

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD EN MICHOACÁN



ESTUDIO CLÍNICO- PATOLÓGICO DE 57 CASOS DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA

ASESORES:

DRA. M. LEILANIE ARIAS
GONZÁLEZ
DRA. SARENI CHÁVEZ
MARTÍNEZ
DRA. MARÍA SANDRA
HUAPE ARREOLA
DRA. ROSA MARÍA SILVA
LÓPEZ

MORELIA, MICHOACÁN
2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORIO

DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MOLINA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. MARÍA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ
ASESORA: JEFA DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. SARENI CHÁVEZ MARTÍNEZ
ASESORA: MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DRA. MARÍA SANDRA HUAPE ARREOLA
ASESORA: JEFA DEL SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"

DRA. ROSA MARÍA SILVA LÓPEZ
ASESORA: MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO ADSCRITO A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DRA. LORENA VILLAGRÁN MEJORADA
MÉDICO RESIDENTE ASPIRANTE AL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mi hija Regina Aguilar Villagrán, la personita más importante en mi vida, que gracias a ella es que estoy haciendo mi especialidad y por quien tengo la necesidad de superarme día a día. Como en todo lo que hago, estás presente en mi mente y en mi corazón.

A mi papá Dr. Jesús A. Villagrán Uribe un gran padre y maestro, a mi mamá C.P. Luz María Mejorada Barragán cariñosa y paciente. Detrás de este logro están ustedes, su apoyo, confianza y cariño incondicionales, ¡gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido, por alentarme a hacer lo que quiero y a ser como soy!

A mi esposo César Aguilar Campuzano mil gracias por acompañarme en este proceso, por tu amor, comprensión y fortaleza que permitieron que pudiese, no sólo trabajar, sino también llegar a buen puerto. Como en todo lo que escribo. Te amo vida mía, porque eres mi amor, mi cómplice y todo, y en la calle codo a codo, somos mucho más que dos (Benedetti).

Con respeto, gratitud y admiración a mis maestras, Dra. Leilanie Arias González, Dra. Rosa María Silva López, Dra. Sareni Chávez Martínez, Dra. Lina U. Hernández Román, Dra. Jazmín Ramírez Muñoz, Dra. Ana Paola Rojas Villanueva y Dra. Graciela Velázquez Delgado, por sus enseñanzas, no solo en lo profesional, sino también en lo personal, así como también agradezco su apoyo en todo momento.

Agradezco de la misma manera a los Químicos Farmacobiólogos y Técnicos histológicos que laboran en nuestro departamento y a quienes debo el poder haber realizado este trabajo, ya que sin ellos, sido posible su culminación.

El presente trabajo se llevó a cabo en el
Departamento de Anatomía Patológica del
Hospital General “Dr. Miguel Silva” bajo la
Dirección de las Doctoras Leilanie Arias González,
Sareni Chávez Martínez, Sandra Huape Arreola y
Rosa María Silva López durante mi
posgrado en la especialidad en
Anatomía Patológica del periodo
2011-2014.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
○ Definición y características diagnósticas de los tumores del estroma gastrointestinal.	4
○ Epidemiología de los tumores del estroma gastrointestinal.	6
○ Características que deben ser evaluadas para el diagnóstico diferencial de tumores del estroma gastrointestinal.	6
○ Interpretación de la positividad de c-Kit.	7
○ Otros marcadores diferentes en tumores del estroma gastrointestinal.	8
○ Características histológicas.	9
○ Comportamiento tumoral y factores pronósticos en los diferentes sitios.	10
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. OBJETIVOS	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1. Universo o población.	14
5.2. Diseño experimental.	14
5.3. Criterios de inclusión.	14
5.4. Criterios de exclusión.	14
5.5. Criterios de eliminación.	15
5.6. Procedimientos.	15
5.7. Variables de estudio.	17
5.8. Fuentes de información.	19
5.9. Plan de recuento y tabulación de la información.	19
5.10. Plan de análisis estadístico.	20
5.11. Consideraciones éticas y prevención de riesgos.	20
6. RESULTADOS	21
7. DISCUSIÓN	32
8. CONCLUSIONES	35
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un grupo de neoplasias no epiteliales que derivan de la pared del tubo digestivo que pueden surgir en cualquier punto a lo largo del tracto digestivo desde el esófago hasta el ano. Afectan principalmente a pacientes adultos, son tumores infrecuentes que aparecen en el tejido conectivo que ocupan o comunican entre sí otros tejidos, como la grasa, músculos, y nervios. Forman un gran espectro de neoplasias cuyo comportamiento puede ser benigno o maligno. Estos tumores representan aproximadamente 0.1 a 3 % de todas las neoplasias gastrointestinales, con cerca de 150 casos nuevos por año diagnosticados en Estados Unidos.¹⁻⁶

El sistema nervioso propio del tubo digestivo está formado por un tipo muy peculiar de células que se conectan unas a otras para componer una red que lo rodea en toda su longitud. Tales células fueron caracterizadas en el siglo pasado por el histólogo Santiago Ramón y Cajal, y son conocidas como Células Intersticiales de Cajal. El tipo de neoplasia al que dan lugar son los llamados tumores del estroma gastrointestinal.^{5,7,8}

Hoy en día suponemos que estas células pueden tener una transformación maligna. Hasta 1983 eran conocidos como leiomiomas, leiomiomas y se consideraban en el mismo grupo a los leiomioblastomas. Después se aplicó el término de tumor estromal para aquellos tumores que mostraban diferenciación miógena y/o neurogénica, básicamente se incluyeron a todas aquellas neoplasias mesenquimatosas del tubo digestivo con diferenciación de músculo liso, diferenciación neurogénica, y con características epitelioides; para otros autores los tumores estromales son aquellas neoplasias mesenquimatosas del tubo digestivo con características fusocelulares, epitelioides o mixtas.^{2,8,9}

En los últimos años el interés en el estudio de estas lesiones se ha centrado en la falta de correlación que existe entre los hallazgos histopatológicos y el comportamiento de la neoplasia, el origen poco conocido y las fallas en el tratamiento de los GIST, sin embargo investigaciones recientes han puesto en evidencia que las células de estos tumores comparten características de

las células intersticiales de Cajal se encuentran en condiciones normales en los plexos mientéricos, controlan la peristalsis normal del tubo digestivo y de manera consistente expresan la proteína C-Kit, es identificada con el anticuerpo monoclonal CD117, así como lo hacen los GIST de cualquier localización anatómica.^{3, 10-15}

La expresión del protooncogen c-kit es esencial para la actividad de las células intersticiales de Cajal de ondas lentas y para el desarrollo del sistema de las células intersticiales de Cajal. Aunque no se limita solo a este tipo de células, la expresión c-kit es ampliamente reconocida como marcador molecular de las células de Cajal.^{16,17}

GIST: Gastrointestinal Stromal Tumor.

2. ANTECEDENTES

El nombre tumores del estroma gastrointestinal aplica a un grupo de tumores mesenquimales c-Kit-positivos del tracto gastrointestinal y cavidad abdominal.¹⁸ Hasta 1983 habían sido consideradas de origen muscular liso y posiblemente neurogénico, ya que su morfología muestra grandes semejanzas a los tumores de músculo liso de otros sitios anatómicos. Con el advenimiento de la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica, se han realizado y publicado un gran número de trabajos orientados a analizar el tipo de células que constituyen estas neoplasias. La evidencia mostró que estos tumores derivan de las células intersticiales de Cajal, conocida como célula marcapaso de la motilidad gastrointestinal.^{8, 19-22}

Los tumores del estroma gastrointestinal presentan mutaciones activadas del proto-oncogen del receptor tirosin-quinasa, c-Kit, o del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFR). La activación patológica de la señal de transducción de Kit se cree que es el evento central en la patogénesis de los GIST.^{23, 24} La identificación de los GIST ha sido muy importante desde la creación de un fármaco dirigido hacia su patogénesis, un inhibidor de la tirosin-quinasa Kit,

fármaco que fue utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, mesilato de imatinib (Glivec),^{25, 26} que al mostrar actividad ante estos blancos moleculares, fue ensayado en los tumores estromales y el resultado ha sido prometedor incluso en la enfermedad metastásica. El uso del fármaco fue aprobado en 2002.^{14, 27, 28}

Los tumores del estroma gastrointestinal pueden presentarse en cualquier parte a lo largo del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano, pero también puede haber en forma primaria en el epiplón, en el mesenterio y el retroperitoneo; los sitios más frecuentes de afección son el estómago y el intestino delgado que representan el 60 y 30 %, respectivamente, cerca del 5 % se presentan en el recto, 5 % en el epiplón/mesenterio y otras localizaciones mucho más raras.^{12, 29-32}

Estas neoplasias tienden a crecer de manera inicial como tumores intramurales; generalmente involucran la submucosa y la muscularis propia vecina, y con frecuencia se extiende hacia la subserosa y al mesenterio. Más del 30% de estos tumores exhiben un comportamiento clínico maligno y se manifiestan como metástasis e infiltración al momento del diagnóstico. La diseminación es intraabdominal, afectan la cavidad peritoneal y el hígado.^{22, 33, 34}

La presentación clínica de los pacientes con estos tumores, es muy variada algunos pacientes con tumores pequeños, pueden ser asintomáticos y el tumor sería descubierto en forma incidental; algunos pacientes con tumores grandes pueden presentar malestar abdominal, dolor, o desarrollar una lesión palpable, el sangrado del tubo digestivo y la anemia secundaria son de las principales manifestaciones clínicas.^{11, 29, 35, 36}

El análisis por inmunohistoquímica es obligado en este tipo de neoplasias, los marcadores que apoyan al diagnóstico son CD117 (c-kit) y CD34, que son positivos en 95 y 75% de las neoplasias. Cuando hay cierta dificultad diagnóstica se pueden utilizar otro tipo de marcadores que sirven para diferenciar de los verdaderos tumores de músculo liso, como son la actina de músculo liso y desmina, y la proteína S100 para diferenciarlos de aquellos de origen neural.²²

Se han estudiado una serie de características histopatológicas de los tumores del estroma gastrointestinal para correlacionarlos con el comportamiento clínico, al respecto existe un gran número de publicaciones, que mencionan algunas características tales como el tamaño del tumor, el número de mitosis, la celularidad, el tipo celular predominante, la invasión de la mucosa y la presencia de necrosis; en la actualidad se acepta que el tamaño del tumor (mayor de 5 cm) y el

número de mitosis (más de 10 mitosis en 50 campos de alta resolución) son las características de mayor significado para predecir el probable potencial maligno.^{3, 10, 7, 32, 37}

En cuanto al tratamiento, la cirugía es la mejor opción terapéutica para los tumores del estroma gastrointestinal resecables, no está indicada la linfadenectomía, son tumores quimio y radio resistentes por lo que el tratamiento con mesilato de imatinib es la mejor opción en aquellos pacientes con enfermedad metastásica o en quienes se considera que el tumor no es resecable quirúrgicamente.^{9, 14, 38}

Definición y características diagnósticas de los tumores del estroma gastrointestinal

Los tumores estromales son definidos como neoplasias mesenquimales de células ahusadas, epitelioides o en ocasiones de células pleomórficas del tracto gastrointestinal que expresan proteína Kit. Son detectadas por inmunohistoquímica. La mayoría de los tumores mesenquimales gastrointestinales son GIST y muestran positividad intensa y casi uniforme c-Kit-positivos (CD-117 positivos).³⁹⁻⁴¹

Relativamente pocos tumores diferentes a GIST son c-Kit-positivos, y esos tumores solo de manera ocasional entran en el diagnóstico diferencial con los tumores estromales. Dichas neoplasias incluyen al melanoma metastásico, sarcoma de células claras, familia del tumor de Ewing, neuroblastoma, angiosarcoma, mastocitoma, tumor mieloides blástico extramedular, seminoma, carcinoma pulmonar de células pequeñas y algunos otros carcinomas.⁴²⁻⁴⁶

La definición de los GIST excluye a los tumores verdaderos de músculo liso del tracto gastrointestinal como los leiomiomas esofágicos,^{47, 48} leiomiomas colorrectales pequeños de la muscular de la mucosa⁴⁹, y los raros leiomiomas verdaderos del tracto gastrointestinal,^{48, 50, 51} cada uno de los cuales tienen características clínico patológicas distintivas. También excluye al tumor glómico,⁵² schwannoma^{52, 53}, pólipo fibroide inflamatorio^{55, 56}, tumor miofibroblástico inflamatorio^{57, 58} y liposarcoma desdiferenciado abdominal⁵⁹, cuyas características clinicopatológicas se encuentran en la tabla 1. Aunque esos tumores son por lo general Kit-negativos, algunos tumores diferentes de los GIST (como leiomiomas típicos y liposarcomas)

pueden contener células Kit-positivas aisladas.⁴⁴ Considerando que los GIST son típica y globalmente CD117-positivos, las células positivas esporádicamente en otros tumores no deben ser confundidas, pero se deben incluir en el diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Tumores del tracto gastrointestinal Kit-negativos que pueden semejar clínica o patológicamente a los GIST

Entidad tumoral	Similitudes y diferencias con los GIST
Leiomioma esofágico	Tumor esofágico intratumoral compuesto de células de músculo liso bien diferenciadas, actina y desmina positivas.
Leiomioma pericolónico	Ocurre en mujeres; histológicamente similar a leiomiomas uterinos. Positivo para receptores de estrógenos y progesterona, actina y desmina.
Leiomiosarcoma verdadero	Un raro subgrupo de sarcomas de células ahusadas (más del 10%) que muestra características fenotípicas de células musculares lisas bien diferenciadas y frecuentemente se manifiesta como masas intraluminales polipoides, más común en adultos mayores.
Tumor glómico	Idéntico al tumor glómico de tejidos blandos. Ocurre casi de manera exclusiva en el estómago en el tracto digestivo.
Pólipo inflamatorio fibroide	Lesión de células ahusadas, puede ser CD34-positivo, contiene escasas células ahusadas mezcladas con células linfoides y eosinófilos. Algunas variantes son altamente vasculares y con tejido tipo de granulación y de consistencia blanda. Tienen mayor heterogeneidad celular que los GIST. Macroscópicamente representan pólipos intraluminales ulcerados.
Tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI)	Ocurre especialmente en niños y adultos jóvenes, puede ser un tumor gástrico o intestinal simulan un GIST. Son más frecuentes en omento o mesenterio. Muchos tumores reportados como tumores del estroma en niños son TMI exhiben células ahusadas o ligeramente epitelioides con citoplasma anfófilo y procesos citoplasmáticos. Tienen expresión negativa del gen ALK y rearrreglos. También se les ha llamado fibrosarcoma inflamatorio.
Desmoide mesentérico	Puede tener afección de la pared gástrica o intestinal tipo GIST. Macroscópicamente es muy firme y blanco. En un fondo de fibroblastos y miofibroblastos. CD34-negativo.
Tumor fibroso solitario	Puede estar presente en superficies peritoneales o en el hígado, es un tumor células ahusadas colagenizadas, con patrón focal tipo hemangiopericitoide. CD34-negativo
Schwanoma	Usualmente tumor pequeño, amarillo, circunscrito, submucoso, es más común en el estómago, seguido por el colon. Las células ahusadas finas, onduladas, con proteína S-100 positivas, en un patrón microtrabecular en un fondo fibroso S-100 negativo. La positividad de PAGF es común, y no es expresada por GIST
Sarcomas indiferenciados	Tumores gastrointestinales malignos, que no expresan ningún marcador tipo célula-específico y frecuentemente no pueden ser definidos. Macroscópicamente podrían simular GIST, pero histológicamente muestran mayor pleomorfismo nuclear.
Liposarcoma desdiferenciado	Tumores mesentéricos, retroperitoneales que pueden afectar la pared intestinal semejante a los GIST. Pueden tener características mixoides o pleomórficas. El diagnóstico es difícil si la grasa no está

	presente en el tejido analizado.
Melanoma metastásico	Puede tener apariencia macroscópicamente tipo GIST con afección de las capas de los intestinos o estómago. Puede ser Kit-positivo. Es más común su forma polipoide que lesión intramural. La positividad para marcadores melanocíticos es diagnóstica (tirosinasa, melanA, HMB45).

Epidemiología de los tumores del estroma gastrointestinal

De acuerdo a series clínicopatológicas grandes, los GIST ocurren predominantemente en individuos por arriba de los 40 años de edad, con una media que varía entre 55 y 65 años.²³ Algunas series muestran predominio masculino y otras series refieren distribución igual de sexos. Los GIST son muy raros en niños.

La incidencia estimada de GIST malignos es de 4 por millón y la incidencia total tiende a ser aproximadamente de 40 por millón.⁶⁰

Los GIST son más comunes en el estómago (60 a 70%), seguidos por el intestino delgado (25 a 35%), el colon y recto (5%) y el esófago (<2%).⁶⁰ También se han visto casos aislados en el apéndice cecal.¹⁸ Los GIST también pueden ocurrir como primarios en el omento y mesenterio⁶¹ y en el retroperitoneo.⁶²

Características que deben ser evaluadas para el diagnóstico diferencial de tumores del estroma gastrointestinal

Es importante y específico identificar a los GIST ya que la disponibilidad del inhibidor Kit tirosina quinasa (imatinib), ha mostrado resultados clínicos prometedores.⁶³ La evaluación inmunohistoquímica de Kit (CD117) para examinar la posibilidad de que el tumor es un GIST debe ser considerada al menos en las siguientes instancias:

1. Tumores mesenquimales primarios del tracto gastrointestinal, con la posible excepción del leiomioma esofágico típico, leiomiomas polipoides pequeños y schwannomas, especialmente cuando el investigador es experimentado.
2. Neoplasias de células ahusadas, epitelioides y pleomórficas del omento, mesenterio y retroperitoneo, con la posible excepción de leiomiomas bien diferenciados y schwannomas.
3. Tumores mesenquimales inclasificables del abdomen y pared abdominal.
4. Tumores de células ahusadas del hígado.

Interpretación de la positividad de c-Kit

La habilidad para alcanzar el correcto diagnóstico de GIST depende de la familiaridad del patólogo con el espectro morfológico del tumor y el uso bien documentado de anticuerpos Kit y técnicas de inmunohistoquímica.

Las células c-Kit-positivas normales en los tejidos blandos abdominales incluyen los mastocitos presentes en la pared del tracto gastrointestinal (especialmente en la submucosa) y las escasas células ahusadas intersticiales de Cajal presentes alrededor del plexo mientérico y en partes de la muscular propia.³⁹⁻⁴² Los componentes Kit-positivos normales son controles positivos importantes para validar la calidad de la inmunotinción. Fibroblastos y células musculares lisas normales deben ser negativos.

La positividad de Kit en los GIST es fuerte y difuso. La tinción membranosa está presente con frecuencia, y este patrón es más observado en GIST epitelioides. Muchos GIST también tienen puntos paranucleares Kit-positivos (“patrón de la zona de Golgi”), y los tumores de células ahusadas por lo general presentan patrón tinción de apariencia citoplasmática. Algunos autores mencionan que algunos GIST epitelioides del estómago son menos positivos de forma difusa y en ocasiones sólo débilmente positivos para Kit, la correlación molecular de este hallazgo está bajo investigación.¹⁸

Otros marcadores diferentes en tumores del estroma gastrointestinal

Aproximadamente 70 a 80% de los GIST son positivos para CD34, un antígeno de células progenitoras hematopoyéticas también presente en células endoteliales y subgrupos de fibroblastos así como en muchas neoplasias relacionadas con esos tipos celulares.⁶⁴⁻⁶⁷

Los GIST del esófago y del recto son con mayor frecuencia CD34-positivos que los GIST gástricos y del intestino delgado. Parece no existir diferencia en la frecuencia de la expresión de CD34 entre GIST benignos y malignos.⁴⁴

Cerca de 30% de los GIST, más comúnmente los tumores gástricos y del intestino delgado, son positivos para actina de músculo liso, cuya expresión tiende a ser recíproca con la de CD34; algunas veces es visto en un tumor CD34-positivo y áreas actina-negativo y CD34-negativo y áreas presentes actina-positivo.¹⁸

La expresión de proteína S100 es rara en los GIST, y ocurre con mayor frecuencia en el intestino delgado (10%). La positividad es focal, pero está presente tanto en el citoplasma como en el núcleo, y probablemente representa una verdadera expresión de este antígeno.¹⁸

La positividad para desmina, la proteína de filamentos intermedios de tipo muscular, es rara en los GIST de todos los sitios, pero ha sido observada con cierta frecuencia en los GIST del esófago.⁴⁸ La común infiltración de GIST hacia el músculo liso del tracto gastrointestinal resulta en numerosas células ahusadas intratumorales atrapadas que son actina y desmina-positivas, y no debe ser confundidas con células tumorales de manera focal observadas en algunos GIST en el diagnóstico inmunofenotípico.

Como muchos tumores mesenquimales, especialmente aquellos que son malignos, entre ellos los GIST son positivos para vimentina. La positividad de keratinas, es en general rara (10% de los casos).¹⁸

Características histológicas

Los tumores del estroma muestran un espectro muy diverso de patrones celulares, incluyen células ahusadas, epitelioides y, raramente pleomórficas.

Los GIST de células ahusadas son típicamente tumores muy celulares, con frecuencia tienen apariencia basófila por la alta densidad nuclear y su escaso citoplasma. Esto es especialmente verdadero cuando se comparan con los típicos leiomiomas, como aquellos del esófago y los de la muscular de la mucosa del colon y recto. El núcleo de las células del tumor estromal tiende a ser puntiagudo (comparado con los núcleos de extremos romos de los leiomiomas típicos). La empalizada nuclear y células tumorales agrupadas en fascículos separados por estroma mixoide y vacuolización perinuclear con características comunes de los GIST. Muchos tumores estromales del intestino delgado y algunos del colon, sobre todo los tumores no malignos, se distinguen por su microscopía distintiva, agregados redondos de fibras de colágeno extracelular, los cuales tienen apariencia ultraestructural de madeja y por los tanto son llamadas fibras skenoides.^{23, 68, 69}

Los tumores del estroma epitelioides se localizan con mayor frecuencia en el estómago, donde comprenden aproximadamente un tercio de todos los GIST, y corresponden a los tumores antes designados como leiomioblastomas. Estos tumores también ocurren en el omento y como tumores intraabdominales diseminados de origen indefinido. Estos tumores se componen de células poligonales con citoplasma amplio, amfófilo y núcleo redondo. El pleomorfismo nuclear focal es común en los morfológicamente epitelioides, y pocos de éstos tumores tienen un patrón compartamental tipo organoide o de tipo paraganglioma.¹⁸

Una pequeña minoría de GIST (<3 al 5%) tienen pleomorfismo nuclear extenso, otros tumores mesenquimales abdominales con marcado pleomorfismo no son GIST pero, son leiomiomas pleomórficos o indiferenciados y tumores mesenquimales malignos inclasificables, algunos de los cuales son con frecuencia mejor clasificados como histiocitomas fibrosos malignos.¹⁸

Comportamiento tumoral y factores pronósticos en los diferentes sitios

Estudios sitio-específico y series combinadas de GIST indican que estos tumores tienen un espectro que abarca desde tumores pequeños benignos, que son detectados de manera incidental como nódulos, hasta sarcomas evidentes en todos los sitios de ocurrencia.^{49-51, 70-73} De cualquier manera, por razones clínicas, es variable la frecuencia relativa de detección de GIST como tumores pequeños (más comunes gástricos y rectales) o sarcomas avanzados (más comunes en intestino delgado y colon).

Los pequeños son detectados incidentalmente por el aspecto externo del estómago o intestino delgado durante una cirugía abdominal. También pueden ser detectados en una gastroscopia como nódulos submucosos o en ocasiones como hallazgos radiológicos incidentales. Los GIST rectales pequeños son con frecuencia detectados durante exploración prostática o ginecológica de rutina. En general estas lesiones pequeñas son clínicamente inofensivas. De cualquier manera pequeños, benignos, solitarios no deben ser confundidos con situaciones donde lesiones nodulares pequeñas múltiples representan diseminación de un GIST maligno.¹⁸

La sintomatología de las neoplasias del esófago se presenta con disfagia, o como tumor mediastinal conectado con el esófago. La mayoría de los GIST del esófago son clínicamente malignos y se comportan como sarcomas, aunque un pequeño número de tumores (10 a 20%) son detectados como nódulos pequeños y tienen un buen pronóstico en estudios de seguimiento.⁴⁸

Los de localización gástrica y del intestino delgado se presentan frecuentemente con síntomas vagos que lleva a su detección endoscópica o radiológica, pero algunas ocasiones pueden causar sangrado de tubo digestivo alto cuando se acompañan de ulceración de la mucosa. Los gástricos parecen ser menos agresivos que los tumores del intestino delgado con un tamaño y actividad mitótica similar.^{47, 74}

Los colorrectales pueden manifestarse con sangrado de tubo digestivo bajo, obstrucción, perforación, dolor o combinación de éstos síntomas. La mayoría de ellos son detectados como tumores avanzados.^{49, 50}

El criterio más importante y más fácilmente aplicable para la predicción de comportamiento es el tamaño tumoral (diámetro mayor en cm), y el índice mitótico.⁷⁰⁻⁷³ Un índice de ≤ 5 mitosis por 50 CAP es comúnmente usado como un tumor de pronóstico esperado benigno.⁷⁰ Los tumores de 2 cm por lo general tienen un comportamiento benigno.⁵⁰ El grado de celularidad y atipia también ha sido sugerido como criterio útil, pero su reproducibilidad es más problemática.

Los malignos (tumores con un rango >5 mitosis en una cuenta de 50 CAP) tiene un alto riesgo de diseminación intraabdominal difusa y metástasis hepáticas, que son las dos formas más comunes de diseminación de los tumores malignos. Metástasis distantes a otros sitios, especialmente hueso y pulmón, son relativamente raras.^{50, 75, 76}

Tumores con un índice mitótico > 50 mitosis por campos de alto poder (CAP) son por lo general designados malignos o de alto grado. Sin embargo, si consideramos sólo este criterio, solo una minoría de GIST son tumores de alto grado, y muchos tumores malignos son microscópicamente de bajo grado de malignidad y pueden tener un curso rápido o lento de la enfermedad con recurrencias y desarrollo de metástasis después de 10 a 15 años después de la primera cirugía.¹⁸

3. JUSTIFICACIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) es un nombre aplicado para un grupo de tumores mesenquimatosos específicos Kit-positivos del tracto gastrointestinal y la cavidad abdominal. Se cree que la activación patológica de la señal de transducción Kit es un evento central en la patogénesis de estas neoplasias. La identificación de estos tumores es muy importante ya que en época reciente un tratamiento inhibitor específico de la tirosina cinasa dirigido hacia la patogénesis de éstos, y que ha mostrado ser prometedor en la enfermedad metastásica o en tumores irresecables.

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimatosas más frecuentes del tubo digestivo y se conocen algunas características clínicas y patológicas en forma fortuita. Por lo anterior, es necesario realizar estudios descriptivos de los casos que se presentan en nuestro Hospital para conocer los signos y síntomas que se presentan en los enfermos, y de ésta manera mejorar la oportunidad para el diagnóstico, dar un mejor tratamiento dependiendo del tamaño y características histológicas que presenta el tumor, y por lo tanto aumentar el pronóstico favorable de nuestros pacientes.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer el número de casos de tumores del estroma gastrointestinal de 1993 a 2012 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Objetivos específicos

1. Determinar el grupo de edad de los pacientes con GIST.
2. Conocer la frecuencia con que se presenta en hombres y mujeres.
3. Determinar la localización más frecuente del tumor en tubo digestivo.
4. Conocer los síntomas y signos que conforman el cuadro clínico en estos pacientes.
5. Determinar las características histopatológicas más comunes.
6. Correlacionar el aspecto patológico con la evolución clínica
7. Determinar la utilidad del tratamiento establecido con el desarrollo posterior de la enfermedad.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se recopilaron los resultados histopatológicos con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal del archivo de patología quirúrgica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el periodo comprendido del 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2012 y los expedientes clínicos respectivos.

5.1. Universo o población

Del archivo clínico del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Centro Estatal de Atención Oncológica se obtuvieron los expedientes de todos los pacientes con diagnósticos histopatológicos de leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas del tubo digestivo, tumores del estroma gastrointestinal así como del archivo de patología quirúrgica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” del 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2012.

5.2. Diseño experimental

Estudio retrospectivo, exploratorio, transversal y observacional.

5.3. Criterios de inclusión

- Todos los casos que cuenten con expediente clínico, laminillas de cortes histológicos y su respectivo resultado histopatológico y de inmunohistoquímica.

5.4. Criterios de exclusión

- Todos los pacientes con diagnóstico por biopsia endoscópica.
- Pacientes pediátricos.

5.5. Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que no cuenten con expediente clínico.
- Todos los casos que microscópicamente no tengan las características morfológicas.
- Todos los casos, cuyo resultado inmunohistoquímico para CD117 y CD34 sea negativo.

5.6. Procedimientos

En el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Dr. Miguel Silva se hizo una revisión de 19 años de los archivos de patología quirúrgica, de Enero de 1993 a Diciembre de 2012.

Se seleccionaron aquellos pacientes adultos intervenidos quirúrgicamente por un tumor en sus diferentes segmentos del tubo digestivo.

Se analizaron variantes histopatológicas específicas como: tamaño del tumor, celularidad de las neoplasias, tipo celular predominante, pleomorfismo nuclear, infiltración de la mucosa, cambios mixoides, número de mitosis por 50 campos de alta resolución, y el segmento intestinal afectado.

De los expedientes clínicos se investigó la evolución de la enfermedad y sobrevida de los pacientes.

Se utilizó la técnica de tinción con hematoxilina y eosina procedimiento de Harris, el cual requiere de tejido gastrointestinal o tumoral previamente fijado en formol al 10% y embebido en parafina, se realizaron cortes de 4 micrómetros de espesor, se colocaron sobre una laminilla portaobjetos y se aplicaron los siguientes pasos:

1. Desparafinización con xilol deshidratación con alcohol, y rehidratación con agua.
2. Tinción en la solución de hematoxilina de Harris por 5 minutos.
3. Lavar en agua durante 15 minutos.
4. Colocar en agua destilada.
5. Colocar en alcohol 70% ácido (HCL) al 1% durante 1 minuto.
6. Lavar en agua corriente.

7. Colocar en agua amoniacal al 1%, 1 minuto.
8. Contrateñir con solución de eosina durante 2 minutos.
9. Lavar en agua 2 minutos.
10. Deshidratar con alcohol 95°, alcohol absoluto, xilol por 2 minutos cada uno.
11. Montar con resina

Como resultado de esta tinción, el núcleo se tiñe de azul y el citoplasma con rosa.

Una vez evaluado el corte con tinción convencional, se realizaron muestras histológicas adicionales para realizar la técnica de inmunohistoquímica con el tejido previamente embebido en parafina y cortes de 3 a 4 micras de espesor con los anticuerpos CD117 (c-Kit), CD34, a una dilución 1:50, después de un pretratamiento con buffer y recuperación de antígeno. Se utilizó el método de detección de inmunoperoxidasa de avidina-estreptavidina que se detalla a continuación.

Número	Paso	Veces	Minutos	Reactivo-solución
1	Desparafinar	2	3	Xilol
2	Deshidratar	2	3	Alcohol 100 %
3	Deshidratar		3	Alcohol 95%
4	Rehidratar	2	5	TBT o agua
5	Recuperación Ag	1	15	Declere o trilogy
6	Reposo	1	20	Declere o trilogy
7	Lavado	1	5	TBT
8	Bloqueo peroxidasa endógena	1	5	H2O2 3%
9	Lavado	1	5	TBT
10	Anticuerpo primario	1	30	Anticuerpo (diluido)
11	Lavado	1	5	TBT
12	Ac secundario	1	30	LINK= Biotilado de unión
13	Lavado	1	5	TBT
14	Terciario	1	30	HRP

15	Lavado	1	5	TBT
16	Cromógeno	1	10	1 gota de DAB
17	Lavado	1	5	TBT
18	Contratinción	1		Hematoxilina
19	Montaje	1		Acuoso o permanente

El conteo de inmunopositividad se realizó en un microscopio de luz de co-observación a seco fuerte, en 50 campos. En cada caso los campos fueron simultáneamente analizados por los médicos anatomopatólogos y por un servidor como residente a cargo del proyecto.

Se utilizó el formato siguiente:

Características clínicas, histológicas, mutación de c-Kit y comportamiento de los GIST de 1993 a 2012.

Núm de caso	Edad	Sexo	Signos y síntomas	Segmento del tubo digestivo	Tamaño del tumor	Mitosis por 50 CAP	Necrosis	Tipo celular	Estudio de inmunoperoxidasa	Comportamiento clínico

5.7. Variables de estudio

- Edad
- Sexo
- Síntomas y signos
- Segmento afectado del tubo digestivo
- Tamaño del tumor
- Número de mitosis por 50 CAP
- Necrosis
- Tipo celular
- Estudio de inmunoperoxidasa
- Comportamiento

Definición de criterios y variables

Variable	Descripción	Tipo	Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Variable numérica continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue el macho de la hembra, lo masculino de lo femenino	Variable dicotómica	Femenino (1) Masculino (2)
Síntoma	Fenómeno que revela una enfermedad. El síntoma es referido de manera subjetiva por el enfermo cuando percibe algo anómalo en su organismo.	Variable nominal	
Signo	Cosa perceptible por los sentidos	Variable nominal	
Segmento afectado del tubo digestivo	Porción del tracto gastrointestinal donde se localiza la neoplasia	Variable nominal	Esófago (1) Estómago (2) Intestino delgado (3) Colon (4) Epiplón (5)
Tamaño del tumor	Dimensión de la neoplasia	Variable numérica continua	Centímetros (cm)
Número de mitosis	Cantidad de reproducción celular por la que una célula da origen a dos	Variable numérica	Campos de alto poder (CAP)

	células hijas			
Necrosis	Muerte de las células y los tejidos de una zona determinada del organismo	Variable dicotómica	nominal	Positivo (+)(1) Negativo (-)(2)
Tipo celular	Forma de la célula	Variable nominal		Fusocelular (1) Epitelioide (2) Mixto (3)
Comportamiento	Es la manera de proceder que tienen la neoplasia, en relación con su entorno o mundo de estímulos	Variable nominal		Vivo (1) Muerto (2) Desconocido (3)

5.8. Fuentes de información

Todos los reportes histopatológicos con diagnóstico de leiomiomas, leiomiosarcomas, leiomioblastomas, tumores del estroma gastrointestinal del archivo de patología quirúrgica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de enero de 1993 a diciembre 2012 y sus respectivos expedientes clínicos.

5.9. Plan de recuento y tabulación de la información

Los resultados obtenidos se concentraron en hojas de cálculo en una computadora personal en el programa Excel 2010.

5.10. Plan de análisis estadístico

Estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión, así como porcentajes y desviación estándar.

5.11. Consideraciones éticas y prevención de riesgos

En el tratamiento médico establecido se buscó conservar los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud de la República Mexicana en Materia de Investigación en Salud (MMH, 1983) en su Título Primero de las Disposiciones Generales, Capítulo único, Art. 17, considerándose riesgo mínimo, y los principios éticos establecidos en la 18th Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964. Actualizada en el año 2000).

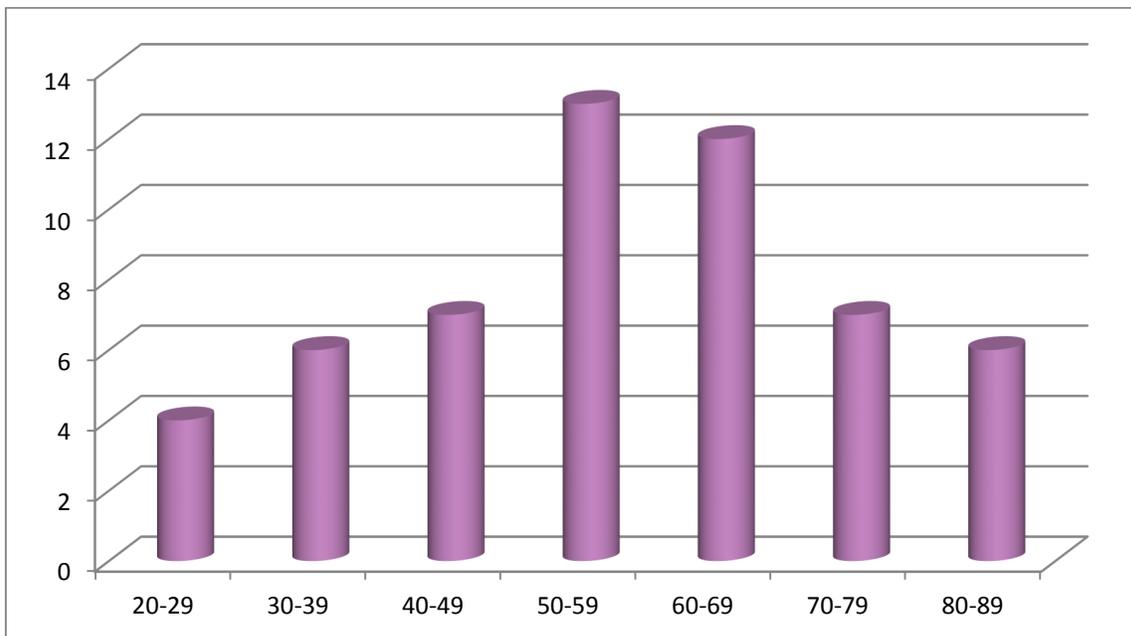
6. RESULTADOS

Esta revisión se realizó de un periodo de 19 años, se obtuvieron un total de 105, 701 estudios histopatológicos de las diferentes partes del cuerpo humano. De los anteriores 3,723 correspondieron a biopsias y/o especímenes de tubo digestivo que representa un 3.52% del total.

De la cifra antes mencionada, se encontraron 57 (1.53%) casos diagnosticados previamente como tumores del estroma gastrointestinal.

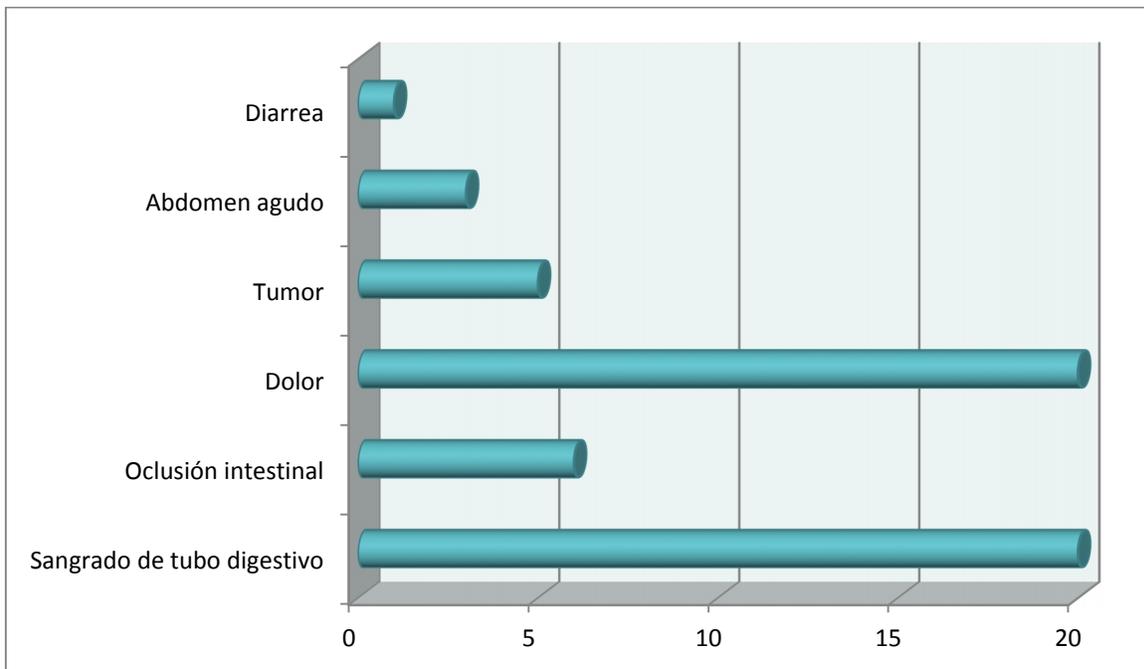
Los 57 pacientes fueron clasificados histológicamente como GIST. En todos ellos se clasificaron clínicamente como tumores primarios del tubo digestivo y extraintestinal. Estos datos se observan en la tabla 2.

Existieron 27 (47.36%) mujeres y 30 (52.63%) hombres. Las edades variaron entre 24 a 88 años, con una edad media de 56.9 años, en 3 pacientes se desconocía la edad. La edad mínima en las mujeres fue 28 años y la máxima de 88 años, con un promedio edad de 57.8 años para las mujeres. En los hombres la edad mínima fue y la máxima de 81 años con promedio de 56.07 años. Se desconoce la edad en 1 mujer y en 2 hombres. Ver gráfica 1.



GRÁFICA 1. Distribución de los pacientes por décadas de la vida.

La mayoría de los pacientes padecieron una sintomatología variada; el síntoma más frecuente fue sangrado de tubo digestivo en 20 (36.36%) casos, seguido por dolor abdominal en 20 (36.36%), 6 (10.9%) presentaron cuadro de oclusión intestinal, 5 (9.09%) tuvieron tumor palpable, en 3 (5.45%) individuos mostraron un cuadro de abdomen agudo y 1 (1.81%) caso refirió diarrea como síntoma principal, en 2 pacientes no se refirieron los síntomas. Ver gráfica 2



GRÁFICA 2. Síntomas más frecuentes en los pacientes

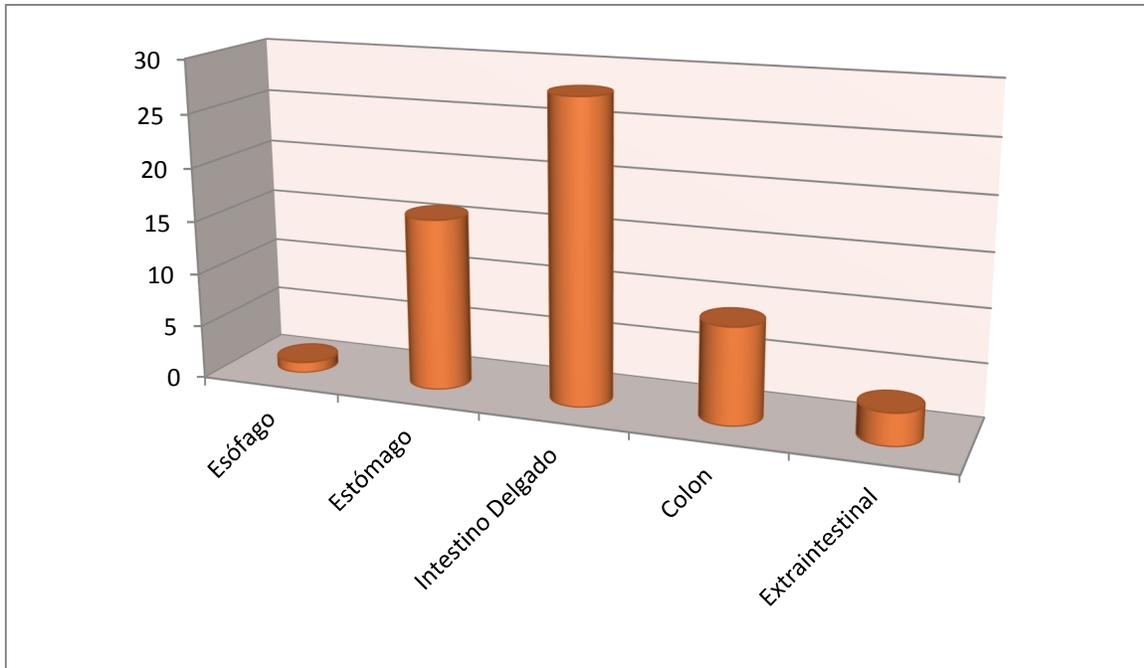
Tabla 2. Características clínicas, histológicas, mutación de c-Kit y comportamiento de los GIST de 1993 a 2012.

Núm de caso	Edad	Sexo	Signos y síntomas	Segmento del tubo digestivo	Tamaño del tumor	Mitosis por 50 CAP	Necrosis	Tipo celular	Estudio de inmunoperoxidasa	Comportamiento clínico
1	58	F	Oclusión intestinal	Intestino delgado	23 cm	0	-	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Defunción
2	81	M	Oclusión intestinal	Intestino delgado	3 cm	1	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
3	61	F	STDA	Estómago	9 cm	1	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción
4	72	F	Dolor epigástrico	Estómago	7 cm	0	+	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Vivo
5	76	M	STDA	Estómago	10 cm	2	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
6	37	F	STDA	Estómago	8 cm	9	-	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Vivo
7	60	M	STDB	Recto	6 cm	4	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis hepáticas
8	49	M	Oclusión intestinal	Intestino delgado	6 cm	8	-	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Defunción
9	88	F	Dolor abdominal	Peritoneo	3 cm	3	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción
10	42	M	STDB	Intestino delgado	4.5 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
11	42	F	STDA	Estómago	1 cm	0	-	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Defunción
12	39	F	Tumor	Colon derecho	17 cm	17	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
13	58	F	Oclusión intestinal	Intestino delgado	5 cm	0	+	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Defunción
14	28	F	STDA	Estómago	9 cm	3	-	Mixto	CD117 + CD34 -	Desconocido
15	44	F	STDB	Intestino delgado	10 cm	1	-	Mixto	CD117 + CD34 +	Vivo
16	35	M	Dolor	Intestino delgado	13 cm	1	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
17	35	F	Dolor	Intestino delgado	10 cm	9	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
18	40	M	STDB	Colon derecho	10 cm	15	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis hepáticas
19	55	F	Tumor	Intestino delgado	17 cm	5	+	Mixto	CD117+ CD34 -	Defunción Metástasis hepáticas
20	50	M	Dolor	Estómago	10.5 cm	15	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis hepáticas
21	77	M	STDA	Estómago	10 cm	7	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción por IAM
22	67	F	Dolor	Intestino delgado	9 cm	1	+	Mixto	CD117 + CD34 -	Defunción
23	24	M	Diarrea	Colon	24 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
24	61	M	Dolor	Colon derecho	10 cm	5	-	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis retroperitoneales
25	69	F	Oclusión intestinal	Intestino delgado	7 cm	2	-	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Defunción
26	57	F	Dolor	Intestino delgado	10 cm	2	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción
27	72	F	STDA	Estómago	8 cm	2	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
28	45	M	Tumor	Colon derecho	12 cm	4	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción

ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE 57 CASOS DE TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

29	46	F	STDA	Intestino delgado	20 cm	2	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis peritoneales
30	¿?	F	¿?	Estómago	4 cm	2	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Desconocido
31	64	F	Dolor	Intestino delgado	8 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
32	65	M	Tumor	Estómago	25 cm	4	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción Metástasis hepáticas
33	56	M	Abdomen agudo	Intestino delgado	9.5 cm	2	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
34	50	F	Dolor	Esófago	4 cm	0	-	Fusocelular	CD117+ CD34 +	Vivo
35	67	M	Dolor	Estómago	4 cm	1	-	Fusocelular	CD117+ CD34 +	Vivo
36	80	M	STDA	Duodeno	8 cm	0	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción
37	67	F	Dolor	Epiplón	2 cm	6	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
38	81	F	STDA	Intestino delgado	10 cm	1	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Defunción
39	27	M	Dolor	Intestino delgado	8 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
40	77	M	Tumor	Recto	11 cm	7	+	Epitelioide	CD117 + CD34 +	Vivo
41	58	F	STDB	Intestino delgado	10.5 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
42	59	F	STDA	Estómago	6.5 cm	17	+	Mixto	CD117 + CD34 +	Vivo
43	74	M	Dolor	Retroperitoneo	25 cm	6	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
44	32	M	Dolor	Estómago	16 cm	4	-	Mixto	CD117 + CD34 +	Vivo
45	75	F	Dolor	Estómago	5 cm	1	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
46	¿?	M	STDB	Recto	3.7 cm	0	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Desconocido
47	50	M	STDA	Estómago	15 cm	7	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Defunción
48	26	M	Dolor	Intestino delgado	3 cm	1	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
49	63	F	Abdomen agudo	Intestino delgado	11 cm	106	+	Mixto	CD117 + CD34 -	Vivo
50	¿?	M	STDB	Intestino delgado	11.5 cm	2	-	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
51	81	M	Abdomen agudo	Intestino delgado	10 cm	6	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
52	68	M	¿?	Intestino delgado	3 cm	31	-	Mixto	CD117 - CD34 -	Desconocido
53	80	M	Dolor	Colon	4 cm	125	-	Fusocelular	CD117 - CD34 +	Defunción
54	56	M	Tumor	Intestino delgado	15 cm	25	+	Fusocelular	CD117 - CD34 -	Defunción
55	56	M	STDA	Intestino delgado	10 cm	3	-	Fusocelular	CD117 + CD34 -	Vivo
56	35	M	STDB	Intestino delgado	10 cm	2	+	Fusocelular	CD117 + CD34 +	Vivo
57	60	F	Oclusión intestinal	Intestino delgado	Múltiples 3 cm	5	-	Fusocelular	CD117 + CD34 -	Defunción

En los 57 casos el segmento del tubo digestivo con el tumor fue resecado quirúrgicamente, se encontró 1 (1.75%) caso en esófago, 16 (28.07%) tumores en el estómago (figuras 1-4), la localización más común fue en intestino delgado donde se encontraron 28 (49.12%) (figuras 5, 6), en la pared del colon existieron 9 (15.78%) casos y 3 (5.26%) se reportaron como primarios de epiplón y retroperitoneo, (gráfica 3). Uno de los casos de intestino delgado fue afectado de manera múltiple a manera de nódulos. (Figura 7).



GRÁFICA 3. SEGMENTO INTESTINAL AFECTADO

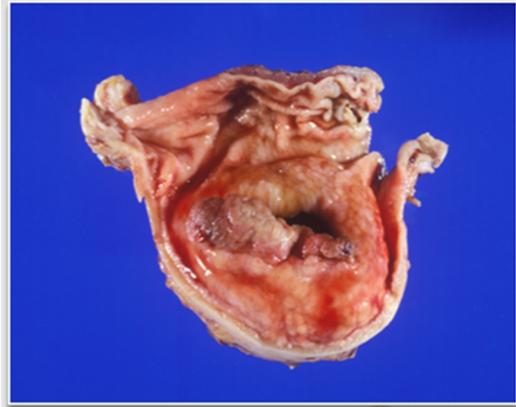


FIGURA 1. Tumor gástrico fungante y ulcerado en una gastrectomía parcial.

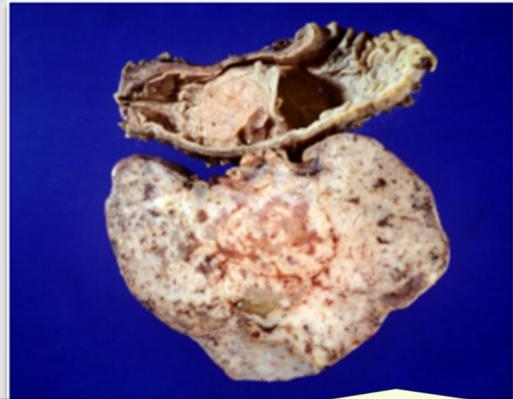


FIGURA 2. Tumor del estroma gastrointestinal que creció en la luz gástrica y en peritoneo.

Los tumores tuvieron una variabilidad en el tamaño que fue de 1 a 25 cm en su diámetro, con un promedio de 9.6 cm. De los 57 tumores, 13 (22.8%) fueron menores de 5 cm, 14 (24.56%) fueron mayores de 5 y menores de 10 cm, y 26 (45.61%) fueron mayores de 10 cm.

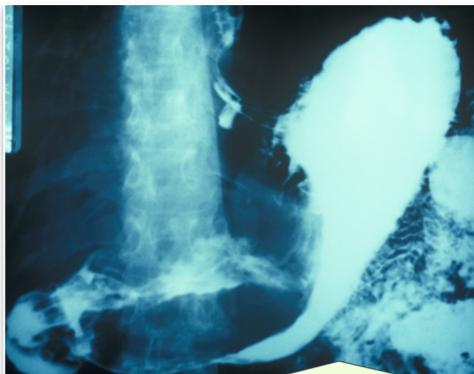


FIGURA 3. Tumor del estroma que en la serie gastroduodenal al trago de bario lo hace más evidente.



FIGURA 4. Producto de gastrectomía parcial con tumor con áreas de hemorragia y necrosis.



FIGURA 5. Gran tumor del estroma que comprimió y rechazó hacia la periferia las asas intestinales.



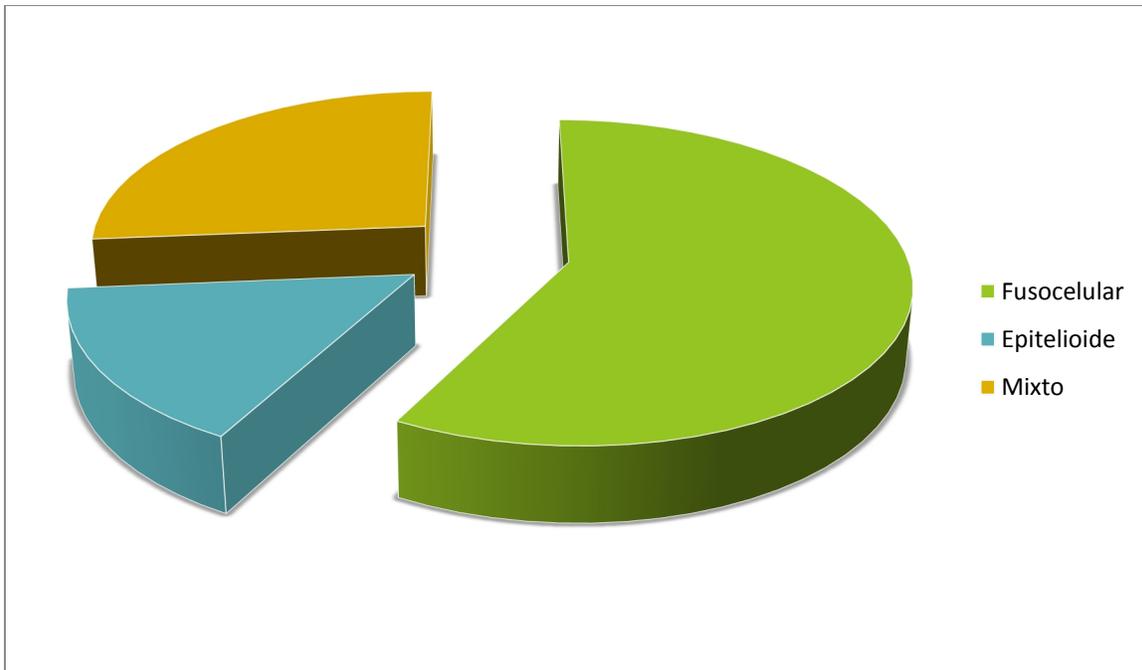
Figura 6. Tumor que se insinua hacia la mucosa intestinal, pero principalmente de crecimiento peritoneal.



FIGURA 7. Un caso extraordinario de tumor del estroma gastrointestinal múltiple que involucra las asas intestinales y el epiplón.

Histológicamente, 33 (57.89%) de los tumores tuvieron un patrón de crecimiento fusocelular (figuras 8, 9). La morfología epitelioides apareció en 9 (15.78%) casos (figura 10, 11). El patrón de

proliferación mixto (fusocelular y epitelioides) se observó en 15 (26.31%) casos (figura 12, 13). Ver gráfica 4.



GRÁFICA 4. Patrón de crecimiento celular encontrado en los tumores del estroma gastrointestinal.

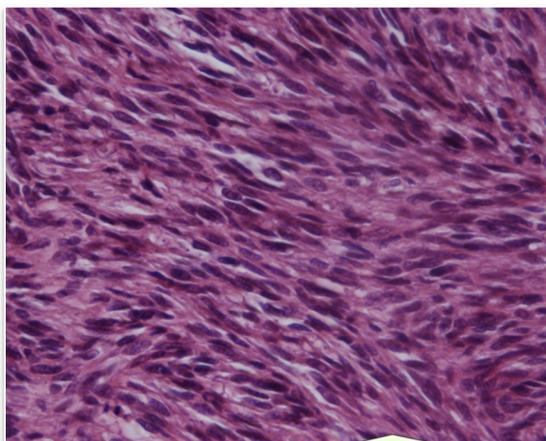


FIGURA 8. Patrón de crecimiento fusocelular, con haces entrelazados.

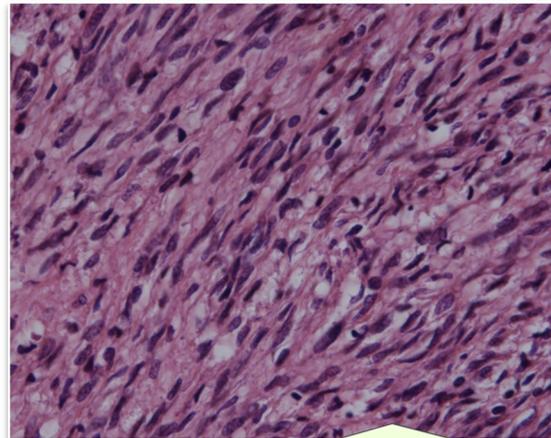


FIGURA 9. Patrón fusiforme con vacuolación perinuclear.

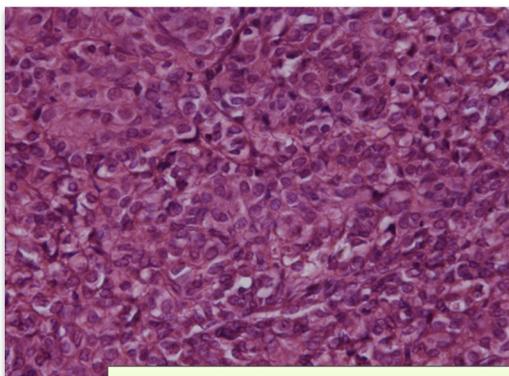


FIGURA 10. Células de apariencia
epitelioide en un patrón tipo
organoide.

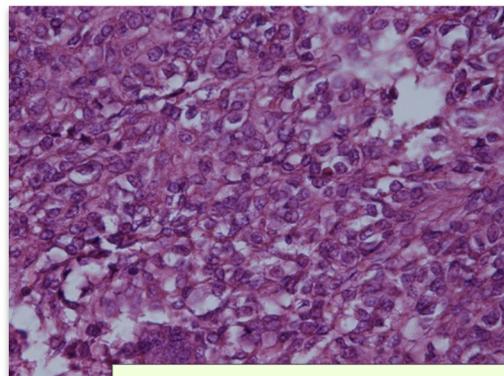


FIGURA 11. Patrón de crecimiento
epitelioide.

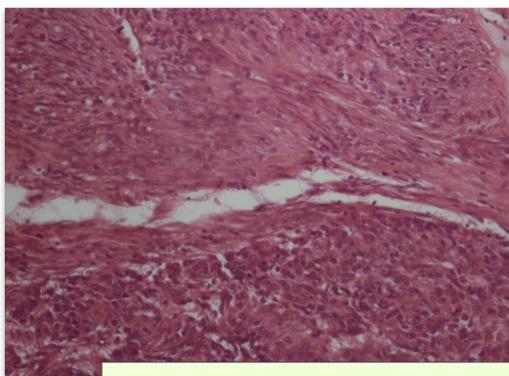


FIGURA 12. Crecimiento tumoral
mixto.

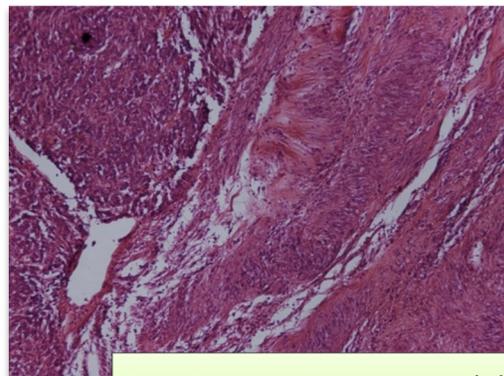


FIGURA 13. Crecimiento celular
epitelioide y fusocelular.

La actividad mitótica fue variable, desde menos de 1 hasta 125 figuras mitóticas por 50 CAP con un promedio de 8.47 mitosis por 50 CAP (figuras 14, 15). El pronóstico de los tumores, basado en el tamaño tumoral se observa en la tabla 3.

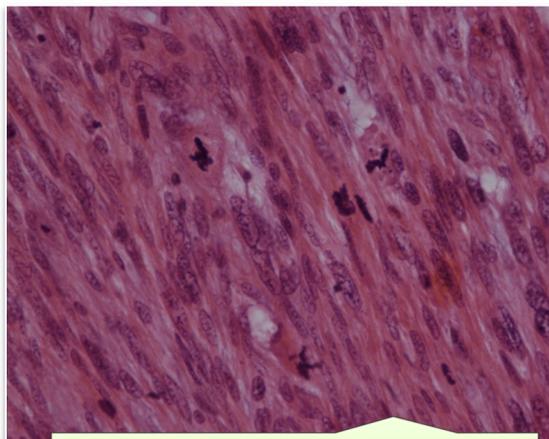


FIGURA 14. Tumor con múltiples figuras mitóticas.

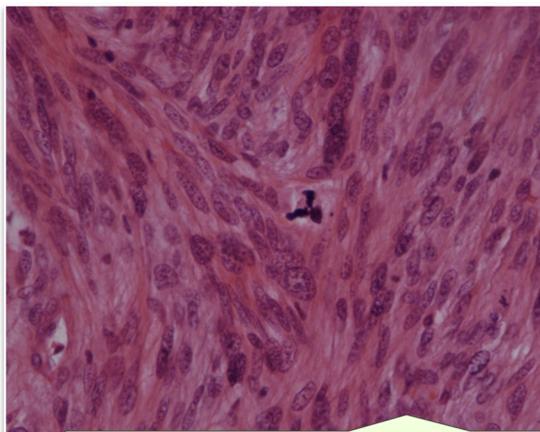


FIGURA 15. Mitosis atípica tripolar.

Tabla 3. Valoración pronóstica de GIST en base al tamaño tumoral

Topografía	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Total
Esófago	1			1
Estómago	3	7	6	16
Intestino delgado	5	8	15	28
Colon	2	1	6	9
Extraintestinal	2		1	3

La presencia de necrosis fue observada en 26 (45.61%) de los casos. Ver figuras 16 y 17.



FIGURA 16. Tumor dependiente de la pared intestinal con extensas áreas de necrosis.



FIGURA 17. Tumor intestinal con áreas de hemorragia y abundante necrosis.

La positividad de CD117 en 54 casos (94.73%) y de CD34 en 50 (89.28%), 2 tumores fueron negativos para CD117 y CD34 (3.5%), por lo que nuevamente fue valorada su morfología, en donde se corroboró nuevamente el diagnóstico histológico de GIST. Ver figuras 18 y 19.

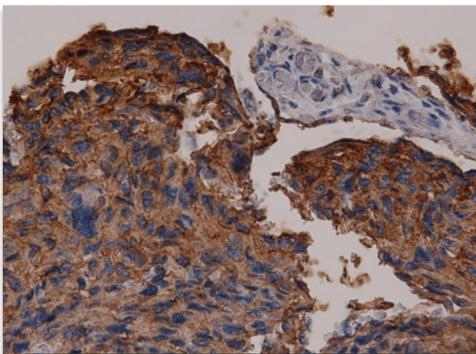


FIGURA 18. Intensa positividad de CD117.

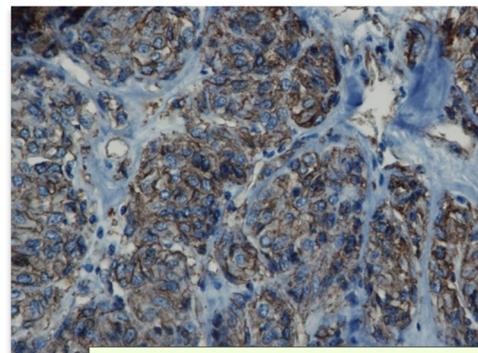


FIGURA 19. Positividad moderada en CD34.

En cuanto al comportamiento al momento de la realización de este estudio existieron 31 defunciones que representa un 54.38%, 10 (32.25%) de ellas por metástasis, 8 hepáticas y 2 en retroperitoneo. Un paciente falleció por infarto agudo al miocardio.

Los pacientes que sobrevivieron fueron 22 (38.59%), 2 (9.09%) de ellos con metástasis hepáticas al momento de realizar el estudio, el resto se reportan asintomáticos. Permanecieron como desaparecidos 4 pacientes, ya que no regresaron a consulta, ni tampoco fueron localizados.

En cuanto al tratamiento sistémico, se reportaron 11 (19.29%) pacientes que tomaron el mesilato de imatinib, de los cuales 5 (45.45%) tomaron el tratamiento completo, y se encuentran 4 de ellos aún con vida. Seis (54.54%) pacientes tomaron el medicamento de manera incompleta, todos por falta de recursos económicos, y de éstos solo 2 permanecen vivos actualmente.

7. DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son raros, sin embargo representan un grupo importante de tumores que derivan de la pared del tracto digestivo, se clasifican en la actualidad como neoplasias del estroma.²³ Por muchos años, estos tumores fueron llamados leiomiomas y leiomiosarcomas, dependiendo de los hallazgos histológicos encontrados.^{2, 8, 9} El uso de la microscopía electrónica en el estudio de los tumores humanos después de 1960 y antes de 1970 mostró que relativamente pocas de estas neoplasias tienen evidencia ultraestructural convincente de diferenciación hacia músculo liso.⁶ La inmunohistoquímica y la microscopía electrónica posteriormente aportaron la sugerencia de que los GIST podían tener características miogénicas (GIST de músculo liso), atributos neurales (tumores de nervios autonómicos gastrointestinales), o características de ambos, músculo y neural (GIST mixtos), mientras que algunos autores reportaban la ausencia de cualquiera de las 2 diferenciaciones anteriores (GIST no específico). Más recientemente, las células de Cajal, se consideraron las células que representan las células intersticiales y marcapaso del tubo digestivo, y han sido postuladas como el precursor de los GIST.^{3, 6}

En esta serie los GIST representaron 1.5% de todas las neoplasias del tubo digestivo, al igual que otras series reportadas.^{6, 16, 17, 23} El promedio de edad que se presentó en este estudio (57 años) fue similar al reportado en los artículos médicos (58-59 años)^{5, 7, 18, 23}. Además los tumores del estroma se presentaron de manera más frecuente en los pacientes del sexo masculino (55%), lo que resulta similar a otras series reportadas.^{18, 23}

La manifestación clínica más común, sangrado de tubo digestivo y dolor abdominal, fue similar a los síntomas previamente descritos en la literatura.^{23, 24}

Los tumores del estroma gastrointestinal pueden derivar en cualquier parte del tubo digestivo, desde el esófago hasta el recto. Además lesiones idénticas también pueden ocurrir en localización extraintestinal; principalmente mesenterio, omento, y retroperitoneo.¹² En este trabajo, los GIST más frecuentes fueron los presentes en intestino delgado (48%), seguidos de los tumores gástricos (29%), colónicos en 16%, en cavidad abdominal en 5% y esófago (2%), lo que difiere de la literatura publicada, ya que en la mayoría de los artículos reportan mayor frecuencia para las neoplasias de localización gástrica, y que puede estar en relación a la población atendida en este hospital.

Además uno de los tumores del estroma gastrointestinal en el intestino delgado se presentó como múltiples nódulos, y representa una variante rara ya descrita, que se denomina síndrome de GIST familiar se caracteriza por ciertas características clinicopatológicas, y que son distintos de los esporádicos. Los pacientes portadores de este síndrome desarrollan neoplasias múltiples, de menor tamaño, algunos de los familiares tienen hiperpigmentación cutánea, especialmente alrededor de la boca, cuello, manos, periné y axilas. Estas neoplasias familiares se caracterizan por una mutación de línea germinal en cualquiera de KIT o PDGFRA.⁷⁵ Sin embargo, al parecer en este caso se presentó sin otros síntomas o signos y de manera aislada en la familia.

Los tumores del estroma gastrointestinal tuvieron una gran variabilidad en el tamaño, midieron desde 1 o 2 cm hasta más de 20 cm en su diámetro mayor. En general todos los tumores estuvieron usualmente bien circunscritos y en general no encapsulados. En este estudio, 46% de los tumores fueron mayores de 10 cm. Estos tumores de gran tamaño se asociaron a hemorragia y áreas de necrosis.⁶

En la mayoría de los artículos se reporta que el patrón de crecimiento epiteliode es más frecuente en el estómago¹⁸, sin embargo en nuestro trabajo, el patrón fusocelular fue el más frecuente con

50% de los tumores gástricos. Por otro lado, también se refiere que tener un patrón fusocelular gástrico se asocia a un mal pronóstico.⁷⁶⁻⁷⁸

Dos de nuestros tumores fueron tanto, CD117 como CD34 negativos, sin embargo al revisar nuevamente el aspecto microscópico, fueron diagnosticados nuevamente como tumores estromales; en múltiples revisiones de otros estudios, se mencionan que existe un porcentaje de GIST CD117 negativos, y que para su diagnóstico inmunofenotípico debe usarse otros marcadores como el DOG1, que lo han incluso descrito como más específico que el CD117 y CD34.⁷⁶⁻⁷⁸ En nuestro hospital no contamos con dichos marcadores, por lo que sigue siendo importante valorar la histología, junto con la historia clínica del paciente, la localización del tumor y cuando sea posible realizar la ultraestructura.

La separación de GIST de fibromatosis intra-abdominal que afecta el mesenterio y el intestino grueso y delgado, es clínicamente relevante por las diferencias en el comportamiento biológico. Esto en ocasiones puede ser difícil, la fibromatosis se caracteriza por una proliferación homogénea de células ahusadas onduladas, sin atipia, asociadas a depósitos de colágeno en contraste con fascículos cortos de células de citoplasma pálido con núcleo ovoide o ahusado que se presentan en los GIST. Además, la fibromatosis tiene índice mitótico relativamente bajo, y no existen mitosis atípicas.⁶

La predicción del potencial comportamiento biológico de los tumores estromales es difícil. La actividad mitótica, tamaño del tumor, necrosis tumoral, patrón de crecimiento histológico, perfil inmunohistoquímico, perfil para antígenos de proliferación, y estado de ploidia, entre otros, se ha evaluado de manera extensa en este contexto.^{5, 7, 12} En últimas fechas, en una serie grande de neoplasias del estroma, Miettinen et al encontraron que el tamaño del tumor y la actividad mitótica deben ser los marcadores pronósticos más importantes, aunque el tamaño tumoral parece ser un factor pronóstico independiente en el análisis multivariado.⁵¹

En cuanto al tratamiento recibido, el 100% de los pacientes se les realizó la resección quirúrgica, en contraste, sólo 20% de los pacientes tomaron el tratamiento con mesilato de imatinib, y de éstos, menos de la mitad tomaron el tratamiento completo, todos por falta de recursos económicos, por lo que el tratamiento quirúrgico debe seguir siendo la terapéutica de elección, sobre todo en países en vías de desarrollo.

8. CONCLUSIONES

1. En esta revisión que incluye del año 1993 al año 2012 se encontraron un total de 57 tumores del estroma gastrointestinal en diferentes localizaciones del tubo digestivo y cavidad abdominal.
2. El grupo de edad que con mayor frecuencia se observó fue en la sexta década de la vida, con un promedio de 57 años.
3. Los tumores del estroma gastrointestinal se presentaron con mayor frecuencia en el sexo masculino.
4. El intestino delgado fue el segmento intestinal más afectado en frecuencia (28 casos), seguido de la localización gástrica (16 tumores), colon (9), y por último el esófago (1 caso). Lo cual resulta diferente a la literatura mundial reportada, que señala que la localización preferente es en el estómago.
5. En cuanto al cuadro clínico, se observó de manera más común el sangrado de tubo digestivo (20 pacientes) al igual que el dolor abdominal, seguidos de síntomas de oclusión intestinal (6), palpación o sensación de tumor (5), 3 pacientes debutaron como cuadro de abdomen agudo y 1 caso refirió diarrea crónica.
6. Las características histológicas más frecuentemente encontradas fueron el patrón de crecimiento fusocelular de cualquiera de las porciones del tubo digestivo.
7. Existió una gran variación en el tamaño del tumor desde tan pequeño como 1 centímetro de diámetro hasta tan grande como 25 cm, el tamaño predominante fue de alrededor de 10 cm.
8. Existió mucha diferencia en el número de mitosis en uno y otro tumor, y no correlacionó con el tamaño del tumor, al igual que la presencia o ausencia de necrosis.
9. En cuanto al estudio de inmunohistoquímica, el marcador más evidentemente positivo fue el CD117, sin embargo, existieron 2 casos que fueron negativos a dicho marcador, por lo que es importante en estos casos evaluar nuevamente los datos clínicos, características macroscópicas y microscópicas del tumor. En la actualidad se utilizan otro tipo de marcadores como el DOG-1 y PKC-0 que pudieran ser de gran ayuda para dilucidar o clasificar de manera correcta la neoplasia.

10. El tamaño tumoral correlaciona de mejor manera, con la evolución clínica del paciente, ya que en nuestro estudio, los tumores de tamaño mayor a 10 cm se asociaron a mayor índice de mortalidad o complicaciones relacionadas a la enfermedad. Desde luego sabemos que en los diferentes artículos la medida que señalan para tratar de predecir el comportamiento ulterior son 5 cm.
11. No fue posible evaluar la efectividad del tratamiento médico en los pacientes, ya que fueron pocos los pacientes a los que se les administró el mesilato de imatinib y por periodos muy cortos, sobre todo por falta del recurso económico por parte de la familia o del enfermo. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar de oro terapéutico en la mayoría de los tumores estromales, sobre todo en los pacientes con escasos recursos económicos.
12. Las variantes histológicas no influyeron en el desarrollo posterior del padecimiento.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Knapp, Robert H, M.D., Wick, Mark R, M.D. Goellner, John R, M.D. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of gastrointestinal tract. An electron-microscopic study. *Am J Pathol* 8:449-461,1984.
2. Mazur, Michael T. M.D., Clark H. Brent M.D., Ph.D. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg Pathol* 7:507-519, 1983.
3. Suster Saul, M.D., Sorace Daniel, B.S., Moran Cesar A., M.D. Gastrointestinal Stromal Tumors With Prominent Myxoid Matrix. *Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of Nine Cases of a Distinctive Variant of Myogenic Stromal Tumor. Am J Surg Pathol* 19(1): 59-70, 1995.
4. Fluckiger R, Wegmann W, Huber A. Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous system GAN-tumor or plexus sarcoma. *Chirurg* 67(4):371-9 1996.
5. Miettinen Markku, MD, Sarlomo-Rikala Maarit, MD, Lasota Jerzy, MD. Gastrointestinal Stromal Tumors: Recent Advances in Understanding of their Biology. *Hum Pathol* 30:1213-1220 1999.
6. Alvarado-Cabrero et al. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Annals of diagnostic pathology* 11 (2007) 39-45.
7. Miettinen Markku, M.D., Sarlomo-Rikala Maarit, M.D., Sobón Leslie H, M.D., Lasota Jerzy M.D. Esophageal Stromal Tumors. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular genetic Study of 17 cases and comparison with Esophageal Leiomyomas and Leiomyosarcomas. *Am J Sug Pathol* 24(2): 211-222, 2000.
8. Fletcher Christopher, D.M., FRCPath, Berman Jules J, MD., PhD, Corless Christopher, MD, PhD, Gorstein Fred, MD., Lasota Jerzy, MD, PhD., Longley B Jack, MD., Mienttinen Markku, MD., O'Leary Timothy J, MD, PhD., Remotti Helen, MD., Rubin Brian P, MD, PhD., Shmookler Barry, MD., Sobin Leslie H, MD., Weiss Sharon W, MD. *Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Consensus Approach. Hum Pathol* 33:459-465, 2002.
9. Dematteo Ronald P, MD., Heinrich Michael C, MD., El-Rifai Wa`el M, MD., Demetri George, MD. *Clinical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Before and After STI-571. Hum Pathol* 33:466-477 2002.
10. Goldblum John R., M.D., Appelman Henry D., M.D. Stromal Tumors of the Duodenum. A Histologic and Immunohistochemical Study of 20 Cases. *Am J Surg Pathol* 19(1): 71-80, 1995.
11. Brainard Jennifer A., M.D., Goldblum John R., M.D. Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum. A Clinicopathologic Study of 39 Cases. *Am J Sur Pathol* 21(4), 407-416, 1997.
12. Miettinen Markku, MD, Monihan James M, MD, Sarlomo-Rikala Maarit, MD, Kovatich Albert J, MS, Carr Norman J, MD, Emory S Theresa, MD, and Sobin Leslie H, MD. Gastrointestinal Stromal Tumors/Smooth Muscle tumors (GISTs) Primary in the Omentum and mesentery. Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 23(9): 1109-1118, 1999.
13. K. Sircar, M.D., B.R. Hewlwt, A.R.T.(C.S.M.L.S.), J.D. Huizinga, K. Chorneyko, Ph.D., I.Berezin, Ph.D., and R.H. Riddell, M.D. Interstitial Cells of Cajal as Precursors of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Surg Pathol* 23(4): 377-389, 1999.
14. Joensuu Heikki, M.D., Roberts Peter J., M.D., Sarlomo-Rikala Maarit, M.D., Anderson Leif C, M.D., Tervahaetiala Pekka, M.D., Tuveson David, M.D., Ph. D., Silberman Sandra ,M.D. Ph.D., Capdeville Renaud, M.D., Dimitrijevic Sasa, Ph.D., Druker Brian, M.D., Demetri George D,

- M.D. Efect Of The Tyrosine Kinase Inhibitor STI 571 in a Patient with a Metastatic gastrointestinal Stromal Tumor. *N. Engl J Med*, 344(14): 1052-1056, 2001.
15. Heinrich Michael C, MD., Rubin Brian P, MD, Ph., Longley B. Jack, MD., Fletcher Jonathan A, MD. Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations. *Hum Pathol* 33:484-495 2002.
 16. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
 17. Torihashi S, Horisawa M, Watanabe Y. C-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *L A Uton Nerv Syst* 1999;75:38-50.
 18. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *European Journal of Cancer* Vol 38 Suppl. 5 (2002) S39-S51.
 19. Berman Jules, MD., O`Leary Timothy J, MD., PhD. Gastrointestinal Stromal Tumors Workshop. *Hum Pathol* 32:578-582 2001.
 20. Miettinen Markku, MD., Lasota Jerzy, MD., Sobón Leslie H, MD. Gastrointestinal Stromal Tumors of the Stomach in Children and Young Adults. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 44 Cases with Long-Term Follow-Up and a Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 29(10): 1373-1381, 2005.
 21. Chien-Feng Li, Shi-Shung Chuang, Chin-Li Lu, Ching-Nan Lin. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) insouthern Taiwan: A Clinopathologic study of 93 resected cases. Department of Pathology Chi-Mei Medical Center Taiwan. *Pathology- Research and Practice* 201 (2005) 1-9.
 22. Alvarado-Cabrero I, Barreto Zúñiga R, Benitez Arroyo H, Flores G. JP, Medrano Guzmán R, Torres Vargas S, Medina Franco H. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. *Gaceta mexicana de Oncología* vol 7, supl 1, 2008.
 23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors -definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438, 1-12.
 24. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293-1301.
 25. Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients (pts) with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTS) expressing C-KIT (CD117). Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 13, 2001. ASCO Online. Available at: www.asco.org/people/nr/html/01/target.htm. Accessed on October 11, 2001.
 26. Van Oosterom AT, Judson I, Verweil J, et al. STI571, an active drug in metastaticgastrointestinal stromal tumors (GIST), an EORTC phase I study. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 13, 2001. ASCO Online. Available at: www.asco.org/people/nr/html/01/target.htm. Accessed on October 11, 2001.
 27. Issac Jorge C, MD., Wilmore carlynn, BS, MT (ASCP)., Holden Joseph A, MD, PhD., Layfiel Lester J, MD. A c-kit-Negative Gastrointestinal Stromal Tumor With a Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha Mutation. *Appl Inmunohistochem Mol Morphol* 14:52-56, 2006.
 28. Yamaguchi Umio, MD., Hasegawa Tadashi, MD, PhD., Sakurai Shinji, MD, PhD., Sakuma Yuji, MD., Takazawa Yutaka, MD, PhD., Hishima Tsunekazu, MD, PhD., Mitsuhashi Tomoko, MD, PhD., Sekine Shigeki, MD, PhD., Chuman Hirokazu, MD, PHD., Shimoda Tadakazu, MD, PhD. Interobserver Viability in Histologic recognition, Interpretation of KIT Immunostaining, and Determining MIB-1 Labeling Indices in Gastrointestinal Stromal Tumors and Othe Spindle Cell Tumors of the Gastrointestinal Tract. *Appl Inmunohistochem Mol Morphol* 14:46-51, 2006.

29. Emory TS., Sobin LH., Lukes L., Lee DH., O`Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 23(1):82-7 1999.
30. Miettinen Markku, M.D., Sarlomo-Rikala Maarit, M.D., Sobin Leslie H, M.D. Lasota Jerzy, M.D. Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyosarcomas in Colon. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular genetic Study of 44 Cases. *Am J Surg Pathol* 24(10): 1339-1352, 2000.
31. Ortiz-Hidalgo Carlos, M.D. De Leon Bojorge Beatriz, M.D., Alboores-Saavedra Jorge. Stromal Tumor of the Gallbladder with Phenotype of Interstitial Cells of Cajal. A Previously Unrecognized Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 24(10): 1420-1423, 2000.
32. Miettinen Markku, M.D., Furlong Mary, M.D., Sarlomo-Rikala Maarit, M.D., Burke Allen, M.D., Sobin Leslie H, M.D., Lasota Jerzy, M.D. Gastrointestinal Stromal Tumors, Intramural Leiomyomas, and Leiomyosarcomas in the Rectum and Anus. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 144 Cases. *Am J Surg Pathol* 25(9): 1121-1133, 2001.
33. Levy AD, Patel N, Abbott RM, Dow N, MiettinenM, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1629-1636.
34. Richard Kirsch, MBChB, PhD, FCPATH, Zu-Hua Gao, MD PhD, FRCPC, and Robert Riddell, MD, FRCPC. Gastrointestinal Stromal Tumors Diagnostic Challenges and Practical Approach to Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol.* Vol 14, num 4, 261-285, Julio 2007
35. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut Stromal Tumors and Their Clinical Behavior. *Am J Surg* 173(5):390-4 1997.
36. Ballarini C., Intra M., Ceretti AP., Prestipino F., Bianchi FM., Sparacio F., Berti E., Perrone S., Silva F. Gastrointestinal Stromal Tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis alter 11 years. *Tumori* 84(1):78-81 1998.
37. Trupiano Jacqueline K, M.D., Stewart Ronald E, M.S., Misick Carolyn, M.D., Appelman Henry D, M.D., Goldblum John R, M.D. Gastric Stromal Tumors. A Clinicopathologic Study of 77 cases with Correlation of Features With Nonaggressive and Aggressive Clinical Behaviors. *Am J Surg Pathol* 26((6): 705-714, 2002.
38. O`Leary Timothy, MD, PhD., Berman Jules J, MD, PhD. Gastrointestinal Stroma Tumors: Answers and Questions. *Hum Pathol* 33:456-459, 2002.
39. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 153: 1259-1269.
40. Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-734.
41. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 377-389.
42. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: Value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 29: 498-504.
43. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. KIT expression in angiosarcomas and fetal endothelial cells: lack of mutations in exon 11 and exon 17 of c-kit. *Mod Pathol* 2000; 13: 536-541.
44. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13: 1134-1142.

45. Montone KT, van Belle P, Elenitsas R, Elder DE. Proto-oncogene c-kit expression in malignant melanoma: protein loss with tumor progression. *Mod Pathol* 1997; 10: 939–944
46. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, et al. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma, and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 1994; 424: 135–141.
47. Ueyama T, Guo K-J, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992; 69: 947–955.
48. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 211–222.
49. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH. Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors — a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 950–956
50. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1339–1352
51. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121–1133.
52. Appelman HD, Helwig EB. Glomus tumors of the stomach. *Cancer* 1969; 23: 203–213.
53. Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1988; 19: 257–264.
54. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 846–855.
55. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. An immunohistochemical study of inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 54–59
56. Hasegawa T, Yang P, Kagawa N, Hirose T, Sano T. CD34 expression by inflammatory fibroid polyps of the stomach. *Mod Pathol* 1997; 10: 451–456.
57. Coffin CM, Dehner LP, Meis-Kindblom JM. Inflammatory myofibroblastic tumor, inflammatory fibrosarcoma, and related lesions: an historical review with differential diagnostic considerations. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 102–110.
58. Meis-Kindblom JM, Kjellström C, Kindblom LG. Inflammatory fibrosarcoma: update, reappraisal, and perspective on its place in the spectrum of inflammatory myofibroblastic tumors. *Semin Diagn Pathol* 1998; 5: 133–143.
59. Henricks W, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma. A clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 271–281.
60. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynecol* 1998; 87: 278–281.
61. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentum and mesentery — clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1109–1118.

62. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors. An analysis of 48 cases with emphasis on histological predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13: 577–585
63. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052–1056.
64. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, Ma CK, Gown AM. CD34- expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 89–93.
65. Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. The CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994; 25: 766–771.
66. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunorexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology* 1994; 25: 469–473.
67. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207–216.
68. Min K-W. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 145–155.
69. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 297–313.
70. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O’Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomicsite. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82–87.
71. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 41–47.
72. Lerma E, Oliva E, Tugues D, Prat J. Stromal tumours of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. *Virchows Arch* 1994; 424: 19–24.
73. 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.
74. Emory TS, Derringer GA, Sobin LH, O’Leary TJ. Ki-67 (MIB-1) immunohistochemistry as a prognostic factor in gastrointestinal smooth-muscle tumors. *J Surg Pathol* 1997; 2: 239–242.
75. Antonescu C. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) pathogenesis, familial GIST, and animal models. *Seminars in Diagnostic Pathology* (2006) 23, 63-69
76. Díaz M, Hernández A, Sánchez M, Pereira S, González-Cámpora R. Avances en los tumores del estroma gastrointestinal. *Rev Esp Patol.* 2010; 43(1): 16-23.
77. Ríos-Moreno MJ, Jaramillo S, Pereira Gallardo, Vallejo A, Mora A, García-Escudero A, Américo J, González-Cámpora R. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): CD117, DOG-1 and PKC θ expression. Is there any advantage in using several markers?. *Pathology - Research and Practice* 2012; 208: 74–81.
78. Kara T, Serinsoz E, Bozdogan Arpacı E, Gubur O, Orekiçi G, Ata A, Colak T, Arican A. Contribution of DOG1 expression to the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Pathology - Research and Practice* available online 30 April 2013

