

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Biología y bases moleculares

A. GARCÍA-VALVERDE¹, C. SERRANO^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación Traslacional en Sarcomas. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

²Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La activación oncogénica de KIT o PDGFRA es el evento central que rige el curso evolutivo de los GIST desde su inicio como microGIST hasta estadios clínicos de enfermedad avanzada y resistente a tratamientos. Durante este recorrido, los GIST requerirán de una progresión citogenética que da como resultado la adquisición de capacidades, como el incremento de la capacidad proliferativa a través de la desregulación del ciclo celular y la capacidad de metastatización. El tratamiento con terapias selectivas conlleva un gran beneficio clínico, pero la presión selectiva ejercida a largo plazo condiciona la emergencia de subpoblaciones policlonales con múltiples mutaciones secundarias de resistencia en KIT.

En conjunto, el GIST ha emergido durante las pasadas dos décadas como un modelo clínico y biológico en el que estudiar las consecuencias de la adicción oncogénica, y se ha convertido en un paradigma de inhibición terapéutica efectiva de alteraciones oncogénicas en cáncer.

PALABRAS CLAVE: GIST. KIT. PDGFRA. Señalización celular. Adicción oncogénica. Terapias dirigidas.

INTRODUCCIÓN

No fue hasta 1998 cuando el tumor del estroma gastrointestinal (GIST, en sus siglas en inglés) pudo ser definido como una entidad diagnóstica gracias al descubrimiento de las mutaciones en el oncogén KIT, evento definitorio de la enfermedad (1). Hoy sabemos que el GIST es el subtipo histológico de sarcoma más frecuente (2,3) y que procede de las células intersticiales de Cajal (ICC), las células encargadas de la coordinación de los movimientos peristálticos a lo largo de todo el tracto

ABSTRACT

The oncogenic activation of KIT/PDGFR plays a central role during the entire GIST evolution from benignant micro-GIST to advanced, multi-resistant clinical stages. Throughout, the acquisition of novel genomic events is critical for tumor progression. This process of cytogenetic progression involves mainly enhancement in tumor cell proliferation through cell cycle dysregulation, and metastatization. Targeted therapies directed against KIT/PDGFR, although providing a substantial initial clinical benefit, eventually results in the emergence of polyclonal subpopulations harboring secondary KIT mutations, the current main clinical challenge.

Together, GIST has emerged during the two past decades as a compelling clinical and biological model to study oncogenic addiction. Nowadays, GIST constitutes a paradigm for clinically effective targeted inhibition of oncogenic driver mutations.

KEY WORDS: GIST. KIT. PDGFRA. Cell signaling. Oncogenic addiction. Targeted therapies.

gastrointestinal (4). El evento central en la biología de los GIST es la activación constitutiva del receptor tirosina-quinasa (RTQ) KIT –o de su homólogo *platelet-derived growth factor receptor-* (PDGFRA)– a través de mutaciones oncogénicas (1,5). Durante las últimas dos décadas hemos sido testigos de los avances obtenidos en el conocimiento de la biología de los GIST, que han hecho de este tumor un modelo paradigmático para el desarrollo y la aprobación de terapias moleculares personalizadas efectivas frente a mecanismos de adicción oncogénica en cáncer (1,6).

LA ACTIVACIÓN DE KIT/PDGFRα ES CENTRAL EN LA ONCOGÉNESIS DE LOS GIST

MUTACIONES EN KIT

KIT y PDGFRα pertenecen a la familia de RTQ transmembrana tipo III. De manera fisiológica, la unión de su ligando –el *stem cell factor* (SCF)– al dominio extracelular del receptor provoca la homodimerización, la transfosforilación y su posterior activación. Este hecho desencadena la cascada de señalización molecular que controla funciones críticas para la proliferación y la supervivencia celulares (6). Las mutaciones en el oncogén *KIT* son el evento biológico fundamental en el 80-85% de los GIST y conllevan la activación del receptor de manera constitutiva en ausencia de ligando. Estas mutaciones no se distribuyen de manera azarosa a lo largo del gen, sino que se concentran en regiones concretas (6) (Fig. 1). Las más frecuentes son inserciones, deleciones o mutaciones puntuales en el exón 11 de *KIT* (67%), que corresponde al dominio yuxtamembrana del receptor (Tabla I). Las mutaciones en el exón 11 de *KIT* causan un cambio en la estructura secundaria, rompiendo el estado habitual de autoinhibición (7,8). Menos frecuentes son las mutaciones en el exón 9 del gen (10%), que corresponde al dominio extracelular de unión al ligando. Estas mutaciones provocan el cambio conformacional que causaría la unión de KIT a su ligando y, por tanto, su activación (9). Por último, en un número muy reducido de casos (menos del 2%), se producen mutaciones primarias en los exones 13 y 17, que corresponden al dominio quinasa I y al dominio del *loop* de activación, respectivamente (Fig. 1, Tabla I).

Por un lado, existe evidencia limitada que sugiere que las mutaciones en el dominio quinasa (exón 13) interfieren con el ciclo de autoinhibición del receptor. Por otro lado, las mutaciones en el *loop* de activación (exón 17) causan una estabilización de la conformación activa de KIT (10). Independientemente de la región en la que aparece la mutación, el resultado es la activación constitutiva del receptor y la señalización oncogénica de KIT.

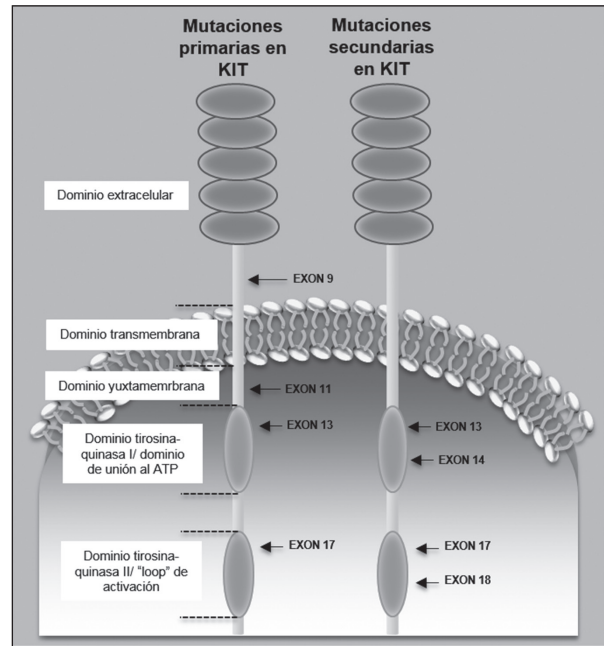


Fig. 1. Distribución de las mutaciones primarias y secundarias en *KIT*.

TABLA I

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS GIST Y RASGOS FENOTÍPICOS DEFINITORIOS

Genotipo de mutación primaria	Frecuencia relativa (%)	Distribución anatómica	Sensibilidad a imatinib
Mutados en <i>KIT</i>			
Exón 9	10%	Intestino delgado	Intermedia
Exón 11	70%	Todas	Sensible
Exón 13	1%	Todas	Sensible
Exón 17	1%	Todas	Sensible
Mutados en <i>PDGFRα</i>			
Exón 12	1%	Todas	Sensible
Exón 14	< 1%	Estómago	Sensible
Exón 18	6%	Estómago	D842 resistente
<i>KIT/PDGFRα</i> WT			
Deficiente en SDH	4%	Estómago	¿Resistente?
BRAF V600E	4%	Intestino delgado	Resistente
NF1	< 1%	Intestino delgado	Resistente
HRAS/NRAS/KRAS	< 1%	Desconocido	Resistente
Otros	< 1%	Desconocido	Desconocido

La mutación oncogénica en KIT es el evento fundamental, y posiblemente iniciador, en la biología de los GIST. Dada la adición oncogénica a la señalización de KIT, su bloqueo específico mediante inhibidores de KIT, como Imatinib, el inhibidor tirosina-quinasa (ITQ) aprobado en la primera línea de tratamiento en GIST, consigue un gran beneficio clínico en estos pacientes (11,12). El genotipo de los GIST tiene un valor predictivo de la respuesta a la inhibición de KIT con Imatinib. Así, los GIST con mutación primaria en el exón 11 son más sensibles a la inhibición de KIT que los que tienen la mutación primaria en el exón 9 (Tabla I).

El genotipo no tiene únicamente un valor predictivo de respuesta al tratamiento, sino que también define ciertos aspectos clínicos. Los GIST con mutación primaria en los exones 11, 13 y 17 se localizan con más frecuencia en el estómago, mientras que los GIST con mutación en el exón 9 de KIT presentan una mayor predilección por la localización intestinal y un curso evolutivo más desfavorable (13) (Tabla I).

Independientemente del estado mutacional de KIT, hasta el 95% de los GIST presenta una expresión positiva para KIT, detectable en laboratorios de rutina diagnóstica mediante tinción inmunohistoquímica, y con un patrón clásico membranoso-citoplasmático. Con menos frecuencia también es posible observar una tinción de predominio perinuclear o tipo Golgi (14). Ciertas líneas de evidencia sugieren que algunas oncoproteínas de KIT pueden tener cierta preferencia por la localización en el aparato de Golgi. Conviene recordar otros estudios que demuestran cómo la señalización oncogénica de KIT es, al menos, parcialmente efectiva en otras localizaciones celulares diferentes de la membrana celular (15).

MUTACIONES EN PDGFRA

PDGFRA es un RTQ transmembrana homólogo de KIT, y su activación constitutiva mediante mutaciones oncogénicas es la responsable de la patogénesis de un 5 a un 8% de los GIST (16). Las mutaciones en PDGFRA son mutuamente excluyentes de las de KIT, y aparecen en el receptor en regiones análogas a las mutaciones en KIT: el dominio yuxtamembrana (exón 12), dominio quinasa I (exón 14) y *loop* de activación (exón 18). El genotipo (PDGFRA frente a KIT) también predice el comportamiento clínico de estos tumores, ya que los GIST con mutación primaria en PDGFRA suelen ser mayoritariamente gástricos, tienen una histología epitelioide o mixta, expresión variable de KIT y un menor potencial maligno. Las causas de este comportamiento clínico diferente son desconocidas, aunque sí se ha observado que la activación de PDGFRA presenta un perfil de expresión transcripcional distinto al de los GIST con mutación primaria en KIT, hecho que podría guardar relación con las diferencias clínicas observadas (17,18).

La mutación más frecuente en PDGFRA es la mutación puntual *D842V* en el exón 18 del gen, que está presente en el 60% de todos los GIST mutados en PDGFRA. Esta mutación adquiere especial relevancia por el hecho de que confiere al tumor resistencia intrínseca a todos los ITQ aprobados en el tratamiento de los GIST. En la actualidad no existe ningún tratamiento oncológico efectivo frente a este subgrupo de pacientes con GIST (5,16).

SEÑALIZACIÓN ONCOGÉNICA DE KIT/PDGFRA EN GIST

Las mutaciones oncogénicas en KIT o PDGFRA generan una desestabilización de los mecanismos de autorregulación de estos RTQ, lo que conlleva su activación constitutiva. Diversas líneas de evidencia apoyan el papel central que tiene KIT/PDGFRA en la biología de los GIST: 1) KIT se encuentra fosforilado en prácticamente todos estos tumores (19); 2) la transfección de mutantes de KIT en líneas celulares es suficiente para la transformación celular independiente del ligando (20); 3) los ratones transgénicos portadores de KIT mutado desarrollan tumores histopatológicamente muy parecidos al GIST (21); y 4) finalmente, las mutaciones oncogénicas en KIT son claramente los eventos iniciadores en agrupaciones familiares con afectación germinal en KIT (22).

La señalización oncogénica de KIT/PDGFRA regula a través de sus principales cascadas de señalización aspectos cruciales del fenotipo de los GIST tales como diferenciación, proliferación, evasión de apoptosis y adhesión. Diversos estudios llevados a cabo *in vitro* e *in vivo* en modelos transgénicos y en pacientes confirman que el programa transformador de KIT/PDGFRA se conduce principalmente a través de dos vías de señalización: RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR (19,23) (Fig. 2). La relevancia de estas dos vías en la señalización oncogénica de KIT es independiente del tipo de mutación primaria en KIT o PDGFRA (23).

La autofosforilación de KIT permite la unión de las proteínas adaptadoras SHC, GRB2 y SOS. Estas activan a su vez a RAS, una GTPasa clave en cáncer que amplifica la señalización oncogénica intracelular procedente de RTQ como KIT y PDGFRA. De especial relevancia en GIST es la activación canónica de la vía RAS/MAPK a través de la cascada RAF-MEK-ERK, ya que la fosforilación y la activación de ERK estabilizan ETV1, un factor de transcripción esencial en los GIST (24,25). ETV1 pertenece a la familia de los factores de transcripción ETS que se expresa de forma fisiológica en las ICC, considerado como un factor específico del linaje celular de los GIST. En estudios en ratones transgénicos se ha visto recientemente que la oncogénesis mediada por ETV1 a través del eje KIT-RAS/MAPK-ETV1 es crítica para la supervivencia celular y el mantenimiento del fenotipo tumoral en los GIST, lo que apoya la relevancia de esta vía de señalización en los GIST (24,25) (Fig. 2).

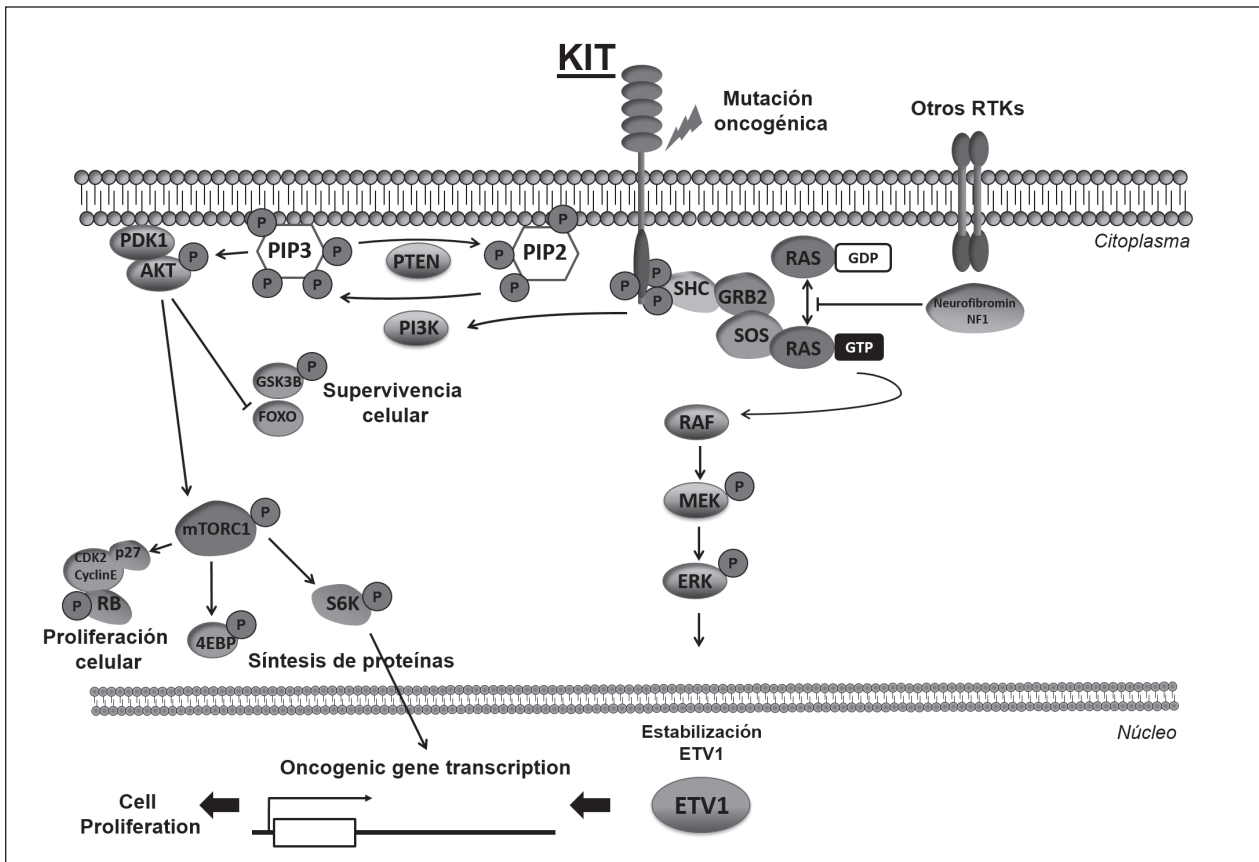


Fig. 2. Principales vías de señalización en KIT: RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR.

Otras líneas de evidencia también confirman la especial relevancia de la vía de RAS/MAPK en GIST. Por ejemplo, los únicos eventos oncogénicos capaces de iniciar GIST en ausencia de mutaciones en KIT y PDGFRA se encuentran en esta vía, como las mutaciones inactivadoras en el gen supresor tumoral NF1 (26) o las mutaciones activadoras en BRAF (27). Asimismo, la inhibición farmacológica de MEK1/2 en diversos modelos de GIST impacta significativamente en la proliferación y en la muerte celulares (25).

Las formas activas de KIT y PDGFRA también inician la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. La fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) es reclutada y activada por la forma fosforilada de KIT. Al activarse PI3K transforma el inositol bifosfato (PIP2) en inositol trifosfato (PIP3), quien a su vez recluta y activa las quinasas PDK1 y AKT en la membrana celular. Este proceso desencadena una cascada de señalización que resulta en la activación de las proteínas GSK3B, mTOR y S6K, entre otras, implicadas en procesos biológicos relevantes como supervivencia celular, síntesis de proteínas y control de la traducción (6). La señalización de KIT a través de PI3K/AKT/mTOR es esencial para el crecimiento tumoral, tal y como se ha determinado recientemente en modelos murinos de GIST genéticamente modificados (28). Al igual que ocu-

rrer con la vía de RAS/MAPK, la inhibición selectiva de esta vía provoca importantes efectos antiproliferativos y proapoptóticos, lo que confirma la esencialidad de la señalización dependiente de PI3K en GIST (29).

Es posible que otros RTK y/o intermediarios celulares, como STAT1, STAT3 o AXL, se encuentren activos en GIST, si bien su función específica y su relevancia biológica es, a día de hoy, mayoritariamente desconocida.

BASES BIOLÓGICAS DE LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE LOS GIST

PROGRESIÓN CITOGENÉTICA

La activación oncogénica de KIT o PDGFRA es el evento iniciador y esencial en el 90-95% de los GIST. Además, su activación continúa siendo determinante y necesaria durante toda la historia natural (6,30). Sin embargo, la activación oncogénica de KIT/PDGFRA es insuficiente por sí sola para generar la transformación maligna. Por un lado, existe un número limitado de casos en la bibliografía de agrupaciones familiares de GIST familiar con mutaciones germinales en KIT (22) y que no desarrollan GIST hasta la edad media de la vida. Por otro lado, los microGIST (GIST < 1 cm con mutación

oncogénica en KIT/PDGFR α) se encuentran presentes en el 20-30% de la población y casi nunca malignizan. Por lo tanto, la evidencia parece indicar que es necesaria la acumulación de nuevos eventos oncogénicos para el desarrollo de los GIST como neoplasias clínicamente agresivas (31).

La progresión clínica de los GIST desde los microGIST hasta los GIST metastásicos y clínicamente agresivos parece tener un sustrato basado en la acumulación de alteraciones citogenéticas, más que de mutaciones (Fig. 3). El-Rifai demostró que el número medio de alteraciones cromosómicas en microGIST es de 2,6. Este número incrementa en GIST primarios malignos (7,5 alteraciones de media) y llega hasta 9 en GIST metastásicos (32). Aunque se desconoce cuál es el gen diana en la mayoría de estas alteraciones cromosómicas, en algunos casos sí que han podido determinarse.

Las alteraciones cromosómicas iniciales más frecuentes se encuentran en regiones concretas de los cromosomas 1p, 14q y 22q. Concretamente, hasta un 70% de los GIST presentan deleciones focales en 14q (5,33,34) y que tienen como diana al gen *MAX*, proteína asociada al oncogén *MYC* y cuya pérdida conduce a la desregulación del ciclo celular (35). Esto es algo común tanto en los GIST mutados en KIT como en los mutados en PDGFR α (5,35,36).

El espectro de estas alteraciones evoluciona a lo largo de la evolución clínica de la enfermedad y, por ejemplo, se ha detectado la aparición de nuevas alteraciones de forma casi exclusiva en GIST localizados de alto riesgo de recaída. Destacan deleciones en 9p y amplificaciones en 8q y 17q (5,33,36). Estas regiones contienen algunos genes supresores tumorales de gran importancia, como es *CDKN2A* (cromosoma 9p21), que codifica para proteínas

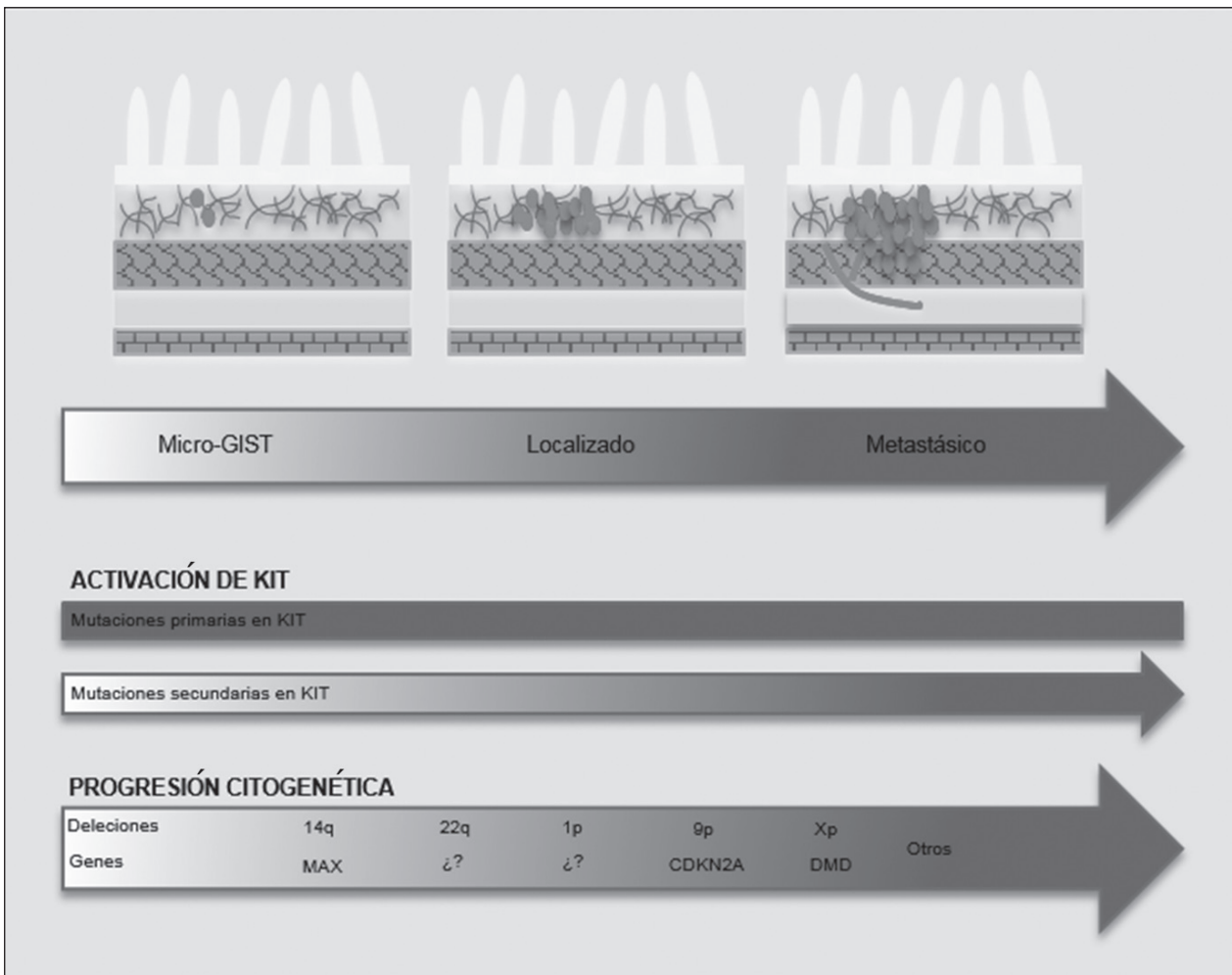


Fig. 3. Progresión clínica y biológica en los GIST. Arriba, progresión clínica. En el medio, la activación de KIT: la mutación primaria en KIT, como evento clonal, está presente a lo largo de todo el curso evolutivo, mientras que las mutaciones secundarias emergen en el contexto metastásico como consecuencia de la presión selectiva por Imatinib. Abajo, progresión citogenética con los principales cromosomas afectados y los genes diana, si son conocidos.

esenciales en el control del ciclo celular, como son INK4 y ARF (30,37,38). Recientemente se ha identificado la presencia de deleciones puntuales en una región concreta del gen *DMD* o distrofina (39). La inactivación de la distrofina está presente en el 96% de los GIST metastásicos y parece ser un gen crítico en el proceso de metastatización de los GIST (invasión, migración celular, adhesión y formación de invadopodia).

Con todo, la progresión citogenética-temporal de los GIST podría simplificarse en una mutación activadora de KIT → deleción de 14q → deleción de 22q → deleción 1p → ganancia de 8q → deleción de 11q → deleción de 9q → ganancia de 17q → deleción en X (30). Sin embargo, se desconoce la mayoría de genes implicados en estos eventos cromosómicos (Fig. 3).

MUTACIONES SECUNDARIAS EN KIT

La gran adición oncogénica de las células de GIST a la señalización de KIT/PDGFRα conlleva que el 80-90% de los pacientes experimenten un gran beneficio clínico con su bloqueo dirigido mediante el tratamiento aprobado en primera línea: imatinib. Sin embargo, la mayor parte de estos pacientes acabará progresando a esta terapia, típicamente a los 20-24 meses. El principal mecanismo de resistencia a Imatinib, presente hasta en el 90% de los casos, consiste en la reactivación de KIT y de sus vías de señalización a través de la expansión clonal de subpoblaciones celulares tumorales que poseen mutaciones secundarias en el gen de *KIT* (40). Estas mutaciones secundarias en el gen del receptor se producen en cis, es decir, en el mismo alelo portador de la mutación primaria (41).

Al igual que ocurre con las mutaciones primarias, las mutaciones secundarias no se distribuyen de forma aleatoria, sino que se agrupan en dos regiones concretas de los dominios quinasa del gen: el dominio de unión al ATP (codificado por los exones 13 y 14), y el *loop* de activación (codificado por los exones 17 y 18) (Fig. 1). Las mutaciones secundarias en los exones 13 y 14 previenen de forma directa la unión del fármaco al receptor, mientras que las mutaciones en los exones 17 y 18 provocan un cambio en la estructura secundaria del receptor que hace que se mantenga permanentemente en su conformación activa, impidiendo de este modo la unión del fármaco (6,30,40). Se desconoce si las mutaciones secundarias en KIT están presentes desde el inicio de la enfermedad, pero a muy baja frecuencia alélica, o emergen *de novo* durante la presión selectiva ejercida por imatinib (Fig. 3). Independientemente de su origen, la reactivación de KIT a través de mutaciones secundarias como mecanismo predominante de resistencia a imatinib confirma la relevancia de la señalización de KIT a lo largo de toda la historia evolutiva de los GIST y explica el beneficio de fármacos inhibidores de KIT tras la progresión a Imatinib, como sunitinib y regorafenib.

Diversos estudios publicados más recientemente confirman que existe una gran heterogeneidad intralesional e interlesional de mutaciones secundarias en KIT (40). La existencia de esta heterogeneidad mutacional simultánea en diferentes poblaciones celulares conlleva que los fármacos aprobados en segunda y tercera línea (sunitinib y regorafenib, respectivamente) sean incapaces de inhibir selectivamente todas las subpoblaciones resistentes, lo que provoca un beneficio clínico limitado de estos fármacos en comparación con Imatinib. El manejo de los pacientes con esta heterogeneidad policlonal de mecanismos de resistencia es el gran reto actual en el tratamiento de los pacientes con GIST metastásico, y las estrategias terapéuticas han de trabajar mecanismos transversales de inhibición, independientemente del tipo de mutación secundaria. Del mismo modo, y aunque es especulativo, al igual que ocurre en otros tipos de cáncer, las subpoblaciones policlonales no son estáticas, si no que evolucionan a lo largo del tiempo como consecuencia de adaptación a las terapias moleculares. El GIST parece ser un modelo propicio para el desarrollo de estrategias basadas en la detección de mutaciones en plasma (ctDNA), aunque aún se han de llevar a cabo las validaciones pertinentes (Tabla I y Fig. 1).

GIST WILD-TYPE

Aproximadamente, entre un 5% y un 10% de los GIST no presentan mutaciones en los genes de *KIT* y *PDGFRα*. Estos son los denominados *KIT wild-type* (WT) (30,42). Bajo la categoría genérica de GIST WT se incluye un grupo infrecuente de GIST que únicamente tienen como rasgo común que KIT y PDGFRα no son eventos oncogénicos esenciales en su biología. No obstante, podrían establecerse dos subgrupos amplios (Tabla I).

Por un lado, estarían los GIST que presentan deficiencias en alguno de los cuatro complejos que forman la *succinato* deshidrogenasa (SDH). SDH forma parte del complejo II de la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones en la SDH generan un fenotipo hipermetilador en los GIST WT, a diferencia de los mutados en KIT/PDGFRα (30,42,43). Esto es consistente con el hecho de que la mayoría de GIST WT progresa en ausencia de aberraciones cromosómicas y que, por tanto, la epigenética y no la genómica tiene un gran peso en este subgrupo tumoral (30). No obstante, el mecanismo oncogénico concreto responsable del desarrollo de estos tumores aún es desconocido. Diversos estudios genómicos realizados en muestras de pacientes han encontrado hiperactivadas las vías del factor inducible de hipoxia 1α (HIF1α) y del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) (6). Las alteraciones metabólicas en el ciclo de Krebs como consecuencia de la desregulación de SDH propician la hiperactivación del eje HIF1α-VEGF y, posiblemente, la del factor

de crecimiento de la insulina 2 (IGF2) (6,43). Los GIST deficientes en la SDH son comunes en los GIST pediátricos y en los enfermos con el síndrome Carney-Stratakis. Las alteraciones de SDH en los GIST esporádicos del adulto conllevan un curso clínico distinto, caracterizado por una predominancia de edades jóvenes, mujeres, localización gástrica exclusiva y curso clínico muy lentamente evolutivo. Al microscopio, estos tumores se caracterizan por una expresión variable de KIT, bajo recuento mitótico, apariencia epitelioidea y formación de nidos celulares (44). El beneficio de los inhibidores de KIT en los GIST deficientes en SDH es controvertido. En ciertos pacientes parece que Imatinib puede producir estabilizaciones prolongadas. Sin embargo, la ausencia de alteraciones en KIT/PDGFR α hace pensar más en que el tumor está siguiendo el curso evolutivo de la enfermedad e imatinib no está induciendo ningún efecto antitumoral. En cambio, sí que se han reportado datos preliminares en sunitinib y regorafenib, que parecen tener efecto antiproliferativo en estos tumores, previsiblemente como consecuencia de la activación oncológica de la angiogénesis a través del eje HIF1 α -VEGF.

En segundo lugar, están todos aquellos GIST WT en los que no existe deficiencia en la función de la SDH. Aunque los mecanismos son variados, conviene destacar los GIST en los que el evento iniciador involucra la activación oncogénica de la vía de señalización RAS/MAPK. En torno a un 7% de pacientes con neurofibromatosis tipo I causada por la pérdida en el gen supresor tumoral *NF1* llega a desarrollar un GIST a lo largo de su vida (45). Del mismo modo, también se han encontrado GIST WT en los que el evento iniciador es la mutación activadora en BRAF (27). Al igual que hemos mencionado anteriormente, el genotipo también se corresponde con el fenotipo clínico, y estos tumores con activación en RAS/MAPK tienen gran predominancia por localización en el intestino delgado, aparecen formando varios nódulos arrosariados y tienen un curso clínico evolutivo muy lento, pero con resistencia intrínseca a Imatinib. Esto se debe, posiblemente, a que únicamente una de las dos vías que canalizan el programa transformador de KIT (RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR) se encuentra hiperactivada y, por lo tanto, es parcialmente efectiva. Recientemente hemos descrito que la presencia de eventos genómicos simultáneos pero independientes en ambas vías suplanta más efectivamente a KIT en su papel de evento esencial y genera tumores con mayor agresividad (46).

CORRESPONDENCIA:

César Serrano
Departamento de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: cserrano@vhio.net

BIBLIOGRAFÍA

- Hirota S. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998;279(5350):577-80.
- Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75(1S):154-70.
- Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE* 2011;6(8):e20294.
- Hulzinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995;373(6512):347-9.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607):708-10.
- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011;11(12):865-78.
- Mol CD, Dougan DR, Schneider TR, et al. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *J Biol Chem* 2004; 279(30):31655-63.
- Corless CL, McGreevey L, Town A, et al. KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. *Journal of Molecular Diagnostics* 2004;6(4):366-70.
- Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z. Structural Basis for Activation of the Receptor Tyrosine Kinase KIT by Stem Cell Factor. *Cell* 2007;130(2):323-34.
- Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: A multicenter study on 54 cases. *Modern Pathology* 2008;21(4):476-84.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-32.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9(9):3329-37.
- Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, et al. PDGFR- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;46(2):166-75.
- Xiang Z, Kreisel F, Cain J, et al. Neoplasia Driven by Mutant c-KIT Is Mediated by Intracellular, Not Plasma Membrane, Receptor Signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2007;27(1):267-82.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: Frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357-64.
- Kang HJ, Nam SW, Kim H, et al. Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2005;24(6):1066-74.
- Matei D, Satpathy M, Cao L, et al. The platelet-derived growth factor receptor alpha is destabilized by geldanamycins in cancer cells. *J Biol Chem* 2007;282(1):445-53.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 2001;61(22):8118-21.
- Isozaki K, Hirota S. Gain-of-Function Mutations of Receptor Tyrosine Kinases in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Current Genomics* 2006;7(8):469-75.
- Sommer G, Agosti V, Ehlers I, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a mouse model by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase. *PNAS* 2003;100(11): 6706-11.

22. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nature Genetics* 1998;19:323-4.
23. Duensing A, Medeiros F, McConarty B, et al. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene* 2004; 23(22):3999-4006.
24. Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010;467(7317):849-53.
25. Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discovery* 2015;5(3):304-15.
26. Miettinen M, Makhoulouf H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(4):477-89.
27. Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes and Cancer* 2008;47(10):853-9.
28. Bosbach B, Rossi F, Yozgat Y, et al. (2017). Direct engagement of the PI3K pathway by mutant KIT dominates oncogenic signaling in gastrointestinal stromal tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(40):E8448-E8457.
29. Bauer S, Duensing A, Demetri GD. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene* 2007;26(54):7560-8.
30. Serrano C, Suzane G. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(3):115-27.
31. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *American Journal of Surgical Pathology* 2007;31(1):113-20.
32. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: Tumor progression and prognostic significance. *Cancer Research* 2000;60(14):3899-903.
33. Bergmann F, Gunawan B, et al. Cytogenetic and morphologic characteristics of gastrointestinal stromal tumors. Recurrent rearrangement of chromosome 1 and losses of chromosomes 14 and 22 as common anomalies. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998;82:275-8.
34. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathology* 2002;33(5):484-95.
35. Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun* 2017;8:14532.
36. Wozniak A, Sciort R, Guillou L, et al. Array CGH analysis in primary gastrointestinal stromal tumors: Cytogenetic profile correlates with anatomic site and tumor aggressiveness, irrespective of mutational status. *Genes Chromosomes and Cancer* 2007;46(3):261-76.
37. Perrone F, Tamborini E, Dagrada GP, et al. 9p21 locus analysis in high-risk gastrointestinal stromal tumors characterized for c-kit and platelet-derived growth factor receptor alpha gene alterations. *Cancer* 2005;104(1):159-69.
38. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, et al. Loss of p16 protein defined high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 1):638-45.
39. Wang K, Yuen ST, Xu J, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nature Genetics* 2014;46(6):573-82.
40. Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008;216(1):64-74.
41. Nishida T, Kanda T, Nishitani A, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Science* 2008;99(4):799-804.
42. Serrano C, George S, Valverde C, et al. Novel Insights into the Treatment of Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Targeted Oncology* 2017;12(3):277-88.
43. Antonescu CR, Viale A, Sarrao L, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10(10):3282-90.
44. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, et al. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1712-21.
45. Brems H, Beert E, de Ravel T, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncology* 2009;10(5):508-15.
46. Serrano C, Wang Y, Marino-Enríquez A, et al. KRAS and KIT gatekeeper mutations confer polyclonal primary imatinib resistance in GI stromal tumors: relevance of concomitant phosphatidylinositol 3-kinase/AKT dysregulation. *J Clin Oncol* 2015;33(22):e93-6.