

TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES: EVOLUCION CONCEPTUAL

GASTROINTESTINALS STROMAL TUMORS: CONCEPTUAL EVOLUTION

Ismael B. Fonseca, Luis S. Spitale, Luis Gramática, Hugo Cejas, Daniel J. Piccinni,
Graciela Ghirardi

II Cátedra de Patología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba.
Hospital de Urgencias.
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Córdoba

Catamarca 441, Código Postal 5000, Córdoba Argentina.
e-mail: paturg2@yahoo.com.ar

RESUMEN

Los tumores estromales gastrointestinales (Gastrointestinal Stromal Tumors – GISTs–) constituyen la categoría más amplia de neoplasias no epiteliales primarias del tracto gastrointestinal y representan aproximadamente el 1-2% de todas las neoplasias del tubo digestivo. Ocurren más frecuentemente en estómago y en intestino delgado, pero también pueden estar presentes en otros sitios del tracto gastrointestinal tubular, incluyendo esófago, colon, recto y ano. Además, han sido encontrados en sitios tales como retroperitoneo, útero, omento, mesocolon y tejidos blandos.

Originalmente reconocidos en 1960 por Martin como una entidad clínico-patológica y un tipo distintivo de neoplasia estromal gástrica, los GISTs fueron posteriormente publicados por Stout, quien introdujo el término leiomioblastoma. Debido a la dificultad en predecir con seguridad el comportamiento biológico de estos tumores, el término «tumor de músculo liso de potencial maligno incierto» fue introducido para los tumores borderline. En 1983, Mazur y Clark acuñaron el término “tumor estromal gastrointestinal” y sugirieron que

estas lesiones podían originarse del sistema nervioso mientérico.

Algunos estudios reportaron evidencias de una diferenciación neural en algunos GISTs y fué introducido el término «tumor autonómico gastrointestinal» (GANT). En 1998, Kindblom y col., establecieron un nuevo candidato en la línea de diferenciación de los GISTs y sugirieron que estas neoplasias muestran una diferenciación inmunofenotípica hacia células intersticiales de Cajal (células marcapasos del tracto gastrointestinal).

Inmunohistoquímicamente los GISTs revelan frecuentemente inmunoreactividad para vimentina (VIM), CD34 y c-kit (CD117).

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis de la evolución histórica y conceptual de los GISTs.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) constitute the largest category of primary nonepithelial neoplasms of the stomach and small bowel. They represent about 1-2% from all neoplasms of the digestive tract. They occur most commonly in the stomach and small bowel, but small series of comparable tumors have also been reported in all the other

parts of the tubular gastrointestinal tract, including esophagus, colon, rectum and anus. They can also involve omentum, mesentery, uterus, retroperitoneum, mesocolon and soft tissues.

Originally recognized in 1960 by Martin et. al. as a distinctive type of stromal neoplasm of the bowel, they were subsequently reported by Stout, who introduced the term leiomyoblastoma. Because of difficulties in accurately predicting the biologic behavior of these tumors, the term "smooth muscle tumor of uncertain malignant potential" (SMT-UMP) has been introduced for borderline tumors. In 1983, Mazur and Clark coined the term gastrointestinal stromal tumor and suggested that these neoplasms might arise from the myenteric nervous system.

Some studies have reported evidence of neuronal cell differentiation in a proportion of GISTs and the term "gastrointestinal autonomic nerve tumor (GANT) has been introduced. Kindblom et al are providing cogent arguments to suggest that GISTs show differentiation toward interstitial Cajal cells (pacemaker cells of the gastrointestinal tract).

Immunohistochemically the GISTs often reveal immunoreactivity for vimentin, CD34 and CD117.

The aim of this paper is to perform and analysis of the historic evolution and conceptual of the GISTs.

INTRODUCCIÓN

Los tumores estromales gastrointestinales (Gastrointestinal Stromal Tumors - GISTs -) constituyen la categoría más amplia de neoplasias no epiteliales primarias del tracto gastrointestinal (1) y representan aproximadamente el 1-2% de todas las neoplasias del tubo digestivo (2). Los GISTs tienen características histológicas, inmunofenotípicas, genéticas y moleculares que los ubican aparte de los típicos tumores de músculo liso y de los schwannomas; sin embargo, por tradición, ellos han sido clasificados como tumores del músculo liso gastrointestinales, o tumores del estroma/ músculo liso (3).

El objetivo del presente trabajo es realizar un análisis de la evolución histórica y conceptual de los GISTs, describir sus características anatomopatológicas y mencionar algunos aspectos clínicos.

Palabras claves: tumor estromal gastrointestinal - leiomioblastoma - "tumor borderline" - tumor autonómico gastrointestinal - células intersticiales de Cajal - "fibras eskenoides" - c-kit (CD117) - CD34.

EVOLUCIÓN CONCEPTUAL HISTÓRICA

Originalmente reconocidos en 1960 por Martin y col. (4) como una entidad clínico-patológica y un tipo distintivo de neoplasia estromal gástrica, los GISTs fueron posteriormente publicados por Stout (5), quien introdujo el término leiomioblastoma, interpretando al mismo como una variante bizarra de tumor de músculo liso. Posteriormente, en la clasificación de tumores de partes blandas propuesta por la OMS, se los incluyó bajo la denominación de leiomiomas epitelioides (6).

Morson y Dawson (7), enfatizaron la dificultad en separar los tumores benignos y malignos en base a su patrón histológico, dado que tumores con fenotipo benigno pueden producir eventualmente metástasis, mientras que tumores histológicamente indiferenciados pueden permanecer localizados y no metastatizar.

Por esa razón, ellos prefirieron el término "tumor leiomiomatoso" o "tumor de músculo liso", sobre el de leiomioma o leiomiosarcoma. Así las cosas, ellos establecieron como criterios útiles para efectuar la distinción entre tumores benignos y malignos, a los siguientes parámetros:

- a. Tamaño tumoral
- b. Número de figuras mitóticas
- c. Infiltración de los tejidos circundantes

Reconociendo las dificultades planteadas en predecir con seguridad el comportamiento biológico de estos tumores, el término "tumor de músculo

liso de potencial maligno incierto" (Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential - SMT-UMP) fue introducido para los tumores limítrofes ("borderline") que exhiben características sospechosas de malignidad (8).

En la década del 80 y a principios de la del 90, los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales revelaron que la histogénesis y las líneas de diferenciación de estos tumores es más compleja que las reconocidas previamente (9). Es así que en el año 1983, Mazur y Clark (10) acuñaron el término tumor estromal gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST) y sugirieron que estas lesiones podían originarse del sistema nervioso mientérico.

A fines de la década del 80, algunos estudios reportaron evidencias de una diferenciación neural en algunos casos de GISTs y fué introducido el término "tumor autonómico gastrointestinal" (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumour - GANT -) (11), los cuales fueron previamente reconocidos por Herrera y col. (12) como "plexosarcomas".

En 1998, Kindblom y col. (13), establecieron un nuevo candidato en la línea de diferenciación de los GISTs y aportaron argumentos que sugieren que estas neoplasias muestran una diferenciación inmunofenotípica hacia células intersticiales de Cajal (células marcapasos del tracto gastrointestinal). Estas células fueron así denominadas en honor del neuroanatomista español Santiago Ramón y Cajal (Fig. 1), quien las describió en el año 1893 (14), aunque no fue él quien primero las reconoció. Dicha denominación ha permanecido hasta nuestros días (13).

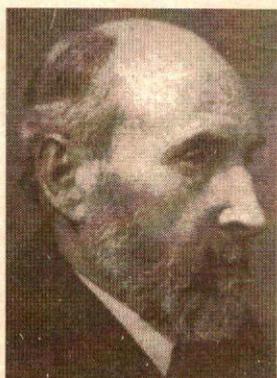


Fig. 1. Santiago Ramón y Cajal.

En 1982, Thuneberg (15) formuló, por primera vez, la hipótesis de que las células intersticiales de Cajal (CIC) podrían representar el sistema marcapasos del intestino. Actualmente se ha demostrado que estas células están implicadas en la regulación de la peristalsis intestinal, formando parte de las funciones motoras intestinales, como células marcapasos, que controlan la peristalsis y la contracción muscular y posiblemente actúan también como neurotransmisores (16).

ANATOMIA PATOLÓGICA

Los GISTs ocurren más frecuentemente en el estómago (60-70%) y en el intestino delgado (30%), pero también pueden estar presentes en otros sitios del tracto gastrointestinal tubular, incluyendo esófago, colon, recto (3er. sitio más común de localización) y ano (17). Posteriormente, estos tumores fueron encontrados en sitios tales como, retroperitoneo, útero, omento, mesocolon y tejidos blandos (18). Su aspecto macroscópico depende del tamaño, que oscila entre los 0.8 y los 38 cm de diámetro.(19). Los GISTs pequeños aparecen como nódulos serosos, intramurales o submucosos; los grandes suelen tener crecimiento exofítico hacia la luz y ulcerar la mucosa (Fig. 2), aunque esto



Fig. 2. Pieza de gastrectomía subtotal. El tumor levanta la mucosa y la ulcera.

no implica agresividad. También pueden protruir hacia la superficie serosa, con gran componente extraparietal que enmascara su origen digestivo. Al corte están bien delimitados, son firmes, lobulados, de aspecto arremolinado (Fig. 3) y presentan un color gris-rosado. En algunos casos,

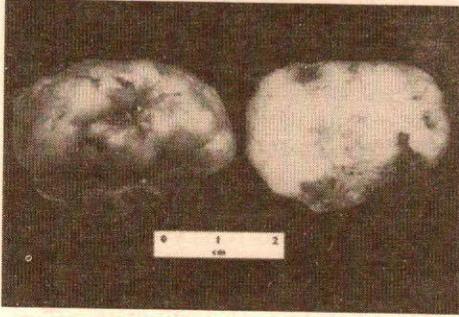


Fig. 3. Tumor con superficie de corte fasciculada o arremolinada.

especialmente en las lesiones malignas, aunque sin que estos hallazgos puedan considerarse como diagnósticos de malignidad, pueden encontrarse áreas de necrosis, hemorragia y de degeneración quística. (20).

El aspecto microscópico es variable y es consecuencia de los distintos tipos celulares que pueden aparecer en los GISTs, de forma que se pueden distinguir tres categorías: de células fusiformes (77%), de células epitelioides (8%) y mixtos (15%) (19). Los GISTs de células fusiformes (Fig. 4) están constituidos por células alargadas de citoplasma pálido y eosinófilo, a menudo de aspecto fibrilar y sincitial, que se disponen en haces entrecruzados con



Fig. 4. Variedad de GIST de células fusiformes, dispuestas en haces. H-E 400 x.

patrón de crecimiento estoriforme y formación de empalizadas nucleares. Los núcleos son ovoideos y muestran frecuentes vacuolas citoplásmicas paranucleares, lo que fue interpretado en el pasado, junto con la formación de empalizadas, como una prueba de su diferenciación muscular. Los GISTs epitelioides están constituidos por células de citoplasma eosinófilo o claro, a veces vacuolado, recordando en algunos casos a las células en anillo de los carcinomas. Además, tienden a crecer formando pequeños nidos, lo que acentúa aún más su aspecto epitelial. Los GISTs mixtos están constituidos por una mezcla de células epitelioides y fusiformes, con una transición brusca entre ambos tipos celulares o con un tercer tipo ovoideo, intermedio entre ambos (21). Otros rasgos estructurales son la presencia de estroma hialina rica en fibras colágenas, el infiltrado inflamatorio linfocitario o la existencia de estroma mixoide, con cambios microquísticos que recuerdan, junto con las empalizadas, a los schwannomas. Por último, un rasgo característico y más frecuente en los GISTs de intestino delgado, donde aparece hasta en el 55% de los casos (19), son las fibras en madeja ("fibras eskenoides"), que consisten en estructuras fibrilares PAS positivas e intensamente eosinófilas (Fig. 4), estando compuestas por fibras colágenas, que aunque fueron interpretadas como un signo de diferenciación neural, parece que no tienen ningún significado histogénético (21, 22). Con el microscopio electrónico, se detectan células con diferenciación muscular lisa (vesículas de pinocitosis, cuerpos densos subplasmalémicos y abundantes microfilamentos), diferenciación neural (uniones intercelulares primitivas, numerosos microtúbulos y gránulos de tipo neurosecretor) y ambos tipos de diferenciación o ninguno de ellos (23). Estas características ultraestructurales, junto al inmunofenotipo, fueron la causa de que se propusiera una clasificación de los GISTs dependiendo de su diferenciación, en cuatro grupos: GISTs con diferenciación muscular lisa, GISTs con diferenciación neural, GISTs con diferenciación dual muscular y neural y GISTs sin diferenciación. (1) Dicha clasificación ha sido abandonada en la

actualidad, porque considera a todas las neoplasias con diferenciación neural, dual o sin diferenciación como malignas o potencialmente malignas y porque no contempla la histogénesis de los GISTs (20).

Inmunohistoquímicamente los GISTs revelan frecuentemente inmunoreactividad para vimentina (VIM), CD34 (Fig. 5) y c-kit, (CD117) (Fig. 6) (13, 24) y ocasionalmente son positivos para citoqueratina de bajo peso

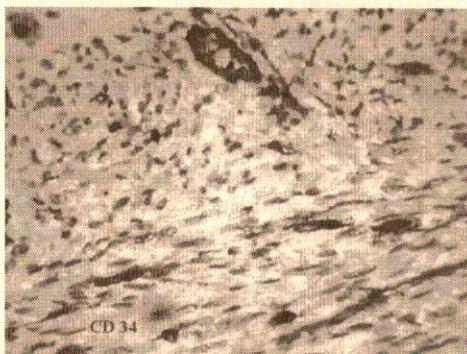


Fig. 5. CD34. Positividad moderada. Se ha teñido la pared de un vaso sanguíneo, lo que actúa como control de la técnica (arriba al centro). 400 x.

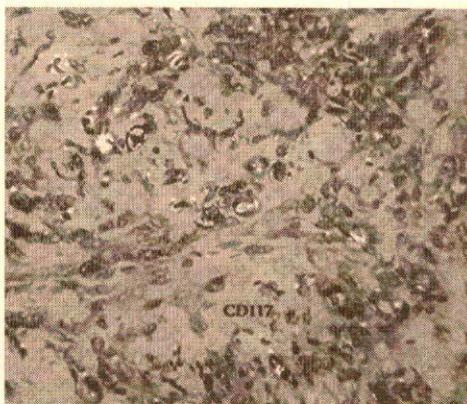


Fig. 6. CD117. La tinción es difusa y se concentra en la membrana celular. 400 x.

molecular y pueden sugerir diferenciación muscular lisa (desmina y á actina), diferenciación neural (S-100, PGP 9,5, enolasa neurona específica, Leu-7 o sinaptofisina) o ninguna diferenciación. (20)

CLINICA

Estas neoplasias son más frecuentes en personas mayores de 40 años, con igual incidencia en ambos sexos (1). La mayoría de los síntomas asociados a los GISTs son dolor abdominal y melena (25). Aunque ocurren más frecuentemente en adultos, hay casos reportados en niños, en quienes generalmente se comportan como malignos. (26)

Algunos tumores estromales gástricos se presentan clínicamente asociados a otras patologías, como la enfermedad de von Recklinghausen (27) y el síndrome de Carney (GISTs + condromas pulmonares + paragangliomas extraadrenales) (28).

El porcentaje de casos malignos es más elevado en los GIST del intestino delgado que en aquellos que afectan al estómago (29). Los GISTs malignos del intestino delgado pueden invadir estructuras adyacentes como el páncreas. Tienden también a propagarse por vía sanguínea y dar metástasis en pulmones (1).

En relación a la terapéutica aplicada, se ha demostrado que la resección quirúrgica completa es la base fundamental del tratamiento en los GISTs, tanto para la recurrencia local como para las metástasis (30).

Los estudios recientes en relación a las mutaciones del gen C-kit, junto con los reportes de GISTs familiares, sustentan la hipótesis que la activación oncogénica de kit es un evento temprano, posiblemente inicial en la patogénesis de esta enfermedad. Se ha demostrado además, que STI571 (Imatinib), una droga que fue utilizada en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y que corresponde a un inhibidor del Kit-tirosin quinasa, es en la actualidad la droga de elección para el tratamiento de los GISTs (31), ya que ha resultado extremadamente efectiva, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada.

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Uno de los desafíos en el estudio de los GISTs es establecer la agresividad y comportamiento biológico. Como es evidente, el criterio de malignidad más fiable es la presencia de metástasis y/o invasión

de los órganos adyacentes, aunque habitualmente la diseminación no se ha producido en el momento del diagnóstico, por lo que el patólogo debe establecer que características son útiles para pronosticar la evolución de la neoplasia. Ciertos rasgos que en otras neoplasias son indicativos de agresividad, tienen un significado dudoso en los GISTs. Así, no esta clara la importancia de la densidad celular ni de la atipia. Tampoco tienen relación con el comportamiento la presencia de ulceración mucosa y la infiltración de la capa muscular. La última puede darse por el origen de los GISTs en las células intersticiales de Cajal y no por una auténtica capacidad infiltrativa de la neoplasia. Sin embargo, la ulceración mucosa parece asociarse con las lesiones malignas.(32). Otro dato que ha sido considerado es la localización, ya que la incidencia de lesiones agresivas varía según esta, de forma que los GISTs de estómago son más frecuentemente benignos que malignos, tendencia que se invierte en el intestino (33)

Los parámetros morfológicos de malignidad incluyen: Tamaño tumoral mayor de 5 cm., necrosis, hemorragia, hiper celularidad, atipia nuclear y actividad mitótica (34). Combinando los parámetros actividad mitótica y tamaño tumoral, Amin y col. (35) los dividieron en 3 grupos: A) Benignos: menos de 5 mitosis por cada 50 campos de gran aumento (cga) y tamaño tumoral de 5 cm. o menos. B) Borderline: el mismo número de mitosis pero un tamaño mayor de 5 cm. C) Malignos: Mas de 5 mitosis por 50 cga, independientemente del tamaño tumoral.

Pero estos criterios no tenían en cuenta la localización de las lesiones, por lo que Miettinen y col. (32) introducen la localización como un tercer parámetro en la evaluación de la malignidad. Otros autores encontraron además, una buena correlación entre el número de mitosis y el índice PCNA (Antígeno de Proliferación Celular Nuclear) y algunos entre el índice PCNA y pronóstico (2, 35). Otros factores pronósticos a considerar, además del tamaño tumoral, (6) el índice mitótico (34, 36), el índice de proliferación celular, (20, 33) y la localización (32) son: tipo o patrón histológico, citometría de flujo, (1) edad del paciente y diseminación extra-gastrointestinal (3). También, se han

estudiado los marcadores genéticos como factores pronósticos. Se han utilizado tres tipos de análisis. En primer lugar el estudio de pérdidas y ganancias de material genético mediante hibridación genómica comparativa y estudio de pérdida de heterocigosidad. De esta forma, se ha visto que los GISTs benignos tienen un número significativamente inferior de copias de ADN que los malignos (37). Por otra parte, las deleciones de 9p y 9q y las pérdidas alélicas de 22q (38) son más frecuentes en las lesiones malignas, que además tienen un número medio de aberraciones cromosómicas más alto. En segundo lugar, se ha valorado la actividad de telomerasa, de forma que sólo los GISTs malignos mostraron actividad de telomerasa, si bien no todos los malignos demostraron dicha actividad (39) En último lugar, se ha investigado la relación entre las mutaciones de c-kit y la agresividad, aunque el valor pronóstico de dichas mutaciones no está claro, y aunque se han relacionado las mutaciones de los exones 11 y 9 con tumores de mayor tamaño, con índices de recurrencia mayor y menor sobrevida a los 5 años, hay datos discordantes en la literatura, por lo que se requieren nuevas investigaciones para dilucidar la importancia pronóstica de dichas mutaciones(32).

En trabajos de muy reciente publicación (40) se ha evaluado la correlación de las características histopatológicas e inmunohistoquímicas de los GISTs con mutaciones en c-kit y el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dependiendo de la localización del tumor y de sus características microscópicas, los diagnósticos diferenciales incluyen: tumor fibroso solitario, fibromatosis, tumor fibroide inflamatorio, tumor glómico, schwannoma, leiomioma/ leiomiosarcoma y aún linfoma y carcinoma. La fibromatosis es particularmente la que más se confunde con los GISTs, debido a que puede comprometer extensamente la pared gastrointestinal y exhibir inmunoreactividad para CD 117 (aunque esta última tiende a ser exclusivamente citoplasmática y no teñir la membrana celular)(41)

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que una elevada proporción de los GISTs muestran inmunoreactividad para CD 34 y c-kit (CD 117) (13). CD34 es una glicoproteína transmembrana, descrita inicialmente en células progenitoras hematopoyéticas, células endoteliales y posteriormente encontrada en una gran variedad de tejidos y neoplasias (29). El marcador c-kit CD117, es el producto proteico del protooncogen c-kit que representa la actividad de la tirosin-kinasa. La sobreexpresión del mismo está en relación directa con mutaciones del gen c-kit.

La expresión del gen kit es esencial para el desarrollo de la hematopoyesis normal, la proliferación y la migración de células germinales primordiales y de melanoblastos durante la embriogénesis, como así también para el desarrollo de las CIC y la actividad como marcapasos gastrointestinal (42).

El hecho por el cual c-kit y CD34 sean expresados por las células intersticiales de Cajal (CIC), condujo a la conclusión que los GISTs se originan a partir de dichas células. (13, 43)

El término tumor estromal gastrointestinal ha ganado amplia aceptación en la literatura, enfatizando su origen enigmático, dado que la mayoría de estas lesiones no muestra una diferenciación muscular o neuronal convincente (10), revelando un perfil inmunofenotípico variable. Es así que en la actualidad, la designación de GISTs excluiría a los leiomiomas y leiomiomas clásicos, como así también a schwannomas y neurofibromas. Sin embargo, algunos autores afirman que este constituye un término reservado, evasivo y no comprometido (13), mientras que otros creen que una significativa proporción de estas neoplasias representan tumores de músculo liso (44).

Varios trabajos han indicado que establecer la distinción entre las variantes de GISTs, basado en su estirpe celular o línea de diferenciación, puede ser de relevancia clínica en relación al pronóstico. Así por ejemplo, el schwannoma benigno y el leiomioma bien diferenciado, están generalmente asociados con un curso clínico favorable e indolente (45); mientras que los

GISTs del sistema nervioso autónomo, están casi uniformemente relacionados con un comportamiento clínico agresivo (11). No obstante, siguen siendo el tamaño tumoral y la tasa mitótica, los parámetros más importantes a la hora de predecir el pronóstico (46).

Recientes estudios han demostrado que la CIC y la célula muscular lisa, se originan de una misma célula precursora, de tipo mesodérmico o mesenquimático primitivo (29).

CONCLUSIONES

El principal interés de los GISTs radica en la dificultad y controversia que supone establecer criterios morfológicos que, relacionándose fielmente con su evolución, permitan diferenciar claramente las formas benignas de las malignas y analizar los factores pronósticos valorando la eficacia de los mismos en predecir el comportamiento biológico de este tipo de tumores.

Establecer los parámetros y criterios para conocer la naturaleza y conducta biológica de las neoplasias estromales gastrointestinales no es una cuestión meramente teórica o académica, sino que adquiere trascendencia para el anatomopatólogo asistencial, quien enfrenta en la práctica clínica la problemática y dificultad de saber con las técnicas habituales cuál será la evolución de una determinada neoplasia estromal.-

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosai J: Stromal tumors. Ackerman's Surgical Pathology, Mosby, St. Louis, 1996, p.645-647. 8ª. Ed.
2. Moral Moral G, Gil Piedra F, Velasco Osés A y col.: Tumores estromales del tubo digestivo. Valor pronóstico del índice mitótico. Rev Esp Enferm Dig; 1998, 90(5): 335-339
3. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumours. [Review] [27 refs]. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae; 1998, 87(4): 278-281
4. Martin JF, Bazin P, Feroldi J, Cabanne F: Tumeurs myoïdes intra-murales des l

- estomac. Considerations microscopiques a propos de 6 cas. *Ann Anat Pathol (París)*; 1960, 13: 25-33
5. Stout AP. Bizarre smooth muscle tumours of the stomach. *Cancer*; 1962, 15: 400-409
6. Enzinger F.M., Lattes, R. and Tortoloni, H.: *Histological Typing of Soft Tissue Tumours. International Histological Classification of Tumours N° 3*. Geneva, 1969. World Health Organization
7. Morson BC, Dawson IMP: *Gastrointestinal Pathology*. Edited by Blackwell scientific publications, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne. 1974, p 368-371. 2a. Ed.
8. Hendrickson R, Kempson RL: Smooth muscle tumours. In: Whitehead R, ed. *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*. 1st ed. Edinburgh:Churchill Livingstone. 1989. 619-628
9. Chan JKC.: Mesenchymal Tumors of the Gastrointestinal Tract : A Paradise for Acronisms (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?. *Advances in Anatomic Pathology*; 1999, 6(1): 19-40
10. Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*; 1983, 7: 507-519
11. Walker P, Dvorak AM: Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. *Arch Pathol Lab Med*; 1986, 110: 309-316
12. Herrera GA, Cerezzo L, Jones JE, Sack J, et al: Gastrointestinal autonomic nerve tumors. "Plexosarcomas" *Arch Pathol Lab Med*; 1989, 113: 846-853
13. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Remotti HE, Aldenborg F: Gastrointestinal pacemaker: GIPACT: gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*; 1998, 152: 1259-1269
14. Cajal S: Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *Compt Rend Soc Biol. Paris*; 1893, 45: 217-223
15. Thuneberg L: Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells?. *Advances in Anatomy, Embriology and Cell Biology*. Edited by F Beck, W Hild, J van Limborgh, R. Ortmann, JE Pauly, TH Schiebler. Berlin, Heidelberg, New York. 1982, p 1-130. Springer Verlag
16. Thomsen TL, Robinson TL, Lee JCF, et al: Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Med*; 1998, 4: 848-851
17. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M y col: 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(9): 1121-1133
18. Lavin P, Hadju SI, Foote FW: Gastric and extragastric leiomyoblastomas. Clinicopathologic study of 44 cases. *Cancer*; 1972, 29: 305-311
19. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*; 2001, 438: 1-12
20. Ortega Medina L, Saiz-Pardo Sanz, M: Tumores del estroma gastrointestinal: Cambio conceptual de los tumores estromales gastrointestinales (GISTs) y criterios de malignidad. *Oncolog (Barc)*; 2004, 27 (4): 1-7
21. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Sobin LH y col: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*; 2002, 33: 459-465
22. Sircar K, Hewlet BR, Huizinga JD, Chorneyko y col: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*; 1999, 23 (4): 377-389
23. Erlandson RA, Klimstra DS, Woodruff JM: Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. *Ultrastr Pathol*; 1996, 20: 373-393
24. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*; 1998, 279: 577-580

25. Farrugia G, Kim CH, Grant CS, Zinsmeister AR: Leiomyosarcoma of the stomach. Determinants of long-term survival. *Mayo Clin Proc*; 1992, 67: 533-536
26. Persson S, Kindblom LG, Angervall L, Tisell LE: Metastasizing gastric epithelioid leiomyosarcomas (leiomyblastomas) in young individuals with long-term survival. *Cancer*; 1992, 70: 721-732
27. Fuller CE, Williams GT: Gastrointestinal manifestations of type I neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology*; 1991, 19: 1-11
28. Carney JA, Sep SG, Go VL, Gordon H: The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*; 1977, 296: 1517-1518
29. 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
30. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ y col.: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Am Surg Oncol*; 2001, 8(4): 290-299
31. Pauwels P, Debiec-Rychter M, Stul M y col.: Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under Imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall. *Histopathology*; 2005, 47: 41-47
32. Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol*; 2002, 33: 478-483
33. Emory TS, Sobin L, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ: Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*; 1999, 23 (1): 82-87
34. Evans HL: Smooth muscle neoplasm of the gastrointestinal tract: a study of 56 cases followed for a minimum of ten years. *Cancer*; 1985, 56: 2242-2250
35. Amin MB, Ma CK, Linden MD y col.: Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors: correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol*; 1993, 100: 428-432
36. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK: Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol*; 1997, 10: 200-209
37. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC y col.: DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res*; 2000, 60: 3899-3903
38. Kim NG, Kim JJ, Ahn JY, Seong CM y col.: Putative chromosomal deletions on 9P, 9Q and 22Q occur preferentially in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*; 2000, 85: 633-638
39. Gunther T, Schneider-Stock R, Hackel C y col.: Telomerase activity and expression of hTERT and hTR in gastrointestinal stromal tumors in comparison with extragastrointestinal sarcomas. *Clin Cancer Res*; 2000, 6: 1811-1818
40. Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D y col.: PDGFR α - and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology*; 2005, 46: 166-175.
41. Yantiss R, Spiro I, Compton C y col.: Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. *Am J Surg Pathol*; 2000, 24 (7): 947-957
42. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel y col.: W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*; 1995, 373: 347-349
43. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal Stromal Tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*; 1999, 30: 1213-1220
44. Saul SH, Rast MI, Brooks JJ: The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Evidence supporting origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol*; 1987, 11: 464-473
45. Weiss RA, Mackay B: Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. *Ultrastruct Pathol*; 1981, 2: 231-240
46. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*; 2005, 29: 52-68.