

Expresión Inmunohistoquímica de Vimentina, CD 34 y c-Kit (CD 117) en Tumores Estromales Gastrointestinales (GISTs)

Immunohistochemistry Expression of Vimentin, CD 34 and c-Kit (CD117) in Gastrointestinal Stromal Tumors

Ismael Bernardo Fonseca; Julio César Guerini; Luis Gramática; Daniel Jesús Piccinni; Rodolfo Esteban Avila & Luis Santos Spitale

FONSECA, I. B.; GUERINI, J. C.; GRAMÁTICA, L.; PICCINNI, D. J.; AVILA, R. E. & SPITALE, L. S. Expresión inmunohistoquímica de vimentina, CD 34 y c-Kit (CD 117) en tumores estromales gastrointestinales (GISTs). *Int. J. Morphol.*, 28(2):453-459, 2010.

RESUMEN: Los tumores estromales gastrointestinales (GISTs) comprenden a tumores de origen mesenquimal que antes eran clasificados como “tumores del músculo liso”, no obstante los avances en el campo de la microscopía electrónica e inmunohistoquímica han permitido su diferenciación. Derivan de las células intersticiales de Cajal, representan el 1-2% de todas las neoplasias del tubo digestivo y son más frecuentes en personas mayores de 40 años, con igual incidencia en ambos sexos. Se estudiaron 30 casos de GISTs en un análisis prospectivo y retrospectivo, en el período comprendido entre los años 1987 y 2007. Para el material retrospectivo se estudiaron bloques de tejidos en parafina. El material se fijó en formaldehído al 10% y se incluyó en parafina, realizando tinciones habituales con H&E y técnicas histoquímicas (P.A.S y tricómico de Masson). Se realizó, además, panel inmunohistoquímico: Vimentina, Actina de músculo liso, CD-34 y c-Kit (CD-117). Con el fin de estudiar las características anatomopatológicas, en relación a la sintomatología clínica que presentan los GISTs, se observó el comportamiento de los mismos teniendo en cuenta diferentes variables. Con respecto a la inmunohistoquímica, la vimentina fue positiva en el 100 % de los casos, mientras que CD-34 y CD-117 fueron positivos en aproximadamente el 90 %. La tendencia de estos tumores a seguir un curso clínico impredecible, con riesgo de recidiva tardía y de metástasis, hace recomendable el seguimiento del paciente regularmente y por un período indefinido. El haber tenido la oportunidad de estudiar 30 pacientes portadores de GISTs mediante la implementación de técnicas inmunohistoquímicas, a los fines de confirmar la histogénesis tumoral, motivan la presente comunicación.

PALABRAS CLAVE: Inmunohistoquímica; Estromal; Gastrointestinal; Intersticial; c-Kit.

INTRODUCCIÓN

El término GIST (del inglés gastrointestinal stromal tumor) comprende un grupo de tumores de origen mesenquimal, que hasta hace 20 años eran clasificados como “tumores del músculo liso”; no obstante, los avances en el campo de la microscopía electrónica e inmunohistoquímica han permitido su diferenciación (Rosai, 2004). Su presentación clínica es infrecuente y representan el 1-2% de todas las neoplasias del tubo digestivo (Moral *et al.*, 1998; Chan, 1999; Miettinen & Lasota, 2001). Son más frecuentes en personas mayores de 40 años, con igual incidencia en ambos sexos (Rosai; Miettinen *et al.*, 1998).

Los GISTs presentan características histológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares, que permi-

ten distinguirlos de los típicos tumores del músculo liso y de los schwannomas. Actualmente se acepta que los GISTs se originan de las denominadas “células intersticiales de Cajal” (Chan).

Son más frecuentes en estómago y en intestino delgado. Han sido encontrados, además, en mesenterio, retroperitoneo, omento y tejidos blandos (EGIST-Tumor estromal extragastrointestinal) (Reith *et al.*, 2000).

El haber tenido la oportunidad de estudiar 30 pacientes portadores de GISTs mediante la implementación de técnicas inmunohistoquímicas a los fines de confirmar la histogénesis tumoral, motivan la presente comunicación.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 30 casos de tumores estromales gastrointestinales en un análisis prospectivo y retrospectivo, de los archivos correspondientes al Servicio y IIª Cátedra de Patología del Hospital Municipal de Urgencias y Hospitales Córdoba y Nuestra Sra. de la Misericordia, de la Ciudad de Córdoba (Argentina), entre los años 1987 y 2007.

El material para estudio se fijó en formaldehído en una solución al 10% y luego se incluyó en parafina, realizando las tinciones habituales con H&E y técnicas histoquímicas (P.A.S y tricrómico de Masson).

Se realizaron, además, técnicas inmunohistoquímicas para determinar el perfil inmunofenotípico, de acuerdo al siguiente panel: Vimentina, Actina de músculo liso, CD-34 y c-Kit (CD-117).

Perfil inmunohistoquímico de los GISTs

- Vimentina: Tinción citoplásmica fuerte y difusa.
- CD-34: Tinción citoplásmica fuerte y difusa en el 70 % de los GISTs. El 30 % restante muestran una tinción moderada e irregular.
- Actina músculo liso: Aproximadamente el 20% de los GISTs muestra tinción difusa a moderada intensidad.
- CD-117 (c-Kit): Ha resultado ser un marcador inmunohistoquímico relativamente específico y sensible de estos tumores.

El protooncogen c-Kit es el homólogo celular del oncogen v-kit del virus felino HZ4. Codifica para un receptor tirosin-quinasa transmembrana, estructuralmente similar al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y al receptor del factor estimulante de colonias (CSF). (Pauls *et al.*, 2005). Se piensa que juega un rol importante en la hematopoyesis, espermatogénesis y melanogénesis.

El c-Kit está localizado en el cromosoma 4 humano y 5 del ratón, que incluye el locus del gen W. Existen evidencias que su mutación en el ratón juega un rol esencial en varios aspectos de c-Kit, tales como, hematopoyesis, proliferación y migración de las células germinales primordiales y de los melanoblastos durante la embriogénesis.

Especificidad: Este anticuerpo permite la identificación del producto del gen c-Kit de 145 KDa., que se halla presente en la membrana plasmática de las células humanas del glioblastoma. Reconoce los productos del gen c-Kit en varios tumores sólidos humanos y también en tejidos norma-

les fetales y adultos. Algunos estudios sugieren que los productos del gen c-Kit pueden estar estrechamente relacionados con los procesos de transformación maligna y la patogenia de algunos tipos específicos de tumores sólidos en humanos (Hibi *et al.*, 1991; Matsuda *et al.*, 1993; Tsuura *et al.*, 1994).

Reactividad: En células normales se observa intensa positividad en mastocitos de tejidos epiteliales y hematopoyéticos. Además, en células gliales, tanto del cerebro adulto como fetal.

Células tumorales: alta expresión de inmunoreactividad c-Kit es observada en el cáncer de pulmón. Además, el anticuerpo c-kit constituye una técnica sensible para la identificación de las células intersticiales de Cajal (CIC), tanto en animales (Torihashi *et al.*, 1994) como en tejidos humanos (Tsuura *et al.*).

Procedimiento de tinción.

Cortes en parafina: el anticuerpo puede ser utilizado en el tejido fijado en formol e incluido en parafina sin recuperación del antígeno. El tratamiento con enzima proteolítica debe ser evitado. Para los cortes de tejidos, una variedad de técnicas son aplicables, incluyendo el método ABC avidina-biotina-peroxidasa, con un procedimiento de tinción en tres etapas, con inmunoperoxidasa, las técnicas APAAP (fosfatasa alcalina antifosfatasa alcalina) y PAP (peroxidasa antiperoxidasa).

Reactividad: Material incluido en parafina, cortes por congelación.

Control: GIST, piel, testículo, mama. Visualización: Citoplasmática, membrana.

El anticuerpo puede ser utilizado en una dilución 1:50, cuando es testeado en material fijado en formol e incluido en parafina.

CD-34: es una proteína transmembrana glicosilada de 110 KDa., que actuaría en la adhesión celular y activaría la transducción (Miettinen *et al.*, 1995).

Neoplasias: Lesiones vasculares benignas (angioqueratoma, hiperplasia angiolinfoide)

Lesiones de partes blandas: 90% positivo en tumor solitario fibroso, 90% Dermatofibrosarcoma protuberans, Sarcoma

de Kaposi, 60% Hemangiopericitoma, 33% Tumores de músculo liso, 80%. Tumores del estroma gastrointestinal, 60-90% neuroma, neurofibroma.

Vimentina: Es una de las proteínas fibrosas que forman los filamentos intermedios del citoesqueleto intracelular, en particular de células embrionarias, ciertas células endoteliales, así como en las células sanguíneas. Su función principal es proveer el soporte a las organelas intracelulares. También participan en algunas uniones intercelulares (desmosomas).

Tratamiento estadístico de los resultados

Los resultados de los parámetros estudiados, se analizaron con un modelo lineal de varianza y de normalidad. Luego se efectuó la comparación de las combinaciones posibles mediante datos categóricos. Por otra parte, los cambios anatomopatológicos observados, se estudiaron a través del test de chi cuadrado para variables cualitativas. Para todos los casos, se estableció un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

Con el objetivo de estudiar las características anatomopatológicas macroscópicas y microscópicas, en relación a la sintomatología clínica que presentan los GISTs, se observó el comportamiento de los mismos teniendo en cuenta diferentes variables. En el grupo de pacientes estudiados se observó que la aparición de los GISTs se distribuyó, de acuerdo a la edad, de la siguiente manera (Fig. 1).

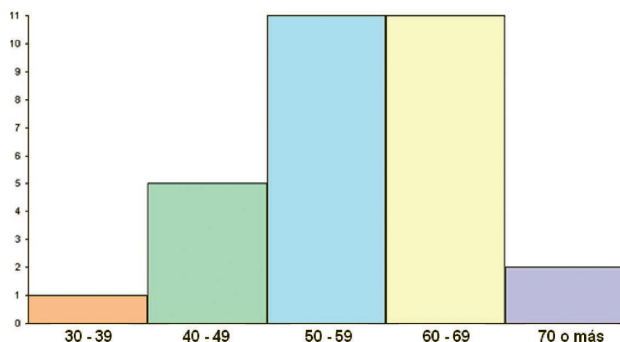


Fig. 1. GISTs. Distribución etaria de los casos estudiados.

En el grupo etario comprendido entre los 30 y 39 años, la distribución de género fue 100% masculino. En relación a la sintomatología clínica, en el mismo grupo, la forma de presentación clínica fue el dolor abdominal. En referencia a la topografía o distribución anatómica, la misma fue exclusivamente en intestino delgado (yeyuno).

La anatomía patológica reveló un tumor mayor de 5 centímetros con predominio de necrosis tisular, escasa hemorragia, ulceración de la mucosa, cistificación, compromiso seroso y extraparietal en la misma proporción.

Histológicamente se observó una proliferación celular de tipo epiteliode bien diferenciada.

El grupo de pacientes entre 40 a 49 años, correspondieron al 20 % del total de los casos estudiados, con predominio del sexo femenino, lo cual demostró una diferencia significativa con respecto al grupo anterior. Si bien la sintomatología clínica no es específica de este tipo de patología, el 80 % de los pacientes consultó por dolor abdominal y un 20 % por la aparición de melena.

En este grupo de pacientes el órgano afectado fue en un 60 % el intestino delgado, 20 % estómago y en un 20 % la enfermedad se manifestó en la cavidad abdominal.

Los pacientes entre 50 y 59 años presentaron este tipo de tumores en un 36,66 %. Se observó una diferencia estadísticamente significativa del sexo femenino (73,73 %). En cuanto a los síntomas, este grupo presentó un 54,54 % melena, un 45,45 % dolor abdominal y un 18,18 % hematemesis. La distribución anatómica fue: estómago 54,54% (Figs. 2 y 3), intestino delgado 27,27%, abdomen 18,18%.



Fig. 2. GIST. Vista macroscópica de un tumor del antro gástrico, de crecimiento exófitico y ulceración mucosa (flecha).

Con respecto al grupo de 60 a 69 años la distribución por género fue: 54,54% masculino y 45,45% femenino. La sintomatología que presentaron los pacientes correspondientes a este grupo, fue la siguiente (Fig. 4).

Con respecto al sitio anatómico de presentación, se observó: estómago 72,72 %, intestino delgado 18,18 % y abdomen 9,09 %.

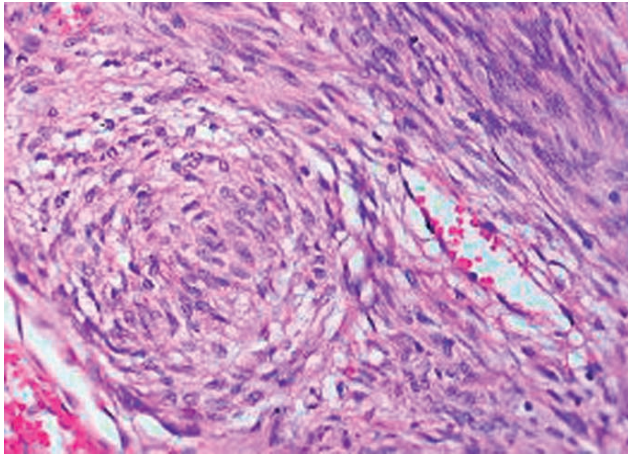


Fig. 3. GIST. Vista microscópica correspondiente al caso anterior, con predominio del patrón fusocelular. H&E 40 X

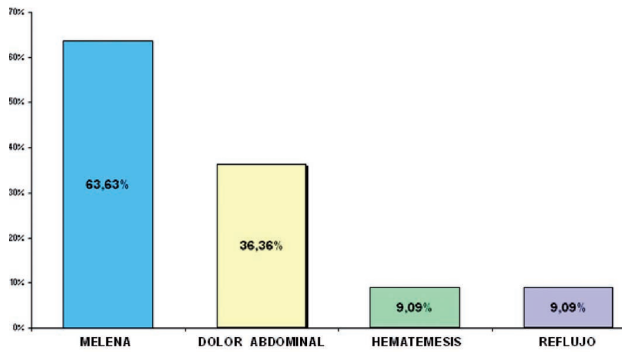


Fig. 4. GISTs. Sintomatología clínica en el grupo etario de 60 a 69 años.

El grupo de pacientes de 70 años o más, representaron el 6,99 %, con predominio del sexo femenino. El 50 % se presentó con melena, y similares porcentajes para dolor abdominal y hematemesis. El órgano más afectado fue estómago en un 50%.

Perfil Inmunohistoquímico. La expresión inmunofenotípica de los GISTs ha ayudado a reafirmar el concepto que estos tumores constituyen una entidad propia, con una histogénesis específica. En los 30 casos estudiados se realizó el siguiente panel inmunohistoquímico (Tabla I).

Tabla I: Perfil inmunohistoquímico de los GISTs.

Grupos	Vimentina	CD34	CD117	SMA-	S-100
30-39 años	100% positivo	100% positivo	100% positivo	Negativo	Negativo
40-49 años	100% positivo	80% positivo	80% positivo	10%	Negativo
50-59 años	100% positivo	90% positivo	90% positivo	Negativo	Negativo
60-69 años	100% positivo	100% positivo	100% positivo	Negativo	Negativo
70 ó más	100% positivo	100% positivo	100% positivo	Negativo	Negativo



Fig. 5. GIST. Tinción inmunohistoquímica CD-34. Se observa fuerte positividad (punta de flecha) con un reforzamiento del límite celular. Obsérvese la disposición perivascular (flecha) de las células tumorales. 40 X

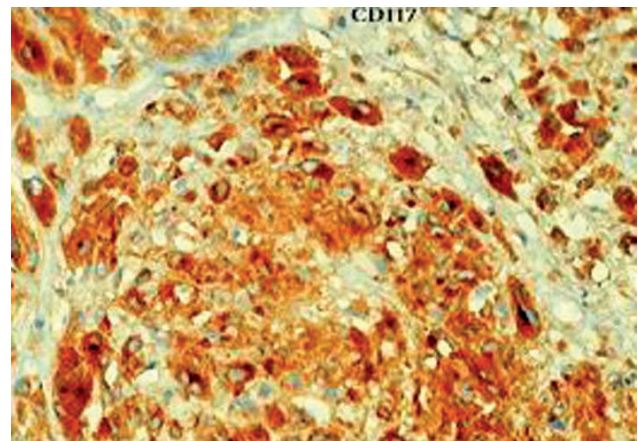


Fig. 6. CD-117. Patrón de tinción: citoplasmático. 40 X.

Se analizaron los resultados obtenidos teniendo en cuenta variables demográficas, como edad y sexo en función de los síntomas clínicos y las lesiones anatomopatológicas. Posteriormente, se describió la asociación entre las características mencionadas y el perfil inmunohistoquímico, determinado por los antígenos CD-117 (c-kit), CD-34 (Fig. 5) y vimentina, que apoyan su origen

en las células intersticiales de Cajal. Aunque puede existir cierta variabilidad en el patrón de tinción con CD-117, la mayoría de los GISTs muestran una positividad citoplasmática difusa intensa (Fig. 6). Algunos GISTs pueden mostrar una positividad no difusa, sino limitada a un escaso porcentaje de células tumorales (5-20%), lo cual puede justificar casos falsos negativos (Medeiros *et al.*, 2003).

DISCUSIÓN

Histológicamente el 40 % de los casos reveló una proliferación fusocelular, 20 % fue de tipo epitelioide y el 40 % restante de tipo mixto.

La incidencia y distribución de este tipo de tumores coincide con la bibliografía (Chou *et al.*, 1996; Lasota *et al.*, 2000) El tratamiento en todos los casos fue la resección quirúrgica.

Los parámetros morfológicos de malignidad en los GISTs, incluyen: tumor mayor de 5 cm., necrosis, hemorragia, hiperplasia, atipia nuclear y actividad mitótica (Appelman & Helwig, 1977; Evans, 1985).

Amin *et al.* (1993) dividieron a los GISTs en 3 grupos:

1. Benignos: menos de 5 mitosis por cada 50 campos de gran aumento (cga) y tamaño tumoral de 5 cm. o menos.
2. Borderline: el mismo número de mitosis, pero un tamaño mayor de 5 cm.
3. Malignos: Mas de 5 mitosis por 50 cga, independientemente del tamaño tumoral.

Teniendo en cuenta estos criterios, en los tumores de nuestra serie: 10 (33,33%) fueron considerados como benignos, 18 (60%) de tipo borderline y 2 (6,66 %) reunían criterios de malignidad. Otros autores consideran, tras una Conferencia de Consenso, que no es conveniente utilizar el término de benigno para ningún GIST, asumiendo que todos ellos pueden llegar a tener un comportamiento agresivo (Fletcher *et al.*, 2002). Uno de los desafíos en el estudio de los GISTs es establecer la agresividad y comportamiento biológico. El criterio de malignidad más fiable es la presencia de metástasis y/o invasión de los órganos adyacentes. No tiene relación con el comportamiento la presencia de ulceración mucosa, ni la infiltración de la capa muscular, que puede darse por el origen de los GISTs en las células intersticiales de Cajal y no por una auténtica capacidad infiltrativa de la neoplasia (Miettinen, 1988). Otro dato que ha sido considerado es la localización, ya que los GISTs de

estómago son más frecuentemente benignos que malignos, tendencia que se invierte en el intestino (Miettinen *et al.*, 2002).

El depósito de colecciones extracelulares, amorfas, tenuemente eosinófilas, de colágeno anormal denominado fibras eskenoides (skenoid = madeja, oவில்), está usualmente asociado con diferenciación neural (Min, 1992).

Se han encontrado, a menudo, mutaciones genéticas en los GISTs (Levy *et al.*, 2004) a nivel del exón 11 del c-Kit (20 al 50 % de los casos) y menos frecuentemente (4-8 % de los casos) en los exones 9 y 13 (Hirota *et al.*, 1998; Lux *et al.*, 2000). Se ha demostrado, además, que STI571 (Imatinib), una droga que fue utilizada en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (Miettinen *et al.*, 2008) y que corresponde a un inhibidor del Kit-tirosin quinasa, es en la actualidad, la droga de elección para el tratamiento médico de los GISTs, (Miettinen) ya que ha resultado ser efectiva, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. Por otra parte, el análisis del estado mutacional de kit es el mejor factor pronóstico de la respuesta al Imatinib (Gleevec en los EEUU, Glivec en el resto del mundo, Novartis, Basel, Suiza).

El diagnóstico histopatológico diferencial de los GISTs, incluye: tumor fibroso solitario, fibromatosis, tumor fibroide inflamatorio, tumor glómico, schwannoma, leiomioma/leiomiosarcoma y en ocasiones linfoma y carcinoma (Fonseca *et al.*, 2006). La fibromatosis es particularmente la que más se confunde con GISTs, debido a que puede comprometer extensamente la pared gastrointestinal y exhibir inmunoreactividad para CD-117, aunque ésta última tiende a ser exclusivamente citoplasmática y no tiñe la membrana celular (Yantiss *et al.*, 2000).

FONSECA, I. B.; GUERINI, J. C.; GRAMÁTICA, L.; PICCINI, D. J.; AVILA, R. E. & SPITALE, L. S. Immunohistochemistry expression of vimentin, CD 34 and c-Kit (CD117) in gastrointestinal stromal tumor. *Int. J. Morphol.*, 28(2):453-459, 2010.

SUMMARY: GIST's are tumors of mesenchymal origin that were previously classified as smooth muscle tumors despite the advances in the field of electron microscopy and immunohistochemistry have allowed their differentiation. They derive from interstitial cells of Cajal. They account for 1-2% of all cancers of the digestive tract. They are more common in people over 40 years of age, with equal incidence in both sexes. We studied 30 cases of gastrointestinal stromal tumors in a prospective and retrospective analysis in the period between 1987 and 2007. For retrospective material were studied in paraffin tissue blocks. They were fixed in formaldehyde to 10% and included in paraffin by routine staining with H&E and histochemical techniques (PAS and Masson trichrome). We performed further, immunohistochemical

panel: Vimentin, smooth muscle actin, CD-34 and c-Kit (CD-117). To study the pathological features in relation to the clinical symptoms presented by GIST's, we observed the behavior of the same taking into account different variables. With regard to immunohistochemistry, vimentin was positive in 100% of the cases, whereas CD-34 and CD-117 were positive in approximately 90%. The tendency of these tumors follow an indolent clinical course with late recurrence risk, does recommend monitoring patients regularly and for an indefinite period. The rarity of this disease, having had the opportunity to study 30 cases of GISTs and analysis of the value of immunohistochemistry for the confirmation of the histogenesis object of the present communication.

KEY WORDS: Immunohistochemistry; Stromal; Gastrointestinal; Interstitial; C-Kit.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amin, M. B.; Ma, C. K.; Linden, M. D.; Kubus, J. J. & Zarbo, R. J. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am. J. Clin. Pathol.*, 100:428-32, 1993.
- Appelman, H. D. & Helwig, E. B. Sarcomas of the stomach. *Am. J. Clin. Pathol.*, 67:2-10, 1977.
- Chan, J. K. C. 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.*, 6(1):19-40, 1999.
- Chou, F. F.; Eng, H. L. & Sheen-Chen, S. M. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery*, 119:171-7, 1996.
- Evans, H. L. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer*, 56:2242-50, 1985.
- Fletcher, C. D.; Berman, J. J.; Corless, C.; Gorstein, F.; Lasota, J.; Longley, B. J.; Miettinen, M.; O'Leary, T. J.; Remotti, H.; Rubin, B. P.; Shmookler, B.; Sobin, L. H. & Weiss, S. W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.*, 33:459-65, 2002.
- Fonseca, I.; Spitale, L.; Gramática, L.; Cejas, H. & Ghirardi, G. Tumores estromales gastrointestinales: Evolución conceptual. *Rev. Fac. Cs. Méd. U.N.C.*, 63(1):37-45, 2006.
- Hibi, K.; Takahashi, T.; Sekido, Y.; Ueda, R.; Hida, T.; Ariyoshi, T.; Takagi, H. & Takahashi, T. Coexpression of stem cell factor and c-kit genes in small-cell lung cancer. *Oncogene*, 6:2291-6, 1991.
- Hirota, S.; Isozaki, K.; Moriyama, Y.; Hashimoto, K.; Nishida, T.; Ishiguro, S.; Kawano, K.; Hanada, M.; Kurata, A.; Takeda, M.; Muhammad Tunio, G.; Matsuzawa, Y.; Kanakura, Y.; Shinomura, Y. & Kitamura, Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-80, 1998.
- Lasota, J.; Wozniak, A.; Sarlomo-Rikala, M.; Rys, J.; Kordek, R.; Nassar, A.; Sobin, L. H. & Miettinen, M. Mutations in exons 9 and 13 of Kit gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors: a study of two hundred cases. *Am. J. Pathol.*, 157:1091-5, 2000.
- Levy, A. D.; Patel, N.; Abbott, R. M.; Dow, N.; Miettinen, M. & Sobin, L. H. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 6:1629-36, 2004.
- Lux, M. L.; Rubin, B. P.; Biase, T. L.; Chen, C. J.; Maclure, T.; Demetri, G.; Xiao, S.; Singer, S.; Fletcher, C. D. & Fletcher, J. A. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Pathol.*, 156:791-5, 2000.
- Moral, M. G.; Gil, P. F.; Velasco, O. A.; Seco, G. J. L.; de la Plaza, G. M. & Santamaría, G. J. L. Tumores estromales del tubo digestivo. Valor pronóstico del índice mitótico. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 90(5):335-44, 1998.
- Matsuda, R.; Takahashi, T.; Nakamura, S.; Sekido, Y.; Nishida, K.; Seto, T.; Sugiura, T.; Seito, T.; Ariyoshi, Y.; Takahashi, T. & Ueda, R. Expression of c-Kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am. J. Pathol.*, 142:339-46, 1993.
- Medeiros, F.; Duensing, A.; Hornick, J. L.; Oliveria, A. M.; Fletcher, J. A. & Fletcher, C. D. M. KIT negative gastrointestinal stromal tumors (Abstract) *Mod. Pathol.*, 16:128A, 2003.
- Miettinen, M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am. J. Clin. Pathol.*, 89:601-10, 1988.
- Miettinen, M.; Virolainen, M. & Maarit-Sarlomo Rikala. Gastrointestinal stromal tumors- value of CD34 antigen in their identification and separation from true

- leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19:207-16, 1995.
- Miettinen, M.; Sarlomo-Rikala, M. & Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann. Chir. Gynaecol.*, 87(4):278-81, 1998.
- Miettinen, M. & Lasota, J. Gastrointestinal stromal tumors- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.*, 438:1-12, 2001.
- Miettinen, M.; El-Rifai, W.; Sobin, L. H. & Lasota, J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum. Pathol.*, 33:478-83, 2002.
- Miettinen, M.; Kraszewska, E.; Sobin, L. H. & Lasota, J. A nonrandom association between gastrointestinal stromal tumors and myeloid leukemia. *Cancer*, 112(3):645-9, 2008.
- Min, K. W. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am. J. Surg. Pathol.*, 16:145-55, 1992.
- Pauls, K.; Merkelbach-Bruse, S.; That, D.; Büttner, R. & Wardelmann, E. PDGFRalpha- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology*, 46:166-75, 2005.
- Reith, J. D.; Goldblum, J. R.; Lyles R. H. & Weiss, S. W. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod. Pathol.*, 13:577-85, 2000.
- Rosai, J. *Stromal tumors*. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th Ed. St. Louis, Mosby, 2004. pp.674-80. Vol 1, Chapter 11.
- Torihashi, S.; Gerthoffer, W. T.; Kobayashi, S. & Sanders, K. Identification and classification of interstitial cells in the canine proximal colon by ultrastructure and immunocytochemistry. *Histochemistry*, 101:169-83, 1994.
- Tsuura, Y.; Hiraki, H.; Watanabe, K.; Igarashi, S.; Shimamura, K.; Fukuda, T.; Suzuki, T. & Seito, T. Preferential localization of c-Kit product and 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-embededd tissues. *Virchow Arch.*, 424:135-41, 1994.
- Yantiss, R. K.; Spiro, I.; Compton, C. & Rosemberg, A. E. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, 24(7):947-57, 2000.

Dirección para correspondencia:
Rodolfo Esteban Ávila
Catamarca 1546
5000 Córdoba,
ARGENTINA

Telf: +54 351 451 01 82

E-mail: ravila@cmefcm.uncor.edu

Recibido : 22-10-2009
Aceptado: 18-04-2010

