT que codifica para el dominio yuxtamembrana del receptor (exón 11) y que activaban de forma constitutiva la actividad TK de KIT en ausencia de ligando. Desde entonces, son muchos los estudios que se han dedicado a estudiar las mutaciones de *c-KIT* en los GIST y actualmente, dependiendo de las series analizadas y de los procedimientos empleados, la incidencia de mutaciones es de entre un 60% y un 92%.

Las mutaciones de *c-KIT* se localizan fundamentalmente en los exones 9, 11, 13 y 17, siendo los exones 11 y 9, que codifican para las regiones yuxtamembrana, donde se aprecia una mayor frecuencia.

El exón 11, codifica para el dominio yuxtamembrana de KIT, que se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando. La presencia de mutaciones en este exón provoca una activación constitutiva del receptor. Podemos encontrar tres tipos de alteraciones. Las más frecuentes son las *deleciones intersticiales* que suelen afectar la región 5' del exon (entre los codones 550-560) especialmente a los codones 557 a 559. Con menor incidencia se encuentran las *mutaciones puntuales* que por lo general se limitan a 4 codones (557, 559, 560 y 576). Por último, en el extremo 3', y en mucha menor proporción de casos, se pueden presentar *duplicaciones en tandem* de un determinado número de codones.

La frecuencia de mutaciones en el exón 9 de *KIT* está entre un 9-20% de los casos dependiendo de los estudios. De forma mayoritaria se encuentra un tipo de mutación

correspondiente a la inserción de 6 nucleótidos que resultan en la duplicación de los aminoácidos Ala⁵⁰¹ y Tyr⁵⁰² y que se encuentran en pacientes que carecen de mutaciones en el exón 11. Esta mutación se asocia fundamentalmente a GIST de localización intestinal y mayor potencial maligno.

La actividad TK de KIT está codificada por los exones 13 y 17 de KIT y la frecuencia de mutaciones en estos exones es muy baja, oscilando entre un 0.8% a un 4.1% para el exón 13 y no llegando al 1% en el caso del exón 17.

Pero no solo podemos encontrar mutaciones en *KIT*, entre un 7-10% de los GIST presentan mutaciones en otro receptor TK, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (*PDGFRA*). Como en el caso de *KIT*, las mutaciones de *PDGFRA* se localizan fundamentalmente en los exones 12 y 18, equivalentes al exón 11 y 17 de *KIT* respectivamente, y por lo general, se asocian a GIST de morfología epitelioide.

Aunque la mayoría de los GIST expresan KIT y tienen mutaciones activantes del gen, existe un subgrupo de tumores, que vienen a representar el 2-10% de los casos, que expresan muy débilmente o no expresan KIT. Estos tumores cumplen el resto de criterios, incluyendo la presentación clínica, la localización anatómica, la morfología y el patrón inmunohistoquímico para ser diagnosticados como GIST y suelen ser heterogéneos desde el punto de vista histológico. Pero a pesar de no expresar KIT, presentan mutaciones tanto de *KIT* como de *PDGFRA* en al menos un 50% de los casos, lo cual confirma el diagnóstico de GIST y además los hace candidatos a un tratamiento con inhibidores de TK.

Ya no solo la presencia o ausencia de mutaciones es importante desde el punto de vista de diagnóstico molecular, si no que el tipo de mutación, como será discutido por otros ponentes, aporta una valiosísima información desde el punto de vista pronóstico y predictivo. De echo, en el último consenso multidisciplinar de Lugano se recomienda el estudio molecular de todos los GIST, exigiéndose en los casos GIST KIT negativos.