

## Artículo original

### Tumores Estromales del Tracto Gastrointestinal (GIST)

#### Estudio Inmunomorfológico

*Dra. Julia Bernachin*

*Asistente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.*

*Dra. Ana Mariño*

*Profesora Agregada de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.*

*Dra. Sylvia Melesi*

*Profesora Adjunta de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.*

*Dra. Ana Panuncio*

*Profesora Adjunta de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.*

*Dr. Rafael De Armas*

*Asistente de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo.*

*Correspondencia: Cátedra y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Udelar. Montevideo. Uruguay.*

*Cátedra de Anatomía Patológica tel. 4873078 email:almarino@chasque.net*

#### Palabras clave

Tumores Estromales Gastrointestinales

#### Keywords

Gastrointestinal Stromal Tumor

#### Introducción

Los tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal más frecuentes corresponden a los llamados GIST, o tumores estromales gastrointestinales.

Los GIST se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, las que cumplen un papel fundamental en la motilidad digestiva. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una media que oscila entre 55 y 65 años<sup>(1)</sup>.

Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (50%) e intestino delgado (25%). El compromiso de colon (10%), omento/mesenterio (7%) y esófago (5%) es menos común.

El 90% de los GIST expresan el receptor de transmembrana para el factor derivado de las stem cells (SCF) con actividad sobre el receptor tirosina-quinasa conocido como CD 117 o c-kit 2<sup>(2)</sup>.

En los GIST, el receptor c-kit es anormal, como consecuencia de mutaciones generalmente adquiridas de su gen KIT, ubicado en el cromosoma 4<sup>(11-12)</sup>, lo que conduce a la expresión de proteínas con funciones nuevas y distintas a su contraparte normal<sup>(3)</sup>.

Estas mutaciones pueden afectar tanto el sitio enzimático como el dominio regulador fuera del sitio enzimático<sup>(4)</sup>.

Estudios de biología molecular han mostrado que las mutaciones del gen KIT se ubican a nivel del exón 9, 11 13 o 17, siendo las que afectan el exón 11 (región yuxtamembrana) las más prevalentes y más sensibles a la acción de drogas inhibitoras de tirosina quinasa<sup>(5)</sup>.

Dentro de los GIST c-kit negativo, un 30% son positivos para una mutación del receptor alfa para el factor activante derivado de plaquetas (PDGFRA), que también tiene actividad tirosina quinasa asociada<sup>(6)</sup>.

Se ha detectado la expresión del receptor c-kit en otros tipos de neoplasias, incluyendo leucemia mieloide crónica y aguda, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, neuroblastoma, seminoma y cáncer de mama.

Presentamos una casuística de 27 casos de tumores GIST, con inmunomarcación clara para el c-kit lo cual permitió diferenciarlos de otros tumores mesenquimáticos con los cuales habitualmente se confundían en el pasado. En el momento actual el uso del CD 117 nos ha permitido establecer el diagnóstico certero de este tipo de neoplasias.

#### Material y métodos

Un total de 27 pacientes de los cuales 15 de sexo masculino y 12 de sexo femenino fueron analizados en esta casuística, provenientes del Hospital de Clínicas. La edad media es de 50 años. Todos los pacientes son de raza blanca. La topografía predominante de los tumores es el intestino delgado con 15 casos registrados a nivel del intestino delgado y 12 casos a nivel del estómago. Las lesiones predominaron fundamentalmente en el antro gástrico. A todos los pacientes se les practicó la resección quirúrgica, fueron analizados mediante un protocolo retrospectivo en un período de 7 años. Se estudio el material de resección quirúrgica en la Cátedra de Anatomía Patológica, incluyéndose las muestras en material parafinado previa fijación en formalina bufferada. Se utilizaron láminas de material parafinado para técnicas de histoquímica convencional, hematoxilina y eosina, PAS, reticulina (Wilder) y tricrómico. Se utilizaron láminas silanizadas para la realización de técnicas de IHQ para C-kit (CD117), proteína S100, actina músculo liso,

actina músculo esquelético, proteína gliofibrilar, desmina, vimentina y citoqueratina cóctel. Se utilizaron anticuerpos DAKO-Carpintería. Se incluyó tejido en EPON para la realización de microscopía electrónica.

**Anatomía patológica**

La mayoría de las lesiones son bien delimitadas, siendo el menor tamaño de 5 cm y el mayor de 23 cm, la mayoría se presentó como una lesión polilobulada pseudoinfiltrativa de color gris homogéneo. La mayoría crecían tanto hacia la mucosa como hacia la pared del órgano, infiltrándola y presentando ulceración de la mucosa. Histológicamente, de las 27 lesiones analizadas, 12 presentaron un patrón mixto de tipo fusocelular y epitelioide y 15 lesiones evidenciaron un patrón fusocelular puro. Las lesiones con patrón epitelioide plantearon el diagnóstico diferencial con carcinomas indiferenciados. El patrón mixto evidenció áreas epitelioides con células de aspecto sincicial de amplio citoplasma claro granular con núcleo oval y membrana nuclear nítido, alternando con áreas de patrón fusocelular dispuestas en fascículos entrelazados con núcleos ovales e hiper cromáticos. Tanto en el patrón mixto como en el fusocelular puro se observó una matriz colagénica fibrilar de fondo. Las mitosis variaban de un campo a otro, observándose un predominio de las figuras de mitosis en la variante mixta con 6/8 mitosis en 10 CGA. La necrosis fue infrecuente. En la mayoría de los tumores las técnicas de IHQ demostraron Inmunorreactividad intensa con un rango de positividad de 70 a 90% del tejido tumoral analizado por caso. Todos los casos fueron negativos para Citoqueratina cóctel, Proteína S 100, Actina músculo liso y Actina músculo estriado, mostrando escasa o mínima inmunorreactividad para desmina y vimentina. La microscopía electrónica objetivó la presencia de células de aspecto estrellado con la característica de células de Cajal distintivo de este tipo de neoplasias.

**Resultados**

Los resultados se analizan en las tablas demostrativas (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Tumores GIST en relación al sexo.**

Sexo	Nº de casos
Femenino	12
Masculino	15

**Tabla 2. Tumores GIST en relación a su topografía.**

Topografía	Nº de casos
Esófago	0
Estómago	12
Intestino Delgado	15
Recto	0
Otros sectores	0

**Tabla 3. Patrones histológicos**

Patrones	Nº de casos
Fusocelular	15
Epitelioide	0
Mixto	12

Todos los casos fueron negativos para citoqueratina cóctel, Proteína S 100, actina músculo liso y actina músculo estriado mostrando escasa actividad para desmina y positividad para vimentina. La microscopía electrónica objetivó la presencia de células de aspecto estrellado con la característica de células de Cajal distintivo de este tipo de neoplasias.

**Tabla 4. Anticuerpos analizados e inmunorreactividad encontrada.**

Anticuerpos analizados	Inmunorreactividad encontrada
CD117	+++
CK cóctel	-
Vimentina	++
Desmina	+/-
AML	-
AME	-
Prot. S100	-

**Tabla 5. Factores Pronósticos y Riesgo de Malignidad.**

Tamaño tumoral	Bajo	Alto
	< 5 Cm	> 5 Cm
Celularidad	Baja	Alta
Necrosis	Ausente o mínima	Puede ser prominente
Mitosis	< 5 Por 50 caa	< 5 Por 50 caa
Patron de crecimiento	Sin infiltracion	Puede invadir estructuras adyacentes

**Comentarios**

Los GIST exhiben 3 patrones histológicos fundamentales: fusiforme (70%), epitelioide (20%) y mixto (10%) (7). El patrón fusiforme presenta una mejor expectativa de vida (8). Los GIST c-kit negativo son más frecuentemente de tipo epitelioide y localizados en epiplón y mesenterio (7). Presentan frecuentemente diseminación metastásica al hígado, rara vez a los ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón (9). En nuestra casuística es interesante el número de tumores con patrón mixto reportado así como la positividad para el c-kit a pesar de tener importante componente epitelioide en algunos de ellos. También es interesante destacar la ausencia de áreas de necrosis franca o extensa a pesar de que algunas lesiones adquirieron un tamaño importante. La totalidad de las lesiones que analizamos presentaron ulceración de la mucosa lo cual es coincidente con lo reportado en la literatura internacional. Desde el punto de vista histomorfológico fue distintivo para fundamentar el diagnóstico de GIST la presencia de áreas de aspecto estelar entre las células neoplásicas con el aspec-

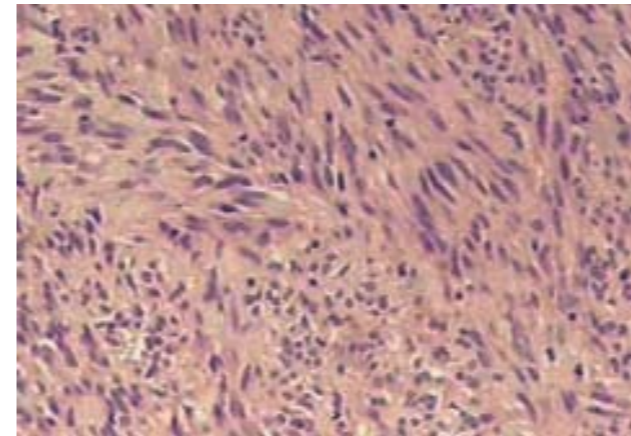


Foto 1. 40X. H y E. Aspecto fusocelular estelar con matriz eosinófila.

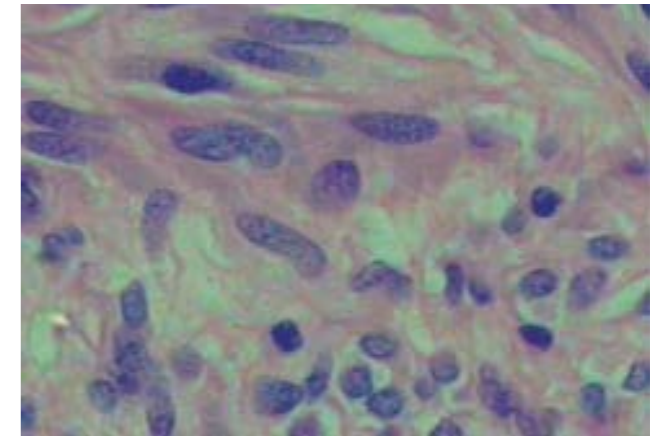


Foto 2. 100X. Patrón fusocelular y epitelioide.

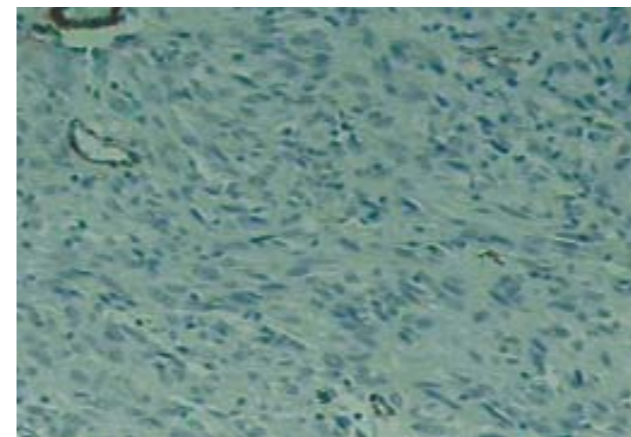


Foto 3. Inmunohistoquímica para actina muscular lisa negativa.

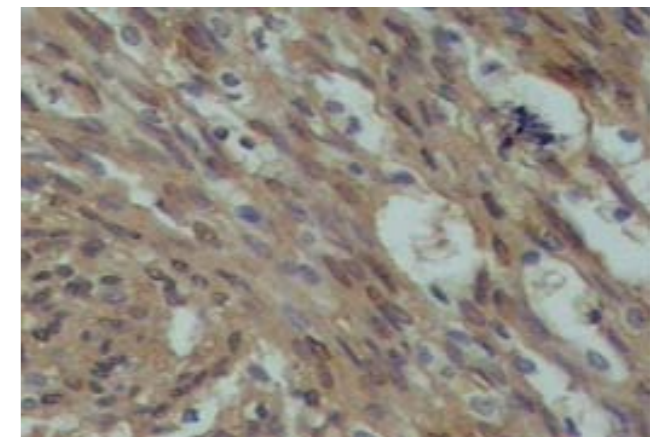


Foto 4. Inmunohistoquímica CD117 (c-kit) positivo moteado intenso.

to de una matriz laxa de fondo. Este elemento histológico es característico de esta neoplasia por la presencia de prolongaciones estelares de la célula de Cajal. La Inmunoreactividad para el C-kit confirmó el diagnóstico y los tumores expresaron este marcador de manera intensa con patrón moteado citoplasmático de tinción.

**Diagnóstico**

El criterio diagnóstico clave para los GIST es la inmunorreactividad para c-Kit (CD117). La inmunotinción con este anticuerpo puede dar como resultado distintos tipos de presentación: difuso, citoplasmático fuerte, moteado o membranoso.

CD34: es positivo en el 60-70% de los GIST, pero como lo expresan también otros tumores, no es específico.

Desmina y Actina: son dos proteínas encontradas en tumores de músculo liso y que generalmente no se encuentran en los GIST.

S-100/ENE: son proteínas presentes en tumores que derivan de la cresta neural (schwannoma), pero que no están en aquellos GIST con apariencia neural.

Recientemente se ha descrito la utilidad de la proteína quinasa C theta (PKC theta) como marcador inmunohistoquímico, mostrando su utilidad especialmente en GIST negativos para CD117 (10).

Los criterios para catalogar un GIST como benigno

o maligno, han sido motivo de controversia, prefiriendo algunos autores reemplazarlos por el término “riesgo de comportamiento maligno”. El tamaño del tumor primario (> 3 cm) y el grado de actividad mitótica (> 25 mitosis por campo de mayor aumento) representan los parámetros más aceptados como predictores de riesgo de comportamiento maligno, con desarrollo de metástasis o recurrencia local (11).

Más del 50% de los GIST de alto riesgo cursan con recurrencia o metástasis dentro de un plazo de 10 años, mientras que los tumores de bajo riesgo rara vez tienen progresión de la enfermedad (< 5%) (12).

El sitio de origen también ha sido planteado como factor pronóstico adicional, teniendo los GIST gástricos mejor pronóstico que los de intestino delgado u otra localización (13).

Investigaciones recientes han determinado que el estado de la mutación de KIT es el predictor más importante en la respuesta del paciente tratado con Imatinib (inhibidor específico de la tirosina quinasa), con un 80% de éxito en tumores con una mutación del exón 11 y sólo de 9% en tumores con mutación no identificable, con lo cual la terapia de los GIST presenta un nuevo enfoque de tratamiento, especialmente cuando los tumores estromales gastrointestinales son c-Kit (CD117) (+) de tipo maligno y/o inoperables (14,15).