



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA ACTUAL EN
PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES

MARTINEZ VALAREZO JOHN PATRICIO
MÉDICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA ACTUAL
EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES
GASTROINTESTINALES

MARTINEZ VALAREZO JOHN PATRICIO
MÉDICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FUNDAMENTOS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA ACTUAL EN PACIENTES
CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES

MARTINEZ VALAREZO JOHN PATRICIO
MÉDICO

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 26 DE OCTUBRE DE 2022

MACHALA
26 de octubre de 2022

FUNDAMENTOS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA ACTUAL EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES

por John Patricio Martínez Valarezo

Fecha de entrega: 13-oct-2022 03:34p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1924614588

Nombre del archivo: TUAL_EN_PACIENTES_CON_TUMORES_ESTROMALES_GASTROINTESTINALES.docx
(398.57K)

Total de palabras: 3278

Total de caracteres: 17882

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MARTINEZ VALAREZO JOHN PATRICIO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado FUNDAMENTOS DE LA CONDUCTA TERAPÉUTICA ACTUAL EN PACIENTES CON TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

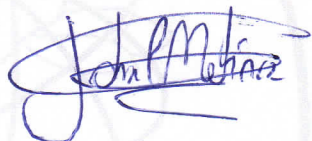
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 26 de octubre de 2022



MARTINEZ VALAREZO JOHN PATRICIO
0704911619

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, quienes han sido mis principales apoyos durante mi camino, y gracias a su esfuerzo, ellos me han permitido alcanzar mis metas.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios, por su infinita bondad, por haberme brindado su amor inmerecido y me ha guiado en todos estos años.

Agradezco a mis padres, por ser mi soporte en todo sentido y se han convertido en el faro que ilumina mi camino a seguir.

Agradezco a mis hermanos, que también me han apoyado de diversas maneras.

Agradezco a mis familiares y amigos, que me han dado su ayuda y palabras de aliento para continuar cada día.

Agradezco a mis docentes de la Universidad Técnica de Machala, quienes nos han brindado su guía de la mejor manera.

Agradezco a mi tutor, Dr. Roberto Eduardo Aguirre Fernández, bajo cuya dirección fue posible realizar este trabajo.

Resumen

Introducción: Los tumores estromales gastrointestinales son neoplasias mesenquimatosas originadas a partir de mutaciones de los receptores de la tirosina quinasa de las células intersticiales de Cajal, cuya incidencia a nivel mundial es de aproximadamente 15 casos por millón de habitantes, estos tumores tienen un comportamiento incierto, pero tienden a malignizarse, por lo que se requiere un manejo adecuado para evitar su diseminación. **Objetivo:** Informar el manejo de los tumores estromales gastrointestinales de acuerdo a los avances más recientes en medicina a través de la revisión bibliográfica de artículos científicos en repositorios y bibliotecas digitales indexadas que sirva como herramienta de consulta para estudiantes y residentes de medicina. **Materiales y métodos:** Se trata de una revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en las bases de datos SCIELO, PUBMED, LILACS, en los últimos 5 años, y en revistas regionales para la búsqueda de información local. **Conclusión:** Los continuos avances de las investigaciones médicas han demostrado la utilidad de la resección quirúrgica de los tumores gastrointestinales locales y la vigilancia de estos pacientes, mientras que en los tumores metastásicos, el tratamiento se basa en el uso de las cuatro líneas de inhibidores de la tirosina quinasa aprobadas, no se considera el uso de quimioterapia y radioterapia por ser ineficaces en estos casos, y actualmente se encuentran en desarrollo nuevos inhibidores y ensayos clínicos para implementar la inmunoterapia como línea de tratamiento.

Palabras Claves: tumores estromales gastrointestinales, inmunología, genética, terapia farmacológica, cirugía.

Abstract

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors are mesenchymal neoplasms originating from mutations of the tyrosine kinase receptors of the interstitial cells of Cajal, whose worldwide incidence is approximately 15 cases per million inhabitants, these tumors have an uncertain behavior, but they tend to become malignant, so proper management is required to prevent their spread. **Objective:** To inform the management of gastrointestinal stromal tumors according to the most recent advances in medicine through the bibliographic review of scientific articles in repositories and indexed digital libraries that serve as a reference tool for medical students and residents. **Materials and methods:** It is a bibliographic review of scientific articles published in the SCIELO, PUBMED, LILACS databases, in the last 5 years, and in regional journals for the search of local information. **Conclusion:** The continuous advances in medical research have shown the usefulness of surgical resection of local gastrointestinal tumors and the surveillance of these patients, while in metastatic tumors, treatment is based on the use of the four lines of inhibitors of approved tyrosine kinase, the use of chemotherapy and radiotherapy is not considered because they are ineffective in these cases, and new inhibitors and clinical trials are currently under development to implement immunotherapy as a line of treatment.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, immunology, genetics, drug therapy, surgery.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN:	5
DESARROLLO	7
Histología aplicada a los tumores GIST	7
Aspectos relacionados a la biología molecular e inmunología en los tumores GIST	7
Pilares en el tratamiento actual de los tumores GIST	8
Manejo quirúrgico:	8
Principios oncológicos a tener en cuenta en el manejo de los tumores GIST:	8
Manejo farmacológico:	10
Primera línea	10
Segunda línea	12
Tercera línea	12
Cuarta línea	13
Inmunoterapia	13
CONCLUSIONES	14
BIBLIOGRAFÍA	15

INTRODUCCIÓN:

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST, siglas en inglés de *Gastrointestinal Stromal tumors*) se definen como neoplasias mesenquimales del tracto gastrointestinal de tipo primario¹. A diferencia del resto de tumores gastrointestinales primarios, que se originan en el músculo liso como los leiomiomas, los GIST se originan a partir de mutaciones de las células intersticiales de Cajal². Se considera que todos estos tumores tienen cierto potencial de comportamiento maligno³.

Los GIST son las neoplasias mesenquimatosas gastrointestinales más frecuentes representando aproximadamente el 1-2% del total de tumores gastrointestinales⁴, aunque los autores reconocen un sub registro del total de casos debido a los hallazgos incidentales en estudios necrópsicos¹.

Los GIST pueden presentarse en todo el tracto digestivo, siendo el estómago el órgano más afectado (60%), seguido del intestino delgado (30%)⁵, mientras que es menos frecuente en el intestino grueso, recto (5%) y esófago (<1%)⁶.

En Estados Unidos se reportan 10-15 casos por millón de habitantes anualmente⁷, y en Europa, de 6,5 a 14,5 casos por millón por año⁸. En estudios realizados en Hong Kong, Shanghai y Taiwán se reportan tasas de incidencia más altas (22 casos por millón por año)⁴, mientras que en Australia se informa de una incidencia 0.7 casos de GIST por 100,000 habitantes⁹.

En América Latina, los resultados de investigaciones en México, reportan una incidencia de 9.70 casos por millón de habitantes¹⁰. En el año 2021, el Centro de Cáncer de la Pontificia Universidad de Chile publicó un estudio observacional donde reporta 42 casos de pacientes con GIST¹¹. En una institución oncológica de referencia en Brasil se reportó 38 casos de GIST en el año 2020¹².

En Ecuador, el Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) de Quito reportó un estudio donde señala a los GIST como segunda causa de cáncer gástrico (5,9%), permaneciendo los adenocarcinomas como la causa fundamental¹³.

En Machala, en un estudio publicado en el 2011 por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA-Machala), se reportaron 4 casos de GIST diagnosticados por métodos inmunohistoquímicos de un universo de 150 pacientes con masas abdominales tratados en la ciudad¹⁴.

La edad promedio de aparición de los GIST es alrededor de los 65 años⁴. Aunque pueden aparecer a cualquier edad⁵. La presentación de los GIST entre hombres y mujeres es similar, reportándose una relación 1:1¹.

Aproximadamente el 2% de los GIST ocurren en la infancia, siendo el sexo femenino más afectado¹⁵. Presenta dos picos de incidencia, el primero en niños menores de 1 año y el segundo entre los 10 y 15 años, el 85% se ubica en el estómago y el 70% son multifocales¹⁶.

Con el avance de la investigación médica, la supervivencia general es de 3,9 años y la supervivencia libre de progresión es de 1,9 años⁵. La mortalidad oscila entre el 10 a 14 %¹⁶.

A pesar de los nuevos conocimientos emanados de la genética, del estudio de los receptores y de los segundos mensajeros, existen numerosos elementos a tener en cuenta para su tratamiento, los cuales muchas veces no están actualizados en las revisiones ni en los libros de texto, por lo que se hace necesario realizar este tipo de investigación que permita obtener una herramienta útil para el manejo terapéutico actualizado de esta enfermedad. Por otra parte, la mortalidad, aunque ha disminuido considerablemente, pudiera tener resultados mejores si nos acercáramos a un diagnóstico temprano y a un tratamiento específico adecuado. En el Ecuador, no se ha realizado una revisión que permita obtener una actualización de los métodos de tratamiento que permitan mejorar la supervivencia en esos pacientes, por lo que esta investigación, podría dar salida a esa falencia.

Nos proponemos realizar una revisión en los últimos 5 años, de los mejores artículos que se encuentran en la Biblioteca Nacional de los Estados Unidos (PubMed), y la base de datos de información científica y técnica de salud de América latina y el Caribe (LILACS), contando con los recursos disponibles en la biblioteca de la facultad de Ciencias Químicas y de la Salud de la Universidad Técnica de Machala (UTMACH) y el internet de alta velocidad libre en dicha institución. Para este trabajo, se asignaron horas tanto para el tutor como para el estudiante, lo que permite la viabilidad de esta investigación.

DESARROLLO

Histología aplicada a los tumores GIST

Frecuentemente los GIST se proyectan extraluminalmente desde el estómago o intestino delgado y se desplazan, en lugar de invadir los órganos adyacentes¹⁷. Macroscópicamente, son descritos de color blanco, definidos, no encapsulados y de consistencia firme, los GIST de menor tamaño suelen ser homogéneos, mientras que los tumores más grandes presentan áreas hemorrágicas y con necrosis¹. Y estas áreas necróticas pueden progresar a calcificaciones⁴.

Basándose en la citomorfología, los GIST se dividen en 3 grupos diferentes, los GIST con morfología de células fusiformes (70%), los GIST epiteloideos (20%) y los GIST con morfología mixta que incluye patrones fusiforme y epiteloide (10%)¹⁸.

Brcic y colaboradores reportan que puede encontrarse otros GIST con cambios morfológicos denominándose desdiferenciados, confiriéndoles un aspecto anaplásico con atipia celular, que pueden aparecer de novo o secundario al tratamiento a largo plazo con los inhibidores de la tirosina quinasa¹⁵.

A nivel celular, la actividad mitótica reportada por el índice mitótico, resultante de la contabilización del número de mitosis por 50 campos de alta potencia, representa la capacidad proliferativa y metastásica del tumor⁸.

Aspectos relacionados a la biología molecular e inmunología en los tumores GIST

Las células intersticiales de Cajal se localizan a nivel de la musculatura propia y el plexo mientérico⁸. Son descritas como células marcapasos⁵. Las características inmunofenotípicas y estructurales particulares de estas células provocan la generación de ondas eléctricas lentas, lo cual explica su denominación de reguladoras del proceso peristáltico¹. Estas células presentan receptores transmembrana de tirosina quinasa (KIT), los cuales pertenecen a la familia de tirosina quinasa tipo III¹⁸, en este grupo también están incluidos los receptores alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA)⁵. Los KIT y los PDGFRA son altamente homólogos y activan vías similares⁷.

Los GIST presentan una mutación activadora en los KIT⁷, y tanto las alteraciones de los KIT como de los PDGFRA son mutaciones de ganancia de función¹⁸. La molécula

CD117 es parte del receptor KIT³. El 95% de los GIST son positivos para KIT (CD117) y el 70% para CD34¹.

De acuerdo a Bauer y colaboradores, aproximadamente el 70 a 85% de los GIST presentan mutaciones en los KIT, el 5 a 10% presentan mutaciones en PDGFRA, y el 10 a 15% presentan mutaciones heterogéneas de otros receptores, y se denominan GIST salvajes⁷.

El sistema inmunitario preserva la homeostasis entre las interacciones estimuladoras e inhibitoras y un desequilibrio entre estos componentes conlleva una fuga de tumores, conduciendo a la progresión de la enfermedad⁵, en el caso de los GIST, las mutaciones en el receptor KIT o PDGFRA alteran la proliferación celular, la diferenciación de la apoptosis y la señalización de la supervivencia celular⁷.

Las células inmunitarias infiltrantes de tumores surgen en el microambiente de los GIST, los tipos celulares más comunes que se encuentran son los macrófagos asociados a tumores, incluyendo a los macrófagos de tipo 1 (M1) y 2(M2), seguidos por los linfocitos T citotóxicos (CD3)⁵.

La presencia de células T reguladoras se correlaciona con la cantidad de M2, generando una respuesta antiinflamatoria local y una disminución de los CD8, lo que implica un ambiente inmunosupresor de los GIST⁵.

Pilares en el tratamiento actual de los tumores GIST

De acuerdo a la guía de manejo de los GIST publicada en el año 2022 por la Sociedad Europea de Oncología, el tratamiento de elección es la combinación de la resección quirúrgica y el uso de inhibidores de los receptores de tirosina quinasa¹⁹. Los GIST no son sensibles a la quimioterapia y radioterapia convencional, por lo que no se los incluye como parte del tratamiento de los mismos²⁰.

Manejo quirúrgico:

En el manejo quirúrgico, se debe tener en cuenta los siguientes principios de cirugía oncológica:

Principios oncológicos a tener en cuenta en el manejo de los tumores GIST:

1. **Se requiere la confirmación por biopsia para el diagnóstico de cáncer²¹:** El examen endoscópico es de suma importancia en el diagnóstico de los GIST, ya que permite la visualización directa del tumor, con la posibilidad de tomar

muestra para biopsia¹. Y en el estudio de los GIST, es necesario determinar el panorama molecular del tumor a partir de la muestra de biopsia²². La opción de preferencia es la toma de biopsias múltiples con aguja gruesa¹⁹.

2. **El primer intento del tratamiento debe ser curativo²¹**: Se realiza la resección quirúrgica de los GIST mediante laparoscopia, aunque en pacientes inestables o tumores mayores de 5cm se considera la laparotomía abierta¹. Intraoperatoriamente se debe evitar la rotura del tumor, la laceración de la cápsula del tumor, resección segmentaria, biopsia por incisión pre o intraoperatoria, en caso de ser necesarias, se indica una consulta multidisciplinaria y el uso de imatinib adyuvante¹⁹.

En concordancia con Gresham y Don, se recomienda el cambio de guantes del cirujano e instrumental quirúrgico posterior a la resección tumoral, ya que existe riesgo de siembra de células tumorales por la presencia de desechos celulares tanto en los guantes como en el material utilizado en la cirugía, y tienen un alto riesgo de ser células viables, y que originen el crecimiento del tumor en otros sitios²³.

En tumores <2cm, el manejo debe ser individualizado, no hay consenso sobre el manejo de estos tumores, se procura la evaluación endoscópica periódica, y si no es posible, la decisión terapéutica elegida es la escisión del tumor, aunque en general se consideran que son de muy bajo riesgo¹. Mientras que en tumores ≥ 2 cm, el manejo de elección es la resección completa²⁴. Son aplicables técnicas endoscópicas como enucleación o disección submucosa¹. Se puede considerar el uso de imatinib adyuvante, posterior a la resección quirúrgica²⁴.

En general, se prefiere la laparoscopia para los GIST menores de 5 cm y localizados en estómago e intestino delgado¹.

3. **La resección debe incluir el territorio linfático de drenaje²¹**: La diseminación submucosa longitudinal y la afectación de los ganglios linfáticos en los GIST localizados, es extremadamente raro, por lo que se considera de elección a la resección con márgenes negativos sin linfadenectomía²⁵. En caso de metástasis, se recomienda el uso de imatinib y la resección posterior de la enfermedad metastásica residual, lo cual se asocia a un buen pronóstico¹⁹.

Cuando los GIST afectan el estómago proximal y una resección limitada no es factible, se debe considerar una gastrectomía total²⁶. En cuanto a los GIST

localizados en el intestino delgado, se debe considerar la ubicación y extensión del tumor, prefiriéndose la resección en cuña de las áreas afectadas²⁵.

4. **Tratamiento multimodal²¹:** Cuando existe metástasis, se utiliza imatinib de forma neoadyuvante y a altas dosis, previamente se toma muestra de biopsia y se tiene en cuenta la respuesta del tumor al imatinib para considerar posteriormente resecciones parciales¹⁷. Deben ser manejados por un equipo multidisciplinario, que incluya cirugía y oncología médica y reservarse las intervenciones quirúrgicas para los pacientes con GIST metastásicos con fracaso de tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa²².
5. **Las recurrencias deben ser tratadas²¹:** Se recomienda el uso de imatinib por 3 años para evitar la aparición de recurrencias de los GIST primarios y seguimiento periódico²⁷. A pesar de los esfuerzos de la comunidad internacional, las investigaciones para conseguir fármacos capaces de superar la heterogeneidad tumoral provocada por mutaciones secundarias de los KIT aún continúan²⁸. En tales casos, se recomienda un manejo paliativo para garantizar la calidad de vida del paciente, el manejo de síntomas y evitar tratamientos fútiles que alarguen la vida del paciente, prolongando el sufrimiento del paciente y su entorno familiar²⁹.

Manejo farmacológico:

Los KIT/PDGFR son los objetivos farmacológicos, ya que son los impulsores oncogénicos claves en los GIST⁷. Se utilizan los inhibidores de la tirosina quinasa III, a continuación, se describen los que se encuentran aprobados para el tratamiento de los GIST¹⁹.

Primera línea

El imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (KIT), fue aprobado a inicios de los años 2000, para el manejo de los GIST con metástasis³⁰.

Se desarrolló originalmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo⁷. Es el primer fármaco dirigido molecularmente con un mecanismo conocido de eficacia³⁰.

El imatinib es un inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP de los KIT, cuando un KIT está inactivo, el imatinib ocupa el sitio de unión de ATP e impide la fosforilación del sustrato e inhibe la transducción de señales de ese receptor⁷. Previo al tratamiento,

se requiere realizar una secuenciación del ADN del tipo de mutación del tumor, sin embargo, se puede utilizar imatinib de forma empírica en estos pacientes hasta que se reporten los resultados genéticos³.

La mayoría de pacientes responden al tratamiento estándar de imatinib, con una dosis de 400mg/día³⁰. La dosis de imatinib puede llegar hasta los 800mg/día, en una sola toma o dividida en dos tomas de 400mg²². La tasa de supervivencia a los 2 años es de 83%²⁷. Y a los 8 años, es de 25%⁷. La mediana de supervivencia general es de 57 meses³¹.

El aumento de células NK e interferón gamma en el ambiente tumoral, junto a la pérdida de células T reguladoras, se consideran factores que demuestran la eficacia del imatinib⁵.

Los genotipos de los KIT y de los PDGFRA predicen la respuesta a imatinib, considerando el nivel de la mutación de tales receptores²⁸. Se ha demostrado que los GIST con mutaciones en los exones 9 y 11 son más sensibles a imatinib³⁰.

El mecanismo de resistencia al imatinib corresponde a mutaciones secundarias en el complejo de unión a ATP²⁸.

La resistencia primaria se define a la progresión del tumor dentro de los primeros 6 meses de tratamiento¹⁵. La resistencia secundaria a la aparición de mutaciones tumorales después de 6 meses de tratamiento inicialmente efectivo¹⁹.

Se ha reportado que los GIST progresan después de una media de 24 a 36 meses por mutaciones secundarias³⁰. Se recomienda una terapia continua con imatinib hasta que se detecte progresión del tumor o un tratamiento de por vida si la enfermedad no progresa³. Se considera que posiblemente el imatinib mantiene la inactividad del tumor y no elimina los microdepósitos tumorales²⁴.

También se considera la acumulación de linfocitos T reguladores y decremento de células NK como predictores de mala respuesta al imatinib⁵.

En cuanto a los efectos adversos reportados se encuentran: náuseas, alteraciones gastrointestinales, edema periorbitario, calambres musculares, fatiga y hemorragia digestiva³. Si se desarrollan efectos potencialmente mortales, como sangrado gastrointestinal no controlable, se debe considerar el cambio de fármaco³.

Avapritinib

De acuerdo a la Sociedad Europea de Oncología, el avapritinib es el fármaco de elección en los GIST con mutaciones del exón 18 de los PDGFRA¹⁹. Fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento el 2020 para el tratamiento de este tipo de mutación³². Estos tumores presentan una resistencia primaria para imatinib, mientras que son sensibles a avapritinib en un 90%³.

El avapritinib es capaz de unirse a la forma activa de las quinasas, a diferencia del resto de inhibidores, que actúan a nivel de la conformación inactiva de las quinasas³².

La dosis estándar es de 300mg hasta que se presente progresión de la enfermedad o intolerancia a los efectos adversos³.

Los efectos adversos más frecuentes reportados son náuseas, fatiga, anemia, edema periorbitario, hiperbilirrubinemia y disminución del apetito³². Si se desarrollan efectos adversos que pongan en riesgo la vida del paciente, se debe considerar el cambio a sunitinib³.

Segunda línea

Sunitinib

El sunitinib bloquea el crecimiento tumoral, angiogénesis y metástasis de los GIST con mutaciones en los exones 13 y 14³⁰. La dosis estándar es de 50mg²². El tratamiento se extiende por 4 semanas de cada 6 semanas, y también se considera eficaz a la dosificación de 37,5mg diarios de forma continua³. La supervivencia libre de progresión reportada es de 8.3 meses y una supervivencia general de 16.6 meses²⁷.

El mecanismo de resistencia de los GIST tocante al sunitinib es similar al descrito anteriormente con el imatinib¹⁸.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son proteinuria, mielosupresión, hipotiroidismo, hipertensión arterial y hemorragia digestiva³.

Tercera línea

Regorafenib

El regorafenib tiene como objetivos de actuación diversos receptores aparte de los KIT, los datos de modelos pre clínicos sugieren que este fármaco se dirige a una amplia gama

de proteínas quinasas y explica su uso en tumores refractarios a otros inhibidores de quinasas³³.

Está aprobado para los GIST con pobre respuesta a tratamientos previos con imatinib y sunitinib¹⁸. Los pacientes con tumores con mutaciones en el exón 11 de KIT y del succinato deshidrogenasa (SDH) tienen un mejor beneficio con el regorafenib³⁴.

La dosis aprobada es de 160mg/día²². La supervivencia libre de progresión en pacientes con fracasos previos con imatinib y sunitinib y manejados con regorafenib fue de 4.8 meses²⁷.

Los efectos secundarios más conocidos son: hipertensión arterial, reacciones cutáneas en manos y pies, y alteraciones gastrointestinales³.

Cuarta línea

Ripretinib

El ripretinib antagoniza la conformación del estado activo de la quinasa celular y provoca que la quinasa vuelva a su estado inactivo²⁸.

La dosis establecida es de 150mg diarios²⁸. Se administra el tratamiento con ripretinib hasta que se detecte progresión de la enfermedad o intolerancia a los efectos adversos³.

La supervivencia libre de progresión promedio es de 6 meses²⁸. La mediana de supervivencia global reportada es de 15,1 meses³⁵.

Los efectos adversos reportados son alopecia, mialgia, náuseas, fatiga y diarrea²⁸.

Inmunoterapia

En un ensayo se combinó el uso de imatinib con peg-interferón-alfa-2b, ya que en estudios in vitro se demostró que el interferón estimulaba la producción de interleucina 12, generando una respuesta linfocitaria de CD8, con una potente acción antitumoral, los 8 pacientes incluidos en este ensayo tuvieron respuestas parciales, y un paciente tuvo una remisión completa durante el tipo de seguimiento (3 años)⁵.

Se realizó otro ensayo clínico para valorar la utilidad de anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana, como nivolumab e ipilimumab, donde 7 de 15 pacientes con deficiencia de succinato deshidrogenasa presentaron mejoría, es necesario la revisión de ensayos más grandes para incluir este tipo de terapia en las líneas de tratamiento aprobadas mundialmente³⁶.

En general, actualmente se considera a la inmunoterapia como potencial medio de tratamiento para los GIST, existen ensayos clínicos con resultados alentadores, donde se reporta respuestas significativas, sin embargo, se encuentran en fases tempranas de desarrollo, pero no se descartan para el uso en pacientes con fracasos continuos de los tratamientos con los inhibidores de tirosina quinasa⁵.

CONCLUSIONES

Aunque los GIST son relativamente infrecuentes, representan un importante porcentaje dentro de las causas de neoplasias malignas gastrointestinales. Con el avance de las investigaciones acerca de la naturaleza de los GIST, se ha demostrado la génesis de estos tumores y, por ende, el enfoque correcto para su manejo, el cual abarca la resección quirúrgica y el uso de inhibidores de la tirosina quinasa, y descartándose el uso de la quimioterapia y radioterapia, por haber sido demostrada su ineficacia en estos casos.

La técnica quirúrgica a emplear depende de las características del tumor y experiencia del cirujano, y debe cumplir con los principios oncológicos establecidos para la cirugía tumoral.

Los inhibidores de la tirosina quinasa tienen una amplia gama de fármacos, de los cuales, el más efectivo en el contexto de los GIST, es el imatinib, sin embargo, las resistencias desarrolladas fundamentadas en variaciones genéticas, han obligado al establecimiento de nuevas líneas terapéuticas, siendo en la actualidad, aprobados el sunitinib, regoferanib, rupritinib y avapritinib.

A pesar de que se ha comprobado la eficacia de estos fármacos, debido a la existencia de múltiples mutaciones primarias y secundarias, se ha vuelto imperativo la consecución de nuevas opciones de tratamiento, entre las que se incluye la inmunoterapia, algunos en fase de ensayo clínico, terapias aún en desarrollo y aún sin aprobación para el uso generalizado en el tratamiento de los GIST.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, Ilie M, Enache V, Constantinescu G, Bungau S, Diaconu CC. Gastrointestinal Stromal Tumors-A Mini Review. *J Pers Med*. 2021 Jul 22;11(8):694. doi: <http://doi.org/10.3390/jpm11080694>. PMID: 34442339; PMCID: PMC8400825. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400825/>
2. Wu CE, Tzen CY, Wang SY, Yeh CN. Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View. *Cancers (Basel)*. 2019 May 16;11(5):679. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers11050679>. PMID: 31100836; PMCID: PMC6563074. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6563074/>
3. Villafuerte Quimíz WL, Ostaiza Véliz IV, Williams Vargas LN, Palomeque Salazar X. Tumores del estroma gastrointestinal: revisión y manejo multidisciplinario. *Journal of American Health*. 2021 ;4(1):26-35. doi: <https://doi.org/10.37958/jah.v4i1.60>. Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/60>
4. Parab TM, DeRogatis MJ, Boaz AM, Grasso SA, Issack PS, Duarte DA, Urayeneza O, Vahdat S, Qiao JH, Hinika GS. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *J Gastrointest Oncol*. 2019 Feb;10(1):144-154. doi: <http://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20>. PMID: 30788170; PMCID: PMC6351301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351301/>
5. Arshad J, Costa PA, Barreto-Coelho P, Valdes BN, Trent JC. Immunotherapy Strategies for Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 14;13(14):3525. doi: <http://doi.org/10.3390/cancers13143525>. PMID: 34298737; PMCID: PMC8306810. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306810/>
6. Ibrahim A, Chopra S. Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):655-660. doi: <http://doi.org/10.5858/arpa.2018-0370-RS>. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31169996. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/144/5/655/427450/Succinate-Dehydrogenase-Deficient-Gastrointestinal>
7. Bauer S, George S, von Mehren M, Heinrich MC. Early and Next-Generation KIT/PDGFRA Kinase Inhibitors and the Future of Treatment for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Front Oncol*. 2021 Jul 12; 11:672500. 1-11. doi: <http://doi.org/10.3389/fonc.2021.672500>. PMID: 34322383; PMCID: PMC8313277. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8313277/>

8. Ahmed M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Cases*. 2020 Aug 6;8(15):3142-3155. doi: [10.12998/wjcc.v8.i15.3142](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i15.3142). PMID: 32874969; PMCID: PMC7441252. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441252/>
9. Wright, C.M., Halkett, G., Carey Smith, R. et al. Sarcoma epidemiology and cancer-related hospitalisation in Western Australia from 1982 to 2016: a descriptive study using linked administrative data. *BMC Cancer* 20, 625 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07103-w>. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07103-w#citeas>
10. Medina-Medina JA, Nava-Gutiérrez W, Barrón-Reyes JE, Miranda-Hernández A, López-Valdés JC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors in the Mexican population. Systematic review. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2018;17(1):40–47. doi: [10.24875/j.gamo.M18000106](https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000106). Disponible en: https://www.gamo-smeo.com/frame_eng.php?id=71
11. Muñoz-Medel M, Córdova-Delgado M, Retamal IN, et al. High proportion of wild-type gastrointestinal stromal tumor in a cohort of Chilean patients screened by KIT and PDGFRA exome profiling. *Gastrointestinal Stromal Tumor* 2022. 36(4). 532-537. doi: <http://doi.org/10.21037/gist-21-19>. Disponible en: <http://gist.amegroups.com/article/view/66486/html>
12. Everling EM, Marchet D, DE-Antoni NM, Isbert BBM, Alves GV, Grezzana-Filho TJM. GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: OUTCOMES OF THE PAST DECADE IN A REFERENCE INSTITUTION IN SOUTHERN BRAZIL. *Arq Bras Cir Dig*. 2022 Jun 17;35:e1658. doi: <http://doi.org/10.1590/0102-672020210002e1658>. PMID: 35730887; PMCID: PMC9254386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9254386/>
13. Andrade C, Rodriguez E, Novillo L. Análisis epidemiológico del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero-diciembre del año 2016. *Cambios rev. Méd.* 2018. 17(1): 10-14; Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981087/articulo-2.pdf>
14. Morales Baidal M, Zaldua Velez J, Lima Valladolid M, Medina Preciado G, Bravo Delgado P. Tumores estromales gastrointestinales (GIST): Revisión de 4 casos clínicos en el Hospital Oncológico ‘Dr. Wilson Franco Cruz’ SOLCA-Machala. 2011; 39-45. (21)1. Disponible en: https://solcacompras.solca.med.ec/REVISTA/veredicion_detalle.php?id=336&edicion=29
15. Brčić I, Argyropoulos A, Liegl-Atzwanger B. Update on Molecular Genetics of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 28;11(2):194. doi:

<http://doi.org/10.3390/diagnostics11020194>. PMID: 33525726; PMCID: PMC7912114.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912114/>

16. Morales Peralta A, Omar L, Valenzuela M, et al. Tumor de GIST pediátrico. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2017; 34 (2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2017/bis172h.pdf>
17. Muñoz-Cedeño, Rubén Gustavo, Santillán-López, Wendy, Paullán-Sani, Viviana, Rodríguez-Chica, Gema, Martínez. Priscila Elizabeth. Giant extraintestinal gastrointestinal stromal tumor: Case report and bibliography review. *Rev. colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2021; 36(4): 532-537. DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.649>. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012099572021000400532&lng=en
18. Arshad J, Ahmed J, Subhawong T, Trent JC. Progress in determining response to treatment in gastrointestinal stromal tumor. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Apr;20(4):279-288. doi: <http://doi.org/10.1080/14737140.2020.1745068>. Epub 2020 Apr 12. PMID: 32191549; PMCID: PMC9479164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9479164/>
19. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss SJ, Hall KS, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Gronchi A, Stacchiotti S; Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33. doi: <10.1016/j.annonc.2021.09.005>. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560242. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04480-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04480-X/fulltext)
20. Moreno-Paquentín Eduardo, Caba Molina David, Sánchez-García Jorge, Arrangoiz-Majul Rodrigo, Cordera-González de Cosío Fernando, Luque de León Enrique et al . Reporte de caso clínico de un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) gigante y revisión bibliográfica. *Cir. gen.* 2018; 40(2): 127-132. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140500992018000200127&lng=en

21. Correa, J. C.; Figueroa, J. D.; Castaño, R.; Madrid, J.; Calle, M.; Sanabria, Álvaro. Principios De cirugía oncológica. *Rev Colomb Cir* 2016, 31(3), 185-196. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/291>
22. Kelly CM, Gutierrez Sainz L, Chi P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol.* 2021 Jan 5;14(1):2. doi: <http://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>. PMID: 33402214; PMCID: PMC7786896. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786896/>
23. Gresham E, Don Parsa F. Iatrogenic Implantation of Cancer Cells During Surgery. *Hawaii J Health Soc Welf.* 2020 Jan;79(1):4-6. PMID: 31967105; PMCID: PMC6969391. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969391/>
24. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 14;24(26):2806-2817. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>. PMID: 30018476; PMCID: PMC6048423. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6048423/>
25. Zhou Y, Wang X, Si X, Wang S, Cai Z. Surgery for duodenal gastrointestinal stromal tumor: A systematic review and meta-analysis of pancreaticoduodenectomy versus local resection. *Asian J Surg.* 2020 Jan;43(1):1-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.02.006>. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30853211. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1015-9584\(18\)30826-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1015-9584(18)30826-1)
26. Nishiyama R, Ogasawara T, Mamuro N, Kamei Y, Yamada M, Furukawa D, Suzuki T, Nishi T, Shimada H. Coexistence of gastric cancer and gastric GIST with intra-tumor bleeding: successful embolization with subsequent total gastrectomy. *Surg Case Rep.* 2021 Jul 9;7(1):160. doi: <http://doi.org/10.1186/s40792-021-01244-1>. PMID: 34241722; PMCID: PMC8271045. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8271045/>
27. Soriano-Lorenzo Jorge, Lima-Pérez Mayte, Soriano-García Jorge, Zaldívar-Blanco Karla, Fleites-Calvo Vilma. Tumores del estroma gastrointestinal. *An. Fac. med.* 2019; 80(2): 214-221. DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.802.16418>. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102555832019000200015&lng=es
28. Lostes-Bardaji MJ, García-Illescas D, Valverde C, Serrano C. Ripretinib in gastrointestinal stromal tumor: the long-awaited step forward. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Jan 7;13:1758835920986498. doi: <http://doi.org/10.1177/1758835920986498>. PMID: 33473249; PMCID: PMC7797597. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797597/>

29. Arroyo Castillo L, Arango-Gutiérrez A, Vries E de. End of life of the cancer patient: patient, family and physician perceptions. *Colombian Journal of Anesthesiology* 2022;50(3):1–5. Doi: <https://doi.org/10.5554/22562087.e1024>. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472022000300401&lng=en
30. Ravegnini G, Hrelia P, Angelini S. Somatic pharmacogenomics of gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Drug Resistance*. 2019;2(1):107–115. doi: <http://doi.org/10.20517/cdr.2019.02>. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9019173/>
31. Reichardt P. The Story of Imatinib in GIST - a Journey through the Development of a Targeted Therapy. *Oncol Res Treat*. 2018;41(7-8):472-477. doi: <http://doi.org/10.1159/000487511>. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29895025. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/487511>
32. Sociedad Española de Oncología Médica. Informe de evaluación de la SEOM de avapritinib (Ayvakyt®) indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) irresecables o metastásicos y con la mutación D842V en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA). 2022; 1-7. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Avapritinib_monoterapia_GIST_metastasico.pdf
33. Grothey A, Blay JY, Pavlakakis N, Yoshino T, Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jun;86:101993. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101993>. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32199197. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30031-1/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30031-1/fulltext)
34. González-Cámpora R, Ramos Asensio R, Vallejo-Benítez A, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: breve actualización y consenso de la SEAP-SEOM sobre diagnóstico patológico y molecular. *Revista Espanola de Patologia*. 2017;50(2):89–99. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.12.004>. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1699885517300028>
35. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalceberg J, Bauer S, Gelderblom H, Schöffski P, Jones RL, Attia S, D'Amato G, Chi P, Reichardt P, Meade J, Shi K, Ruiz-Soto R, George S, von Mehren M. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30168-6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8383051/>

36. Vallilas C, Sarantis P, Kyriazoglou A, Koustas E, Theocharis S, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): Novel Therapeutic Strategies with Immunotherapy and Small Molecules. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 6;22(2):493. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms22020493>. PMID: 33419029; PMCID: PMC7825300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7825300/>