

GIST de parede vaginal

Eduarda Lopes de Freitas^I, Beatriz Araújo Rodrigues^{II}, Breno Freitas Moysés Cristino^{III}, Carolina Sales de Oliveira^{IV}, Larissa Vieira de Queiroz Polido^V, Luiz Felipe Queiroz Marchioni^{VI}, Waldec Jorge David Filho^{VII}

Hospital Escola Municipal Padre Anchieta, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

RESUMO

Contexto: Tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são neoplasias raras, que podem ter incidência ajustada, devido à idade. Conforme literatura, poucos casos foram relatados de GIST surgindo na parede vaginal. Abordaremos um relato de uma paciente diagnosticada com extra-GIST (EGIST), de origem primária em parede vaginal. **Descrição do caso:** Paciente S.A.A.S, feminino, 56 anos, chega ao ginecologista com queixa de abaulamento na vagina, indolor, sem sangramento, a princípio, diagnosticada com um cisto na região posterior da vagina. Em março de 2010, realizou exérese da lesão. No anatomopatológico, o resultado foi indicativo de GIST. Os achados histológicos compatíveis com tumor estroma gastrointestinal/extragastrointestinal. Em agosto de 2010, iniciou tratamento com mesilato de imatinibe até agosto de 2013. Atualmente, após 13 anos do diagnóstico, paciente continua em seguimento clínico, realizando citologia oncológica e ultrassonografia transvaginal, e anualmente com o oncologista, sem recidiva da doença. **Discussão:** A paciente apresenta EGIST primário de parede vaginal posterior, com imuno-histoquímica positiva para C-KIT e CD34, negativa para HHF35, receptor de estrogênio, caracterizando tipicamente tal doença. No caso em questão, o EGIST mimetiza uma neoplasia do trato genital, onde há dificuldade clínica no diagnóstico (facilmente confundido com afecções ginecológicas), como no caso da paciente em questão, que foi diagnosticada inicialmente com cisto. Por isto, é de grande importância a realização do anatomopatológico e da imuno-histoquímica. **Conclusões:** Os EGISTs são neoplasias de difícil diagnóstico devido às suas manifestações clínicas inespecíficas, devem ser mais bem explorados pela importância do diagnóstico diferencial às neoplasias do trato genital feminino.

PALAVRAS-CHAVE (TERMOS DECS): Tumores do estroma gastrointestinal, vagina, mesilato de imatinibe

PALAVRAS-CHAVE DOS AUTORES: Neoplasia ginecológica; gene C-KIT; trato gastrointestinal

^IEstudante de medicina da Universidade Nove de Julho de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^{II}<https://orcid.org/0009-0008-1136-9117>

^{III}Estudante de medicina da Universidade Nove de Julho de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^{IV}<https://orcid.org/0009-0006-1662-8929>

^VEstudante de medicina da Universidade Nove de Julho de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^{VI}<https://orcid.org/0009-0007-1771-739X>

^{VII}Estudante de medicina da Universidade Nove de Julho de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^{III}<https://orcid.org/0009-0004-0665-0853>

^{IV}Médica oncologista do Hospital Anchieta de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^V<https://orcid.org/0009-0001-3902-5286>

^{VI}Estudante de medicina da Universidade Nove de Julho de São Bernardo do Campo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil

^{VII}<https://orcid.org/0009-0002-2442-0061>

^{VIII}Médico oncologista chefe da residência da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^{IX}<https://orcid.org/0000-0002-2364-2634>

Contribuição dos autores: Freitas EL: síntese de desenvolvimento com extração dos dados e estratégia de busca, convocação da paciente, síntese do termo de consentimento livre e esclarecido Rodrigues BA: revisão metodológica, elaboração da conclusão, estratégia de busca; Cristino BFM: síntese da introdução, extração de dados; Oliveira CS: extração de dados, síntese do resumo do trabalho; Polido LVQ: convocação da paciente, revisão do trabalho, redação; Marchioni LFO: síntese do desenvolvimento com extração dos dados, redação, estratégia de busca; Filho WJD: mentor, auxílio no desenvolvimento, busca de dados, auxílio no contato com a paciente e revisão do trabalho por completo. Todos os autores contribuíram ativamente para a discussão dos resultados do estudo e revisaram e aprovaram a versão final do trabalho para publicação.

Endereço para correspondência:

Eduarda Lopes de Freitas

Universidade Nove de Julho, Campus São Bernardo do Campo

Rua João Gross, 201, Vila Gonçalves - São Bernardo do Campo (SP), Brasil – CEP 09725-040.

Tel: (11) 9988-79589 — E-mail: Eduarda.eduarda.lopes.freitas@uni9.edu.br

Este trabalho não recebeu apoio financeiro, bolsas ou financiamento. Não possuímos nenhum conflito de interesse.

Entrada: 7 de março de 2024 Última modificação: 27 de agosto de 2024 Aceite: 21 de agosto de 2024

INTRODUÇÃO

Tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são neoplasias raras, afetando cerca de 0,001 - 0,002% da população, podendo ter uma incidência ajustada devido à idade¹. É o tumor mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal (TGI) e pode surgir em qualquer parte de sua extensão. Esses tumores são mais comuns no estômago, cerca de 70% dos casos, seguido do intestino delgado com 20-30% dos casos, mas também podem ocorrer em outros locais menos frequentes do trato gastrointestinal como esôfago, cólon e reto.¹

A patogênese dos GISTs está relacionada à mutação do gene C-KIT, que resulta na ativação de um receptor C-KIT tirosina quinase (KIT, também chamado de CD117 ou receptor do fator de células-tronco), seguida pela indução da proliferação celular e inibição da apoptose. Embora existam casos de GISTs com uma morfologia incomum e negativas para o KIT, eles são raros e sua maioria abriga mutações genéticas no gene C-KIT ou no gene do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR).²

Os pacientes com GIST geralmente apresentam sangramento no trato gastrointestinal e, menos comumente, dor abdominal ou obstrução intestinal. O tumor estromal no trato gastrointestinal é ainda menos comum e pode se apresentar de formas variadas. Os GISTs que surgem fora do trato gastrointestinal são denominados extra GISTs (EGISTs) e são considerados mais agressivos quando comparados aos órgãos onde se localizam habitualmente³. Embora ainda mais raros e com incidência menor, representando menos de 10% dos tumores estromais, os EGISTs possuem incidência no omento, mesentérios e retroperitônio.³

Poucos casos foram relatados de GIST surgindo na parede vaginal. Traremos aqui um relato de uma paciente jovem diagnosticada com EGIST, de origem primária, em parede vaginal.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente S.A.A.S, feminino, 56 anos, natural de São Bernardo do Campo (SP), moradora de São Carlos (SP), casada, apresenta antecedente pessoal de obesidade e faz uso contínuo de Semaglutida 10 mg subcutâneo para emagrecimento. Chega ao atendimento ginecológico com queixa de um abaulamento na vagina, indolor, sem apresentar nenhum tipo de sangramento ou qualquer outro sintoma. A princípio, foi diagnosticada com um cisto na região posterior da parede vaginal, foi atendida por 3 ginecologistas diferentes e todos com os mesmos diagnósticos. Em março de 2010, realizou exérese da lesão. No anatomopatológico, o resultado foi indicativo de GIST - contagem mitótica de 12 em 50 campos/tamanho da lesão: maior que 4 cm na maior dimensão. Imuno-histoquímica: C-KIT positivo, CD34 positivo, HHF35 negativo, destina negativo, actina 1 a 4

negativo, receptor de estrógeno negativo. Conjunto de achados histológicos é compatível com tumor estroma gastrointestinal ou extra-gastrointestinal. Em agosto de 2010, a paciente iniciou o tratamento adjuvante com mesilato de imatinibe (inibidor seletivo da enzima tirosina quinase) até agosto de 2013. Atualmente, após 13 anos do diagnóstico, a paciente continua em seguimento clínico, a cada 6 meses com o ginecologista, realizando citologia oncológica e ultrassonografia transvaginal, e anualmente com o oncologista, sem recidiva da doença.

DISCUSSÃO

Prefácio da doença

Os GISTs são as neoplasias mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal, podendo ocorrer em toda sua extensão, do esôfago ao ânus. Representam 0,1 a 3% de todos os tumores gastrointestinais e, dentre eles, 80% dos tumores mesenquimais do TGI. Constituem 5% de todos os sarcomas.⁴ Originam-se das células intersticiais de Cajal do plexo mioentérico, chamadas de células “marca-passo” do TGI, responsáveis pela motilidade intestinal, associada a funções como proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular. Os GISTs acometem, preferencialmente, na faixa etária compreendida entre 50 e 70 anos, com média de diagnóstico aos 60 anos.⁵ Por muito tempo, os GISTs eram classificados como leiomiomas, leiomiossarcomas e leiomioblastomas, originários de mutação em células da musculatura lisa. Com o advento da microscopia eletrônica e da imuno-histoquímica, foi possível obter dados fundamentais para melhor exemplificação de tal tumor⁶. Com o passar do tempo, foi observado que os tumores mesenquimais expressam algumas mutações, com destaque para o proto-oncogene codificador do receptor transmembrânico tirosina quinase (C-KIT ou CD117), que está positivo entre 85 e 95% dos casos. Além de, actina de músculo específica (HHF35), desmina, proteína S-100, CD34 e o PDGFRa (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRa), proteína da família de KIT). O PDGFRa costuma positivar quando o C-KIT não está orientando para outras variantes de GIST.

Vale ressaltar que a positividade do marcador DOG-1 tem sido determinante para prognóstico e outros diagnósticos, como nos tumores estromais extra-gastrointestinais (EGISTs).⁷ A propagação tumoral ocorre por invasão de órgãos adjacentes, via peritoneal ou linfovascular, comumente acometendo fígado e, menos comumente, linfonodos e pulmões. A disseminação linfonodal é rara, porém associa-se com pior prognóstico. Por ser uma doença silenciosa, é comum que 10% dos pacientes já se apresentem com doença metastática e, do restante, 80% desenvolvem os implantes secundários ao longo da trajetória da doença⁸.

EGIST

Tumores estromais com origem em sítios fora do TGI que apresentam histologia e imunofenotipagem semelhante ao GIST são raros e são chamados de EGISTs, como mencionado previamente. Há poucos casos descritos na literatura, correspondendo de 5 a 7% dos casos de GISTs.⁹ Comumente são de origem em mesentério, omento e retroperitônio e, mais raramente, em suprarenal, pâncreas, vesícula biliar, bexiga, vagina, pleura, vesícula seminal, como massas vulvovaginais e retovaginais. No relato de caso abordado, a paciente apresenta um EGIST primário de parede vaginal posterior, com imuno-histoquímica positiva para C-KIT e CD34, negativa para HHF35, destina, receptor de estrogênio, caracterizando tipicamente tal doença. É de forma diáfana a histopatogênese do GIST, porém, ainda há explicações enevoadas. Aventa-se que possa surgir de células-tronco pluripotentes mesenquimais, onde elas têm a capacidade de se diferenciar em tecido metaplásico, em qualquer parte do corpo. Em contrapartida, há relatos que descrevem o crescimento de um GIST que perdeu o contato com a parede intestinal, invadindo o órgão, por conseguinte, dando a falsa impressão de que foi desenvolvido em tal órgão vizinho.¹⁰ Os EGISTs são mais comuns em mulheres, com média de idade de acometimento aos 58 anos, compatível com a paciente em questão, cuja enfermidade se apresentou aos 56 anos. Clinicamente, apresentam-se como grandes massas abdominais dolorosas, normalmente maiores do que 10 cm.¹¹ No caso em questão, o EGIST mimetiza uma neoplasia do trato genital feminino, da qual é de extrema dificuldade clínica o diagnóstico, pois facilmente é confundido com afecções ginecológicas, como no caso da paciente em questão, que foi diagnosticada inicialmente com cisto. Por isto, é de grande importância a realização do anatomopatológico e da imuno-histoquímica.¹²

O tratamento do EGIST segue os parâmetros preconizados para os tumores originários do TGI, podendo ser cirúrgico e/ou medicamentoso. O procedimento cirúrgico engloba a ressecção da lesão em R0, ou seja, com margens livres macro e microscopicamente. Tem como objetivo o tratamento curativo da enfermidade e, em tais casos, não é necessária a realização de linfadenectomia sistemática.¹³ Quando o anatomopatologista identifica margens microscopicamente ainda acometidas (R1), é recomendável a reabordagem cirúrgica. A mesma recomendação é dada para recidivas, em que irá se discutir o tratamento adjuvante com inibidor da tirosina-quinase.¹⁴ Quanto ao tratamento clínico, o mesilato de imatinibe (Imatinib) é um inibidor seletivo de várias proteínas tirosina quinases, entre as quais se encontra a KIT. É o tratamento padrão da doença localmente avançada, irressecável ou metastática, na dose de 400-800 mg/dia. Tal fármaco

apresenta alguns efeitos colaterais, como náuseas, diarreia, edema, dentre outros. A paciente em pauta, foi submetida à exérese da lesão em 2010, associada ao tratamento adjuvante com imatinibe até 2013, num total de 3 anos, como preconiza a literatura médica. A propósito, as indicações baseiam-se no tamanho da neoplasia e no número de mitoses por 50 campos de grande aumento.¹⁶ Outros fatores prognósticos incluem a presença de necrose, o grau de atipia nuclear, a variante histológica e a densidade celular, correlacionando com o risco do tumor, avaliando, então, sua agressividade. Segundo a Sociedade Europeia de Oncologia, em tumores de risco moderado (< 5 cm com 6 a 10 contagem mitótica ou 5 a 10 cm com < 5 contagem mitótica) ou alto (> 5 cm com > 5 contagem mitótica ou > 10 cm com qualquer índice ou qualquer tamanho com > 10 contagem mitótica), o seguimento deve ser com tomografia computadorizada (TC) a cada três meses nos três primeiros anos, *a posteriori*, a cada seis meses até cinco anos e, por conseguinte, controle anual. Nos tumores de risco baixo (2 a 5 cm com < 5 contagem mitótica) ou muito baixo (< 2 cm com < 5 contagem mitótica), aceita-se seguimento com TC a cada seis meses durante cinco anos.¹⁶ Baseado nisso, a paciente foi classificada como de alto risco, pois teve 12 contagens mitóticas em 50 campos, mesmo com a lesão de 4 cm. Atualmente, cursa em seguimento ginecológico e oncológico, sendo necessário para avaliar recidivas ou até mesmo disseminações a distância.

CONCLUSÃO

Buscamos relatar o caso de um EGIST primário de vagina devido sua singularidade e por se tratar de um tumor isolado vaginal sem acometimento anormal em outros órgãos, principalmente no TGI. O tratamento baseia-se na exérese cirúrgica e uso de imatinibe como terapia adjuvante em casos de alto risco. O imatinibe reduz as taxas de recidiva e melhora a sobrevida. Nossa paciente realizou tanto o tratamento cirúrgico quanto o adjuvante, por se enquadrar na classificação de alto risco, como explicado na discussão acima. Os EGISTs são neoplasias de difícil diagnóstico devido às suas manifestações clínicas inespecíficas, que mimetizam outras patologias ginecológicas. Devem ser mais bem explorados para que a comunidade médica esteja ciente de que representam um importante diagnóstico diferencial às neoplasias do trato genital feminino, para que, posteriormente, sejam solicitados exames elucidativos, como o anatomopatológico e a imuno-histoquímica com pesquisa de C-KIT, DOG-1, CD34 e demais mutações já mencionadas. É de suma importância estudos adicionais para padronização da abordagem cirúrgica e otimização do tratamento do EGIST de parede vaginal.

REFERÊNCIAS

- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-8. PMID: 15654796; <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x>.
- Yang HJ, Kim TH, Park MK, et al. A case of primary extra gastrointestinal stromal tumor presenting as peritoneal dissemination. *Korean J Gastroenterol*. 2010;56(5):319-23. PMID: 21099240; <https://doi.org/10.4166/kjg.2010.56.5.319>.
- Iqbal N, Sharma A, Iqbal N. Clinicopathological and treatment analysis of 13 extragastrointestinal stromal tumors of mesentery and retroperitoneum. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):105-8. PMID: 25608620.
- Sereg M, Buzogány I, Gonda G, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor presenting as a hormonally inactive adrenal mass. *Endocrine*. 2011;39(1):1-5. PMID: 21061093; <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9406-5>.
- Fonseca IB, Guerini JC, Strelzik I, et al. Tumores Estromales Extra-gastrointestinales (EGISTs): Revisión de 4 casos com Análisis Immunohistoquímico. *Int J Morphol*. 2010;28(4):991-8. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022010000400002>.
- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of the gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control*. 2005;12(1):44-56. PMID: 15668652; <https://doi.org/10.1177/107327480501200106>.
- Addley S, Alazzam M, Johnson C, Soleymani Majd H. Rectovaginal extragastrointestinal stromal tumour (EGIST): an additional entity to be considered in the differential diagnosis of tumours of the rectovaginal septum. *BMJ Case Reports*. 2021;14(3):e237669. PMID: 33685909; <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237669>.
- Yokoyama RM, Nonose R, Costa JF, Valenciano JS. Tumor estromal gastrointestinal. *Rev Bras Videocir*. 2007;5(2):65-71. Available from: <https://www.sobracil.org.br/revista/rv050502/artigo03.htm>. Access in 2024 (March 11).
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis, and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003;54(1):3-24. PMID: 12817876.
- Zhang CQ, Lu DG, Liu QF, Xiao W. Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: A case report. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3135-8. PMID: 27123077; <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4344>.
- Ijeri SK, Rathod PS, Kundargi R, et al. Gastrointestinal stromal tumor mimicking as ovarian tumor in gynaecologic oncology. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(1):56-61. PMID: 27065683; <https://doi.org/10.1007/s13193-015-0479-8>.
- Sánchez MRG. Tratamiento médico. *Gastroenterol Hepatol Contin*. 2009;8(2):87-90. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-continuada-8-pdf-70000632>. Access in 2024 (March 11).
- Alves GG, Penido BB, Sette EA, et al. Tumor Estromal Extra-Gastrointestinal (E GIST): Relato de caso e revisão da literatura. *Clin Onc Let*. 2016;2(2):22-3. Available from: <https://www.clinicaloncologyletters.com/journal/col/article/5c7009940e8825544d8e6fd8>. Access in 2024 (March 11).
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 4):64-7. PMID: 19454466; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp131>.
- Hirano H, Yoshida T, Yoshimura H, et al. Extra-gastrointestinal stromal tumor of the pelvic cavity: case report. *Med Mol Morphol*. 2012;45(3):173-7. PMID: 23001300; <https://doi.org/10.1007/s00795-011-0568-x>.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol*. 2000;13(5):577-85. PMID: 10824931; <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880099>.