

Tumor del estroma gastrointestinal, un reto diagnóstico desde la perspectiva clínico-quirúrgica, histopatológica e inmunohistoquímica. Aclaración de conflictos cognitivos.

Gastrointestinal stromal tumor a diagnostic challenge from a clinical-surgical perspective, histopathological and immunohistochemistry. Disclaimer of cognitive conflicts.

Dr. Jaime Claudio Villarroel Salinas¹, Naya Alejandra Canedo García²

¹Médico Patólogo, Sub. Inmunohistoquímica
-Jefe del servicio de Patología Quirúrgica I.G.B.J.
-Asesor científico Sociedad Científica de estudiantes de Medicina FAC-MED U.M.S.S.
-Docente de la cátedra de Anatomía Patológica FAC-MED U.M.S.S.
-Miembro del Colegio Americano de Patólogos.
-Miembro del Consejo Mexicano de Patología.

² Médico Patóloga
- Médico patóloga del servicio de Patología Quirúrgica I.G.B.J.
-Docente de la cátedra de Anatomía Patológica FAC-MED U.M.S.S.

Correspondencia a:
Andrjaimeclaudiovillarroelsalinas@hotmail.com

Los tumores del estroma gastrointestinal “GIST”, son neoplasias con potencial de invasión y metástasis; constituyen un reto diagnóstico tanto clínico-quirúrgico como histopatológico e inmunohistoquímico, debido a que la presentación clínica, características histológicas e inmunofenotipo, pueden no ser patognomónicas, lo que nos lleva a plantearnos una serie de diagnósticos diferenciales que no solo involucran la estirpe mesenquimatoso sino también epitelial; por lo cual el diagnóstico definitivo debe ser multidisciplinario. Los términos usados en el diagnóstico histopatológico como: Tumor del Estroma Gastrointestinal, comúnmente crean conflictos cognitivos y las preguntas obvias ¿Son benignos o malignos?, ¿Tienen capacidad de invasión y/o metástasis?, por lo cual es pertinente la aclaración de las definiciones de los conceptos de manera precisa y concisa para aplicarlos significativamente en el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del paciente con GIST.

The gastrointestinal stromal tumor “GIST”, are neoplasias with invasion and methastasis potential; they represent a diagnostic challenge as a clinical-surgical; histopathologic and immunohistochemical matter, because of it’s characteristic type of presentation that can be no pathononomic, making making us think about diferencial diagnosis involring mesenquimatosis species and also epitelial; because of this the final diagnosis must be multidisiplinary. The terms used for histopathological diagnose like: Gastrointestinal stromal tumor, frequently generate cognitive conflicts and the obvius questions: Are they benign or malign?. Do they have invasiens and/or methastasis potencial?, because of this a correct, concise and precise definition of the concepts is important apply in the concise early diagnose and treatment on GIST patients.

Palabras claves: GIST, conflictos cognitivos, Gastrointestinal estromal Tumor.

Keywords: cognitive conflicts, Gastrointestinal Stromal Tumor

Procedencia y arbitraje: comisionado, no sometido a arbitraje.

Recibido para publicación:
24 de noviembre de 2012
Aceptado para publicación:
14 de diciembre de 2012

Citar como:
Rev Cient Cienc Méd
2012; 15(2): 30-36

INTRODUCCIÓN

El Tumor de Estroma Gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés), es una neoplasia de estirpe mesenquimatoso y de origen aparentemente en las células de Cajal (marcapasos del tracto gastrointestinal que coordinan el peristaltismo). Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana mutante con actividad tirosina quinasa (c-kit), que se evidencia por Inmunohistoquímica (IHQ) con el anticuerpo CD-117, que define una proliferación celular no regulada^{1,5,15}. Comúnmente el término de tumor crea conflicto de tipo cognitivo en médicos en formación e incluso profesionales especialistas debido a que genera la pregunta obvia: ¿Este tumor es benigno o es maligno?; estirpe, origen y localización son términos usados de manera inapropiada de forma común desde la perspectiva oncológica; creando así aun más conflictos cognitivos. La nomenclatura en los tumores neoplásicos de manera tradicional los

clasifica según: la estirpe, por el origen y por la capacidad o no de invasión y/o metástasis (benigno o maligno).

Según La estirpe: epitelial o mesenquimatoso, se entiende como la raíz y /o tronco de una familia o linaje de tejidos; a la familia mesenquimatoso pertenecen los tejidos de sostén: músculo, cartílago, tejido adiposo, tejido óseo, etc.; y a la familia epitelial pertenecen todos los tejidos que cuentan con una membrana basal y por ende se organizan en epitelios que generalmente están suprayacentes al tejido de sostén “Epi=arriba, telio= tejido”^{2,3}. El origen celular se refiere específicamente a la célula de la cual procede o surgió el tumor en cuestión. La localización es el sitio anatómico en el que se encuentra el tumor de ahí que no es sinónimo de origen. Cuando se clasifican a las neoplasias en malignas debemos usar como prefijos o sufijos los términos “Carcinoma” para la estirpe epitelial y “Sarcoma” para la estirpe mesenquimatoso^{3,5}.

Esta entidad pertenece a la familia mesenquimato-
sa, peso es clasificada como TUMOR no especifican-
do si es un sarcoma o no, cuando se usa este térmi-
no hacemos alusión a que no se puede determinar
categóricamente por histopatológica la evolución
clínica de la neoplasia, es decir si tiene capacidad o
no de invasión y metástasis. Un GIST pertenece en-
tonces a la familia mesenquimato-
sa; el origen celular se cree, que es las células intersticiales de Cajal y las
localizaciones más frecuentes son las paredes que ro-
dean el lumen del tracto gastrointestinal^{3,5}; aunque
actualmente se han reportado a estos tumores en
localizaciones extra Gastrointestinales⁶; el potencial
de invasión y metástasis siempre está latente en estas
lesiones, por datos histopatológicos en particular en
esta neoplasia se han desarrollado clasificaciones y
protocolos que nos permiten sugerir el potencial de
invasión y metástasis (8002C9).

La consideración de este tumor neoplásico como
entidad con curso clínico, pronóstico y de tratamien-
to específico ha ido cambiando en el tiempo y en
correlación con los avances tecnológicos diagnósti-
cos y de terapias blanco-moleculares⁷, inicialmente
confundidos por su histología similar a células mus-
culares lisas con leiomiomas, no ganaron relevancia
hasta que estudios clínicos evidenciaron en estos tu-
mores la capacidad de invasión y metástasis, lo que
llevo a hipótesis erróneas de que estos tumores tenían
la capacidad de malignización, es decir la progresión
desde un leiomioma a un leiomiomasarcoma, sin embar-
go actualmente sabemos que esta progresión es poco
frecuente, y que no son leiomiomasarcomas^{4,8}, fue con
el advenimiento de técnicas de Inmunohistoquími-
ca y biología molecular, que se considero definiti-
vamente como una entidad clínica e histopatológica
independiente; a través de numerosos estudios se ha
demostrado que por lo menos entre el 40 al 72% de
los tumores GIST fueron diagnosticados y classifica-
dos como otras lesiones fusocelulares: leiomioblasto-
mas, leiomiomasarcomas, tumores fibrosos solitarios,
neurofibromas, etc., estos estudios revelaron que
uno de los factores que contribuyen a diagnósticos
erróneos es la variabilidad de criterios diagnósticos y
nomenclatura de esta manera se demostró que la in-
cidencia de GIST es mayor a las descritas^{4,10}.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores del estroma gastrointestinal corres-
ponden al grupo más frecuente de neoplasias mes-
enquimatosas malignas del tubo digestivo^{11,12}. Estas
lesiones son poco frecuentes y parecerían no tener
importancia al momento del diagnóstico, pero sí la
tienen sobre todo cuando quienes los padecen pre-
guntan sobre la benignidad y/o malignidad. Estos tu-

moren representan 0.1 a 3 % de todos los cánceres GI,
80% de los sarcomas son de tipo GIST en el sistema
GI⁴ y un 5% de todos los sarcomas de tejido blando,
todos estos diagnosticados en pacientes de 58 años,
un 10 a 30 % de estos son malignos con metástasis a
hígado y peritoneo¹¹.

La edad de presentación va de 40 a 80 años con una
media de 58 años, no muestra predilección de géne-
ro. Clínica y patológicamente los GIST son un espec-
tro amplio de lesiones que implican tanto tumores
benignos como malignos, la evaluación del potencial
maligno puede ser estimada con el uso de protoco-
los histopatológicos donde se toman en cuenta datos
como: localización, número de mitosis y tamaño tu-
moral, aunque actualmente la Inmunohistoquímica
(IHQ) ha aportado más precisión al tomar en cuenta
otros parámetros como el índice de proliferación
evaluado con el uso del Ki-67, además de factores de
crecimiento y la respuesta inflamatoria en relación al
tumor^{9,11,12}.

Es un tumor en general asintomático sobre todo
cuando aun es pequeño y la sintomatología tiende a
aumentar con respecto al tamaño, entre los signos y
síntomas están dolor abdominal difuso, hemorragia
gastrointestinal, anemia, anorexia, pérdida de peso,
fatiga y otros síntomas gastrointestinales, ocasional-
mente sangrado intraperitoneal o perforación⁴. La
sintomatología es inespecífica en un 90%, puede de-
butar con hemorragia en un 50%, metástasis a híga-
do, peritoneo, ganglios en un 47% en esta etapa con-
siderada ya como enfermedad no resecable con una
progresión de 2 meses. Dolor abdominal 20 a 50%,
cuadros obstructivos en un 10% y pueden ser asinto-
máticos en un 20%¹.

La localización anatómica puede ser en cualquier
parte del tracto gastrointestinal pero es más frecuente
en estómago 50-70%¹, seguida de intestino delgado
25%^{3,4}, 10% en colon⁴, el resto serán de recto, esófa-
go y sitios extra intestinales posibles sin mesenterio y
retroperitoneo^{4,14}. Tienen un perfil inmunofenotípi-
co y genético que los hace distintos de otras lesiones
mesenquimatosas del tracto GI¹⁵.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

La Tomografía Axial Computada (TAC), representa
la técnica de elección para evaluar una masa abdomi-
nal, definiendo extensión y presencia de metástasis.
El aspecto característico de los GIST es el de: masa
sólida que capta contraste. En el caso de grandes tu-
mores puede mostrar una apariencia compleja dada
por focos de necrosis, hemorragia o componentes
degenerativos. En una serie publicada por Sandra
Segaran y cols., de 31 GIST estudiados con TAC y
Resonancia Magnética (RMN), los tumores prima-

Abreviaturas utilizadas en
este Artículo

GIST= Tumor de Estroma
Gastrointestinal

IHQ= Inmunohistoquímica

TAC= Tomografía Axial Com-
putarizada

RMN= Resonancia Magnética

HE = Hematoxilina/Eosina

DX= Diagnóstico

QT= Quimioterapia

RT= Radioterapia

CAP= College of American
Pathologists

BX= Biopsia

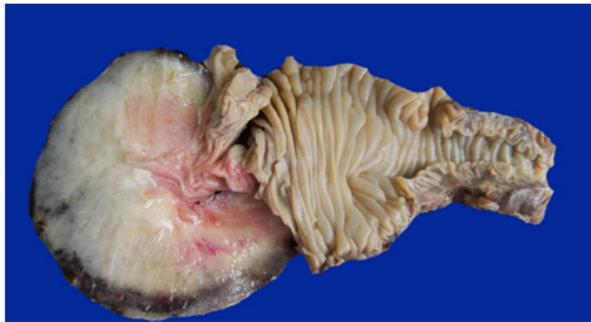


Imagen 1.A. Aspecto macroscópico de un GIST localizado en colon, donde se evidencia lesión bien delimitada, no encapsulada, submucosa que mide 25X25 cm en sus ejes mayores. Al corte es de consistencia firme, con superficie de corte es homogénea, con puntillero hemorrágico. IDX: Neoplasia Mesenquimal submucosa dependiente de pared.

rios fueron típicamente exofíticos (79%), mayores de 5 cm (84%), y captación heterogénea (84%). Las metástasis fueron más frecuentemente mesentéricas (26%) o hepáticas (32%). Dentro de los hallazgos infrecuentes se encuentra ascitis (7%) y “torta” omental (3%). Las metástasis hepáticas fueron hipervasculares en 92% de los casos y se hicieron rápidamente quísticas tras recibir terapia con *IMATINIB* mesilato. La RMN fue mejor que la TAC para evaluar metástasis hepáticas, mientras que la TAC fue más sensible para metástasis mesentéricas¹⁷.

La *Endoscopia Digestiva Alta* suele mostrar el aspecto clásico de una lesión elevada de tipo submucoso, siendo infrecuente la existencia de ulceraciones. Las biopsias endoscópicas convencionales generalmente no consiguen obtener material adecuado para establecer el diagnóstico de GIST^{14,15}.

La *Endosonografía*, durante los últimos años, ha permitido avanzar en el diagnóstico diferencial de estas lesiones, tiene la capacidad de detectar incluso lesiones pequeñas, y sugerir la localización en relación con las capas de la pared gastrointestinal. Aproximadamente 50% de los tumores intramurales hipoeogénicos resecados corresponderían a GIST, de acuerdo a series publicadas anteriormente^{14,15,18}. Los GIST se presentan como lesiones típicamente redondas u ovaladas, hipoeogénicas con aspecto tipo “vidrio esmerilado”, y con origen en la cuarta capa ecográfica de la pared (muscular propia)^{14,15}. Se han propuesto como criterios sugerentes de malignidad: tamaño > 4 cm, forma no oval, y bordes irregulares o mal definidos. La hipoeogenicidad y/o hipereogenicidad focal tiene menor valor dado la variabilidad interobservador a la que está sujeto²⁰. La obtención de material para diagnóstico anatomopatológico es otra faceta relevante de la endosonografía en la evaluación de tumores submucosos^{14,15,19}.

El diagnóstico Anátomo-Patológico definitivo se da con el estudio morfológico tanto macroscópico como microscópico. La macroscopía revela lesiones bien delimitadas no encapsuladas de crecimiento



Imagen 1B. Estudio de Ecografía abdominal. Datos de obstrucción intestinal; Asas dilatadas con líquido en su interior, que aparentemente forman un conglomerado en flanco abdominal izquierdo. IDX: masa intraabdominal vs. Conglomerado de asas adherida.

submucoso, en la pared, el tamaño es variables pueden llegar a medir hasta 30 cm 14 al corte la lesión es color gris blanquecina de consistencia aumentada con respecto al tejido adyacente puede mostrar focos de necrosis y hemorragia esto sobre todo en lesiones de mayor tamaño y lesiones de crecimiento rápido (Imagen 1).

El análisis histopatológico con tinción de Hematoxilina/Eosina (HE) nos sugiere estirpe mesenquimal al evidenciar patrón difuso con células fusiformes de núcleos alargados sin plegamiento ni terminaciones romas; pueden mostrar tres patrones histológicos, los más frecuentes son fusiformes y epitelioides estos patrones son los que se presentan en otros sarcomas del sistema GI, por ello se confunde el diagnóstico de esta lesión.

El diagnóstico será: Tumor del Estroma Gastrointestinal, sin especificación de benignidad ni malignidad, sin embargo, en el diagnóstico (DX) adicionalmente estarán incluidos datos como: conteo mitótico, tamaño del tumor mismo que se correlacionaran esencialmente con la localización del tumor teniendo como resultado una interpretación del potencial de invasión y metástasis de la neoplasia^{4,15}. (Imagen 1/ tabla 1).

La *inmunofenotipificación*, una vez sospechado el diagnóstico de GIST debe enviarse para confirmar estirpe y origen a estudio de IHQ; el resultado esperado de el estudio de IHQ debe de tomar en cuenta el contexto diagnóstico para seleccionar los anticuerpos reactivos sobre el tejido tomando en cuenta marcadores esperados positivo y negativos: respectivamente CD177(+), CD34(+), S-100 (+) en 1-2% ; desmina(-), S-100 (-), laminina(-) ; posteriormente tendrá que correlacionarse con la localización y se planteara el tratamiento quirúrgico y/o posibilidad de terapia blanco-molecular. (Imagen 5)

La utilidad de la genotipificación por métodos de biología celular y molecular es útil en la confirmación del diagnóstico, determinación del pronóstico y contribuir al desarrollo de nuevas alternativas te-

rapéuticas para pacientes con alto riesgo de falla en el tratamiento con imatinib: los mutantes en el exón 11 responden mejor (85% de respuesta parcial) las mutaciones del exón 9 tienen respuesta intermedia (46% de respuesta parcial) y las mutaciones en la PDGFRA-D842V tienen la respuesta más baja (8% de respuesta parcial).

OPCIONES DE TRATAMIENTO

Tanto la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) estándar no han sido muy efectivas en el tratamiento de sarcomas en general con una tasa de respuesta limitada 5%, un tiempo de progresión tumoral promedio 3 a 4 meses y sin impacto en la supervivencia. Este tumor tiende a ser recurrente y a dar metástasis por lo que se recomienda el tratamiento multidisciplinario^{4,14,15}.

Cuando es un tumor recurrente y/o metastásico reciben el mismo manejo y solo requerirán de cirugía siempre y cuando sea viable. Es importante saber que un 75% de los tumores son extirpables al momento de diagnóstico, si esto no ocurre y ya existen metástasis la supervivencia es de menos de un año, otros puntos que afectan en la supervivencia de los pacientes son: tamaño del tumor ya que en mayores de 10 cm a 5 años el 27% y uno de menos de 5 cm sobrevive 82% a 5 años, el índice mitótico (un índice alto indica alta probabilidad de recurrencia).

Después de la cirugía, la recurrencia es generalmente común 54% de pacientes de alto riesgo muestran recurrencia, el tiempo promedio de recurrencia es de 7 meses a 2 años y solo un 10% de pacientes queda libre de enfermedad a largo plazo^{4,14}.

La cirugía es la única modalidad terapéutica efec-

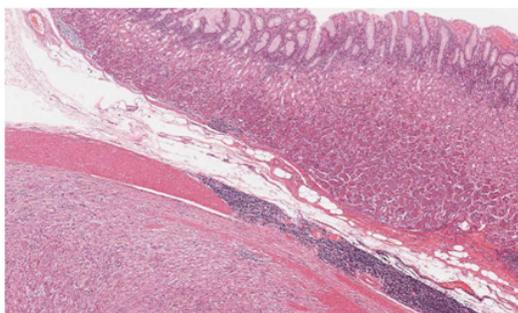


Imagen 2. Corte histológico de GIST con tinción de HE (4X) lesión neoplásica de patrón fusocelular difuso, bien delimitada localización submucosa, nótese la mucosa intacta.

tico; que sean revalidados ya que la medicina basada en evidencia en otros países no necesariamente es la misma en nuestro medio; los protocolos publicados del CAP (College of American Pathologists⁹) deben de ser reproducibles en relación al potencial maligno de los GIST, este está basado en número de mitosis (se cuentan las mismas en 50 campos de

tiva, siempre y cuando se reseque la totalidad del tumor, un 0 a 5% responden a QT tradicional para sarcomas con rápida progresión y supervivencia de menos de un año.^{1,14}.

La terapia blanco-molecular, con *IMATINIB* que es un sustrato y a la vez un inhibidor competitivo de varias enzimas del citocromo P-450; es un medicamento usado inicialmente en leucemias mielocíticas crónicas, actualmente también en tumores que sobre-expresen c-KIT y el PDGF algunos gliomas, cáncer de próstata, sarcomas, cáncer pulmonar, neuroblastomas, cáncer de mama, tumores testiculares, mieloma múltiples; esta lista continuará su modificación aumentándose el número de tumores sólidos que pueden beneficiarse con este tratamiento, de todos los efectos adversos de esta terapia blanco, es el dato de toxicidad más importante es la sobrecarga hídrica^{1,4}.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El evaluar metacognitivamente los conflictos cognitivos planteados en este artículo, que pueden presentarse en médicos en formación y en ocasiones en médicos formados, puede repercutir directamente sobre el proceso de razonamiento clínico en la correcta integración de los datos; es por eso que es imprescindible tener claras, concisas y precisas las definiciones de conceptos tales como: Estirpe, origen, localización y tumor neoplásico; lo cual nos llevara consecuentemente a un conocimiento significativo del GIST lo que repercutirá en el diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno de calidad y calidez hacia el paciente. “Los ojos no pueden ver lo que la mente no sabe, David Herbert Richards Lawrence”.

Es importante el contar con protocolos de diagnos-

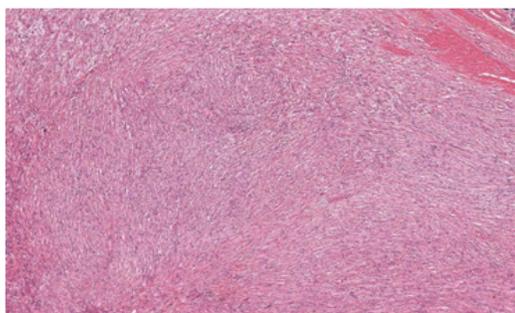


Imagen 3. Corte histológico de GIST con tinción de HE (10X), lesión neoplásica fusocelular que muestra haces de células elongadas que se intersectan.

alto poder HPF), tamaño del tumor (menos de 2cm, entre 2-5cm, entre 5-10cm y más de 10cm)¹³, la localización anatómica, este nos ayuda a determinar el potencial de recurrencia, invasión y metástasis, esto evidencia claramente que los de mejor pronóstico son los encontrados en estómago en comparación con los de yeyuno que son los de peor pronóstico¹.

Parámetros en relación al tumor		Riesgo de progresión de la enfermedad · (%)			
Índice mitótico	Tamaño	Estomago	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Recto
Menos de 5 en 50 campos de alto poder (HPF).	(-) o (=) a 2cm	No (0%)	No (0%)	No (0%)	No (0%)
	(+) de 2cm hasta 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (8.3%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.5%)
	(+) de 5 a 10cm	Bajo (3.6%)	Datos insuficientes	Moderado (24%)	Datos insuficientes
	(+) de 10cm	Moderado (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)
Menos de 5 en 50 campos de alto poder (HPF).	(-) o (=) a 2cm	No##	Datos insuficientes	Alto ##	Alto (54%)
	(+) de 2cm hasta 5 cm	Moderado (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)
	(+) de 5 a 10cm	Alto (55%)	Datos insuficientes	Alto (85%)	Datos insuficientes
	(+) de 10cm	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)

Tabla 1. Directrices para la evaluación del riesgo de tumores primarios del estroma gastrointestinal (GIST), tomado del protocolo del CAP 8.

%, (ver tabla 1). El determinar el potencial maligno es útil ya que las lesiones más agresivas son capaces de generar recurrencia y metástasis a hígado además de diseminación transcelómica^{9,14}. 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%)¹⁵.

Dentro de los métodos diagnósticos que se utilizan en nuestro medio, esta la endoscopia, al ser una neoplasia que frecuentemente se encuentra en la pared del tracto gastrointestinal y que macroscópicamente se podría visualizar por endoscópica como una masa protruyente en el lumen; muchas veces la toma de biopsia (BX) por endoscopia es reportada como lesiones reactivas sin evidencia de células neoplásicas, lo que genera un conflicto al gastroenterólogo ya que el evidencia macroscópicamente el tumor de gran tamaño y la histología es negativa, este dato podría ser mal interpretado como un diagnóstico erróneo por parte del Patólogo y viceversa una mala toma de BX por parte del gastroenterólogo que realizó la endoscopia; en este caso cuando las biopsias son superficiales y no concluyentes para emitir un diagnóstico; sin embargo estos datos deben ser interpretados con un razonamiento clínico que involucre datos positivos y negativos concluyendo como hipótesis diagnóstica un tumor sub-mucoso originado en la capa muscular y que consecuentemente empuja la mucosa hacia el lumen del tracto, por lo que sería necesario la técnica de biopsia sobre biopsia por endoscopia y/o estudios de extensión macroscópica como la TAC, y finalmente de ser necesario biopsias a través de laparoscopia o laparotomías exploradoras con toma de muestras múltiples evitando focos ulcerados o necróticos.

Es por todo lo antes mencionado que el GIST es

un reto diagnóstico, desde el punto de vista clínico como el histopatológico e inmunohistoquímico. La histopatología en estos casos puede no llegar a un diagnóstico categórico y quedarse con un diagnóstico descriptivo. Ejemplo: neoplasia fusocelular, tumor neoplásico de estirpe mesenquimatosa con patrones fusiformes, etc. creando un vacío diagnóstico en relación al origen y el comportamiento clínico de ese tumor ¿Es benigno o maligno? La interpretación histopatológica adecuada de este grupo heterogéneo de neoplasias son dependientes de un manejo adecuado del espécimen, desde un pronto envío, fijación inmediata y extenso muestreo (manejar la muestra como si se tratara de un sarcoma un corte por cm de tumor)¹⁴.

El estudio histológico debe de estar acompañado de un perfil IHQ contextualizado al caso, es decir que no es correcto entender que la IHQ es una máquina a la cual le introducimos la muestra y que nos da el resultado automático en relación a si es benigno o maligno, etc. Si no que los marcadores deben de ser requeridos en relación e integración a todos los datos del caso "No disparemos la escopeta al aire a ver que cae; Cuanto más piezas del rompecabezas tenemos mejor podemos buscar las piezas que nos faltan". El panel se basa en CD-117, c-KIT positivo en más del 95%, CD34 entre el 30-40%, y SMA, DESMINA y Proteína S-100 frecuentemente negativos; los estudios de citogenética y biología molecular serán determinantes para comprender la biología y mecanismo genético de esta neoplasia además de ayudar a comprenderla y dar tratamientos específicos. Un 95% de estas lesiones son positivas a CD-117¹⁴ esto significa que estas lesiones reconocen al receptor KIT que pertenece al grupo de receptores cinasa de tirosina III y esta codificada por el proto-oncogén c-kit que se halla en el cromosoma 4p, mismo que muestra mutaciones puntuales al estudio molecular. En el caso de los CD-117 negativos se ha visto que muestra alteración del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, que también forma parte de los receptores cinasa de tirosina III en este suelen tener una histología de tipo epitelioide y no fusocelular.

Debemos de tener en cuenta que estos tumores muestran diferenciación a musculo liso y diferenciación neurogénica¹⁴, lo que no obliga a tomar en cuenta como diagnósticos (DXs) diferenciales a la familia de estirpe mesenquimal: como fibromatosis, tumor fibroso solitario, neoplasia de musculo liso y vaina nerviosa periférica y ocasionalmente carcinomas y linfomas¹⁴. Se evidencia mutación activa del c-KIT en un 90% y mutación activa en PDGFRA (receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas) en un 30%¹; lo que en pocas palabras quiere

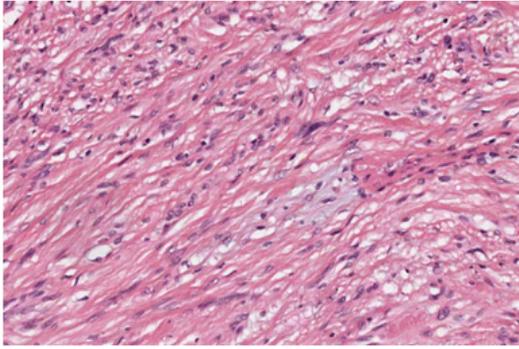


Imagen 4. Corte histológico de GIST con tinción de HE (100 X) variante fusiforme.

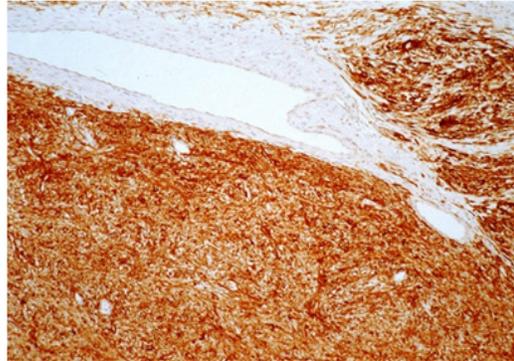


Imagen 5. Corte histológico de GIST con tinción de Inmunohistoquímica CD-117 intensamente positiva en membrana y citoplasma de células neoplásicas, evidenciando positividad para c-Kit.

decir que si encontramos un tumor dependiente de la pared del tracto GI con histología sugestiva de estirpe mesenquimatos (patrón fusiforme), lo que nos plantea una hipótesis diagnóstica de GIST, tomando en cuenta DXs diferenciales, pero que después la inmunofenotipificación el resultado es negativo para CD117, CD34, S-100, Desmina y citoqueratinas, no necesariamente la IHQ nos descarta el DX de GIST, y nos plantea la posibilidad de la utilización de métodos diagnósticos que involucran la biología molecular ya que si confirmamos por este método el DX, este estudio nos aportará adicionalmente datos predictivos sobre el uso inútil del IMATINIB y la posibilidad de otro blanco terapéutico que involucra el PDGFRA.

Si bien es cierto que en Bolivia se desconoce el dato exacto de casos, es importante llamar a la reflexión y poder generar a futuro un trabajo multidisciplinario que concentre la información adecuada en cuanto a frecuencia, edad, género, manifestaciones clínicas, tratamiento, factores pronósticos, factores predictivos y seguimiento ya que según criterios internacionales esta patología debe ser abordada por un equipo multidisciplinario, con el objetivo de un manejo interdisciplinario en el cual participe el endoscopista, patólogo, onco-cirujano, onco-médico de esta forma y en trabajo de equipo se valore al paciente y se ofrezcan las terapéuticas más adecuadas con una menor morbi-mortalidad para estos pacientes^{1,4}.

REFERENCIAS

1. Dra Erazo Valle Aura-**reto diagnóstico y opciones terapéuticas**, *Gaceta Mexicana de Oncología*; vol-4 suplemento 1,2005.
2. Alan Stevens James Lowe; **Histología Humana**; Elsevier 3ra edición 2006,
3. Cotran, Kumar, Robbins, **Patología estructural y funcional**, Elsevier 8va edición 2009
4. Shreyaskumar R. Patel, MD -**la era de la terapia molecular redefiniendo el tratamiento de los tumores del estroma gastrointestinal** -vol-4 suplemento 1,2005
5. Fletcher, et al **Diagnostic Histopathology of tumors**; Churchill Livingstone; segunda edición 2000 313;410.
6. Dimitris Fagkrezos, Zisis Touloumis, Maria Giannila, Charalampos Penlidis; **Extra-gastrointestinal stromal tumor of the omentum: a rare case report and review of the literature**, *Rare Tumors* 2012; volume 4:e44.
7. Gurpreet Lamba, Samir Ambrale, Byung Lee, Ridhi Gupta, Shamudheen M Rafiyath ; **Recent advances and novel agents for gastrointestinal stromal tumor (GIST)**, *Hematol Oncol* 2012; 5: 21. Published online 2012 May 8.
8. Brian P. Rubin, MD, PhD, FCAP, Charles D. Blanke, MD, FACP, George D. Demetri, MD; **Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)**, Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition, Protocol web posting date: June 2012.
9. Robert B. West, Christopher L. Corless, Xin Chen, Brian P. Rubin, Subbaya Subramanian; **The Novel Marker, DOG1, Is Expressed Ubiquitously in Gastrointestinal Stromal Tumors Irrespective of KIT or PDGFRA Mutation Status**; *Am J Pathol* 2004 July; 165(1): 107-113.
10. Sveinung W Sorbye, Thomas K Kilvaer, Andrej Valkov, Tom Donnem, Eivind Smeland, Khalid Al-Shibli, Roy M Bremnes, Lill-Tove BusundBMC ; **Prognostic impact of CD57, CD68, M-CSF, CSF-1R, Ki67 and TGF-beta in soft tissue sarcomas**, *Clin Pathol* 2012; 12: 7.
11. Francisco Javier Ochoa Carrillo; **Tumores del estroma gastrointestinal, reto diagnóstico y nueva esperanza terapéutica**; *Gaceta Mexicana de Oncología* ;ol-4 suplemento 1,2005
12. Dra. Aura Erazo Valle, **Tumores del estroma gastrointestinal**; *Gaceta Mexicana de Oncología* -vol-4 suplemento 1,2005.
13. Cristián Muñoz T.(1), Samuel Sabah T.(1), Alex Navarro R.(1), Marcela Planzer del C.(1), Clarisa Silva A.(1) y Ricardo Santander D.(1), **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)**: Revisión de la literatura, *Gastr Latinoam* 2006; Vol 17, N° 1: 43-51
14. Lee S, Ha H, Byun J, et al. **Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum**. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:407-13.
15. Sandra Segaran K, Rajesh A, Rushing D, et al. **Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings**. *Eur Radiol* 2005; 15: 1407-14.
16. Nickl N, Gress F, Mc Clave S, et al. **Hypoechoic intramural tumor study: final report**. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: AB98..
17. Wiczorek T, Faquin W, Rubin B, Cibas E. **Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma**. *Cancer* 2001; 93: 276-87.