

Tumores estromales del tracto gastrointestinal. Aspectos anatomo-patológicos, estado actual

*Gastrointestinal stromal tumors.
Current concepts in pathology*

Dra. Isabel Alvarado-Cabrero, Dra. Gabriela Quiroga Garza

Resumen

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal (GIST) son las neoplasias mesenquimatosas más comunes en esta localización y tienen su origen en las células intersticiales de Cajal. En el examen macroscópico, por lo general, se presentan como tumores bien circunscritos y friables, cuyas dimensiones van desde < 1 cm hasta más de 35 cm de diámetro mayor. En el examen histológico se distinguen dos patrones principales de crecimiento: el de células fusiformes y el de células epitelioïdes. El diagnóstico diferencial incluye, principalmente, tumores de músculo liso (leiomiomas y leiomyosarcomas), neoplasias neurogénicas y fibromatosis. El panel de inmunohistoquímica básico para evaluar estos tumores debe incluir marcadores como el CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100. Noventa y cinco por ciento de los GIST son positivos para CD117 y del 30-40% para CD34. La conducta biológica de estas neoplasias se evalúa tomando en cuenta su tamaño, número de mitosis y localización; las neoplasias gástricas tienen un mejor pronóstico.

Palabras clave: GIST, neoplasias mesenquimatosas, células intersticiales de Cajal, células fusiformes, células epitelioïdes, tumores de músculo liso, leiomiomas, leiomyosarcomas, neoplasias neurogénicas, fibromatosis, CD117, CD34, actina de músculo liso, proteína S100, mesilato de imatinib.

Cir Gen 2008;30:11-16

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most common mesenchymal neoplasms in these sites and originate from the interstitial cells of Cajal. In general, they are well circumscribed and friable tumours in the macroscopic examination; their diameter dimensions vary from < 1 cm up to 35 cm. The histologic examination can distinguish two growth patterns: fusiform and epithelioid cells. The differential diagnosis comprises, mainly, smooth-muscle tumors (leiomyomas, leiomyosarcomas), neurogenic neoplasms, and fibromatosis. A basic immunohistochemical panel to evaluate these tumours must include markers such as CD117, CD34, smooth-muscle actine, and protein S100. Ninety five per cent of GIST is positive to CD117, and 30-40% to CD34. The biological behavior of these neoplasms is assessed considering their size, mitosis number, and localization; the gastric neoplasms have a better prognosis.

Key words: GIST, mesenchymal neoplasms, interstitial cells of Cajal, fusiform and epithelioid cells, smooth-muscle tumors, leiomyomas, leiomyosarcomas, neurogenic neoplasms, fibromatosis, CD117, CD34, smooth-muscle actine, protein S100, imatinib mesylate.

Cir Gen 2008;30:11-16

Objetivo

Analizar los datos anatomo-patológicos básicos de los GIST que contribuyan a entender su diagnóstico y manejo.

Puntos clave

- Los tumores estromales son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal y se originan de las células intersticiales de Cajal.
- Por lo general, son neoplasias bien circunscritas y de bordes empujantes que miden desde unos cuantos centímetros hasta > 35 cm.
- Son dos los patrones de crecimiento más comunes: fusiforme y epitelioide.
- En forma característica, los tumores estromales del tracto gastrointestinal son positivos al marcador de inmunohistoquímica CD117 (95%).
- Los factores que predicen con mayor certeza su conducta biológica son: tamaño, localización y número de mitosis.

Introducción

En 1984, Schaldenbrand y Appelman¹ utilizaron el término de "tumor estromal" para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimatosas del tracto gastrointestinal con diferenciación neural o muscular. La mayoría de estas neoplasias mostraba algunas características típicas de diferenciación a músculo liso y se catalogó como leiomiomas o leiomiosarcomas.²

En forma gradual, el término "Tumor estromal del tracto gastrointestinal" (GIST, por sus siglas en inglés) se fue incorporando en el diagnóstico de este tipo de neoplasias y puso de manifiesto dos aspectos: 1) la poca certeza en la histogénesis de estos tumores y 2) la dificultad para predecir su conducta biológica.

En la actualidad, sabemos que las células que componen a los GIST tienen características morfológicas similares a las células intersticiales de Cajal o "células marcapaso" que se ocupan de la motilidad del intestino. Las células intersticiales de Cajal se caracterizan por la expresión del gen receptor de tirocina-cinasa, KIT.³ Los patólogos utilizan un marcador de inmunohistoquímica (CD117) para detectar la expresión de KIT y distinguir los tumores no estromales de los estromales.^{2,4}

Las mutaciones en el gen KIT ocasionan la hiperexpresión de la proteína "tirosina-cinasa" (TC), cuya actividad favorece el crecimiento tumoral de los GIST y puede ser inhibida con imatinib; de ahí que se le considere como una terapia de tipo blanco molecular.⁵

En los años ochenta, el término "tumor estromal" fue utilizado para describir las neoplasias no epiteliales del tracto gastrointestinal. Sin embargo, el diagnóstico de tumor estromal era de exclusión. A lo largo de la historia, la mayoría de estos tumores fueron diagnosticados como leiomiomas o leiomiosarcomas, sobre todo por su origen en la capa muscular del tracto gastrointestinal y porque, por morfología, son similares a las verdaderas neoplasias derivadas del músculo liso. No obstante, se demostró que la mayoría de los tumores estromales no expresan actina de músculo

liso o desmina, como lo hacen los leiomiomas o los leiomiosarcomas.²

Algunos tumores estromales son también indistinguibles debido a la morfología de las neoplasias neurogénicas que pueden originarse en el tracto gastrointestinal, pero a diferencia de los tumores estromales, expresan proteína S100, un marcador de la vaina del nervio.² En una serie reportada por Alvarado-Cabrero y colaboradores,⁶ 6% de los tumores fue diagnosticado como otro tipo de sarcomas. Kindblom y col.⁷ informaron que 72% de los tumores identificados en su serie como GIST, se diagnosticaron inicialmente como otro tipo de tumores.

Diagnóstico de los tumores estromales

Características macroscópicas

En el examen macroscópico, los tumores estromales son friables, bien circunscritos y encapsulados. Su tamaño varía de < 1 cm hasta grandes masas que alcanzan 35 cm o más (**Figura 1**).

En ocasiones, estas neoplasias pueden experimentar una gran degeneración quística, de manera que la porción sólida y viable del mismo se observa en su periferia.^{8,9}

Características microscópicas

Patrones de crecimiento y tipo celular

La mayoría de los tumores estromales muestran tres patrones de crecimiento:¹⁰ 1) células fusiformes (70%); 2) células epitelioideas (20%) y 3) mixtos.

Los tumores de células fusiformes están compuestos por células uniformes, con citoplasma eosinófilo que se disponen en haces cortos o forman "remolinos", los núcleos son ovoides con cromatina vesicular (**Figura 2**).

En el 5% de los casos se puede observar vacuolas



Fig. 1. Tumor estromal del intestino delgado, aspecto macroscópico. Neoplasia bien delimitada con bordes empujantes.

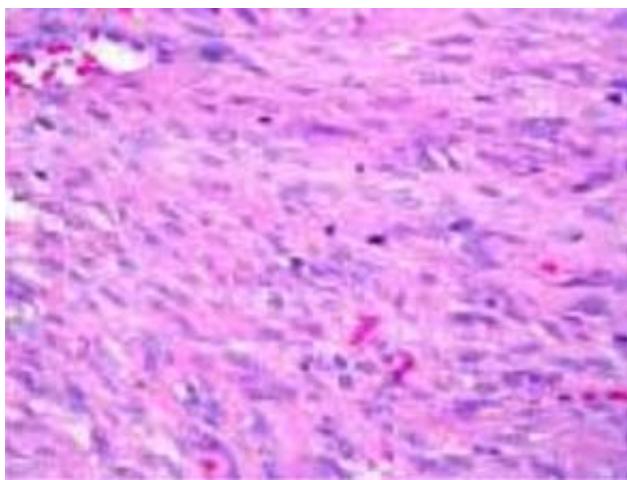


Fig. 2. Tumor estromal compuesto por células fusiformes (aspecto microscópico).

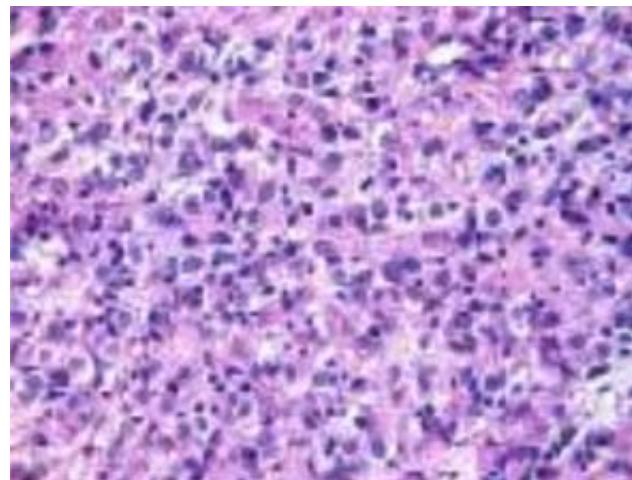


Fig. 3. Tumor estromal compuesto por células epitelioideas (aspecto microscópico).

citoplásicas junto a los núcleos (sobre todo en el estómago).

Los tumores epitelioideas están compuestos por células redondas con citoplasma eosinófilo o, claro, al igual que las células fusiformes, muestran núcleos redondos a ovales (Figura 3).

Por lo general, estas células se disponen en nidos, por lo que pueden confundirse con una neoplasia epitelial o melanocítica.¹¹

Los tumores mixtos muestran características morfológicas de ambos tipos (fusocelular y epitelioide) y en diferentes proporciones. Del 10-20% de los tumores estromales, fusiformes o epitelioides (principalmente los de intestino delgado) están asociados con "fibras estromales skenoides". Estas fibras son estructuras hialinas o fibrilares, compuestas por colágena, y positivas a la tinción de PAS.⁹ En algunas ocasiones, los tumores estromales pueden mostrar patrones morfológicos poco comunes, por lo que el diagnóstico de las mismas puede ser difícil.

El cinco por ciento de los casos muestra un estroma mixoide prominente, por lo que la neoplasia puede adquirir un aspecto similar a un liposarcoma. Algunos otros casos (particularmente los del intestino delgado), muestran un patrón en nidos u "organoide", de manera que su morfología puede ser muy similar a la de un parangangioma. También puede observarse un patrón hemangiopericítico prominente o neoplasias paucicelulares que adoptan un aspecto similar al de las fibromatosis.^{6,12-13}

Sólo del 2-3% de los tumores estromales muestran un pleomorfismo prominente, por lo general focal. De hecho, si la neoplasia mesenquimatosa en estudio tiene áreas pleomórficas extensas, se debe poner en duda el diagnóstico de tumor estromal del tracto gastrointestinal. Los GIST pueden presentarse también en cualquier sitio de la cavidad abdominal (extraintestinales).

Inmunofenotipo

Noventa y cinco por ciento de los GIST son positivos para CD117¹⁴ (Figura 4).

La introducción del CD117 como marcador para los tumores estromales ha ayudado a reconocer el amplio rango de características morfológicas que pueden mostrar estas neoplasias. Podemos observar desde proliferaciones fusocelulares con poca atipia, hasta tumores epitelioides altamente celulares con un pleomorfismo significativo.

Sin embargo, se debe tener cuidado con los resultados falsos positivos o falsos negativos que en ocasiones se pueden presentar, como sucede con cualquier otro marcador de inmunohistoquímica. Es fundamental tomar en cuenta la topografía del tumor y sus características morfológicas para que los resultados de la inmunohistoquímica se interpreten en forma adecuada. Es también importante considerar que el espectro de inmuntinción del CD117 en los GIST es considerable, tanto en intensidad como en distribución celular.

Asimismo, es importante la expresión de KIT, una glucoproteína receptora de membrana; de manera que el CD117 es por lo general positivo en la membrana celular, pero también puede observarse exclusivamente en el citoplasma celular. En ocasiones, la tinción del citoplasma se reduce a un punto paranuclear (patrón de Golgi).¹⁵

Recientemente, un marcador descubierto en tumores estromales, el DOG-1 ("described on GIST"),¹⁶ puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST negativo al CD117 y otros tipos de sarcomas. Además de ser positivos al CD117, cerca del 60 al 70% de los GIST son positivos a CD34, 30-40% para la actina de músculo liso (AML) y 5% es positivo para la proteína S100; sin embargo, ninguno de los anticuerpos mencionados es específico.¹⁷ Hasta el momento no se ha observado una relación entre la

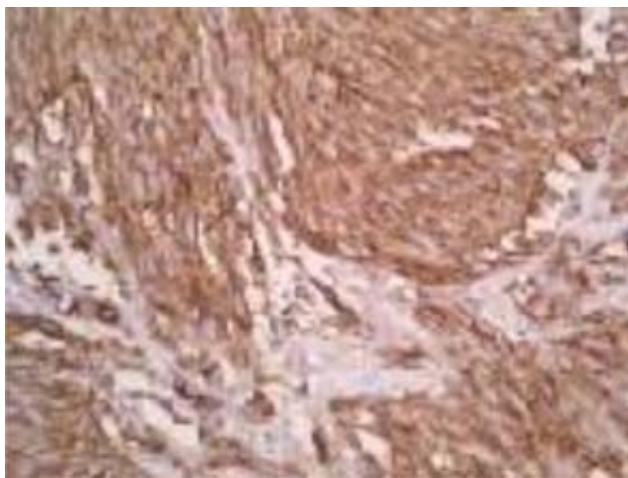


Fig. 4. Tumor estromal fusocelular con intensa positividad al CD117 (aspecto microscópico).

intensidad de las inmunotinciones y la respuesta al tratamiento.

Un tumor estromal puede ser negativo para el CD117¹⁴⁻¹⁶ debido a las siguientes circunstancias:

1. Inadecuada fijación del tejido.
2. Error en el muestreo (biopsias pequeñas), en caso de que la inmunotinción no sea difusa.
3. Mutaciones clonales del tumor, si el paciente ya fue tratado con imatinib o olivec.
4. Dos por ciento de los tumores estromales son negativos a CD117 (carecen de mutaciones del gen KIT/ hiperexpresión del mismo).

Diagnóstico diferencial

Existe un número considerable de neoplasias cuya morfología es muy similar a los GIST, las más importantes a considerar son:¹⁸

a) **Fibromatosis mesentérica.** El tumor desmoide o fibromatosis mesentérica remeda un tumor estromal debido a su localización intraabdominal, aspectos macroscópico y microscópico. Así, los tumores estromales pueden ser poco celulares y mostrar esclerosis.

b) **Tumores de músculo liso.** Los leiomiomas y leiomiosarcomas pueden ser idénticos a un GIST. En estas circunstancias, el empleo de la inmunohistoquímica es fundamental para establecer el diagnóstico definitivo. Los tumores de músculo liso son negativos a CD117 y a CD34.

c) **Tumores neurogénicos.** Los neurilemomas del tracto gastrointestinal se confunden con frecuencia con los tumores estromales. Este tipo de neoplasias son más comunes en el estómago, seguidos por el colon y el recto, esófago e intestino delgado. A diferencia de los neurilemomas de otra parte del cuerpo, carecen de cuerpos de Verocay y de vasos hialinizados. Un diagnóstico adecuado entre estas neoplasias y los tumo-

Cuadro I.

Método de evaluación de la conducta biológica de los GIST (riesgo), propuesto por Fletcher y cols.

Riesgo	Tamaño	Mitosis
Muy bajo	< 2 cm	< 5/50 CSF
Bajo	2-5 cm	< 5/50 CSF
Intermedio	< 5 cm	6-10/50 CSF
	5-10 cm	< 5/50 CSF
Alto	> 5 cm	> 5/50 CSF
	>10 cm	Cualquier conteo
	Cualquier tamaño	> 10/50 CSF

res estromales se basa en el estudio inmunofenotípico de los mismos.

Otras neoplasias que deben diferenciarse de los tumores estromales del tracto gastrointestinal son el pólipos fibroso inflamatorio que predomina en el estómago y el tumor fibroso solitario, entre otros.

Conducta biológica

Los criterios que distinguen a los tumores benignos de los malignos o los que identifican a los tumores con posibilidad de dar metástasis se han discutido durante muchos años. Muchos parámetros se han propuesto, pero las características morfológicas que han tenido mayor aceptación son la actividad mitósica y el tamaño tumoral.¹⁹ El problema, entonces, es tener la certeza de que dichas características predicen la conducta biológica de la neoplasia: existen por ejemplo algunos casos de tumores < 2 cm y con > 5 mitosis por 50 campos a seco fuerte que ocasionalmente dan metástasis.

Algunos estudios mencionan que características morfológicas como invasión a la mucosa, necrosis tumoral e hipercelularidad han mostrado asociación con una conducta biológica maligna; sin embargo, esto no se ha demostrado en otras series.²⁰ En varias instituciones no se utiliza el término de tumor estromal benigno, con la posible excepción de lesiones muy pequeñas (< 1 cm) que se encuentran en forma ocasional durante un procedimiento quirúrgico.

El seguimiento a largo plazo de estos tumores ha demostrado que prácticamente todos los GIST tendrán un comportamiento maligno. Lo que sí podemos afirmar es que si estos tumores recurren dentro de la cavidad peritoneal o dan lugar a metástasis hepáticas (los dos sitios más comunes de recaída), entonces el pronóstico es invariablemente pobre.²¹

Fletcher y cols.²² propusieron un método para evaluar la conducta biológica de los tumores estromales del tracto gastrointestinal basados en el tamaño de la neoplasia y el número de mitosis de las mismas. Así, las neoplasias menores de 2 cm en diámetro mayor y con menos de 5 mitosis en 50 campos a seco fuerte, se clasificaron como de muy bajo riesgo. De manera contraria, los tumores mayores de 5 cm y con más de 5 mitosis por 50 campos a seco fuerte cuentan con alto riesgo de recidiva y metástasis (**Cuadro I**).

Cuadro II.
Factores de evaluación de la conducta biológica de los GIST propuesto por Miettinen y cols.

Parámetros del tumor	Riesgo de progresión de la enfermedad** (%)				
	Tamaño	Gástrico	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Recto
Índice mitótico ≤5 por 50CSF	≤2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
	>2				
	≤5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (4.3 cm%)	Bajo (8.3%)	Bajo (8.5%)
	>5				
	≤10 cm	Bajo (3.6%)	Moderado (24%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
Índice mitótico ≤5 por 50CSF	>10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
	≤2 cm	Ninguno*	Alto*	(Datos insuficientes)	Alto (54%)
	>2				
	≤5 cm	Moderado (16%)	Alto* (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
	>5				
	≤10 cm	Alto (55%)	Alto* (85%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	>10 cm	Alto (90%)	Alto* (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Modificado de Miettinen & Lasota, 2006.

**Definido como metastásicos o muerte relacionada con tumor

* Denota un pequeño número de casos

Este esquema fue modificado en 2006 por Miettinen y cols.,²³ al agregar la topografía del tumor como parte de la evaluación del riesgo, ya que como es bien sabido, los tumores estromales gástricos tienen mejor pronóstico que los localizados en el intestino delgado (**Cuadro II**).

Los GIST con conducta biológica agresiva pueden recurrir localmente, diseminarse en forma difusa en toda la superficie serosa de la cavidad abdominal y/o dar metástasis en hígado. La enfermedad avanzada se asocia con metástasis en sitios distantes como pulmón y hueso. Las metástasis cerebrales son raras.

Conclusiones

Los tumores estromales son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tracto gastrointestinal y se originan de las células intersticiales de Cajal. Por lo general, son neoplasias bien circunscritas y de bordes empujantes que miden desde unos cuantos centímetros hasta > 35 cm. Sus patrones de crecimiento más comunes son fusiforme y epitelioide. En forma característica, los tumores estromales del tracto gastrointestinal son positivos al marcador de inmunohistoquímica CD117 (95%). Los factores que predicen con mayor certeza su conducta biológica son: tamaño, localización y número de mitosis.

Referencias

- Schaldenberg JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinhausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984; 15: 229-232.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CDM. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J. Safety and efficacy of Imatinib (ST1571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423.
- Alvarado-Cabreiro I, Vázquez-Gonzalo, Sierra-Santiesteban I, Hernández-Hernández DM, Zavala-Pompa A. A clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Annals of Diagnostic Pathology* 2007; 11: 39-45.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
- D'Amato G, Steiner DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2005; 12: 44-56.
- Alvarado-Cabreiro I, Ramírez-Guadarrama L, Sierra-Santiesteban FI. Gastric stromal tumor with myxoid degeneration. Report of a case and a review of the literature. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65: 22-25.
- O'Leary T, Berman JJ. Gastrointestinal stromal tumors: answers and questions. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
- Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1178-1186.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal tumors. Definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- Abraham S. Distinguishing gastrointestinal stromal tumors from their mimics: An update. *Advances in anatomic pathology* 2007; 14: 178-188.
- Rubin PB. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology* 2006; 48: 83-96.

15. Sorlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-734.
16. West RB, Corless CL, Chen X. The novel marker DOG-1 is expressed ubiquitously in GIST irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165: 107-113.
17. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-1220.
18. Kirsch R, Gao ZH, Riddell R. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis. *Advances in Anatomic Pathology* 2007; 14: 261-285.
19. Panizo-Santos A, Sola I, Vega F. Predicting metastatic risk of gastrointestinal stromal tumors: Role of cell proliferation and cell cycle regulatory proteins. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 133-144.
20. de Saint ASN, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Sarcoma* 1998; 2: 133-141.
21. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
22. Fletcher CDM, Besman JJ, Corles CL. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem in Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83.