

Tumor estromal gastrointestinal (GIST) de reto: relato de caso

Rectum gastrointestinal stromal tumor (GIST): case report

Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) del recto: reporte de caso

Matheus Lucas de Souza^{1*}, Luiz Fernando Leli¹, Cássio Henrique Cerruti¹, Tiago Brito Bastos Ribeiro¹, Maísa Bueno Vasconcellos¹, Maria Paula de Paula Nascimento¹, Josela Aparecida de Freitas².

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente submetida a retossigmoidectomia devido Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) de reto, destacandoos aspectos terapêuticos e prognósticos desse tipo de neoplasia localizada em sítio extra gástrico. **Detalhamento do caso:** Paciente do sexo feminino, 56 anos, atendida no ambulatório de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Franca, devido quadro de hematoquezia há cerca de 1 mês associado a dificuldade para evacuar e perda ponderal. Realizado exames complementares que evidenciaram lesão de reto médio extra mucosa de 8,3 x 6,6 cm, sem evidência de lesões a distância. Foi submetida a retossigmoidectomia com reconstrução primária do trânsito intestinal com resultado anatomopatológico e Imunohistoquímica compatível com GIST de reto, tomado como conduta posterior vigilância com exames seriados sem indicação de terapiaadjuvante. **Considerações finais:** GIST trata-se de uma neoplasia pouco frequente no TGI, e raramente de apresentação no reto, sendo importante destacar seu alto potencial curativo em fases precoces com ressecção R0 e tratamento adjuvante, mas também dependente de outros fatores como tamanho e ruptura da lesão, índice mitótico e localização, o que demanda maior atenção no tratamento e seguimento desses pacientes.

Palavras-chave: Neoplasia, Reto, Imatinibe, Estromal.

ABSTRACT

Objective: This paper reports the case of a patient who underwent rectosigmoidectomy due to rectal Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), highlighting the therapeutic and prognostic aspects of this type of neoplasm located in an extra gastric site. **Case details:** Female patient 56 years old, attended at the Oncology Outpatient Clinic of Santa Casa de Misericordia de Franca due to hematochezia for about 1 month associated with difficulty in evacuating and weight loss. Complementary exams were performed, which showed an extra mucosal middle rectum lesion measuring 8.3 x 6.6 cm, with no evidence of distant lesions. She underwent a rectosigmoidectomy with primary reconstruction of the intestinal transit with anatomopathological and immunohistochemical results compatiblewith GIST of the rectum, followed by surveillance with serial exams without indication of adjuvant therapy. **Final considerations:** GIST is an uncommon neoplasm in the GIT, and its occurrence in the rectum is rare being important to highlight its high curative potential in early stages with R0 resection and adjuvant treatment. Thesetumors cure also depends on other factors such as size and rupture of the lesion, mitotic index and location and it requires great attention in the treatment and follow-up of these patients.

Keywords: Neoplasm, Rectum, Imatinibe, Stromal.

RESUMEN

Objetivo: Reportar el caso de un paciente intervenido de rectosigmoidectomía por Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) rectal, destacando losaspectos terapéuticos y pronósticos de este tipo de neoplasias de localización extragástrica. **Detalles del caso:** Paciente del sexo femenino, de 56 años, atendida en la

¹ Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca - SP. *E-mail: matheuslucassouza@hotmail.com

² Centro Universitário Municipal de Franca (UNIFACEF), Franca - SP.

Consulta Externa de Oncología de la Santa Casa de Misericordia de Franca, por cuadro de hematoquecia de aproximadamente 1 mes asociado a dificultad para evacuar y pérdida de peso. Se realizaron exámenes complementarios, en los que se objetivó lesión extramucosa de recto medio de 8,3 x 6,6 cm, sin evidencia de lesiones a distancia. Se le realizó sigmoidectomía con reconstrucción primaria del tránsito intestinal con resultado anatomopatológico e inmunohistoquímico compatible con GIST de recto, seguida de vigilancia con exámenes seriados sin indicación de terapia adyuvante. **Consideraciones finales:** El GIST es una neoplasia poco común en el TGI, y rara vez se presenta en el recto, y es importante destacar su alto potencial curativo en etapas tempranas con resección R0 y tratamiento adyuvante, pero también dependiente de otros factores como el tamaño de la lesión y la ruptura, índice y localización mitóticos, lo que demanda mayor atención en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

Palabras clave: Neoplasma, Recto, Imatinibe, Estromal.

INTRODUÇÃO

Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST) representam cerca de 1% das neoplasias malignas gastrointestinais, e tem rara incidência no reto, perfazendo cerca de 4-5% dos casos (ZHANG H e LIU Q, 2020; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021). Tem origem nas células de *Cajal*, cuja função é semelhante à de marca-passo na propagação dos impulsos nervosos nas contrações peristálticas. A partir dessas células, na maioria dos casos, ocorre a mutação ativadora no receptor de tirosina quinase do proto-oncogene *KIT* (80%) ou no receptor α do fator de crescimento derivado de plaquetas (*PDRFRA*)(10%), desencadeando a patogênese do GIST (KAMEYAMA H, et al., 2018; LIU X, 2019).

O estudo das mutações desses genes indica que a depender do sítio da mutação há diferença no comportamento do tumor, prognóstico e sensibilidade ao tratamento. Por exemplo, as mutações mais frequentes ocorrem a partir do exon 11, predominante em GISTs gástricos, que por sua vez expressam maior sensibilidade ao tratamento medicamentoso com Imatinibe, droga inibidora da tirosinoquinase responsável por inibir o crescimento tumoral (ZHANG H e LIU Q, 2020; JOENSUU H, et al., 2017).

Mutações no exon 9, por exemplo, expressam maior resistência ao Imatinibe, e estão associadas predominantemente aos GISTs extra gástricos, que possuem pior prognóstico em relação aos tumores localizados no estômago. Os genótipos de mutação dos GISTs no reto não são bem conhecidos, mas vem sendo descrito na maioria dos estudos a prevalência da mutação no exon 11, o que caracteriza melhor resposta ao Imatinibe, também com boa resposta nos casos inoperáveis ou metastáticos (KAMEYAMA H, et al., 2018; CAVNAR MJ, et al., 2017).

A terapêutica primária desses tumores é a ressecção cirúrgica com margens livres (R0), indicado também a terapia adjuvante e neoadjuvante com drogas inibidoras da Tirosinoquinase (Imatinib) a partir da estratificação de risco de progressão da doença embasada em aspectos como tamanho e localização da lesão, índice mitótico, ruptura do tumor, e mais recentemente, características das mutações genéticas envolvidas, de forma a determinar o prognóstico da doença (ZHANG H e LIU Q, 2020; HAWKINS AT, et al., 2017).

O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico de uma paciente submetida a retossigmoidectomia por tumoração submucosa de reto médio com estudo histopatológico e imunohistoquímica compatível com GIST, e atrelar ao caso os fatores de risco, aspectos epidemiológicos, prognósticos e terapêuticos dessa patologia.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 56 anos, atendida no ambulatório de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Franca, devido quadro de hematoquezia há cerca de 1 mês associado a dificuldade para evacuar e perda ponderal. Submetida então a exame de colonoscopia que evidenciou lesão abaulada, com mucosa lisa e discretamente hiperemiada, sugestiva de lesão submucosa a 8 cm da borda anal, sem componente obstrutivo. Realizada biópsia com resultado anatomopatológico sem malignidade nas 8 amostras coletadas da lesão (**Figura 1**).

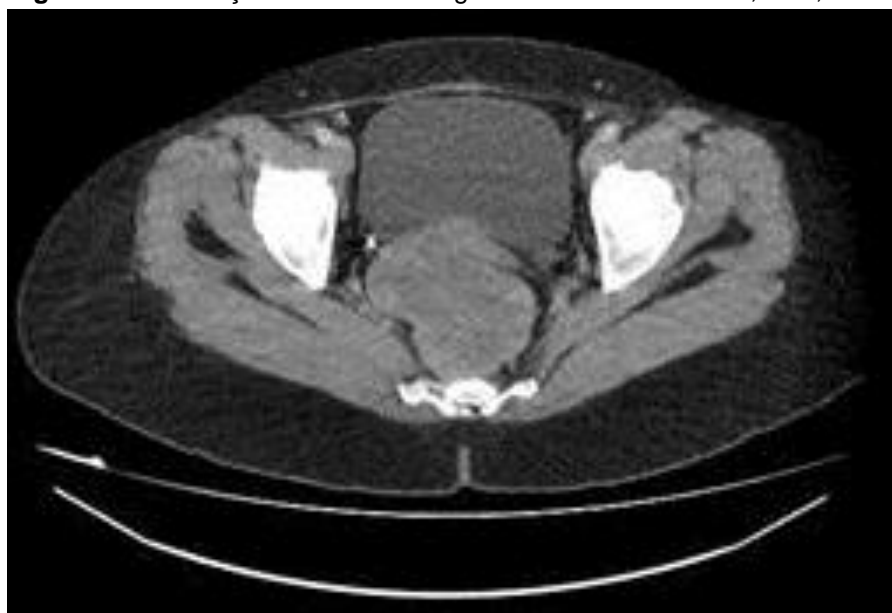
Figura 1 - Lesão abaulada do reto com mucosa lisa e focos de hiperemia.



Fonte: Souza ML, et al., 2022.

Para investigação complementar, apresentava marcadores tumorais negativos e o exame tomográfico (TC) do abdome com contraste venoso evidenciou lesão expansiva sólida e heterogênea, de limites definidos e contornos lobulados, medindo cerca de 8,3 x 6,6 centímetros (cm) nos maiores eixos axiais no reto, sem sinais de lesões secundárias em demais órgãos (**Figura 2**).

Figura 2 - Tumoração sólida e heterogênea do reto medindo 8,3 x 6,6 cm.



Fonte: Souza ML, et al., 2022.

Indicado tratamento cirúrgico sob hipótese diagnóstica de neoplasia maligna do reto, submetida então a retossigmoidectomia com anastomose primária grampeada termino-terminal a 5 cm da borda anal e enviado peça cirúrgica para análise histopatológica. Durante o procedimento cirúrgico não houve ruptura da cápsula da lesão. A paciente evoluiu satisfatoriamente no pós-operatório com alta após 10 dias de internação.

No retorno ambulatorial, evidenciado resultado de anatomopatológico macroscópico de retossigmoide com lesão nodular esbranquiçada e macia com 9,7 cm no maior eixo, causado abaulamento da mucosa e estreitamento da luz do reto com dissecação de 32 linfonodos. A análise microscópica mostrou neoplasia fusocelular com leve pleomorfismo localizada em camada submucosa e muscular própria, índice mitótico até 4/cga, invasão vascular ausente e margens cirúrgicas livres. O estudo de imuno-histoquímica da amostra evidenciou c-kit e CD34 positivos, com resultado compatível com GIST com baixo risco de progressão da doença (<10cm, <5 figuras de mitose/10 cga).

Pela análise histopatológica e imuno-histoquímica compatível com GIST de baixo risco de progressão da doença associado a ressecção cirúrgica R0, optou-se por acompanhamento periódico com exames de imagem, sem indicação de terapia adjuvante.

As informações foram coletadas através do registro de imagens diagnósticas e acesso aos dados do prontuário, mediante ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dados aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de numeração 55167721.1.0000.5438 e número do parecer 5.225.154.

DISCUSSÃO

GISTs são os tumores mesenquimais mais comuns no trato gastrointestinal. Grande parte dos tumores são assintomáticos e são encontrados acidentalmente em exames endoscópicos. Quando localizados no reto, apresentam-se clinicamente com quadro de dor abdominal, sangramento intestinal, dificuldade evacuatória e hematoquezia, sintomas frequentes no quadro clínico de outras neoplasias do reto e também compatível com as queixas da paciente do presente estudo (KAMEYAMA H, et al., 2018; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021; SHEN C, et al., 2015).

A abordagem diagnóstica inicial se dá a partir de exames de imagem, sendo a TC de Abdome superior e Pelve com contraste oral e endovenoso o exame de escolha, já que é possível mensurar a lesão, avaliar plano de clivagem com estruturas adjacentes e posterior ressecabilidade, visualizar focos de metástases, sendo utilizada também no pós-operatório para seguimento da doença, na avaliação de recidiva ou metástases a distância. O desempenho da Ressonância Magnética (RM) é semelhante ao da TC, mas quando localizado no reto, a avaliação dos tumores por RM pode trazer maior benefício no estudo anatômico da cirurgia e também na investigação de metastases hepáticas (SANCHEZ-HIDALGO JM, et al., 2018).

Os achados endoscópicos exibem uma mucosa lisa, podendo conter pequenas lesões ou ulcerações com abaulamento da luz do órgão, sugerindo lesão extra mucosa, o que pode levar a resultados negativos para malignidade de biópsias simples coletadas a partir da endoscopia, como ocorreu inicialmente com o caso da paciente descrita (**Figura 2**). A ecografia transretal é de grande auxílio na investigação complementar dessas lesões, uma vez que mostra crescimento tumoral nas camadas mais profundas do órgão (camadas musculares) (THEODOROPOULOS DG, 2011; SANCHEZ- HIDALGO JM, et al., 2018).

A confirmação diagnóstica se faz por biópsia e análise histopatológica associada a teste de imunohistoquímica. A análise microscópica da lesão biopsiada pode variar no aspecto morfológico sendo a presença de células de aspecto fusiforme a forma mais frequente e por essa análise também se define o índice mitótico da amostra, fator utilizado como critério prognóstico, já que GISTs com baixo índice mitótico estão associados a melhor prognóstico e sobrevida (SANCHEZ-HIDALGO JM, et al., 2018). No caso estudado, o baixo índice mitótico da análise histológica associado a ressecção cirúrgica R0 corroboram para o prognóstico favorável da paciente. Os testes de imuno-histoquímica positivos para CD117 (KIT) associado ao padrão morfológico microscópico é o padrão para o diagnóstico da doença.

Em relação ao prognóstico, além da análise genética envolvida, as principais diretrizes trazem que o risco de progressão da doença depende basicamente de quatro fatores: tamanho e localização da lesão, índice mitótico, ruptura do tumor, com algumas divergências entre essas diretrizes (**Quadro 1**). A *Modified - National Institutes of Health* (M-NIH) é a mais utilizada atualmente e deixa evidente que para qualquer GIST extra-gástrico e a presença de ruptura tumoral aumentam consideravelmente o risco de progressão da doença.

Quadro 1 - Classificação de risco de progressão da doença de acordo com as principais Diretrizes sobre GIST.

Classificação M-NIH (2008)	Classificação AFIP (2006)	Classificação do NIH (2002)	Potencial maligno previsto
Qualquer, <2 cm e ≤ 5 índice mitótico	Gástrico, <2-5 cm e índice mitótico ≤ 5	<2 cm e <5 índice mitótico	Muito Baixo
Qualquer >2-5 cm e índice mitótico ≤ 5	Gástrico, >5-10 cm e índice mitótico ≤ 5 Extra gástrico, >2-5 cm e índice mitótico ≤ 5	2-5 cm e <5 índice mitótico	Baixo
Gástrico, ≤ 5 cm e >6-10 índice mitótico ou, <5-10 cm e ≤ 5 índice mitótico	Gástrico, >10 cm e índice mitótico ≤ 5 ou >2-5 cm e índice mitótico >5 Extra gástrico, >2-5 cm e índice mitótico ≤ 5	<5 cm e índice mitótico de 6-10	Moderado
Extra gástrico, <5 cm e >5 índice mitótico ou <5-10 cm e ≤ 5 índice mitótico Qualquer, <5 cm e >5 índice mitótico ou >10 cm ou 10 índice mitótico ou ruptura tumoral	Extra gástrico, >10 cm e ≤ 5 índice mitótico ou <2 cm e >5 índice mitótico Qualquer, >5-10 cm e >5 índice mitótico ou >10 cm e >5 índice mitótico	5-10 cm e índice mitótico <5 ou >5 cm e índice mitótico >5 ou >10 cm ou índice mitótico >10	Alto

Legenda: AFIP: Armed Forces Institute of Pathology, NIH: National Institutes of Health, M-NIH: Modified - National Institutes of Health.

Fonte: Souza ML, et al., 2022; fundamento em Zhang H e Liu Q, 2020.

No caso descrito, pela classificação de (M-NIH) a paciente do presente estudo encaixa-se na categoria de alto risco, devido tamanho e localização da lesão, apesar dos aspectos histopatológicos apresentarem-se como de baixo risco de progressão, o que ressalta que a localização extra-gástrica do GIST é importante preditor de pior prognóstico.

O tratamento dos GISTs de reto depende do estágio da doença. Para lesões localizadas no reto sem invasão de órgãos adjacentes ou metástases a distância, como no caso da paciente em questão, a cirurgia é a terapêutica padrão e potencialmente curativa (KAMEYAMA H, et al., 2018; JAKOB J, et al., 2013). O objetivo do tratamento cirúrgico é de se alcançar uma ressecção R0 com margens cirúrgicas macroscopicamente e microscopicamente livres, com cuidado para não levar ao rompimento da lesão no intra-operatório, o que aumenta consideravelmente a taxa de recorrência da doença, como pode ser observado na classificação M-NIH, na qual mostra que a presença de ruptura da capsula do tumor torna alto o risco de progressão da doença. (THEODOROPOULOS DG, 2011; GRONCHIA, 2020; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021; LIU H, et al., 2014).

Em GISTs em geral, quando não considerado ruptura do tumor para as ressecções R1, estas parecem apresentar a mesma sobrevida global em relação as ressecções R0, o que não necessariamente se aplica à doença localizada no reto, já que as taxas de recorrência em ressecções com margens positiva aumentam consideravelmente (GRONCHI A, 2020; MCCARTER MD, et al., 2012). A técnica cirúrgica mais utilizada é a ressecção radical do tumor por abordagem intra-abdominal, no entanto vem sendo descrito boa eficácia com melhor recuperação pós-operatória em ressecções locais através de abordagem trans-anal, trans-sacral e trans-vaginal para GISTs pequenos e localizados abaixo de 5cm da borda anal. No entanto para lesões maiores que 5cm em reto médio e alto a ressecção abdominal é mandatória, com destaque para abordagem laparoscópica, que permite uma melhor visualização das estruturas pélvicas, permitindo melhores margens com melhor preservação do esfíncter anal (GUO W, et al., 2020; HAWKINS AT, et al., 2017; WEI J, et al., 2022). Não é necessária linfadenectomia no tratamento cirúrgico, uma vez que a disseminação linfática é rara.

O tratamento quimioterápico está seguramente indicado em casos inoperáveis ou metastáticos, de forma a garantir maior sobrevida aos pacientes devido boas taxas de resposta ao Imatinibe, escolhido como tratamento padrão para estes casos (KAMEYAMA H, et al., 2018; NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2021). Essa terapia também pode ser utilizada como tratamento adjuvante nos casos de ressecção tumoral com margens positivas ou tumores ressecados com alto risco de progressão, e até mesmo nos de baixo risco que podem apresentar até 25% de recidiva a depender da localização, com estudos evidenciando uma maior sobrevida dos pacientes submetidos a quimioterapia durante 3 anos em relação aos que não utilizaram o Imatinibe (CAVNAR MJ, et al., 2017; KAMEYAMA H, et al., 2018).

Também é utilizado como tratamento neoadjuvante, nos casos de tumores de grande tamanho e de maior relação com estruturas nobres da pelve, onde estudos vem demonstrando aumento da taxa de ressecção com margens livres e maior preservação do esfíncter anal quando o Imatinibe é utilizado previamente a cirurgia. Além disso, o uso de Imatinibe pré-operatório pode permitir regressão importante do tumor de forma a proporcionar o emprego das técnicas de ressecção menos invasivas conforme descrito (KAMEYAMA H, et al., 2018; KANEKO M, et al., 2019; LIU Y, et al., 2021; SHEN C, et al., 2015; TANG S, et al., 2017).

Nos casos da terapia neoadjuvante, a análise genética tem grande valor, já que é possível estimar se o uso do Imatinibe terá boa resposta ou não, de forma a não retardar o tratamento cirúrgico definitivo em tumores poucos responsivos a essa medicação (ZHANG H e LIU Q, 2020; YASUI M, et al., 2017). Foi descrito melhor resposta ao Imatinibe os GIST que apresentam mutação do exon 11 de KIT envolvido em sua patogênese, ao passo que tumores que se desenvolveram a partir da mutação do exon 9 de KIT apresentam pior resposta a terapêutica (KAMEYAMA H, et al., 2018). No caso em questão, não foi prescrito terapia adjuvante, optando-se apenas pelo seguimento com exames seriados.

O estudo em questão ilustra um caso de GIST de localização pouco frequente bem como um raro caso de neoplasia do reto, cujos aspectos clínicos e terapêuticos possuem particularidades no tratamento de pacientes com essa patologia. Vale ressaltar que apesar do tamanho da lesão e doença localizada no reto predizer pior prognóstico em relação aos GISTs gástricos, a ressecção cirúrgica com margens livres atrelado ainda ao resultado histológico com baixo risco de progressão, foi mandatório por ser optado por seguimento com exames de imagem seriados sem terapia adjuvante, visto que o principal fator que mostra aumento da taxa de recidiva é se a ressecção é R0 ou não. O seguimento desta paciente, por sua vez, demanda maior regularidade e atenção, visto que as taxas de recidiva de GIST tendem a aumentar quando localizados no reto e de tamanho maior que 5 cm, independente dos fatores de bom prognóstico.

REFERÊNCIAS

1. CAVNAR MJ, et al. Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) in the Era of Imatinib: Organ Preservation and Improved Oncologic Outcome. *Annals of Surgery Oncology*, 2017; 24(13): 39723980.
2. GRONCHI A, et al. Quality of surgery and outcome in localized gastrointestinal stromal tumors treated within an international intergroup randomized clinical trial of adjuvant Imatinib. *JAMA Surgery*, 2020; 155(6).

3. GUO W, et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. Cohort Study. *International Journal of Surgery*, 2020; 77: 190–197.
4. HAWKINS AT, et al. Preoperative chemotherapy and survival for large anorectal gastrointestinal stromal tumors: A national analysis of 333 cases. *Annals of Surgery Oncology*, 2017; 24: 1195-1201.
5. JAKOB J, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Annals of Surgery Oncology*, 2013; 20: 586-592.
6. JOENSUU H, et al. Effect of KIT and PDGFRA mutations on survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with adjuvant imatinib: an exploratory analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 2017; 3: 602–609.
7. KAMEYAMA H, et al. Management of rectal gastrointestinal stromal tumor. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2018; 3: 8.
8. KANEKO M, et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors. *Surgery Today*, 2019; 49(6): 460-466.
9. LIU H, et al. Treatment strategy of rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Journal of Surgery Oncology*, 2014; 109: 708-13.
10. LIU Y, et al. The Combination of Neoadjuvant Therapy and Surgical Resection: A Safe and Effective Treatment for Rectal Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer Management and Research*, 2021; 13: 4671-4678.
11. LIU X. Molecular biomarkers for prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *Clinical and Translational Oncology*, 2019; 21: 145–151.
12. MCCARTER MD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *Journal of American College of Surgeons*, 2012; 215: 53-59.
13. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. Diretrizes de Prática Clínica da NCCN em Oncologia: Tumores Estromais Gastrointestinais (GISTs), 2021. Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf. Acesso em: 05 de novembro de 2021.
14. SANCHEZ-HIDALGO JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a multidisciplinary challenge. *World Journal of Gastroenterology*, 2018; 24(18): 1925-1941.
15. SHEN C, et al. Clinicopathologic, surgical characteristics and survival outcomes of rectal gastrointestinal stromal tumors. *Neoplasia*, 2015; 62: 610-617.
16. TANG S, et al. Preoperative imatinib mesylate (IM) for huge gastrointestinal stromal tumors (GIST). *World Journal of Surgery Oncology*, 2017; 15.
17. THEODOROPOULOS DG. Gastrointestinal tumors of the colon and rectum. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2011; 24(3): 161-170.
18. YASUI M, et al. Characteristics and prognosis of rectal gastrointestinal stromal tumors: an analysis of registry data. *Surgery Today*, 2017; 47: 1188-1194.
19. WEI J, et al. Survival outcome of local vs. radical excision in rectal gastrointestinal stromal tumor: a SEER database analysis. *BMC Surgery*, 2022; 22(1): 21.
20. ZHANG H, LIU Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. *Translational Oncology*, 2020; 13(10): 100812.