

TUMORES MESENQUIMÁTICOS DEL TUBO DIGESTIVO:

ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

ALICIA MACHADO ¹, LORENYS ROSAS ¹, MARÍA ELENA RUIZ ²

¹INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, ²SECCIÓN DE PATOLOGÍA DIGESTIVA Y HEPÁTICA "DR. PEDRO GRASES".
INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimáticas más frecuentes del tubo digestivo. Estos tumores expresan, con inmunohistoquímica, el c-kit (CD117) que es un receptor de la tirosina kinasa y el CD34. No existe acuerdo general de si los GISTs son variantes fenotípicas de los tumores del músculo liso o si representan una entidad genotípicamente separada. **MÉTODOS:** Se estudiaron las características clínico patológicas e inmunohistoquímicas de 25 casos de tumores mesenquimáticos del tubo digestivo. **RESULTADOS:** Se encontraron 17 tumores del estroma gastrointestinal (15 en el estómago y 2 en el intestino delgado), además cinco leiomiomas (tres en colon, uno en esófago y uno en estómago), dos tumores de nervios periféricos y un leiomyosarcoma en el ciego. La edad promedio de presentación de los tumores del estroma gastrointestinal fue de 61 años, predominando en el sexo masculino. Las medidas fueron entre 3,5 cm y 10 cm, con promedio de 7 cm. **CONCLUSIONES:** El estudio histológico de los tumores del estroma gastrointestinal mostró células fusiformes (90 %) y focalmente células epitelioides. Todos los casos fueron positivos para el CD34 y expresaron focalmente actina, proteína S-100 y PGP9,5. El leiomyosarcoma del ciego expresó actina músculo liso específica y los tumores de los nervios periféricos fueron positivos para S-100 y PGP9,5.

PALABRAS CLAVE: Tumores del estroma gastrointestinal, mesenquimático, c-kit, CD34, inmunohistoquímico, leiomyosarcoma, leiomioma.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors are the more frequent gastrointestinal mesenchymal neoplasms. The immunohistochemical studies of these tumors shows the c-kit (CD117) which is tyrosine kinase receptor and the CD34. There is not agreement if gastrointestinal stromal tumors are a phenotypical variant of smooth muscle tumors or if it represents a separate genotypic entity. **METHODS:** The histopathologic, immunohistochemical and clinicopathological features of 25 mesenchymal gastrointestinal tumors are described. **RESULTS:** We found 17 gastrointestinal stromal tumors (15 in the stomach and 2 in the small intestine), also five leiomyomas (three in the colon, one in the esophagus and 1 in the stomach), two peripheral nerves tumors and one leiomyosarcoma in ciego. The age average of gastrointestinal stromal tumors presentation was 61 years old. They were predominantly in men. The size of the lesions oscillates between 3.5 cm and 10 cm with an average of 7 cm. **CONCLUSIONS:** The histology showed fusiform cells (90 %) and focally epithelioid cells. All were positive for CD34 and they expressed actin, S-100 protein and PGP9.5 focally. Leiomyosarcoma of ciego expressed actin smooth muscles specific and the peripheral nerves tumors were positive for S-100 and PGP9.5.

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumors, mesenchymal, c-kit, CD34, immunohistochemical leiomyosarcoma, leiomyoma.

Recibido: 19/01/2004 Revisado: 02/02/2004
Aprobado para Publicación: 18/02/2004

Correspondencia: Dra. Alicia Machado R.
Instituto Anatomopatológico, Universidad Central de
Venezuela, Apartado 50.647, Caracas, Venezuela
Tel.: 0(212) 614-6525 / 0(414) 328-1677 / 0(212) 614-
6525. E mail: aliciamaribi@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente los tumores mesenquimáticos del tubo digestivo han sido clasificados de acuerdo a su apariencia histológica como tumores del músculo liso (leiomiomas, leiomioblastomas, leiomiosarcomas), y tumores de los nervios periféricos ^(1,2).

En 1990, la Organización Mundial de la Salud designó a estos tumores como tumores estromales/tumores del músculo liso. Más recientemente con el uso de estudios de inmunohistoquímica, no se ha podido confirmar el fenotipo de la mayoría de estos tumores, por lo cual, se han denominado tumores del estroma gastrointestinal (GISTs, siglas en inglés *Gastrointestinal Stromal Tumor*) ⁽²⁾.

Sarlomo-Rikala y col. ⁽³⁾, plantean que los tumores mesenquimáticos del aparato gastrointestinal incluyen leiomiomas, schwannomas y un tercer grupo que corresponde a los GISTs. Estos últimos son fenotípicamente menos diferenciados que los verdaderos leiomiomas y schwannomas.

Los GISTs constituyen las neoplasias mesenquimáticas más frecuentes del aparato gastrointestinal ^(4,5), ocurren predominantemente en pacientes en la edad media de la vida o mayores, (raros antes de los 40 años), muchos tumores se localizan en el estómago (70 %) y cerca de 20 %-30 % en el intestino delgado. Pueden ser únicos o múltiples. Son intramurales, frecuentemente involucran submucosa y muscularis propia. La mayoría son asintomáticos, encontrados incidentalmente durante una cirugía por otra causa ^(1,6).

Histológicamente, están formados por células fusiformes (60 %-70 %) y células epitelioides en menor proporción. El pleomorfismo nuclear no es un hallazgo común. Incluyen un amplio espectro histológico: patrón sólido, fascicular,

estoriforme, organoide, alveolar y el patrón de núcleos en empalizada ⁽¹⁾. La expresión inmunohistoquímica de los GISTs está dada por la positividad de CD117 (C-Kit protein), el cual representa el marcador más específico, y positividad para el CD34. También pueden expresar focalmente actina músculo liso específica, desmina, proteína S-100 y PGP 9,5 en componentes normales atrapados en el tumor ^(1,4,7).

En el presente estudio revisamos las características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas de 25 casos de tumores mesenquimáticos evaluados en la Sección de Patología del Tubo Digestivo y Hepática "Dr. Pedro Grases", del Instituto Anatomopatológico "José A. O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela.

MÉTODOS

Se revisaron las solicitudes de biopsia para la obtención de los datos clínicos. Los especímenes quirúrgicos consistieron en: 15 gastrectomías parciales, 5 resecciones de intestino delgado y 5 biopsias endoscópicas (3 colónicas, 1 esofágica y 1 gástrica). El estudio macroscópico de los tumores se realizó en los especímenes quirúrgicos. Todas las muestras fueron fijadas en formol al 10 %, deshidratadas en alcohol, incluidas en parafina y coloreadas con hematoxilina y eosina (H-E). En algunos casos se realizaron coloraciones especiales de tricrómico de Gomori y reticulina.

Con la coloración de hematoxilina y eosina se evaluó el potencial maligno de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST): a. Arquitectura del tumor: fascicular, estoriforme, sólida, núcleos en empalizada, etc. b. Celularidad: baja, intermedia o moderada y alta. c. Grado de atipia nuclear: Leve, moderada y severa. d. Características del citoplasma: eosinófilo, claro o mixto. e. Forma de la célula

tumoral: fusiforme, epiteliode, rabdoide y combinada. f. Presencia o ausencia de necrosis. g. Presencia o ausencia de hemorragia. h. Infiltración linfocítica dentro y alrededor del tumor. i. Índice mitótico: en 50 campos de gran aumento (objetivo de 40x 0,65), en un microscopio óptico Nikkon Labophot.

Se realizó estudio inmunohistoquímico en 21 casos, con la técnica de la estreptavidina biotina peroxidasa. Se utilizaron anticuerpos monoclonales y policlonales (para cada anticuerpo primario se emplearon controles positivos adecuados): a. Marcadores de músculo liso: actina músculo liso específica y desmina. b. Marcadores neurales: Proteína S-100 y PGP 9,5. c. Marcadores de filamentos intermedios: Vimentina. d. Marcadores de células progenitoras hematopoyéticas: CD34.

Los resultados del estudio inmunohistoquímico fueron evaluados de la siguiente manera: a. Negativo (-). b. Focalmente positivo (+): Reacción positiva en menos del 50 % de las células tumorales. c. Fuertemente positivo (++) : Reacción positiva en más del 50 % de las células tumorales.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes osciló entre los 50 y 72 años, con un promedio de 61 años. Encontramos un solo paciente con GIST de 12 años de edad. Diecisiete pacientes fueron masculinos y ocho femeninos. La mayoría de los pacientes con GIST presentaron hemorragia digestiva superior y el caso del tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos del ciego se presentó como una perforación intestinal. Los pacientes con leiomiomas no presentaron síntomas.

Hallazgos macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos

En los especímenes quirúrgicos los tumores

midieron entre 3,5 cm y 10 cm de diámetro máximo, con un promedio de 7 cm. Todos los GIST se ubicaron en la submucosa y muscular propia del estómago y del intestino delgado, con extensión a la capa serosa del órgano. Presentaron una superficie de corte blanco-amarillenta, con focos de hemorragia, lobulada y una consistencia semifirme, sin alteraciones de la mucosa adyacente en 15 casos. En 2 casos ubicados en el cuerpo gástrico los tumores fueron exofíticos, ulcerados, con superficie de corte necrótica y hemorrágica (Figura 1).

En el estudio histológico se evidenció un arreglo fascicular de las células tumorales, alta celularidad y las células eran en su mayoría fusiformes. (Figuras 2,3,4). En un caso se observaron los núcleos en empalizada, simulando a los cuerpos de Verocay de los tumores de nervio periférico. Un caso presentó abundante material mixoide. En dos de los casos se observó un componente focal de células epitelioides. El pleomorfismo nuclear fue moderado en todos los casos. En 14 casos se evidenció hemorragia dentro del tumor y en 15 casos necrosis extensa. La actividad mitótica fue baja, menos de 5 mitosis en 50 campos de mayor aumento (40X). Un solo GIST presentó 25 mitosis atípicas en 50 campos de 40X. Diez casos mostraron infiltrado linfocitario dentro y alrededor del tumor.

Todos los GIST tuvieron inmunorreactividad fuertemente positiva (++) para CD34, en la membrana citoplasmática y el citoplasma de las células tumorales (Figura 5) y mostraron positividad focal para actina músculo liso específica, proteína S-100, PGP9,5 y vimentina. La desmina fue negativa (Cuadro 1).

Otros tumores mesenquimáticos: hallazgos macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos

El leiomiosarcoma ubicado en la capa muscular propia del ciego midió 5 cm de diámetro, con extensión a la serosa. La

Cuadro 1. Análisis inmunohistoquímico de GISTs, leiomiosarcomas, leiomioma celular y tumores de los nervios periféricos.

	CD34	P S-100	PGP9,5	ACTINA ML	VIMENTINA	DESMINA
GISTs	++	+ / -	+ / -	+ / -	+	-
Leiomiosarcoma	-	-	-	++	+	+ / -
Schwannoma	-	++	++	-	-	-
Tu maligno del nervio periférico	-	++	++	-	+	-
Leiomioma celular	-	-	-	++	+	-



Figura 1.

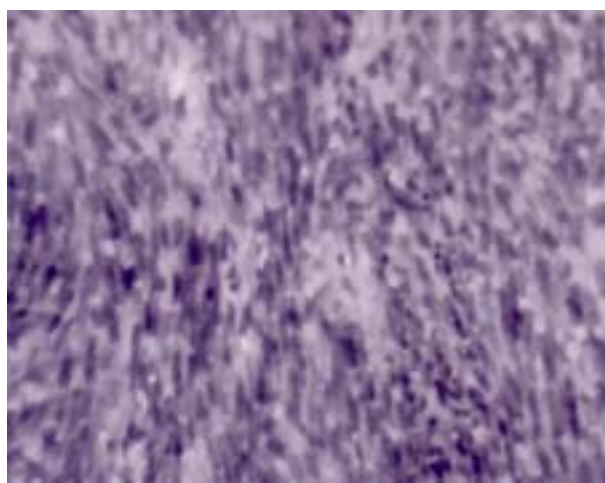


Figura 3.

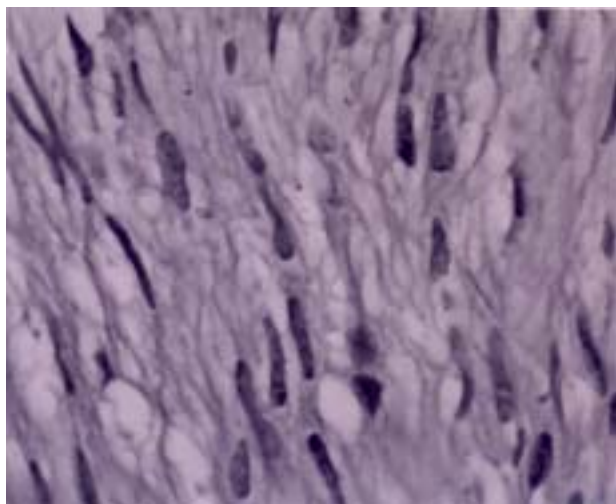


Figura 2.

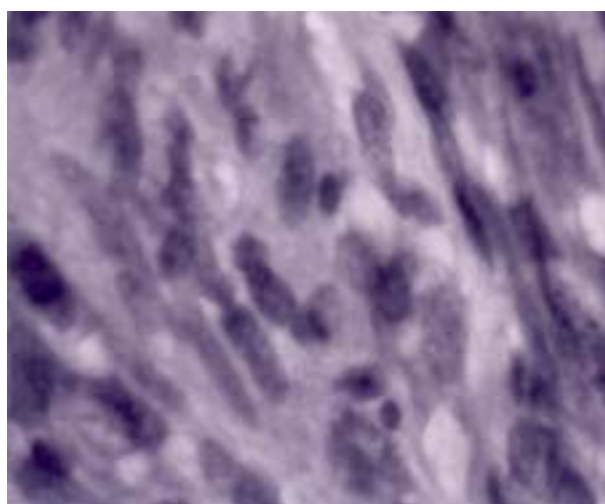


Figura 4.

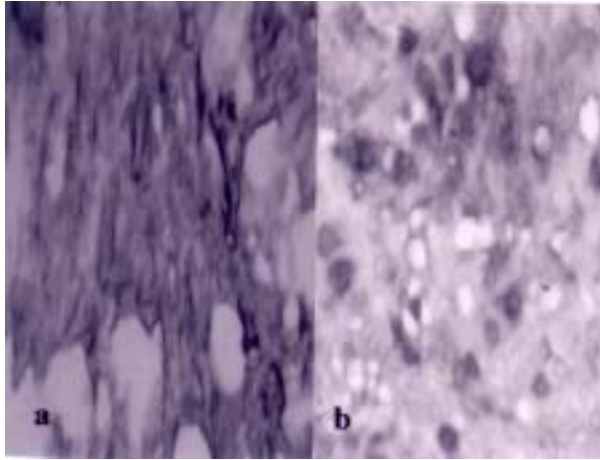


Figura 5.

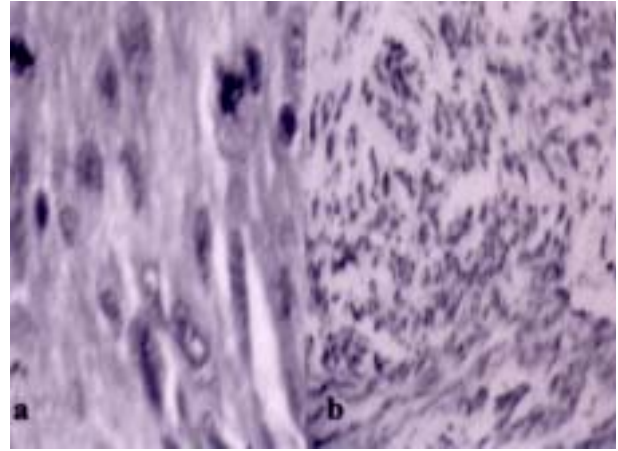


Figura 6.

superficie de corte era blancoamarillenta con áreas de necrosis. El estudio histológico reveló células fusiformes, con abundante citoplasma eosinofílico, con núcleo en su mayoría de ubicación central, algunos de ellos con una vacuola en uno de sus extremos (Figura 6). Se evidenció pleomorfismo celular y atipia nuclear acentuada. Las mitosis fueron mayores de 5 mitosis en 10 campos de 40X. El tumor fue fuertemente positivo para actina músculo liso específica y focalmente para desmina.

Los leiomiomas colónicos (3 casos) y esofágico (1 caso) obtenidos por biopsia endoscópica mostraron fascículos entrelazados de células fusiformes eosinofílicas, sin atipias nucleares y sin mitosis. El caso del leiomioma celular del estómago midió 5 cm de diámetro, estaba ubicado en la submucosa, con extensión a la capa muscular propia e histológicamente presentó alta celularidad, pero no se observaron atipias nucleares ni figuras mitóticas. El estudio inmunohistoquímico reveló actina músculo liso específica fuertemente positiva (++).

En relación con los tumores de los nervios

periféricos, el schwannoma midió 7 cm x 6,5 cm x 4,5 cm y se observó en la capa submucosa del intestino delgado. El estudio morfológico reveló un arreglo nuclear en empalizada, con figuras mitóticas ocasionales. El tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos estaba localizado en el intestino delgado, se observó como un nódulo de 0,8 cm de diámetro en la muscular propia, que se extendió a la submucosa. En el estudio histológico encontramos un arreglo celular en fascículos, con alternancia de áreas densamente celulares y áreas hipocelulares, mixoides. Las células eran fusiformes, con atipia nuclear marcada y abundantes figuras mitóticas atípicas. El tumor fue fuertemente positivo para proteína S-100 y PGP9,5.

DISCUSIÓN

Los tumores mesenquimáticos gastrointestinales se clasifican en tumores miogénicos, neurogénicos y tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) ^(1,8-10).

La histogénesis y el comportamiento biológico de estos tumores aún son controversiales. Posterior a la primera descripción de las neoplasias del tubo digestivo por Golden y Scout⁽¹¹⁾, en 1941, se han publicado numerosos trabajos acerca de estos tumores y se les ha dado varias denominaciones: leiomiomas, leiomioblastomas, leiomiosarcomas, tumores de los nervios autonómicos gástricos, etc. Recientemente se acepta el término de: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), para definir un grupo de neoplasias de células fusiformes o epitelioides con un potencial de diferenciación divergente, cuyo comportamiento biológico es difícil de predecir, pero son diferentes a los leiomiomas verdaderos o a los schwannomas, los cuales tienen un curso benigno⁽¹⁰⁾.

Los GISTs son los tumores mesenquimáticos más frecuentes del tubo digestivo⁽¹⁻¹²⁾, a excepción del esófago donde la neoplasia mesenquimática más frecuente es el leiomioma⁽⁹⁾. Los GISTs son probablemente los tumores más controversiales del tubo digestivo en cuanto a su histogénesis, diferenciación, nomenclatura y pronóstico⁽¹²⁾. Kindblom y col.⁽¹³⁾, propusieron que los tumores del estroma gastrointestinal se originan de una célula mesenquimática madre (*stem cell*) que se diferencia hacia células intersticiales de Cajal^(1,4,12-15). Las células intersticiales de Cajal son una población de células del tubo gastrointestinal que juegan un rol en la motilidad gástrica. Son células fusiformes con proyecciones citoplasmáticas delgadas bipolares o dendríticas. Se localizan entre las capas circular y longitudinal de la muscular propia íntimamente asociadas con el plexo de Auerbach⁽¹⁵⁾. Estas células expresan el c-kit (CD117), un protooncogen que codifica un receptor Tirosina Kinasa III, un ligando conocido como factor celular stem (SCF). La maduración de las células intersticiales de Cajal depende de la interacción de SCF-KIT^(4,12).

Los GISTs ocurren predominantemente en personas de edad media y mayores; son raros

antes de los 40 años. En nuestro trabajo la edad media de los pacientes fue de 61 años y encontramos un solo paciente con 12 años de edad. Fueron predominantes en el sexo masculino. Tazawa y col.⁽⁴⁾, estudiaron 58 pacientes con GISTs y encontraron una edad media de los pacientes de 56 años (más baja que en nuestro estudio) y una relación hombre / mujer de 36:22. Miettinen y col.^(21,22), encontraron una edad media de 62 años con predominio en el sexo masculino.

Los síntomas clínicos de los GISTs dependen del tamaño del tumor y de su localización⁽¹⁾. De acuerdo a algunos autores los síntomas más frecuentes son dolor abdominal superior leve (50 %- 70 %) y el sangrado intestinal (20 %- 50 %) ^(1,16). En el presente estudio once de diecisiete pacientes con GISTs presentaron hemorragia digestiva superior.

Las características macroscópicas de los GISTs son variadas. En este trabajo todos los GISTs se ubicaron en la submucosa y la capa muscular propia del estómago y del intestino delgado, con un tamaño promedio de 7 cm (3,5 cm a 10 cm); similar a lo descrito en la literatura⁽⁴⁻⁸⁾. Dos casos de GISTs se presentaron como lesiones exofíticas, ulceradas con superficie de corte necrótica y hemorrágica, simulando un adenocarcinoma gástrico. Quince GISTs estaban ubicados en el estómago y dos en el intestino delgado, similar a lo observado por Hou y col.⁽¹⁶⁾, en su estudio de 76 casos de GISTs y por Tazawa y col.⁽⁴⁾. Son raros en el esófago y recto y aún más en el colon⁽¹⁾. En nuestro estudio no los encontramos en el colon y recto.

Histológicamente los GISTs están compuestos por células en su mayoría fusiformes y por células epitelioides en menor proporción. El pleomorfismo nuclear no es un hallazgo común en los GISTs. La arquitectura del tumor es variable: fascicular, estoriforme, sólida, organoide, alveolar o patrón de núcleos en empalizada. El índice mitótico es variable, y los que tienen más de 10 mitosis en 50 campos de

mayor aumento, presentan un potencial maligno elevado ⁽¹⁻²⁰⁾. En nuestro estudio todos los GISTs mostraron alta celularidad, con células fusiformes (sólo dos casos mostraron células epitelioides focales), patrón fascicular, necrosis, hemorragia y bajo índice mitótico. Sólo un caso presentó 25 mitosis en 50 campos de mayor aumento.

Según Miettinen y col. ⁽¹⁾, y Tazawa y col. ⁽⁴⁾, los GISTs del intestino delgado son usualmente de células fusiformes. Especialmente los benignos muestran fibras de colágeno extracelular arremolinadas, denominadas fibras skenoides.

Inmunohistoquímicamente, todos los GISTs expresan CD117 y CD34. El CD117 (c-Kit) es un protooncogen, receptor transmembrana de un factor de crecimiento llamado factor de célula stem o factor de crecimiento de los mastocitos, el cual tiene un componente interno de tirosina kinasa ^(1,4,5,7,12,14). El CD117 se expresa en las células stem, mastocitos, células germinales, melanocitos, células intersticiales de Cajal, algunas células epiteliales ^(1,4,5) y, en todas las variantes histológicas de los GISTs (benignos, borderline y malignos) por tal motivo es considerado actualmente como el marcador específico de estas lesiones ⁽¹⁻²⁰⁾.

Entre el 70 % a 80 % de los GISTs son positivos para CD34 ⁽¹⁻²⁰⁾, teniendo menor expresión en los tumores malignos ⁽¹⁾. El CD34 es un antígeno progenitor de células hematopoyéticas; es una proteína transmembrana de función desconocida ⁽¹⁻¹⁸⁾. Puede ser positivo en sarcoma de Kaposi, angiosarcomas, dermatofibroma protuberans y tumor fibroso solitario.

La actina muscular es detectada con el anticuerpo HHF-35 o anticuerpos específicos para actina músculo liso; es expresada normalmente por el músculo liso gastrointestinal y células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Un 20 % a 40 % de los GISTs muestran positividad focal para la actina músculo liso específica ⁽¹⁾. La expresión de la

desmina es excepcional en los GISTs ^(1,17). Estos tumores son generalmente negativos para la proteína S-100 ^(1,4,7,9,12,15,16), o pueden mostrar inmunorreactividad focal ⁽¹⁶⁻²⁰⁾. La enolasa neuronal específica es comúnmente positiva, pero esto no representa un hallazgo específico ⁽¹⁾. El PGP9,5 (*protein gene product*), se expresa en tumores neurales y neuroendocrinos. Puede ser focalmente positivo en los GISTs ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

En el presente trabajo todos los GISTs mostraron fuerte inmunorreactividad (++) en más del 50 % del tumor para CD34. En nuestra institución no contamos con CD117. La actina músculo liso específica, proteína S-100 y PGP9,5 fueron focalmente positivas. La actina fue fuertemente positiva en el leiomioma del ciego y en el leiomioma del estómago. Por su parte, la proteína S-100 y el PGP9,5 fueron fuertemente positivos en los tumores del nervio periférico.

En relación con otras neoplasias mesenquimáticas del tubo digestivo; los leiomiomas son muy raros y siempre se debe considerar la posibilidad de una metástasis ⁽²¹⁾. En un estudio realizado por Miettinen y col. ^(21,22), acerca de los GISTs, leiomiomas y leiomiomas del colon, recto y ano; se demostró que los leiomiomas son más frecuentes en el sexo femenino (6:2) a diferencia de los GISTs, y la mayoría son de alto grado con pleomorfismo nuclear acentuado y alta actividad mitótica. Sin embargo, estos autores sugieren que el pronóstico de los pacientes con leiomiomas colónicos y ano rectales es mejor que el de los pacientes con GISTs, con índice mitótico comparable. Aunque ambos tumores tienen un espectro de comportamiento clínico similar, los GISTs son más letales que los leiomiomas ya que no responden a la radioterapia, ni a la quimioterapia. En el presente estudio sólo observamos un caso de leiomioma en una paciente femenina de 78 años, ubicado en el ciego, el cual fue fuertemente positivo para actina músculo liso específica.

Los schwannomas se presentan en el tubo digestivo en un 2 % a 8 % de los casos, usualmente en el estómago y son menos comunes en el intestino delgado y colon ^(1,21,22). Nosotros evidenciamos un caso en el intestino delgado en un paciente de 60 años. Estos tumores son positivos para S-100 y negativos para CD117 y CD34 ^(21,22), tal como resultó en el presente estudio.

Los leiomiomas del tubo digestivo son más frecuentes en el esófago. Histológicamente se diferencian de los GISTs por sus fascículos de células eosinofílicas, positividad uniforme para actina y negatividad para CD117 y CD34 ^(1,21,22).

Comportamiento biológico de los GISTs

De los diecisiete GISTs revisados en el presente estudio, un caso midió 3,5 cm de diámetro. Los demás tumores midieron más de 5 cm de diámetro, siendo la medida mayor 10 cm. La actividad mitótica fue baja, menos de 5 mitosis en 50 campos de mayor aumento y un solo caso mostró actividad mitótica elevada (25 mitosis en 50 campos de mayor aumento). En todos se observó alta celularidad y la mayoría mostró necrosis y hemorragia.

La predicción del potencial maligno de los GISTs es difícil, ya que, los criterios de malignidad propuestos varían en los diferentes estudios ⁽¹⁾. Debido a que la mayoría de los tumores mesenquimáticos del tubo digestivo son GISTs es fundamental que el patólogo establezca los criterios macroscópicos y morfológicos para definir el carácter maligno de un GISTs. De acuerdo a los estudios realizados por Miettinen y col. ^(1,21,22), y Tazawa y col ⁽⁴⁾, las categorías benignas y malignas de los GISTs deberían ser reemplazadas por tumores de bajo y alto grado. Según estos autores los factores pronósticos favorables incluyen: a. Pacientes jóvenes. b. Localización proximal del tumor. c. Bajo índice mitótico: 1 o menos mitosis en 50 campos de mayor aumento. Índice de

proliferación celular bajo: PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) o Ki-67 < al 10%. d. Ausencia de infiltración a órganos adyacentes. e. Diploidía del DNA determinada por citometría de flujo. f. Ausencia de necrosis.

Franquemont ⁽²³⁾ sugirió que los GISTs que miden 5 cm o más, con actividad mitótica de 2 en 10 campos de mayor aumento tienen alto riesgo de metástasis o recurrencia, mientras que los tumores menores de 5 cm con la misma actividad mitótica, son de bajo riesgo.

Existe un acuerdo general que los GISTs con alta actividad mitótica 10/10 campos de mayor aumento son tumores de alto grado (malignos). Tales tumores son generalmente grandes, mayores de 10 cm y hay evidencia de diseminación peritoneal durante la cirugía ^(1,21-23). Los tumores pequeños con alta actividad mitótica tienen alto potencial maligno ⁽²²⁾, igualmente que los tumores grandes con bajo índice mitótico.

En relación con el estudio genético de los GISTs, estos tumores expresan mutaciones del gen c-Kit localizado en el brazo largo del cromosoma 4. Las mutaciones del c-Kit no han sido observadas en los tumores del músculo liso, por lo tanto estas mutaciones separan los GISTs de los verdaderos tumores musculares lisos. Las mutaciones de c-Kit en el exon 11 ocurren predominantemente en los GISTs histológica y clínicamente malignos ^(1,29,24). Los GISTs también pueden tener pérdida de los cromosomas 14q y 22; y esto es observado principalmente en los GISTs benignos.

El tratamiento de los GISTs es quirúrgico seguido de vigilancia de las metástasis. No son sensibles a la radioterapia, ni a la quimioterapia. Las metástasis son frecuentemente encontradas en el hígado o peritoneo, pueden presentarse muchos años después de la resección inicial y ocurren en más de la mitad de los pacientes con GISTs malignos ⁽¹⁾.

En el presente estudio revisamos 25 casos de

tumores mesenquimáticos del tubo digestivo, siendo los GISTs las neoplasias más frecuentes (68 %), similar a lo descrito en la literatura.

Un caso de GISTs se consideró de alto grado (maligno), ya que midió más de 5 cm y presentó 25 mitosis en 50 campos de mayor aumento. El resto de los GISTs tienen potencial maligno elevado, ya que aunque tienen bajo índice mitótico, son de gran tamaño (> 5 cm). Todos los GISTs expresaron CD34 en más del 80 % del tumor. También expresaron focalmente actina músculo liso específica, proteína S-100 y PGP9,5. Estos hallazgos están relacionados con el hecho de que los GISTs se originan de una célula madre totipotencial, y no son verdaderos leiomiomas, leiomiosarcomas o schwannomas. A pesar de que en nuestro instituto no contamos con el CD117, podemos afirmar que la positividad fuertemente positiva del CD34 es

específica de los GISTs, tomando en consideración que este antígeno también puede expresarse en tumores vasculares benignos y malignos, en el tumor fibroso solitario y en el dermatofibrosarcoma protuberans. Consideramos que los criterios de malignidad de los GISTs incluyen: edad avanzada, tamaño del tumor mayor de 5 cm, actividad mitótica elevada > de 5 mitosis en 50 campos de mayor aumento, presencia de necrosis, infiltración de órganos adyacentes y ausencia o disminución de la inmunorreactividad del CD34. El patólogo juega un rol importante en la diferenciación de un GISTs maligno y un leiomiosarcoma, ya que según lo descrito en este trabajo, los GISTs malignos tienen peor pronóstico que los leiomiosarcomas, debido a que no responden a la radio, ni a la quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Miettinen M, Sarlomo M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999; 30(10):1213-1220.
2. Seidal T, Edvardson H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy: A cytological and immunocytochemical study. *Diagn Cytopathol.* 2000;23(6):397-401.
3. Sarlomo MT, Rifai WA El, Latineen T, Anderson L, Miettinen M, Knuutila S. Different patterns of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and schwannomas. *Hum Pathol.* 1999;29:476-481.
4. Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int.* 1999;49(9):786-798.
5. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Demetri G, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;156(3):791-795.
6. Li SQ, O'Leary TJ, Buchner SB, Przygodzki RM, Sobin LH, Erozan YS, et al. Fine needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Acta Cytol.* 2001;45(1):9-17.
7. Berman J, O'Leary T. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol.* 2001;32:578-582.
8. Nishida T, Nakamura J, Taniguchi M, Hirota S, Ito T, Kitamura Y, et al. Clinicopathological features of gastric stromal tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2000; 19(4):417-425.
9. Miettinen M, Sarlomo Rikata M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;10:1213-1220.

10. Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D, Schmidt D. Immunophenotype, proliferation, dna ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: A multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol.* 1998;29:791-800.
11. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet.* 1941;73:784-810.
12. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of cd34-positive interstitial cells of cajal. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1157-1163.
13. Wang L, Vargas H, French S. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors. A study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(10):1471-1475.
14. Kindblom L, Remotti C, Aldenborg F, Tsujimura T, Mariishi-Shimobayashi C, Lundkvist J, et al. Expression of the intermediate filament nestin in gastrointestinal stromal tumors and interstitial cells of cajal. *Am J Pathol.* 2001;158(3):817-823.
15. Kindblom L, Remotti H, Aldenborg F, Meiss-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-1269.
16. Hou Y, Wang J, Zhu X, Du X, Sun M, Zheng A. A clinicopathologic and immunohistochemical study on 76 cases of gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Bing Li Xue Zhi.* 2002;31(819):20-25.
17. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 1992;69(4):947-955.
18. Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura Y, Zhou G, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Are they of cajal cell origin? *Exp Mol Pathol.* 2002;72(2):172-127.
19. Anderson J, Sjogren H, Meiss-Kindblom J, Stenman G, Aman P, Kindblom L. The complexity of kit gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am J Pathol.* 2002;160(1):15-22.
20. Rubin B, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. Kit activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001;61(22):8118-8121.
21. Miettinen M, Sarlomo-Rikata M, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. *A J Surg Pathol.* 2000;24(10):1339-1352.
22. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leyomiosarcomas in the rectum and anus. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(9):1121-1133.
23. Franquemont DW. Differentiation and risk assement of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(1):41-47.
24. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffman S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of kit gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;157(5):1581-1585.