

ANATOMIA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GIST)

DR. LUIS CONTRERAS M. (FRC PATH)
LABORATORIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.
CLÍNICA LAS CONDES.
lcontreras@clinicalascondes.cl

RESUMEN

En los últimos años se han publicado numerosos artículos acerca de los tumores estromales gastrointestinales (GIST), los que nos han permitido entender mejor la biología y aspectos genéticos de este tipo de tumores. El presente artículo está enfocado en revisar el conocimiento actual acerca del diagnóstico anatomopatológico de los GIST, ofreciendo una guía práctica para su diagnóstico, diagnóstico diferencial y describiendo brevemente sus aspectos biológicos, epidemiológicos y moleculares.

SUMMARY

Numerous papers about gastrointestinal stromal tumors (GIST) have been published in recent years, allowing us a better understanding about the biology and genetic aspects of this kind of tumors. The present article reviews the actual knowledge about the pathological diagnosis of GIST, its differentials and briefly describing its biological, epidemiological and molecular aspects.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors; Gastrointestinal neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) son tumores mesenquimáticos que se originan en el tubo gastrointestinal y en

ocasiones también en la cavidad abdominal sin relación con el tubo digestivo. Aunque son tumores poco frecuentes, constituyen la forma más común de tumor mesenquimático gastrointestinal.

En el pasado los GIST fueron clasificados como tumores derivados de músculo liso (Leiomiomas) o tumores nerviosos (Schwanomas). Mazur y Clark(1) introdujeron el término de tumor estromal en 1983, luego que no pudieron demostrar diferenciación muscular o nerviosa en varios tumores estromales fusocelulares gástricos. Actualmente se cree que los GIST derivan de las células intersticiales de Cajal, las que cumplen un rol fundamental en la motilidad digestiva.

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN

Los GIST habitualmente afectan a personas en su mediana edad: Un 75% de ellos se presentan en personas sobre 50 años de edad, son muy raros antes de los 40 años de edad y extremadamente raros en niños. Un 25% de los GIST son malignos, representando el 1% de todos los tumores malignos gastrointestinales. En un trabajo reciente y coincidiendo con cifras históricas, Steigen (2) muestra que en 434 tumores GIST de pacientes noruegos aproximadamente el 50% de ellos ocurre en el estómago, un 30% en el intestino delgado, un 7% en colon y recto, un 1% a nivel del esófago y aproximadamente un 2% fuera del tubo digestivo, comprometiendo mesenterio, epiplón y retroperitoneo. Hay un aumento en la incidencia de GIST en pacientes con Neurofibromatosis tipo I (3), en pacientes con tríada de Carney (Paragangliomas extradrenales funcionantes multicéntricos, Condromas pulmonares y GIST) y en Síndrome de GIST familiar (4).

ARTÍCULO RECIBIDO: 14-07-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 05-08-08

NATURALEZA, DIFERENCIACIÓN Y ALTERACIONES GENÉTICAS EN GIST

Hay diferentes tipos de células no epiteliales o mesenquimáticas que forman parte o se encuentran presentes en el tubo digestivo de las cuales pueden derivar distintos tipos de tumores, éstas se señalan en la Tabla 1.

Se han descrito al menos cuatro tipos de células intersticiales de Cajal, clasificadas por localización, ultraestructura y relación a otras células. Las células intersticiales de Cajal aparentemente migran con los nervios, pero se piensa que se desarrollan localmente en el mesenquima y probablemente de las mismas células precursoras que las células musculares lisas. La Hibridización in situ y PCR han demostrado, tal como se mencionó anteriormente, que ellas expresan CD-117 (c-Kit) y Vimentina. Una subpoblación de ellas también expresan CD-34, de este subtipo es que se piensa derivan los GIST (5). No hay otras células en el intestino que expresen este inmunofenotipo CD-34, CD-117 y Vimentina.

Los GIST se caracterizan por tener activado un receptor transmembrana de tirosina kinasa tipo III (RTK), el que está involucrado en el desarrollo y mantenimiento de distintos tipos celulares, entre ellos eritrocitos, células cebadas, melanocitos, células germinales y también las células intersticiales de Cajal. En un 88% la activación del RTK ocurre por mutación, ya sea en los genes c-kit o receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR) (6,7). El gen c-kit se ubica en cromosoma 4q, la expresión de c-KIT en GIST corresponde a varios tipos de mutaciones con activación constitutiva de dicho receptor (8), el 66% de los tumores tiene mutación en exon 11 y el 13% de ellos en exon 9 (6,7).

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

Macroscopía: Los GIST en promedio miden 5 cm de diámetro, varían entre menos de 1 a más de 20 cm de diámetro, pueden ser submucosos, intramusculares, subserosos o en reloj de arena. Al corte son de color rosado pálido, sólidos, algunos de ellos pueden presentar cavitación quística con zonas variables de hemorragia y necrosis. La mucosa suprayacente puede mostrar ulceración (Figura 1).

Histopatología: Pueden presentarse como tumores de células fusadas, epitelioideas y mixtos fusado-epitelioide (Figura 2), el estroma puede ser mixoide, vascularizado o estar hialinizado. El pleomorfismo nuclear es raro estando focalmente presente en aproximadamente el 1-2% de todos los GIST, un tumor enteramente pleomórfico debiera replantear el diagnóstico de GIST y confrontarlo con otros diagnósticos diferenciales.

Inmunoistoquímica: El diagnóstico de GIST descansa en la demostración inmunoistoquímica de expresión de CD-117. A fines de los 80 y principios de los 90, numerosos estudios inmunoistoquímicos se hicieron intentando probar la supuesta diferenciación muscular lisa, nerviosa o mixta de los GIST, sin embargo no se encontraron marcado-

TABLA 1. PRINCIPALES CÉLULAS NO EPITELIALES PRESENTES EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

- Células musculares lisas
- Fibroblastos/Miofibroblastos
- Células nerviosas
 - Nervios
 - Neuronas
- Células intersticiales de Cajal
- Tejido adiposo
- Vasos sanguíneos
- MALT
- Células sanguíneas circulantes

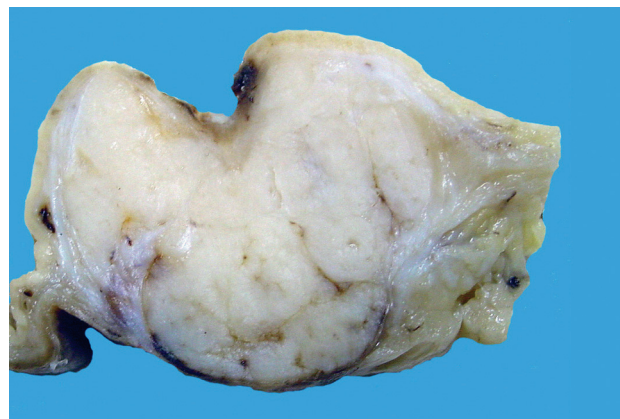


Figura 1: GIST gástrico con ulceración de la mucosa.

res específicos consistentes con excepción de la expresión de Vimentina. Posteriormente en 1994 (9) se demostró que el CD-34 era un marcador útil para la mayoría de los GIST y desde 1998 (10) se acepta que la positividad para CD-117 define esta entidad (Figura 3). El estudio inmunoistoquímico con CD-117 es positivo en forma difusa a nivel citoplasmático con acentuación membranosa entre un 81 a 100% de los tumores GIST benignos y malignos. El CD-34 es positivo en el 47 a 100% de los GIST y su expresión varía con la localización del tumor dentro del tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes a nivel esofágico y menos frecuente a nivel extraintestinal. Existen casos en los cuales se pueden encontrar coexpresión de Actina de músculo liso y proteína S100. Hay tumores GIST que no expresan CD117, esto puede explicarse por error de muestreo en tumores con expresión focal de CD117, por desdiferenciación del tumor con pérdida de dicho marcador o raros ejemplos de GIST que genuinamente no lo expresan (11). En éstos Rossi (12) demostró marcación con PDGF α , mientras que los GIST CD117 positivos en su estudio no lo expresaron. Los Leiomiomas, Tumores fibrosos solitarios y Schwannomas son negativos para CD-117 y PDGF α .

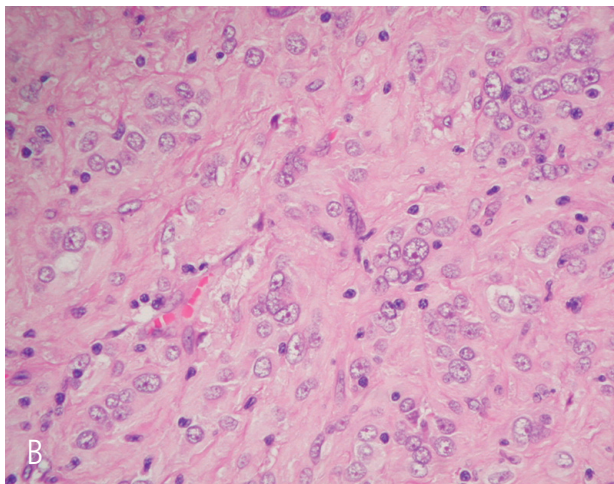
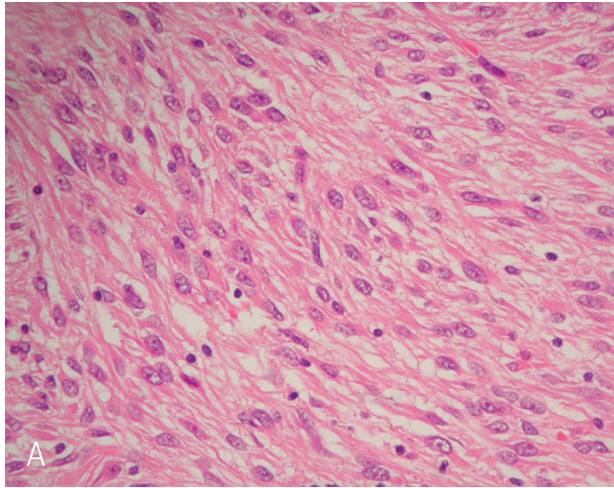


Figura 2: GIST con patrón de células fusadas (A) y de células epitelioides (B) HE 400X.

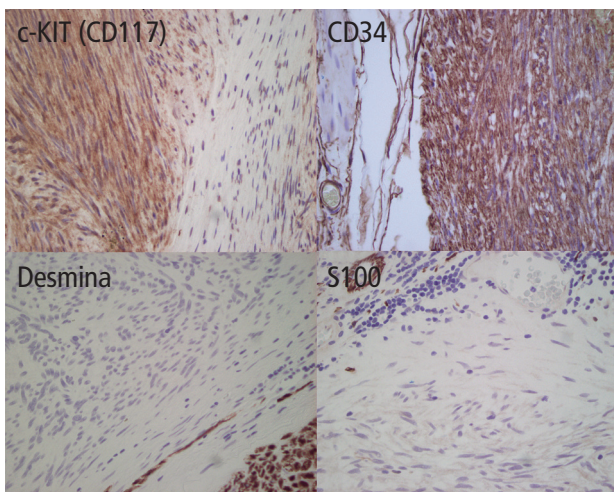


Figura 3: Patrón de tinción inmunohistoquímica típico de GIST. Positivo para c-KIT (CD117) y CD34, Negativo para Desmina y Proteína S100 (IHQ-200X).

TABLA 2. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE GIST

Tumor	Marcadores
Tumores derivados de músculo liso	Desmina, Caldesmon, otros marcadores musculares positivos
Schwanomas	Proteína S100 positiva
Pólipo fibroide inflamatorio	CD34 positivo, CD117 negativo
Fibromatosis mesentérica	CD177 positivo, PDGF α positivo, CD34 negativo, Beta catenina positiva, receptores de estrógenos positivos
Tumor fibroso solitario	CD34 positivo, CD99 positivo, bcl-2 positivo, CD117 negativo
Carcinoma fusocelular	Citoqueratina positiva
Melanoma fusocelular	CD117 positivo, CD34 negativo, Melan-A positivo, proteína S100 positiva, HMB-45 positivo

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una serie de tumores de células fusadas, epitelioides o con patrón mixto que pueden ser objeto de diagnóstico diferencial de GIST, ya sea por sus características morfológicas o por su expresión de c-KIT. Sus principales características inmunohistoquímicas se resumen en Tabla 2.

CONDUCTA BIOLÓGICA

Los GIST clínicamente agresivos metastizan al hígado o comprometen difusamente la cavidad peritoneal, rara vez dan lugar a metástasis en linfonodos (<1%) o en sitios extra-abdominales, siendo el pulmón el más frecuente en casos avanzados.

Han existido numerosos intentos tratando de predecir la conducta de este grupo heterogéneo de tumores. La clasificación entre benigno y maligno permanece muy difícil, ya que tumores pobremente diferenciados no siempre se comportan de una forma maligna e incluso algunos tumores con una citología muy blanda y escasas mitosis pueden recurrir o dar metástasis después de un largo período de tiempo, por lo que la separación entre tumores GIST benignos y malignos hasta ahora no es posible. En la literatura más antigua se enfatizaba la diferencia en pronóstico que tendrían GIST de acuerdo con su ubicación anatómica, pero en un estudio reciente de 1765 GIST esa impresión no fue confirmada (13). Se acepta generalmente que los criterios más importantes

en asignar pronóstico a este tipo de tumores son el tamaño y conteo mitótico, independiente de la localización anatómica. De acuerdo con lo anterior en abril de 2001, durante una reunión en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, se desarrolló una guía de consenso definiendo el riesgo de conducta agresiva en GIST (10). Los criterios publicados en dicha guía se resumen en la Tabla 3.

Otros factores pronósticos que se han propuesto incluyen invasión de la muscular propia y de la mucosa, ploidia, marcadores de proliferación (Ki67), necrosis (la cual también puede encontrarse en GIST benigno), celularidad, pleomorfismo e inmunofenotipo, todos ellos con resultados contradictorios. Hasta el momento no existe un factor único con la capacidad predictora suficiente para ser usado en forma exclusiva.

TRATAMIENTO

Un análisis detallado de las opciones terapéuticas escapa al objetivo de la presente revisión. Estos tumores son radio y quimioresistentes, por lo que su tratamiento se basa en cirugía y el uso del fármaco Imatinib,(14) cuyo blanco es un sitio de unión de ATP en un bolsillo enzimático inhibiendo así la expresión de c-KIT (inhibidor de tirosina kinasa STI-571), mejorando el pronóstico de estas lesiones en forma importante.

TABLA 3. GUÍA PROPUESTA PARA DEFINIR EL RIESGO DE CONDUCTA AGRESIVA EN GIST (11)

Muy bajo riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor menor a 2 cm. con menos de 5 mitosis por 50 campos de mayor aumento.
Bajo riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor entre 2 a 5 cm. con menos de 5 mitosis por 50 campos de mayor aumento.
Riesgo intermedio:	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor menor a 5 cm. de diámetro con 6 a 10 mitosis por diez campos de mayor aumento. • Tumor entre 5 a 10 cm. de eje mayor, con menos de 5 mitosis por 50 campos de mayor aumento.
Alto riesgo:	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor mayor de 5 cm. con más de 5 mitosis por diez campos de mayor aumento. • Tumor mayor de 10 cm., con cualquier conteo mitótico. • Tumor de cualquier tamaño con más de 10 mitosis por 50 campos de mayor aumento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-519

2. Steigen SE, Bjerkehagen B, Haugland HK, Nordrum IS, Løberg EM, Isaksen V, Eide TJ, Nielsen TO. Diagnostic and prognostic markers for gastrointestinal stromal tumors in Norway. *Mod Pathol.* 2008 Jan;21(1):46-53. Epub 2007 Oct 5.

3. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L et al. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod. Pathol.* 2005; 18:475-484.

4. Maeyama H, Hidaka E, Ota H et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001;120; 210-215.

5. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, et al. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34- positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 2000;156:1157-1163.

6. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C., Biology of gastrointestinal stromal tumors, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004)3813-3825.

7. Heinrich, B.P. Rubin, B.J. Longley, et al., Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations, *Hum. Pathol.* 33 (2002) 484-495.

8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279; 577-580.

9. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ et al. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl. Immunohistochem.* 1994; 2; 89-93.

10. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod. Pathol.* 1998; 11; 728-734.

11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33; 459-465.

12. Rossi G., Valli R., Bertolini F., et al., PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract, *Histopathology* 46 (2005) 522-531.

13. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29; 52-68.

14. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344;1052-1056.