

Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Uma Revisão da Literatura

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): a review of the literature

Thatyane Costa Borges¹, Ana Carolina Gonçalves Silva¹, Isac César Roldão Leite¹, Rebeca Marques Margoto¹, Edgard Albernaz Xavier¹, Aline Maciel Monteiro²

Resumo

Os Tumores do Estroma Gastrointestinal (GIST), apesar de serem relativamente raros, representam a maioria dos tumores mesenquimais do trato digestivo. Antes da década de 80 eram classificados como leiomiossarcoma, leiomioblastoma ou tumores derivados do plexo autonômico. Após 1983 foi observado que os GIST têm origem nas células intersticiais de Cajal e expressam a proteína KIT. Ocorrem em pessoas entre 60-65 anos. O estômago é o órgão acometido em maior frequência. Exames de imagem definem a localização e a extensão do tumor, enquanto a imunohistoquímica auxilia no diagnóstico etiológico. O tratamento cirúrgico era a única modalidade terapêutica efetiva até o final dos anos 90, quando houve a divulgação do Mesilato de Imatinib. Esse medicamento trouxe à tona novas perspectivas para o tratamento adjuvante/neoadjuvante, com intuito de otimizar os resultados do tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Neoplasia; Tumor; Células Estromais; Gastrointestinal; Mesênquima.

Abstract

Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST), although relatively rare, represent the majority of mesenchymal tumors of the digestive tract. Prior to the 1980s they were classified as leiomyosarcoma, leiomyoblastoma or tumor derived from the autonomic plexus. Only after 1983 was it observed that the GISTs originate in the interstitial cells of Cajal and express the KIT protein. They affect people between 60-65 years. The stomach is the organ most frequently affected. Image exams define the location and extent of the tumor and the immunohistochemistry is useful for the etiological diagnosis. Surgical treatment was the only effective therapeutic modality until the late 1990s when the invention of Imatinib Mesylate was introduced. This drug raised new perspectives for the adjuvant/neoadjuvant treatment, in order to optimize the results of the surgical treatment.

1. Acadêmico do Curso de Medicina das Faculdades Integradas do Planalto Central (FACIPLAC).

2. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG, Goiânia, GO. Professora Adjunta de Habilidades Médicas, Grupo de Estudo de Temperamento, Hipertensão e Diabetes, Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde (GETHD/FAMERV/UniRV), Laboratório de Psicologia Anomálica e Neurociências (LAPAN/UniRV).

E-mail do primeiro autor: thatyanecosta@hotmail.com

Keywords: Neoplasia; Tumor; Stromal Cells; Gastrointestinal; Mesenchyme.

Introdução

Tumores Estromais Gastrointestinais (GISTs) são tumores raros com incidência estimada em 1/100.000/ano. Esse número abrange apenas os casos de GIST com relevância clínica e apesar de raro, quando se trata de tumores mesenquimais do trato gastrointestinal (TGI) representam cerca de 80%. A média de idade dos acometidos é 60-65 anos, sendo mais raro em crianças. No entanto, GIST pediátrica representa um subconjunto distinto, com predominância do sexo feminino, com ausência de mutações da proteína KIT (receptor transmembrana da tirosina quinase CD117), de localização multicêntrica gástrica e possíveis metástases em linfonodos.^{1,2}

Os GIST eram designados como tumores de músculo liso e classificados juntamente com os leiomiomas, leiomiossarcomas e leiomioblastomas.³ Com o surgimento da avaliação por imunohistoquímica e a descoberta de marcadores como o KIT, esses tumores receberam nova classificação, o que foi fundamental para o correto manejo prognóstico e terapêutico.⁴

A forma de apresentação dessa classe de tumores é bastante variada, e variam desde lesões pequenas e assintomáticas até tumores sintomáticos de grande tamanho, podendo inclusive apresentar-se com múltiplas

metástases para o fígado e o peritônio, e raramente os linfonodos.⁴

A localização do tumor influencia o seu comportamento biológico. De um modo geral, localizam-se na submucosa e muscular própria dos órgãos acometidos, podendo projetar-se causando ulceração da mucosa ou processos obstrutivos.⁵

No presente artigo, foi realizada revisão e análise da literatura entre os anos de 2006 a 2018 no banco de dados MedLine e SciELO. O objetivo é apresentar uma revisão atualizada sobre o tema, dando ênfase aos aspectos diagnósticos e terapêuticos, com abordagem do GIST nos seguintes aspectos: etiopatologia, epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Etiopatologia

O GIST tem origem em células progenitoras das células intersticiais de Cajal (*stem cell*), responsáveis pela motilidade intestinal e, por isso, consideradas como o marca-passo celular do tubo digestivo, que expressam o receptor transmembrana da tirosina quinase CD117 (proteína KIT) e CD34. Mutações com ativação destes receptores provocam o desenvolvimento da neoplasia.⁶

A proteína KIT tem diversas funções, como proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular. As mutações em sua

proto-oncogene desencadeiam a neoplasia mesenquimal, após ativação dos receptores tirosina-quinase.⁷ Assim como em outras neoplasias, as mutações podem ser hereditárias ou esporádicas, com grande número de mutações na proteína KIT, nos exons 9 e 11, ou no gene PDGFRa (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, proteína da família KIT) situadas nos exons 12 e 18. As mutações KIT são maioria. Em 2-20% dos GISTs não há mutações nestes dois genes e, são denominados tumores do tipo selvagem.⁵

KIT é um receptor tirosina quinase transmembrana, cuja porção extracelular se liga ao fator de célula tronco *Stem-cell factor*, e a parte intracelular possui a porção quinase enzimática. Sua ativação ocorre por homodimerização (união de dois receptores) e acompanha mudanças estruturais, provocando ativação da porção quinase. Essa quinase ativada, por sua vez, altera a tirosina do homodímero oposto, causando danos adicionais à estrutura do receptor KIT.⁸

A sequência de mutações resulta na ativação da cascata de sinalização celular que controla funções celulares cruciais na carcinogênese, incluindo proliferação, adesão, apoptose e diferenciação. Por isso, a expressão da proteína KIT é fator fundamental para a proliferação neoplásica no GIST, sendo ativada independentemente da presença do seu ligante (fator de células-tronco) e assim estimulando a proliferação celular contínua e desordenada.¹

Epidemiologia

Cerca de 80% dos tumores mesenquimais do aparelho digestivo são GISTs, representando, ainda, 5% de todos os sarcomas. Desses, a maior parte acomete o estômago (40-70%) e o intestino delgado (20-40%).⁴ O GIST tem maior frequência entre a 5ª e a 7ª década de vida, raramente surge antes dos 40 anos, tem igual distribuição entre sexos e predominam em pacientes brancos, com localização frequente na porção proximal do estômago.^{9,10}

Apresentação Clínica

Os GISTs são muitas vezes assintomáticos e o diagnóstico é um achado incidental em exames de imagem ou endoscópicos, em especial nos estágios iniciais, quando silentes. Com o aumento do tumor, as manifestações clínicas são dor abdominal, sangramento, tumor abdominal palpável, anemia ferropênica, dispepsia, emagrecimento e fenômenos obstrutivos, conforme sua localização e tamanho.¹¹

Quando localizado no esôfago, o paciente apresenta disfagia, odinofagia, perda ponderal, dispepsia, dor retroesternal ou hematêmese. Nos GISTs gástricos, as manifestações mais comuns são hemorragias gastrointestinais, anemia, obstrução, compressão e dor epigástrica. As lesões submucosas são as mais comuns no estômago.⁵

No intestino delgado a queixa de dor abdominal é a predominante, seguida de

hemorragia gastrointestinal e tumor abdominal. E nos tumores colorretais, há desconforto abdominal, hemorragia e mudança no padrão do hábito intestinal. Pode apresentar obstrução ou perfuração intestinal. No reto, ocasiona polaciúria, disúria por efeitos compressivos sobre a bexiga e dor retal. Por fim, tumores no mesentério se apresentam com hemorragia, necrose e degeneração cística.^{2,5}

Manifestações clínicas paraneoplásicas podem ser observadas, principalmente a produção de fator de crescimento insulina-like pelas células tumorais, como hipoglicemia.²

Na forma familiar, podem estar presentes hiperpigmentação cutânea, urticária pigmentosa e mastocitose cutânea difusa, em especial na infância.⁵

A tríade de Carney, que afeta predominantemente mulheres jovens, é caracterizada por lesões submucosas gástricas, condromas pulmonares e paragangliomas extra-suprarrenais funcionantes.⁶

A disseminação tumoral ocorre via hematogênica ou peritoneal. O local de maior frequência metastática é o fígado, seguido do peritônio, e menos comumente pulmões e linfonodos. A disseminação linfonodal é rara e está associada à redução da sobrevida. No momento do diagnóstico, cerca de 10% dos pacientes apresentam doença metastática e mais de 80% dos portadores de GIST desenvolvem metástases ao longo do tempo.⁴

Diagnóstico

A suspeita diagnóstica pode ser feita por meio de diversos exames de imagem. A radiografia simples pode evidenciar tumores mediastinais ou abdominais. No exame endoscópico lesões subepiteliais elevadas, endurecidas, recobertas por mucosa íntegra são visualizadas. O diagnóstico usualmente não é possível por biopsias endoscópicas por causa de sua localização submucosa, além de extensa área de necrose em lesões que erodem para o estômago.²

A maioria dos GISTs surge na muscular própria e apresenta crescimento exofítico. A Tomografia Computadorizada (TC) é considerada o exame de maior especificidade na avaliação pré-operatória, pois permite definir a extensão exofítica e intramural do tumor e, identificar metástases à distância. Constitui, portanto, o método de escolha para estadiamento e planejamento cirúrgico.²

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) pode ser utilizada na avaliação de grandes tumores, determinar o órgão de origem e a relação do tumor com outros órgãos e vasos sanguíneos. É o exame que fornece melhores informações para o estadiamento pré-operatório nos GIST retais.⁵

Os procedimentos de estadiamento levam em conta o fato de que a maioria das recidivas afeta o peritônio e o fígado. A tomografia computadorizada (TC) ou radiografia de tórax e os exames laboratoriais

de rotina complementam o estadiamento do paciente assintomático. A avaliação da captação de fluorodesoxiglucose (FDG) utilizando tomografia por emissão de positrões FDG (PET), ou FDG-PET-TC/RNM, é útil principalmente quando a detecção precoce da resposta do tumor à terapia molecular é de especial interesse.¹²

A ultrassonografia endoscópica é o método de escolha para estadiamento locorregional. Por meio dela obtêm-se amostras teciduais das lesões e a observação de características muito peculiares, que possibilita sua diferenciação de outras neoplasias submucosas. Os tumores podem ser ovóides ou elípticos, multilobulares ou pediculados e, geralmente são hipocócicos.⁵

O diagnóstico baseia-se na morfologia e imuno-histoquímica, sendo esta última positiva para CD117 e/ou DOG1.^{13,14} Uma proporção de GISTs possui CD117 negativa. A contagem mitótica tem valor prognóstico e deve ser expressa como o número de mitoses numa área total de 5mm². Em caso de dúvida, a análise mutacional para conhecer mutações envolvendo genes KIT e PDGFRA pode confirmar o diagnóstico de GIST. A análise mutacional tem valor preditivo para a sensibilidade à terapêutica molecular e valor prognóstico. Por esse motivo, sua inclusão no diagnóstico de todos os GISTs deve ser considerada uma rotina.¹⁴

Várias classificações de risco foram propostas. Uma classificação de risco

amplamente utilizada foi proposta pelo Instituto de Patologias das Forças Armadas Americana (AFIP), que incorpora o local do tumor primário, a contagem mitótica e o tamanho do tumor, isto é, os três principais fatores prognósticos em GISTs localizados.^{15,16}

A abordagem padrão para pacientes com nódulos pequenos (< 2cm) é a ultrassonografia endoscópica e o acompanhamento anual. O tratamento cirúrgico é reservado para pacientes cujo tumor aumenta de tamanho ou se torna sintomático. No entanto, a abordagem padrão para os nódulos em reto é a biopsia excisional, independentemente do tamanho do tumor, pois o risco de um GIST neste local é maior. Alternativamente, a decisão pode ser compartilhada com o paciente, mediante avaliação da idade, expectativa de vida e comorbidades.¹⁷

Para nódulos ≥ 2 cm indica-se a biopsia excisional, pois eles estão associados a um risco maior de recidiva. Já em caso de um nódulo abdominal não passível de avaliação endoscópica, a exérese laparoscópica é o recomendado.¹⁷

Tratamento

Para doença localizada, o tratamento padrão dos GISTs é a excisão cirúrgica completa da lesão, sem dissecação de linfonodos clinicamente comprometidos.¹⁸

A abordagem laparoscópica é desencorajada em pacientes com tumores muito grandes, devido ao risco de ruptura do tumor, o que está associado a um risco elevado de recidiva. A excisão R0 é a meta (isto é, uma excisão cujas margens estão livres de células tumorais). Quando o procedimento cirúrgico R0 implica em um importante sequestro funcional e o tratamento médico pré-operatório é inócuo ou não pode ser explorado, indica-se a excisão R1 (margens contendo células tumorais positivas à microscopia). Se a excisão de R1 já foi realizada, a reexcisão pode ser uma opção, desde que o local original da lesão possa ser encontrado e não haja sequelas funcionais importantes.¹⁹

Alguns autores demonstraram que a terapia adjuvante com imatinib durante 3 anos é o tratamento padrão para pacientes com um risco significativo de recidiva. A terapia adjuvante não deve ser considerada quando o risco é baixo. Há espaço para decisões compartilhadas quando o risco é intermediário.^{7, 20, 21}

Se a operação de R0 não for viável ou se o cirurgião acredita que o tratamento cirúrgico é mais seguro após a citorredução, o tratamento neoadjuvante com imatinib é o padrão de escolha.²² Após a resposta tumoral máxima, geralmente 6-12 meses, a indica-se a remoção cirúrgica. Existem dados limitados para orientar o médico sobre quando suspender o imatinib antes do ato cirúrgico; no entanto, pode ser suspenso com segurança alguns dias

ou mesmo um dia antes da operação e retomado prontamente quando o paciente se recuperar do procedimento.²³

O tratamento neoadjuvante deverá ser considerado somente se a morbidade cirúrgica for reduzida. O tempo de tratamento com imatinib deve ser de 6 a 12 meses para obter a resposta máxima e, antes de seu início, deve ser realizada biópsia. Além disso, deverá ser realizado monitoramento frequente com Tomografia Computadorizada para avaliar a resposta.²⁴

Em pacientes com tumores localmente avançados, inoperáveis ou metastáticos, o imatinib é o tratamento padrão. A dose padrão de imatinib é de 400 mg por dia. No entanto, alguns pesquisadores mostraram que os doentes com mutações no exon 9 do KIT têm melhores resultados em termos de sobrevida, livres de progressão da doença com doses elevadas, ou seja, 800 mg por dia, o que é, portanto, o tratamento padrão neste subgrupo.²⁵ O tratamento deve ser continuado indefinidamente, uma vez que a interrupção do tratamento é geralmente seguida por progressão tumoral relativamente rápida. No caso de progressão tumoral em uso de 400 mg, a opção pode ser aumentar a dose da droga para 800 mg diários. Além disso, a não adesão ao tratamento e as interações medicamentosas devem ser descartadas como possíveis causas de progressão tumoral.²⁵

No caso de progressão confirmada ou intolerância rara ao imatinib, o tratamento de

segunda linha padrão é outro inibidor da tirosina quinase, o sunitinib.²⁶ Após confirmação de progressão da doença em pacientes em uso de sunitinib, foi observado em um estudo randomizado que o medicamento regorafenib, na dose de 160 mg por dia durante 3 a 4 semanas, é capaz de prolongar significativamente a sobrevida e a progressão da doença.²⁷

Há ainda evidências quanto a manutenção do tratamento com agentes anti-tirosina quinase, mesmo no caso de doença progressiva, os quais podem retardar a progressão da doença. Por outro lado, o uso de combinações de agentes anti-tirosina quinase, deve ser desencorajado, devido ao potencial de toxicidade considerável.²⁸

Conclusão

Os tumores do estroma gastrointestinal são raros e tem elevada morbimortalidade. Acometem preferencialmente indivíduos brancos, acima de 50 anos e estão, em sua maioria, localizados na porção proximal do estômago. Por terem crescimento extraluminal, raramente causam sintomas obstrutivos. Portanto, geralmente, seu diagnóstico é um achado acidental.

O tratamento dos GIST foi motivo de revisão na 7^a conferência anual de GIST e Sarcoma da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO). Estabeleceu-se que, na maioria dos casos, o tratamento adjuvante com imatinib deve ser de até três anos. Porém,

pacientes considerados de alto risco de recidiva da doença podem se beneficiar com tratamentos prolongados – podendo estender-se para toda a vida.

Referências

1. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(1):51-54.
2. Mugayar Filho J, Loretto CT, Moreira LF, Gonçalves FF, Vitorino RMN. Tumor Estromal Gastrointestinal. *Conduta Médica.* 2008; 36(2):10-15.
3. Sugár I, Forgács B, István G, Bognár G, Sáyó Z, Ondrejka P. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Hepatogastroenterology.* 2005; 52(62):409–413.
4. Macedo LL, Torres LR, Faucz RA, Tornin OS, Gonzales FM, Aquino IM, et al. Tumor do estroma gastrintestinal: achados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos. *Ver Radiol Bras.* 2007; 40(3):149-153.
5. Oliveira LRP, Pace FHL, Souza AFM. Tumores estromais do trato gastrointestinal: Revisão da literatura. *HU Rev.* 2011; 37(2):247-255.
6. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and familial occurrence (see comments). *Mayo Clin Proc.* 1999; 74(6):543-52.
7. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA.* 2012; 307(12):1265–1272.
8. Santos FLP. Avaliação da atenção farmacêutica em pacientes que usam imatinibe em um hospital oncológico. (Monografia -

Bacharelado em Farmácia). João Pessoa-PB: Universidade Federal da Paraíba; 2013.

9. Blanke C, Eisenberg BL, Heinrich M. Epidemiology of GIST. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct; 100(10):2366.
10. Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Quadros C, Martins I, et al. Gastric Stromal Tumors- the Experience of the Brazilian National Cancer Institute. *Rev Bras Canc*. 2004; 50(2):121-126.
11. Grezzana-Filho TJM, Mendonça TB, Golbspan L, Krueel CRP, Chedid AD, Krueel CDP. GISTs múltiplos em neurofibromatose tipo 1: diagnóstico incidental em paciente com abdome agudo. *Arq Bras Cir Dig*. 2009; 22(1):65-68.
12. Basu S, Mohandas KM, Peshwe H, Asopa R, Vyawahare M. FDG-PET and PET/CT in the clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(12):1026-39.
13. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, DeMatteo RP, Fletcher CDM, Goldblum JR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134(2):165-170.
14. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Tanriere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2010; 57(2):259-270.
15. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130(10):1466-78.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2):70-83.
17. Frankel, TL, Chang AE, Wong SL. Surgical options for localized and advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011; 104(8):882-7.
18. Ohtani H, Maeda K, Noda E, Nagahara H, Shibutani M, Ohira M, et al. Meta-analysis of laparoscopic and open surgery for gastric gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Res*. 2013; 33(11):5031-41.
19. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. *JAMA*. 2012; 307(12):1265-72.
20. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9669):1097-1104.
21. Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: Solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer*. 2009; 45(7):1103-1106.
22. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009; 99(1):42-47.
23. Bamboat ZM, DeMatteo RP. Updates on the management of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Surg Oncol Clin N Am*. 2012; 21(2):301-316.

24. European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 3):21-26.

25. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol.* 2010; 28(7):1247–1253.

26. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368(9544):1329–1338.

27. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. On behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863):295–302.

28. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(12):1175–1182.