

## Sobre los tumores del estroma gastrointestinal

No hay grupo humano que se prive del gusto de tener un lenguaje comprensible sólo para los iniciados. Los médicos no escapamos a la regla. Para que los legos no entendieran lo que dicen las recetas y diagnósticos usábamos el latín, ahora desertamos de la caligrafía y el castellano, abusamos de acrónimos y siglas, padecemos de la manía clasificadora y a ese vocabulario gremial no lo entiende nadie. Esta nota fue inducida por un comentario del copioso Dr. John K.G. Chan, de Hong Kong: *Mesenchymal Tumors of the Gastrointestinal Tract: A paradise for Acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT, Implication of c-kit in Genesis, and Yet Another of the Many Emerging Roles of the Interstitial Cell of Cajal in the Pathogenesis of Gastrointestinal Diseases?*<sup>1</sup>.

Los tumores originados en la pared del tubo digestivo, en especial en el estómago e intestino delgado, son comunes, generalmente benignos y sin trascendencia clínica. Sigamos la evolución de este concepto en las sucesivas ediciones del más usado libro de patología quirúrgica, el de Lauren V. Ackerman. La primera edición es de 1953, la última de 1996; Juan Rosai es coautor en la quinta y autor desde la sexta. Hasta la sexta edición sostenía que estos tumores se originaban en la muscular de la mucosa o en la muscular propia, que eran por lo común leiomiomas y, raras veces, leiomiomas y leiomioblastomas o leiomioblastomas epitelioides, que aparecieron en la quinta edición (1974). Las coloraciones para distinguir células musculares listas de células nerviosas o fibroblastos eran de poca ayuda y el microscopio electrónico mostraba que las supuestas células musculares lisas tenían pocas o carecían de miofibrillas comparadas con las células musculares lisas comunes y las de los leiomiomas uterinos, por esto algunos de estos tumores se diagnosticaban mal: como neurilemomas, fibromas u otras neoplasias. Un problema era, y es, distinguir los benignos de los malignos; a una categoría la denominan tumor de músculo liso *borderline*, intermedio, por la celularidad, atipia y necrosis, pero con menos de 5 mitosis por campo de aumento fuerte<sup>2</sup>.

En la séptima edición, se interpretaba que alrededor de la mitad de los leiomioblastomas tenían caracteres ultraestructurales o inmunohistoquímicos de células musculares lisas pero que, tumores de similar aspecto con las técnicas corrientes, no podían identificarse como tales y, en un porcentaje bajo, eran positivos para la proteína S-100, marcadora de origen nervioso. Se acuñó entonces el término no comprometido de *gastric stromal tumor*. La situación se complicó cuando tumores fusocelulares que parecían ser de músculo liso con la microscopía de luz tenían, ultraestructura con caracteres sugestivos de origen en plexos nerviosos autónomos. El problema seguía siendo el de distinguir los tumores benignos de los malignos y se señalaba la propuesta de designar como *smooth muscle tumors of undetermined malignant potential* (STUMP) a los de sospechosa malignidad que en la sexta edición eran los *borderline*<sup>3</sup>.

En la octava edición (1996), el título de la sección no es ya de tumores del músculo liso sino de tumores estromales, se los llama GISTs (*Gastro Intestinal Stromal Tumors*) y concluye este *bewildering subject* con una "guía conceptual más que una recomendación terminológica". La guía, que sintetizamos, es así: GIST, tipo músculo liso: benigno, intermedio (*borderline*) y maligno; GIST, tipo músculo liso, variante epitelioides, benigno, intermedio y maligno; GIST, tipo neural (maligno) (GAN o GANT, *Gastro Intestinal Autonomic Nerve Tumors*); GIST, combinado tipo músculo liso-neural, considerarlo

como maligno o potencialmente maligno; GIST, no comprometido (en la diferenciación), considerarlo como maligno o potencialmente maligno. La conducta benigna o maligna se correlaciona con la actividad mitótica y la atipia nuclear, la mortalidad, pero no la recurrencia, con el índice PCNA, número de células que expresan el *proliferating cell nuclear antigen*<sup>4</sup>.

El comentario de Chan surge cuando L.-G.-Kindblom, H.E. Remotti, F. Aldenborg y J.M. Meis-Kindblom, de Gotenburgo, sostienen que los tumores del estroma gastrointestinal muestran similitud ultraestructural e inmunofenotípica con las células intersticiales de Cajal y que estos tumores podrían originarse de células progenitoras que se diferencian en el fenotipo de las células del marcapaso del intestino, función de las células intersticiales de Cajal, intercaladas entre los nervios de los plexos autónomos y las células musculares. Las pruebas son la ultraestructura en la mayoría de los casos (58/78), y el fenotipo: en los 78 casos las células tumorales presentaron fuerte inmunoreactividad al anticuerpo c-kit C-19 y en 77 al c-kit K089 (policlonales) que identifican a las células intersticiales de Cajal. Una parte de los tumores muestra también intensa reactividad al anticuerpo CD34, marcador de células progenitoras hemotopoyéticas. Por esto los bautizan GIPACT (*Gastrointestinal Pace Maker Cell Tumors*), tumores de células del marcapaso intestinal<sup>5</sup>.

El artículo no pasó desapercibido. Autores que mucho contribuyeron al conocimiento de las células intersticiales de Cajal enfrían el entusiasmo de Lindblom *et al.* por la identificación de estas células, en especial ultraestructural, y, aunque aceptan que se los clasifique como tumores de las células intersticiales, consideran que la identificación de las mismas en los tumores no es posible todavía<sup>6</sup>. Esos mismos autores, en una revisión, indican que las células intersticiales de Cajal son de origen mesenquimático, tienen caracteres de células mioides, de músculo liso, y son las que generan las contracciones del estómago, intestino delgado y grueso que determinan la dirección y velocidad peristáltica<sup>7</sup>. Cuando Lindblom *et al.* contestan las objeciones ya hay un trabajo que demuestra mutaciones del receptor en cinco GIST y que la transfección del mutante induce la transformación maligna en líneas celulares<sup>6</sup>. La publicación de Chan necesitó dos agregados para actualizarla mientras esperaba las prensas; la carrera es veloz y los lectores pueden seguir el aluvión de publicaciones por MEDLINE. Un ejemplo: el Dr. Markku Miettinen, del *Armed Forces Institute of Pathology*, anunciaba en abril del año 2001: "nosotros publicamos más de 20 artículos originales sobre el tema (GIST) en revistas *top* de patología, dos artículos de revisión y numerosas conferencias académicas en tres continentes diferentes" (*the AFIP Letter*, Vol. 159, N° 2 April 2001).

Todos los tumores del estroma gastrointestinal expresan la proteína KIT (CD 117), pero no todos los tumores que expresan KIT son GIST<sup>8,9</sup>. La proteína CD 117 (KIT), 145 a 160 kd es un receptor transmembrana con función tirosina-quinasa, receptor del factor de crecimiento de células progenitoras (SCF), conocido también como factor de Steel (SF), ligando de kit (KL) y de crecimiento de mastocitos (MGF). Cuando el factor de crecimiento se une al receptor lo fosforila y se desencadenan las señales que regulan la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular. El gen que codifica la secreción de la proteína KIT es el *c-kit*, un proto-oncógeno ubicado en el cromosoma 4 (4q11-12). El receptor se expresa en diversas células fetales y adultas, entre ellas las células intersticiales de Cajal, progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, basales de la epidermis, melanocitos, células epiteliales de la mama, células germinales, de carcinomas de endometrio y ovario<sup>1-10</sup>.

El año pasado apareció el imatinib mesylate, STI 571 (o CGP 571148B o Glivec™ o Gleevec™) una molécula que inhibe la producción del oncogen Bcr-Abl, una tirosina quinasa quimérica, defectuosa, creada por el cromosoma Philadelphia. El STI 571 bloquea la fosforilación de la tirosina quinasa e inhibe, por lo tanto, la proliferación e induce la apoptosis de las células Bcr-Abl positivas presentes en la leucemia mieloide crónica. El efecto inhibitorio no es selectivo, inhibe también los receptores de tirosina quinasa de los factores de crecimiento plaquetario (PDGF), de células progenitoras (SCF), KIT y los

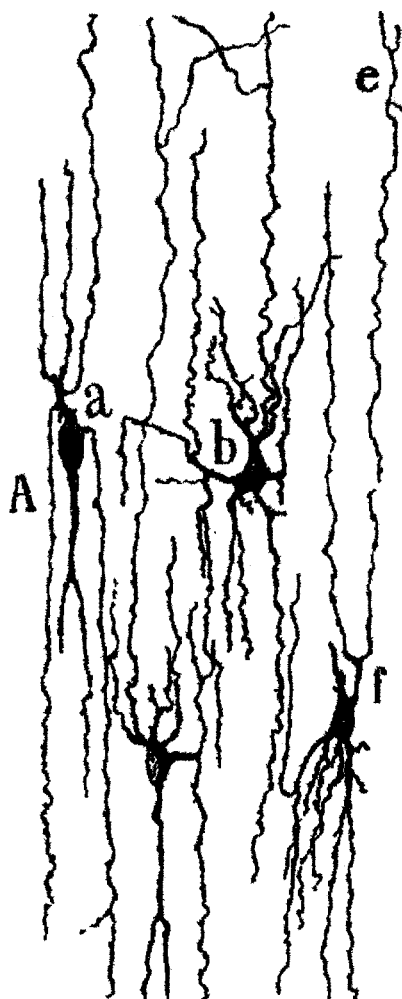


Fig. 1

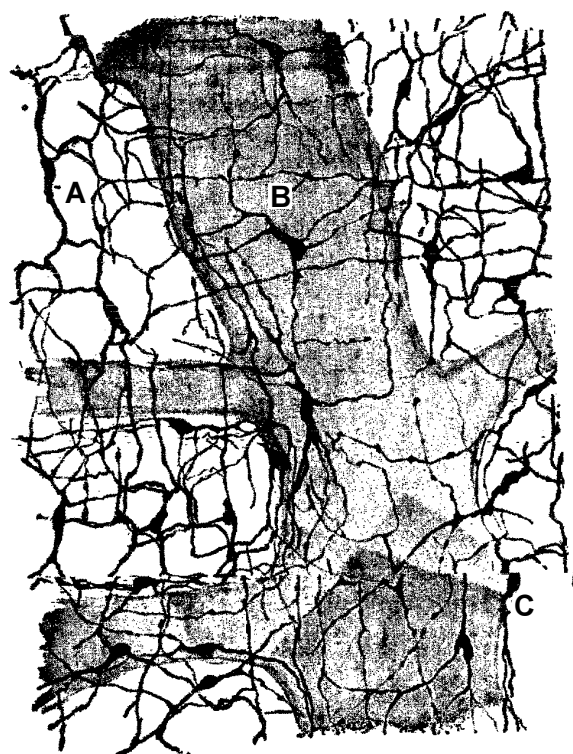


Fig. 2

Fig. 1.- (tomada de referencia 14) Tipo especial de neurona multipolar exenta de cilindro-eje, que habita en torno de los ganglios de Auerbach y Meissner, entre las capas de fibras musculares y circulares del intestino, en la túnica externa de las arterias, y, en fin, allí donde existe tejido muscular de fibra lisa.

Fig. 2.- (tomada de referencia 15) Células estrelladas pequeñas perigangliónicas é intersticiales del intestino del conejo. (Método de Ehrlich). A, células estrelladas; B, brazo anastomótico aparente entre dos células; C, célula marginal perigangliónica.

eventos celulares mediados por éstos. De allí a probar el efecto del STI 571 en los tumores del estroma gastrointestinal había un paso: así como en la leucemia mieloide crónica el gen anormal induce una tirosina quinasa anómala, en los GIST hay mutaciones del proto oncogen *c-kit*. En el mismo número de la revista donde dos artículos comunican los beneficios del uso del STI 571 en la leucemia mieloide crónica, aparece una noticia sobre el tratamiento de un paciente con un tumor del estroma gastrointestinal metastásico<sup>11</sup>. El único editorial del número destaca estas comunicaciones. Tres artículos originales y el editorial se dedican a la nueva droga<sup>12</sup>. Poco después el STI 571 se presentó en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) como "una bomba inteligente" que, arrojada a una molécula anormal, produce menos "daños colaterales" que otros tratamientos, un cambio radical en el tratamiento del cáncer<sup>13</sup>.

Identificábamos estos tumores por su parecido a los tejidos normales ¿pasaremos a identificarlos por un producto celular? ¿Lo haremos luego por su respuesta a la acción de una molécula inhibidora de ese producto celular? La diferenciación entre benignos y malignos siguen siendo el tamaño, el número de mitosis, la necrosis.

Terminamos volviendo al principio. En *Recuerdos de mi vida. Historia de mi labor científica*, Cajal menciona, entre las novedades de los años 1892 y 1893, la siguiente: "b) Descubrimiento de una variedad especial de células estrelladas pequeñas, yacentes entre las mallas de dichos plexos (Meissner y Auerbach) y entre

las capas de fibras musculares (confirmado por Dogiel, Lavilla y Kölliker) y caracterizadas por su carencia de cilindro eje (Fig. 1). Estos elementos fueron también demostrados en la rana por el método de Ehrlich (azul de metilenol)<sup>14</sup>. Años más tarde, en el *Manual de Histología y Técnica Micrográfica*, 4ta. Edición (1905), dice en los pies de las páginas 627 a 629: "En los contornos de los ganglios (del plexo de Auerbach) y al nivel de las mallas del plexo, se ve también un gran número de células triangulares ó estrelladas cuyas expansiones varicosas y muy ramificadas penetran entre los haces de fibrocélulas y acaso terminan en las mismas. Las expansiones de semejantes células, llamadas *Cajal'sche Zellen* por Dogiel, que las ha confirmado en el conejo de Indias parecen todas de la misma naturaleza; a menudo, adosándose unas á otras, engendran un plexo secundario de mallas longitudinales"<sup>15</sup> (Fig. 2).

Al abuso de acrónimos y siglas lo maltrataremos en otra oportunidad.

Juan Antonio Barcat

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires  
Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires  
jabarcat@topmail.com.ar

Argadecimiento: A Alianza Editorial S.A. (Madrid) por el permiso para reproducir la Figura 1.

1. Chan JKG. Mesenchymal Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Paradise For Acronyms (STUMP, GIST, GANT, and Now GIPACT), Implication of c-kit in Genesis, and Yet Another of the Many Emerging Roles of the Interstitial Cell of Cajal in the Pathogenesis of Gastrointestinal Diseases? *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 19-40.
2. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*, 6<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby, 1981, pp 430-434.
3. Rosai J. *Ackerman's Surgical pathology*, 7<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby, 1989, pp 509-511.
4. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*, 8<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby, 1996, pp 645-647.
5. Kindblom L.-G., Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal Pacemaker Tumor (GIPACT). Gastrointestinal Stromal Tumors Show Phenotypic Characteristics of the Interstitial Cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-69.
6. Huizinga JD, Berezin I, Chorneyko K, Thuneberg L, Sircar K, Hewlett BR. Interstitial Cells of Cajal: Pacemaker Cells? with Authors's Reply. Correspondence. *Am J Pathol* 1998; 153: 2008-11.
7. Huizinga JD, Thuneberg L, Vanderwinden J.-M., Rumessen JJ. Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *TiPS* 1997; 18: 393-403.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
9. Miettinen M. New Challenges in the Identification of Gastrointestinal Stromal Tumors and Other Possible KIT-Driven Tumors. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 183-5.
10. Gibson PC, Kumarasen C. CD 117 (KIT) A Diverse Protein With Selective Applications in Surgical Pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 65-69.
11. Joensuu H, Roberts PJ, Saromo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 111052-6.
12. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1084-6.
13. Stephenson J. Researchers Optimistic About Sea Change in Cancer Treatment. *JAMA* 2001; 285: 2841-2.
14. Ramón y Cajal, S. Recuerdos de mi vida: Historia de mi labor científica. Madrid: Alianza, 1995, p 151, Fig. 45.
15. Ramón y Cajal, S. *Manual de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*, 4ta. Edición Notablemente Aumentada. Madrid: Moya, 1905, pp 627-9, Fig. 309.

- - - -

*The memory strengthens as you lay burdens upon it, and becomes trustworthy as you trust it.*

La memoria se fortalece con cada nuevo peso que se echa sobre ella, y se vuelve tanto más fiel cuanto más en ella confías.

Thomas de Quincey (1785-1859)

*Confessions of an English Opium-Eater, 1822*