



Caso Clínico

Gloria Gema Báguena Requena

Facultativo Especialista Cirugía General y Aparato Digestivo

Hospital Universitario La Ribera de Alzira (Valencia)

Antecedentes personales

- Mujer de 71 años de edad.
- No alergias medicamentosas conocidas.
- No hábitos tóxicos.
- Hipercolesterolemia en tratamiento dietético.

Cirugías previas

- Histerectomía + doble anexectomía por mioma uterino hace 25 años.
- Intervenida en varias ocasiones de fibroadenomas mamarios.
- Apendicetomía.
- Hemorroidectomía
- Cirugía del manguito de los rotadores derecho.

Historia oncológica

- AF oncológico: sobrina materna con neoplasia de mama, sobrino materno con neoplasia testicular.
- Carcinoma ductal infiltrante de mama derecha en cuadrante superoexterno pT1bN0M0.

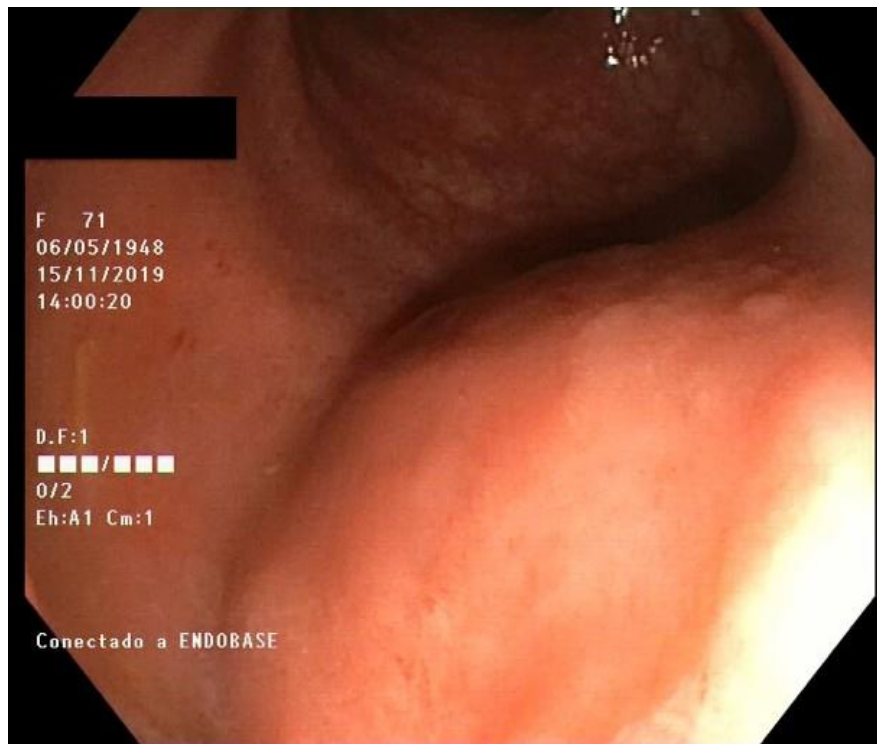


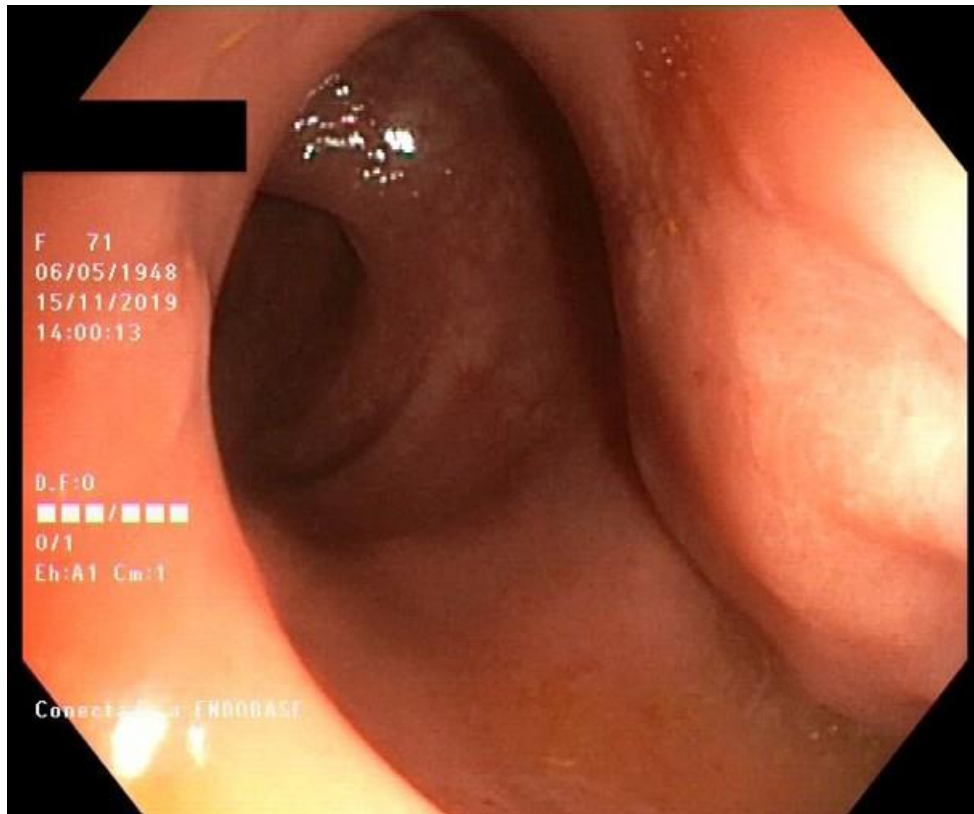
- Cuadrantectomía 20.02.2015
- AP: Receptores estrógenos/Receptores progesterona: 95%. 1 % cerb2 + Ki 67 5%.
- RT adyuvante.
- Inicia Anastrozol el 01.04.2015, con el que debe continuar hasta el 01.04.2020.

Enfermedad actual

- Proctalgia al defecar de un año y medio de evolución, cada vez más progresiva e intensa.
- El médico de atención primaria comenzó estudio y solicitó:

Colonoscopia (15/11/2019):



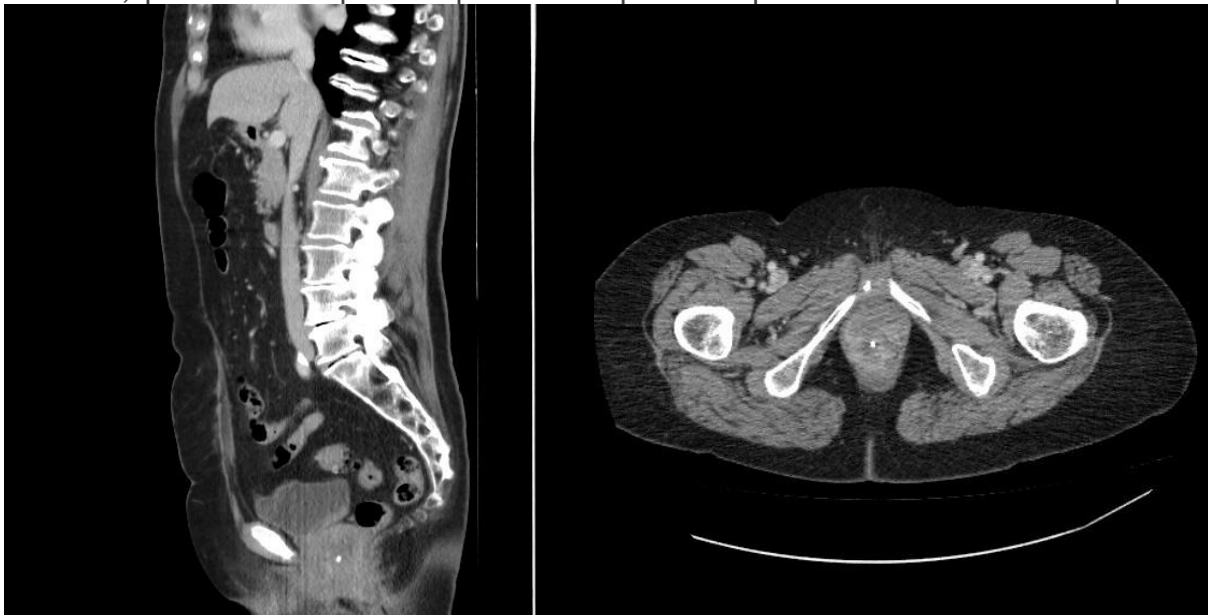


En fondo de ciego se observa micropólipo sésil de 3 mm que se reseca con pinza (AP1). Marco cólico con patrón de vascularización y haustración normal. Sigma con múltiples orificios diverticulares de boca ancha sin signos de complicación. Se reseca micropólipo sésil de aspecto hiperplásico de 3 mm (AP2). En ampolla rectal se observa tumoración de unos 3 cm con mucosa de aspecto normal, que impresiona de compresión extrínseca.

- AP 1. ausencia de material.
- AP 2: Fragmentos de adenoma tubular con displasia epitelial de bajo grado.

TC toraco-abdominopélvico con contraste iv (12/12/2019):

• Se identifica una masa de 37 x 32 x 36 mm centrada en el tabique rectovaginal y con efecto masa sobre la vagina y la pared anterolateral derecha del recto inferior y el canal anal, con bordes bien definidos y aspecto sólido con captación de contraste heterogénea de predominio periférico. No se identifican implantes peritoneales ni otras lesiones focales en el resto del marco cólico. Dada la ubicación y características de la lesión, plantea como primera posibilidad que corresponda a una tumoración tipo GIST



Biopsia de la tumoración (20/12/19)

- Diagnostico anatomopatologico: Tumor de estroma gastrointestinal (GIST).
- CALIDAD.
 - Porcentaje tumor:90 %.
 - Porcentaje de necrosis: 0%.



- Concentración/pureza ADN: 29,1/1,70.
- CKIT: sí
 - Se ha detectado una delección de 15 nucleótidos en el exón 11 del gen CKIT.
- PDGFRA: negativo
 - No se han detectado variantes patogénicas en los exones 12 y 18 del gen PDGFRA.

Valoración en Consultas Externas coloproctología (13/1/20):

- Exploración física: anodina. No se realiza tacto rectal por ser muy doloroso.

Se presenta en Comité de Tumores de Colon (22/01/20):

- Se decide que la paciente es subsidiaria de tratamiento neoadyuvante, para evitar amputación abdominoperineal.
- Reevaluar a los 3 meses con RMN para plantear intervención quirúrgica.

Oncología

DIAGNÓSTICO: GIST RECTAL

Tras informar a la paciente (28/1/20):

- Se inicia neoadyuvancia con Imatinib (Glivec®), dosis 400 mg/día
- Continuar con hormonoterapia adyuvante (Anastrozol) por CDI mama.
- Seguimiento con analíticas sanguíneas y control de toxicidad.

RM recto sin contraste iv (20/1/20):

Estudio con enema de gel para valoración de GIST rectal.

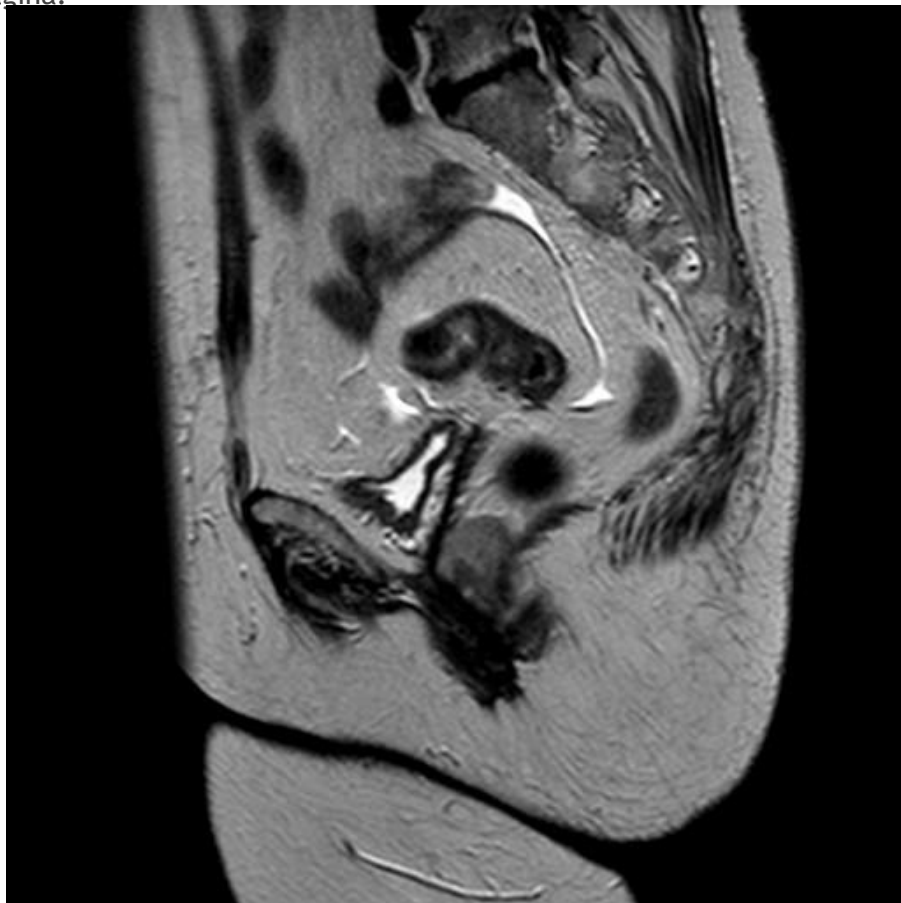
- Se confirma la presencia de una tumoración de 46 x 40 x 40 mm (longitudinal x trans x A-P) dependiente de la pared rectal entre las 8 y las 12 horarias en decúbito supino. La lesión está ubicada en recto inferior y se extiende levemente al espacio interesfinteriano en la vertiente derecha del canal anal.
- La lesión infiltra las capas submucosa y muscular, y condiciona un llamativo efecto masa sobre los músculos elevador del ano y puborrectal derecho, y en menor medida sobre el esfínter externo derecho en canal anal, sin signos de infiltración de los mismos. También desplaza anteriormente la pared posterior de la vagina.
- La distancia de la lesión al margen anal es de 25mm.
- No se identifican adenopatías pélvicas significativas.
- Divertículos de sigma. Cambios degenerativos en el espacio discal L5-S1.

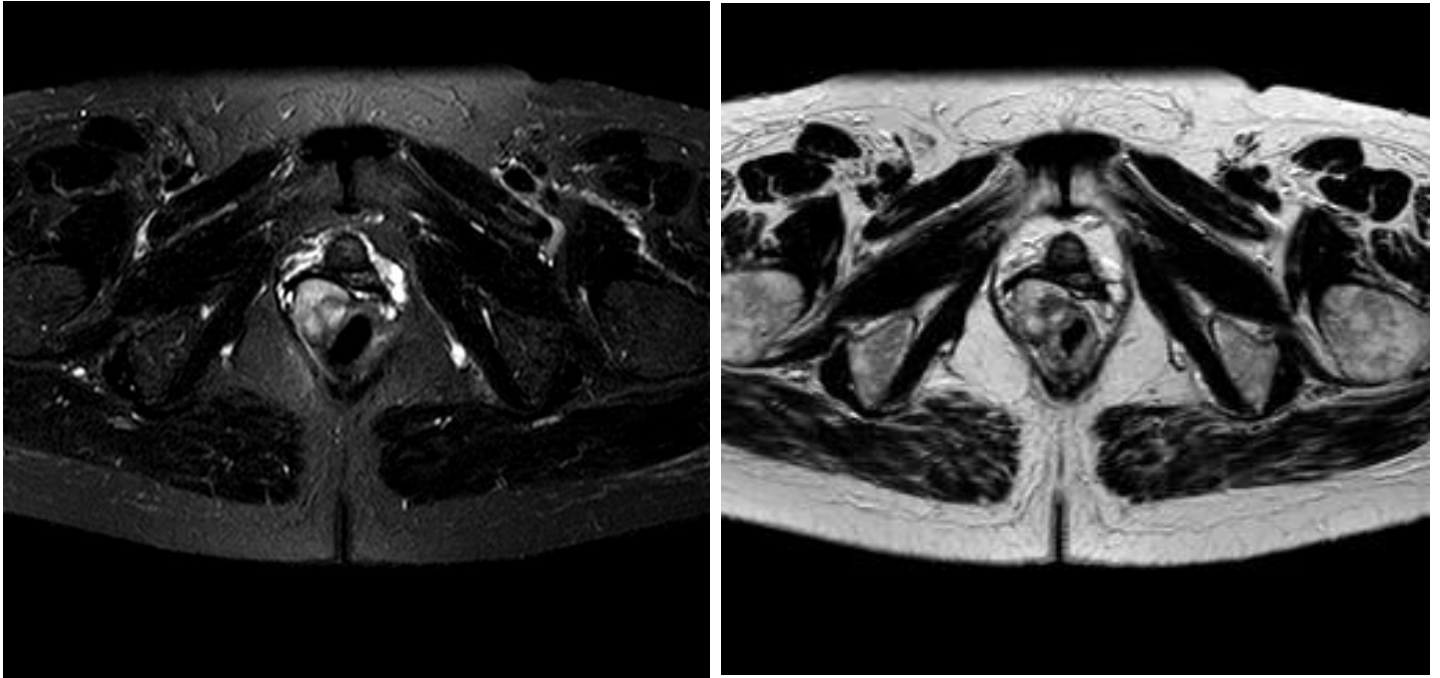


RM recto sin y con contraste (6/5/20):

(tras 3 Meses de tratamiento con Imatinib)

- La tumoración actualmente mide 28 x 21 x 35 (en la RM previa 41 x 36 x 51 mm en imágenes comprables). Como signo de respuesta también se ha reducido la extensión e intensidad de la restricción de la difusión asociada.
- La lesión sigue infiltrando las capas submucosa y muscular, y ha disminuido levemente el efecto masa sobre los músculos elevador del ano y puborrectal derecho, y sobre el esfínter externo en canal anal y la pared posterior de vagina.





Comité tumores colon (27/5/20)

Se decide que:

- Ya que la lesión ha disminuido de tamaño, puede ser subsidiaria de resección local endoanal.
- Seguir con tratamiento neoadyuvante hasta cumplimentar 6 meses e intervenir tras finalizar el tratamiento.
- Previo a la cirugía se debe solicitar una nueva RMN, para reevaluación de la tumoración.



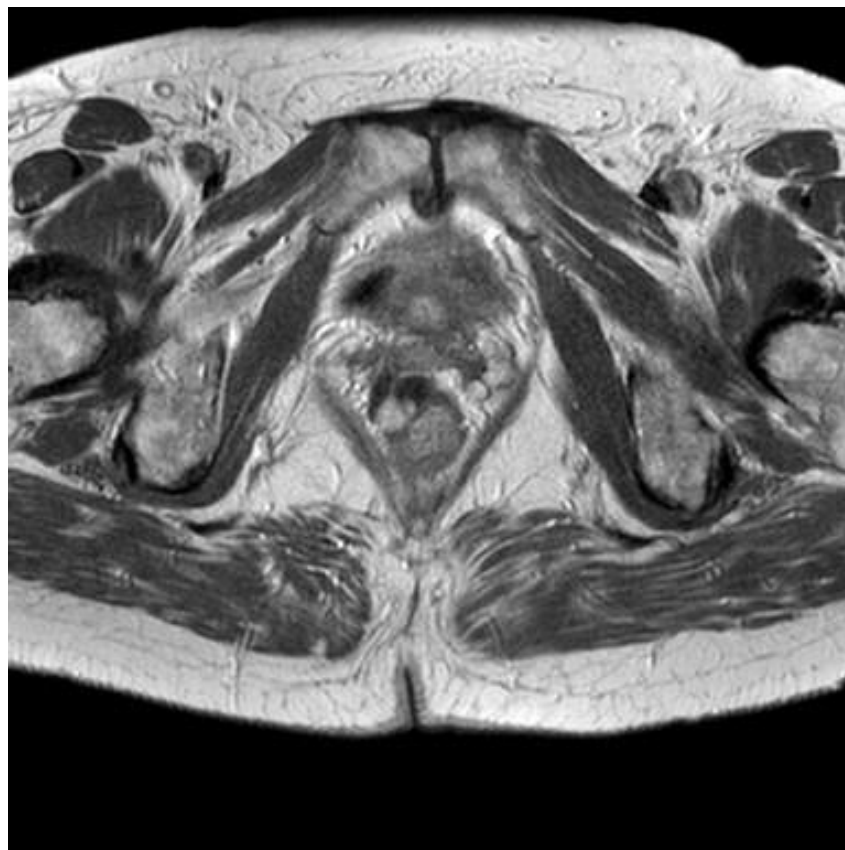
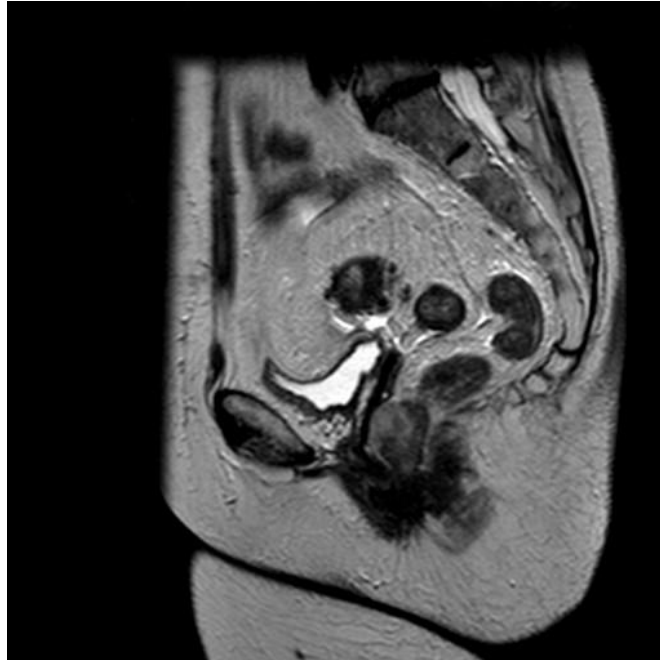
Control Imatinib. Respuesta parcial. Evaluación de respuesta tras 6 meses de tratamiento (9/9/20)

- Muy bien clínicamente.
- Molesta a nivel lumbar tras la RM.
- Desde el 24.08.20 no está tomando Imatinib

- Exploración física:
 - Buen estado general. Normohidratada y normocoloreada. Eupneica.
 - Edema palpebral.
 - Abdomen anodino.
 - No edemas periféricos.
- Analítica sanguínea (4/9/20): sin hallazgos de interés.

RM recto sin y con contraste iv (14/8/20):

- Lesión rectal ya conocida, diagnóstica de GIST rectal, sin cambios significativos en cuanto a tamaño e intensidad de la señal con respecto a RM previa. Mide 23 x 30mm (LL x CC).
- Conclusión: Sin cambios significativos con respecto a RM previa del 6/5/2020





La paciente continúa con Imatinib hasta el día de antes de la Cirugía.

Coloproctología

Consultas externas Coloproctología (7/9/20)

- La paciente se encuentra bien, no le duele ni sangra.
- Se programa para cirugía.
- Se informa a la paciente de la cirugía, riesgos y complicaciones. Entiende y firma consentimiento informado.

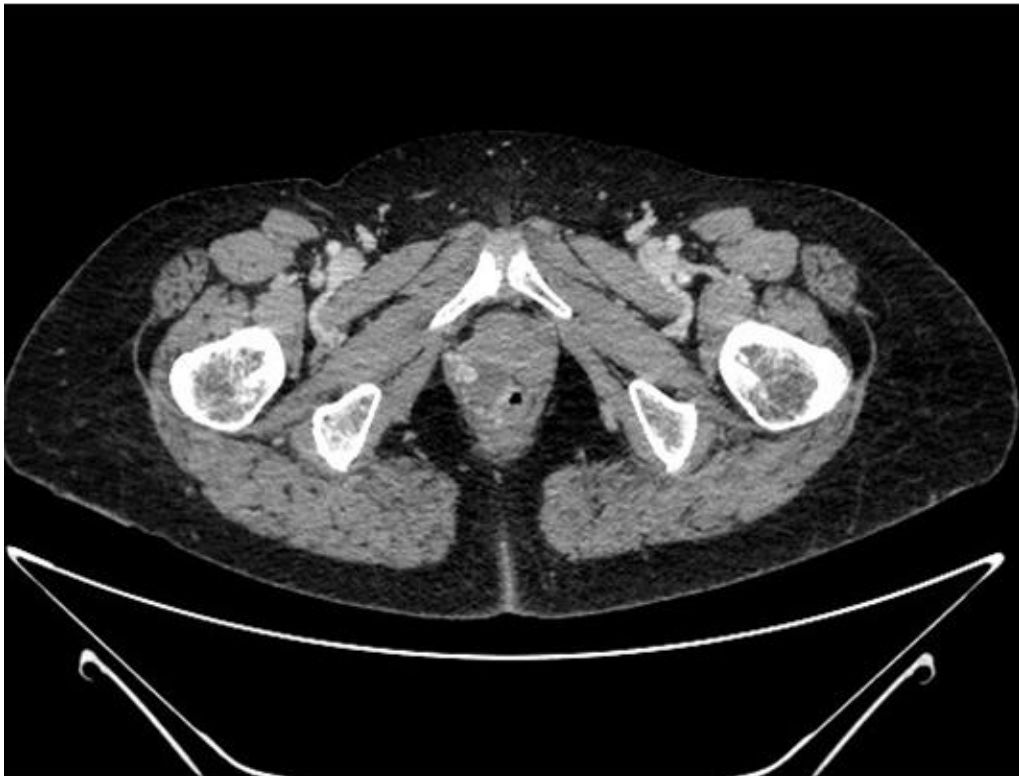
Sigmoidoscopia (6/10/20):

- En ampolla rectal NO se observa tumoración. Apenas se intuye una cicatriz sobre la cual colocamos un clip.



TC abdominopélvico con contraste iv (6/10/20):

- Se compara con RM previa, del día 14/8/20, respecto a la cual no se identifica cambio significativo en el tamaño de la lesión rectal conocida. Persiste como una lesión de crecimiento excéntrico hacia segmento inferior de tabique rectovaginal, paramedial derecha, de 24 x 20 x 29mm.
- Queda en contacto con pared posterior de tercio inferior de vagina, músculo puborrectal derecho y pared rectal.
- Divertículos de sigma, no complicada.
- Resto del estudio sin alteraciones significativas.



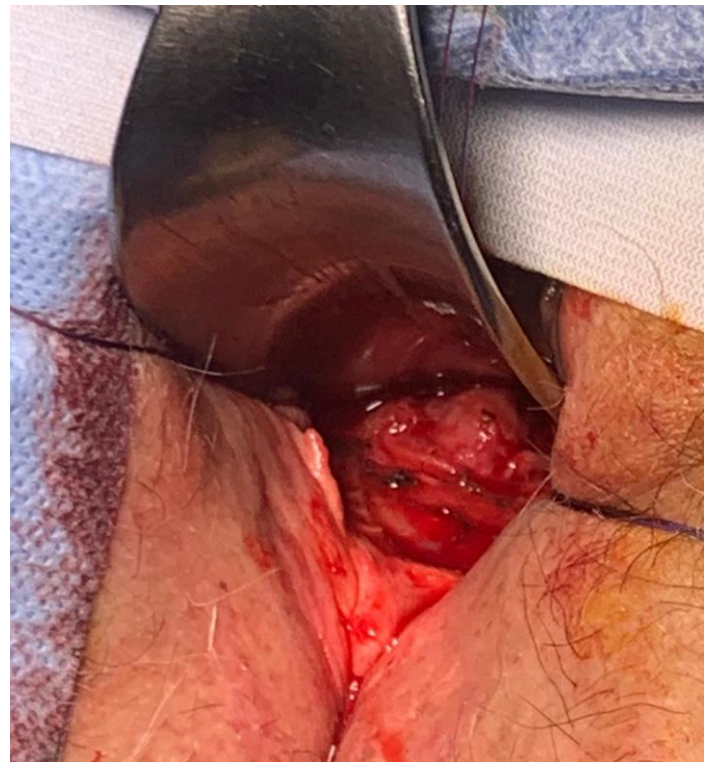


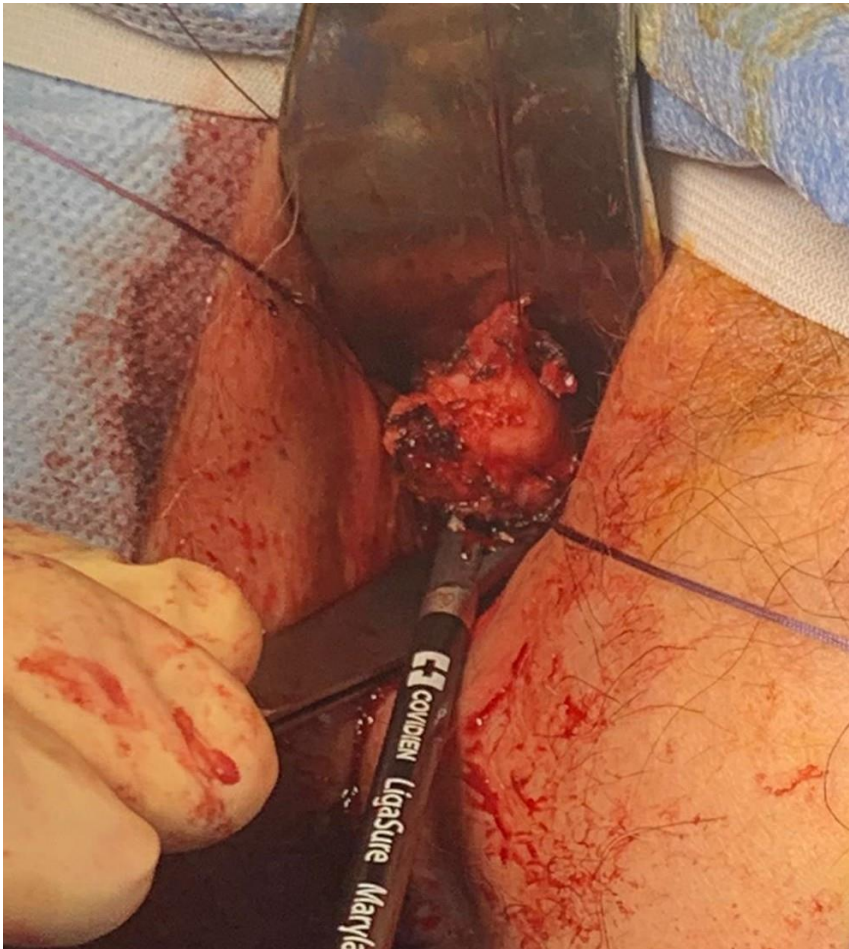
Cirugía

Reseccion gist rectal via vaginal (8/10/20)

- Anestesia general.
- Decúbito supino con perneras altas
- Tumoración rectal a unos 4cm de margen anal palpable en pared vaginal posterior
- Delimitación de lesión con cuatro puntos cardinales de Dexon 3/0
- Colpotomía transversa. Creación de colgajo de mucosa vaginal posterior, debajo del cual se localiza la misma.

- Sección roma de lesión hasta su completa extirpación, referencia de lesión con puntos sueltos de Dexon (2 largos en cara vaginal, 1 corto superior, 1 largo izquierdo y 2 cortos inferiores).
- Pequeña comunicación de unos 0.5 cm con cavidad rectal
- Cierre de tabique rectovaginal con puntos sueltos de Dexon de 2/0.
- Cierre de orificio rectal con puntos sueltos de Dexon 2/0
- Hemostasia
- Colocación de taponamiento vaginal con compresa empapada con Betadine
- Spongostan anal





- Postoperatorio sin complicaciones.
- Alta al 5° día postoperatorio.



Anatomía patológica (3/11/20)

Se remite fragmento nodular, blanco-grisáceo de 3 x 2 cm, referenciados sus márgenes con dos puntos dexton largos para vaginal y un punto dexton corto superior, uno largo margen izquierdo y dos cortos derecho inferior. A la sección, se observa, área nodular, blanquecina, parcialmente calcificada de 1 cm de diámetro máximo.

Diagnóstico:

- Recidiva por tumor del estroma gastrointestinal rectal.
- Tumor de 3 cm y 0 mitosis/50 CGA: GIST de bajo riesgo (Grupo 2 Miettinen/Lasota).

Referenciado ampliación de margen derecho, se remite fragmento blanco-grisáceo, irregular de 1.2 cm de diámetro máximo. DIAGNÓSTICO: Infiltración por tumor del estroma gastrointestinal rectal.

Referenciado ampliación de borde superior, se remite fragmento blanco-grisáceo, elongado de 1.5 x 0.5 cm. DIAGNÓSTICO: Infiltración por tumor del estroma gastrointestinal rectal.

Coloproctología

Revisión postoperatoria (9/11/20)

- Recuperada de la cirugía
- Última mamografía Septiembre 2019: Sin hallazgos patológicos.

Exploración

Tacto rectal bimanual: Cicatrización perfecta. No se visualiza ningún tipo de fístula rectovaginal.



Coloproctología

Comité de tumores coloproctología (18/11/20)

Anatomía patológica informa de bordes quirúrgicos afectados -> R1

Dado que se trata de un GIST de bajo grado se decide continuar tratamiento con Imatinib y seguimiento clínico y radiológico.

Tumores GIST de recto

- Los tumores estromales gastrointestinales (GIST) están originados en las células del músculo liso del tracto gastrointestinal. Se denomina GIST a los tumores mesenquimales CD-117 positivos, fusiformes o epiteloideos, primarios de tracto digestivo, mesenterio o retroperitoneo.
- Más frecuentes en estómago e intestino delgado, siendo la frecuencia en recto de 7-11%.
- 4^a-6^a década de la vida. Misma distribución por sexos (algo más en varones)

Clínica (en función de localización y tamaño):

- En estadios iniciales, la mayoría asintomáticos (10-30%)².
- Sangrado rectal, dificultad evacuación, síntomas obstructivos, masa y dolor abdominal.

Diagnóstico:

- Tacto rectal
- Ecografía endorrectal
- TC
- RMN: aporta mayor información³



- Técnicas de inmunohistoquímica: confirma el diagnóstico
 - CD-117 positivo (expresión celular con actividad tirosin-quinasa, producto del gen c-Kit): 95% de los casos
 - CD-34 positivo: 60-70% de los casos⁴
 - Negativo para desmina y actina (Diagnóstico diferencial con leiomiomas que es positivo)
 - Negativo para proteína S-100 (Diagnóstico diferencial con schwannomas que es positivo)
 - Expresión de DOG1: hasta en un 98% de los casos, incluso aquellos CD-117 negativos.
 - Se expresa en tumores con mutación del gen KIT y los que tienen mutación de PDGFRA. Positivo en algunos carcinomas, pero negativo en sarcomas que plantean diagnóstico diferencial con GIST. Puede resultar útil, por tanto, para diagnóstico en casos dudosos^{5,6}.

Criterios de malignidad (solo el 30% malignos)^{7,8}:

- Tamaño tumoral
- Índice mitótico



Potencial de Malignidad de los Tumores GIST. Tomado de Fletcher et al, 2002, <i>Human Pathology</i> 33(5):459-465. Reproducción (traducida) con permiso de Elsevier.		
Grupo de Riesgo	Tamaño (diámetro mayor)	Recuento mitótico
Muy Bajo Riesgo	< 2cm	< 5/50 CGA*
Riesgo Bajo	2 – 5cm	< 5/50 CGA*
Riesgo Intermedio	< 5cm	6-10/50 CGA*
	5 – 10cm	< 5/50 CGA*
Alto Riesgo	> 5cm	> 5/50 CGA*
	> 10cm	Cualquier índice mitótico

*CGA: Campos de Gran Aumento.

Tratamiento:

- Cirugía (de elección):
 - Si presenta síntomas, lesiones sospechosas de malignidad o potencialmente malignas.
 - Resección local completa del tumor.
 - No necesarios grandes márgenes ni linfadenectomía, ya que las metástasis ganglionares son infrecuentes^{9,10}.
 - Según tamaño:
 - <5cm: resección local vía transanal o transvaginal.
 - >5cm y/o afectación de esfínteres: resección anterior de recto sin escisión mesorrectal o amputación abdominoperineal⁸.
- Inhibidor de la tirosín-quinasa STI571 (Imatinib mesilato)
 - Tratamiento neoadyuvante para reducir tamaño tumoral^{8,9}.
 - Tumores no resecables o metastáticos:



- Reduce el tamaño tumoral y/o controla la progresión tumoral en el 80-90% de los casos¹⁰.
- Dosis 400mg/día.
- Máxima respuesta tumoral se logra tras 3-6 meses de tratamiento^{11,12}.
- Mantener tras la cirugía en GIST malignos (>5cm y/o índice mitótico alto)¹³.

Supervivencia libre de enfermedad a los 5, 10 y 15 años: 70, 63, 65%, respectivamente¹⁴.

Recidiva:

- Mayor riesgo durante los primeros 5 años¹⁴.
- Tanto local como metastática (hígado, pulmón, ósea).

Bibliografía

1. Guilherme Campos F, Furlan Leite A, Alonso Araujo SE, César Atuí F, Seid V, Habr-Grama A, et al. Anorectal leiomyomas: Report of two cases with different anatomical patterns and literature review. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 2004; 59 (5): 296-301.
2. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Davis GB, Foster RS Jr, et al. Tumors of the rectum and anal canal. World J Surg 2000; 24 (4): 437-43.
3. Eizaguirre Zarza B, Burgos Bretones JJ. Tumores GIST. Revisión de la literatura. Rev Esp Patol 2006; 39 (4): 209-18.
4. De Francisco R, Díaz G, Cadahía V, Velásquez RF, Giganto F, González O, et al. Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). Rev Esp Enferm Dig 2006; 98 (5): 387-9.



5. PAWSON T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases, *European Journal of Cancer* 2002; 38: S3-S10.
6. MOL CD, DOUGAN DR, SCHNEIDER T, et al. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 31655-31663.
7. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112:608-15.
8. The ESMO European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii21-6.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2017, 02/08/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
10. Gringol VP, Termuhlen PM. Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin N Am*. 2011;91:1079-87.
11. Fernández A, Aparicio J. Gastrointestinal imatinib and stromal tumor (GIST): A selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 723-9.
12. Fernández JA, Parrilla P. Tratamiento quirúrgico del GIST avanzado en la era del imatinib. *Cir Esp*. 2009;86:3-12.
13. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373: 1097-104.



14. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki T, Steigen SE, Plank L, Nilsson B, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012; 13:265-74.