

# Tumores del estroma gastrointestinal de localización rectal

J. Jiménez / R. Luque / S. de Reyes / J. M.<sup>a</sup> Capitán

## Introducción

La denominación *tumores del estroma gastrointestinal* (GIST) se utiliza para designar un grupo de neoplasias mesenquimales que se localizan en el tracto gastrointestinal que, por su aspecto morfológico, se consideraban de origen muscular o neural. Estos tumores contienen células que expresan la proteína KIT, que es un receptor de la tirosincinasa y característica diferenciadora de otros tumores estromales. La localización de estos tumores

**L**os tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son neoplasias de origen mesenquimal que se localizan en el tracto gastrointestinal y representan el 2% de todos los tumores de esta localización. Los GIST de localización rectal son muy poco frecuentes y la experiencia de la mayor parte de los hospitales es muy limitada. Los tumores < 5 cm, a menudo, son silentes y se descubren de forma incidental. La expresión de CD-117 es el marcador diagnóstico más específico de los GIST y permite el diagnóstico diferencial con otras neoplasias mesenquimales del tracto gastrointestinal de origen neural o muscular. Presentamos dos casos de tumor estromal de localización rectal tratados en el Servicio de Cirugía General del Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén. El diagnóstico fue establecido en base a la positividad de la expresión de CD-117. En uno de ellos se realizó neoadyuvancia con mesilato de imatinib. En ambos casos se practicó exéresis del tumor por vía endoanal.

en el tracto gastrointestinal y su inmunofenotipo ha llevado a algunos autores a sugerir que los GIST se originan en las células intersticiales de Cajal. Estas células están localizadas en el plexo mioentérico y su función es regular el peristaltismo intestinal (1). La mayoría de los GIST aparecen en el estómago y el intestino delgado, mientras que son muy poco frecuentes

los de localización rectal (aproximadamente el 5% de los GIST) (2). Presentamos dos casos de tumor estromal

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal. Mesilato de imatinib.

Fecha de recepción: Mayo 2006.

Seminario Médico

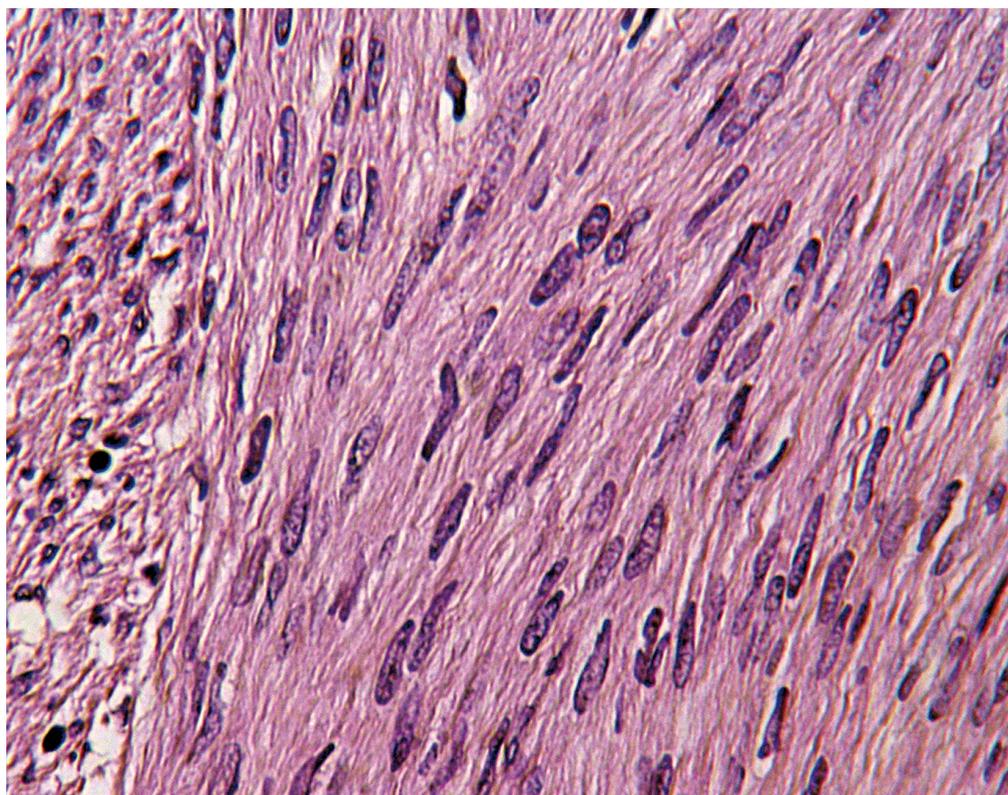
Año 2006. Volumen 58, N.º 2. Págs. 49-56

de recto, que fueron diagnosticados y tratados en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén, comentando los aspectos diagnósticos y terapéuticos de estas neoplasias.

### Casos clínicos

*Caso 1:* Varón de 55 años que en una revisión rutinaria se detecta, al tacto rectal, una tumoración en cara anterior de recto. El paciente no refería sintomatología rectal ni digestiva alguna. En la rectoscopia se observó una tumoración submucosa en cara anterior de recto. La TAC pélvica demostró una tumoración de 4,5 cm de

diámetro mayor, bien delimitada, situada entre las vesículas seminales y el recto. El estudio citológico realizado tras la PAAF no fue concluyente, aunque sugería la posibilidad diagnóstica de tumor del estroma gastrointestinal. Se realizó exéresis del tumor por vía endoanal. El estudio histopatológico de la pieza reveló una neoplasia mesenquimal morfológicamente consistente en tumor estromal gastrointestinal con áreas de tejido neural, muscular y fibroso (figura 1). Positividad difusa a vimentina, CD-117 (figura 2) y CD-34. Positividad focal a actina y proteína S-100. Índice proliferativo < 1%. Índice mitóti-



*Figura 1.*—Patrón fusocelular remedando músculo liso. Hematoxilina-eosina, 20x.

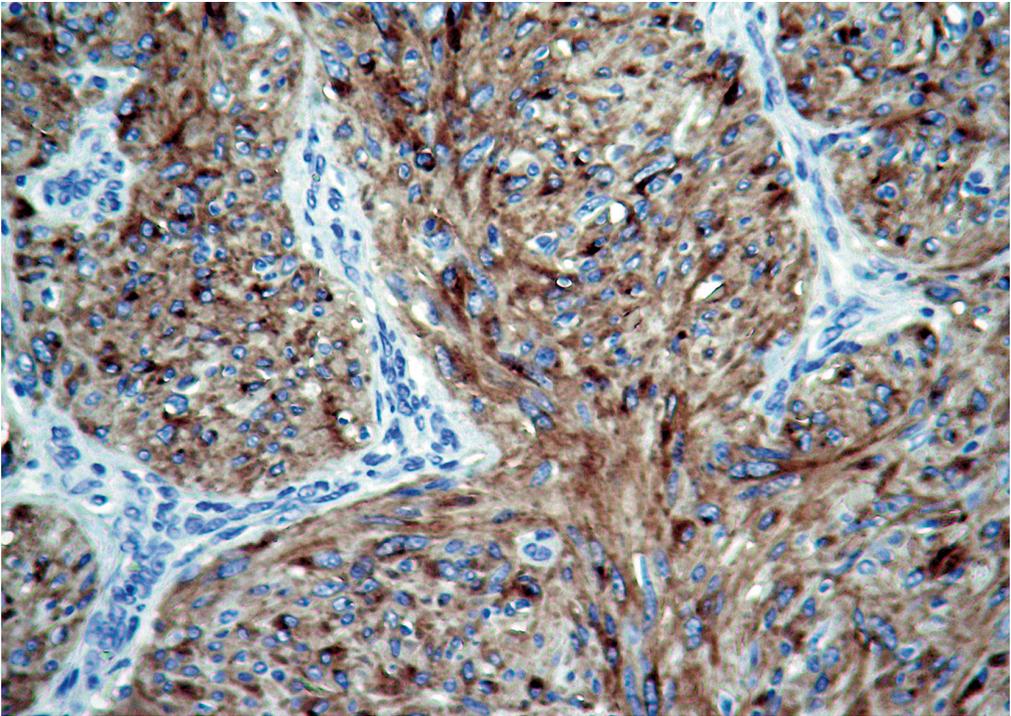


Figura 2.—Inmunorreactividad para KIT. Avidina-estreptavidina-peroxidasa, 20x.

co 7/ 50 CGA. El paciente se encuentra libre de enfermedad después de 4 años.

**Caso 2:** Varón de 75 años que en un estudio urológico rutinario se detecta una tumoración yuxtaprostática. En la ecografía prostática se aprecia un nódulo en ápex marcadamente hipocogénico. La punción-biopsia de la tumoración mostró una proliferación neoplásica constituida por células fusiformes alargadas de hábito mesenquimal. La tumoración es CD-34 positiva con una actividad de proliferación < 5%, siendo negativa para S-100, citoqueratina y p-53. La positividad para c-kit (CD-117) y actina es dudosa. El diagnóstico anatomopatológico es tumor estromal de recto CD-

34 positiva. Con dicho diagnóstico el paciente fue remitido a nuestro Servicio. La rectosigmoidoscopia confirma la existencia de una tumoración en cara anterior de recto de localización extramucosa. La RMN mostró un tumor sólido, bien delimitado, de unos 5 cm de diámetro, en cara anterior de recto que desplaza próstata y uretra prostática sin infiltrarlas. No adenopatías ni metástasis. El paciente fue sometido a quimioterapia neoadyuvante con mesilato de imatinib a dosis de 400 mgr/día durante seis meses. En los controles mediante RMN realizados durante el tratamiento se aprecia una clara regresión del tamaño tumoral (Figuras 3 y 4). Fue intervenido quirúrgicamente re-

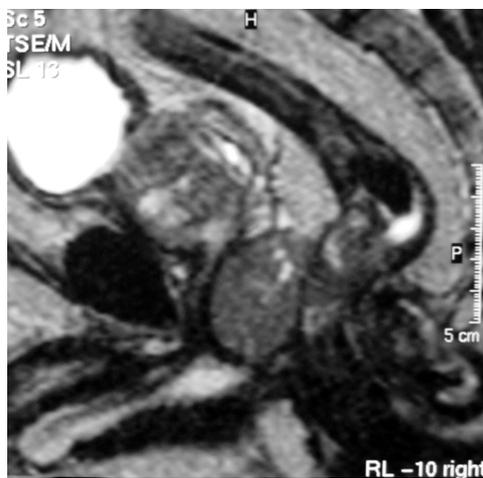


Figura 3.-RMN: Tumor en cara anterior de recto que desplaza próstata.

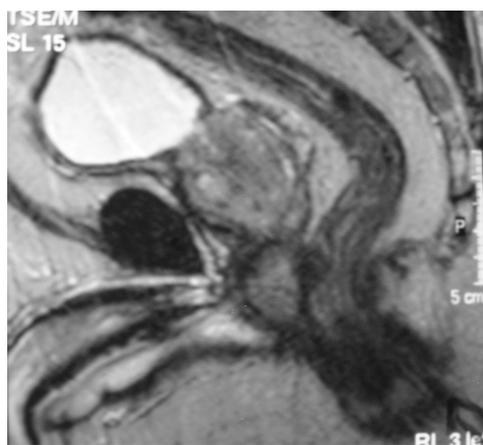


Figura 4.-RMN: se aprecia disminución del tamaño tumoral tras la quimioterapia.

alizándose exéresis del tumor por vía endoanal. El estudio anatomopatológico describió un tumor de 1,5 x 2 cm, de células fusiformes y ovales, con nula/escasa atipia celular. Índice mitótico 0-1/10 CGA. Índice de proliferación Ki67 < 1-5%. Inmunofenotipo: CD-117, S-100 y actina positivos. Un año tras la intervención, el

paciente se encuentra libre de enfermedad.

### Comentarios

Las cifras exactas de incidencia de GIST son desconocidas. En los estudios epidemiológicos de base poblacional encontramos importantes diferencias en la tasa de incidencia anual, que oscila entre 0,68 y 1,8 casos/100,000 habitantes (3,4). Esta variación se explica porque hasta hace pocos años muchos de estos casos eran considerados neoplasias benignas o se diagnosticaban como leiomiomas. Consecuentemente, gran parte de los trabajos realizados antes del reconocimiento del papel definitivo que tiene la positividad de KIT en el diagnóstico de GIST tiene un valor limitado ya que incluyen conjuntamente GIST con otros sarcomas intraabdominales (5). La localización rectal de estas neoplasias es muy poco frecuente. Para algunos autores los GIST que se originan en el recto suponen sólo el 0,1% de todos los cánceres de esta localización (6). Los tumores localizados en el recto, a menudo, son silentes. En los dos casos que presentamos, los pacientes no presentaban ningún tipo de sintomatología. En ambos casos los tumores fueron descubiertos en el curso de una revisión médica de rutina. La presentación y los síntomas varían dependiendo del tamaño tumoral. Las neoplasias menores de 5 cm, habitualmente, son detectadas de forma incidental durante un examen ginecológico o prostático.

Aunque los GIST han sido reconocidos como entidad tumoral diferenciada hace aproximadamente unos diez años, hasta el año 2000 no han sido diagnosticados con precisión. La precisión diagnóstica ha sido el resultado de la aplicación de la inmunohistoquímica para CD-117 en los estudios patológicos rutinarios en las neoplasias epiteliales y mesenquimales del tracto gastrointestinal. Recientes estudios han demostrado que los GIST expresan KIT, un receptor de la tirosinasa. Este receptor es producto del proto-oncogén c-Kit y puede ser detectado por tinción inmunohistoquímica para CD-117. La prevalencia de la mutación c-Kit en los GIST es superior al 90% (5). Actualmente la expresión de CD-117 es el marcador diagnóstico más específico para los GIST. La expresión de KIT es habitualmente citoplásmica y difusa, si bien en la mitad de los casos se observa además acentuación de la expresión de patrón punteado que puede aparecer también (aunque poco frecuentemente) en casos sin tinción citoplásmica. Es necesario recordar que un pequeño número de casos con características citoarquitecturales típicas de los GIST no presentan mutación del gen y/o expresión inmunohistoquímica del mismo. Estos casos suelen presentar inmunoreactividad al receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA).

Junto a este aspecto característico es conveniente recordar que más de dos tercios de los GIST muestran también positividad a CD34 y, en menor medida, a actina muscular lisa (aproxima-

damamente un tercio de los casos) y proteína S-100 (menos del 5%), indicando un cierto grado de heterogeneidad inmunofenotípica (7).

En los dos casos que presentamos la expresión de CD-117 fue positiva. Ambos casos también mostraron un inmunofenotipo similar: positividad para actina, S-100 y CD-34.

Actualmente los GIST se consideran tumores de «potencial maligno incierto». Se han propuesto distintas características clínicas e histológicas como factores con significación pronóstica. Algunos estudios sugieren que la localización anatómica es un factor pronóstico independiente. Según estos autores los GIST localizados en el recto tiene peor pronóstico que los que se originan en el esófago y estómago (8). Sin embargo, las dos variables con valor de predicción más importantes son el tamaño tumoral y el índice mitótico. En base a estas variables Fletcher et al. (9) clasificaron los pacientes en diferentes grupos de riesgo (tabla I).

Los GIST de localización rectal son muy poco frecuentes y la experiencia de la mayor parte de los hospitales es muy limitada. La falta de series suficientemente amplias hace difícil valorar la adecuada extensión de la resección quirúrgica. La Conferencia de Consenso de 2004 sobre los GIST, así como el Grupo Español de Investigaciones en Sarcomas (GEIS) recomiendan, en los tumores de recto, la cirugía radical (amputación abdominal-perineal / resección anterior) frente a la resección local (10, 11). Sin embargo, en las conclusiones de la conferencia de consenso se refleja la

**Tabla I.—Factores de riesgo de metástasis**

Muy bajo riesgo:	< 2 cm	< 5 mitosis x50CGA
Bajo riesgo:	2 – 5 cm	< 5 mitosis x50CGA
Riesgo medio:	< 5 cm	6-10 mitosis x50CGA
	5-10 cm	< 5 mitosis x50CGA
Alto riesgo:	> 5 cm	> 5 mitosis x50CGA
	> 10 cm	cualquier índice mitótico
	cualquier tamaño	> 10 mitosis x50CGA

controversia que existe en aquellos tumores de tamaño  $\leq 2$  cm de localización rectal, en los que la exéresis radical implicaría el sacrificio del aparato esfinteriano. En los dos pacientes que hemos tratado se optó por la resección del tumor por vía endoanal. Han transcurrido 4 años y un año, respectivamente, desde la intervención sin que se haya detectado recidiva a nivel locorregional ni a distancia. En este aspecto, algunos autores han puesto de manifiesto que el tipo de cirugía no ha demostrado ser un factor pronóstico de supervivencia. Miettinen et al, en una serie de 133 GIST de localización rectal estudian el valor pronóstico del tipo de cirugía (resección local vs resección anterior o amputación abdómino-perineal). Estos autores concluyeron que el tipo de cirugía no fue un factor pronóstico relacionado con la supervivencia. En esta serie los tumores  $= 0 < 2$  cm fueron tratados mediante enucleación, los tumores  $> 2$  y  $< 5$  cm fueron habitualmente tratados mediante excisión local y los  $> 5$  cm mediante resección anterior o amputación abdómino-perineal (12). Simila-

res resultados obtienen Aparicio et al, al estudiar una serie de 59 pacientes con GIST (siete de recto): no encuentran relación significativa, tanto en el análisis uni como multivariable, entre el tipo de cirugía y la supervivencia (13).

El desarrollo del mesilato de imatinib ha supuesto una revolución en el tratamiento de los GIST. Este fármaco ejerce un «efecto diana» en el GIST c-Kit positivo, ya que actúa directamente contra el defecto patogénico fundamental en los GIST inhibiendo selectivamente la tirocincinasa c-Kit. Las guías de práctica clínica elaboradas por expertos dejan claro que la indicación de la terapia con Imatinib son los GIST irresecales o en estadios avanzados, c-Kit positivos. Sin embargo, en las conclusiones se señala que algunos pacientes en los cuales la cirugía implicaría la pérdida de la función del órgano (GIST de localización rectal, cuando no se puede preservar el esfínter anal) pueden ser tratados con imatinib preoperatorio en un intento de lograr una citorreducción y la preservación del órgano (11). En el caso que pre-

sentamos la reducción del tamaño tumoral experimentada tras el tratamiento con imatinib nos permitió la exéresis tumoral por vía endoanal respetando los esfínteres. Dado que estos tumores raramente metastatizan por vía linfática, no está justificada la realización de linfadenectomía. La neoadyuvancia con imatinib debe ser considerada como una opción excepcional, que sólo está indicada en el contexto de ensayos clínicos adecua-

damente controlados y cuando la reducción del tamaño tumoral permite la exéresis con conservación de esfínteres. ◀

---

**Juan Jiménez Anula, Saturnino de Reyes Lartategui, José María Capitán Vallvey, Servicio de Cirugía General. Rafael Luque Barona, Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén.**

---

1. ROBERTO LOGROÑO, DENNIE JONES, SOHAIB FARUQI and MANOOP BHUTÁN: «Recent advances in cell biology, diagnosis and therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST)». *Cancer biology & therapy* 2004; 3:251-258.
2. MARKKU MIETTINEN, MARY FURLONG, MARIT SARLOMO-RIKALA, ALLEN BURKE, LESLIE SOBIN and JERZY LASOTA: «Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus». *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1121-1133.
3. THOMAS TRAN, JESSICA A., DAVILA AND HASHEM B. EL-SERAG: «The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An análisis of 1,458 cases from 1992 to 2000». *Am J Gastroenterol* 2005; 100:162-168.
4. KINDBLOM L-G., MEIS-KINDBLOM J. and BIMMING P.: «Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal cell tumors (GIST) a population-based study of 600 cases». *Ann Oncol* 2002; 13 (suppl 5): 157.
5. RONALD P. DEMATTEO, MICHAEL C. HEINRICH, WÀEL M. EL-REFAI and GEORGE DEMETRI: «Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571». *Hum pathol* 2002; 33:466-477.
6. TAKAMORI NAKAYAMA, HAYATO HIROSE, KIYOSHI ISOBE et al.: «Gastrointestinal stromal tumor of the rectal mesentery». *J Gastroenterol* 2003; 38:186-189.
7. DEI TOS: «AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution». *Virchows Arch.* 2003; 442 (5): 421-428.
8. EMORY TS., SOBIN LH., LUKES L., LEE DH and O'LEARY TJ.: «Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle(stromal) tumors. Dependence on anatomy site». *Am J Surg Pathol* 1999; 23:82-7.
9. CHRISTOPHER FLETCHER, JULE J. BERMAN, CHRISTOPHER CORLESS, FRED GORSTEIN, JERZY LASOTA, JACK LONGLEY, MARKKU MIETTINEN, TIMOTHY J. O'LEARY, HELEN REMOTTL, BRIAN P. RUBIN, BARRY SHMOOKLER, LESLIE SOBIN and SHARON WEISS: «Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach». *HUM PATHOL* 2002; 33:459-465.
10. BLAY J-Y., BONVALOT S, CASALI P, CHOI H., DEBIEC-RICHTER M., DEI TOS A.P., EMILE J-F, GRANCHI A., HOGENDOORN P, JOENSUU H., LE CESNE A., MAC CLURE J., MAUREL J., NUPPONEN N., RAY-COQUARD I., REICHARDT P, SCIOT R., STROOBANTS S., VAN GLABBEKE M., VAN OOSTEROM A. and DEMETRI G.: «Consensus meeting for the management of gastrointestinal tumors». Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004 under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16:566-578.
11. POVEDA, A.; MAUREL, J.; MARTÍN, J.; ARTIGAS, V.; CASADO, A.; CERVERA, J. et al.: «Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales». *Cirugía Española* 2005; 78, suplemento 2.
12. MARKKU MIETTINEN, MARY FURLONG, MARIT SARLOMO-RIKALA, ALLEN BURKE, LESLIE SOBIN and JERZY LASOTA: «Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas and leiomyosarcomas in the rectum and anus». *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1121-1133.
13. APARICIO, T.; BOIGE, V.; SABOURIN, J-C.; CRENN, P.; DUCREUX, M.; LE CESNE, A. AND BONVALOT, S.: «Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours». *J cancer Surg* 2004;30: 1098-1103.