



**Revista Portuguesa
de**

irurgia

II Série • N.º 1 • Junho 2007

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Quando e como operar os tumores estromais gastrintestinais primários

António Gouveia, MD, Amadeu Pimenta, MD, PhD, José Manuel Lopes, MD, PhD

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João e IPATIMUP

Os tumores estromais gastrintestinais (GIST), embora os tumores mesenquimatosos mais frequentes do tubo digestivo, são raros, representando 0,1% a 3% de todos os cancros gastrintestinais e 5% de todos os sarcomas das partes moles (1). Contudo, estes tumores têm um significado clínico muito grande, uma vez que, actualmente, todos os GIST são considerados como potencialmente malignos. Historicamente, a sobrevida aos 5 anos dos doentes a quem foi feita a ressecção cirúrgica completa do tumor é de 35% a 65% (4).

Estes tumores, surgem predominantemente em doentes de idade média ou mais velhos (5ª à 7ª décadas), sem diferenças significativas na incidência entre sexos.

Macroscopicamente, os GIST são tumores cinzento-esbranquiçados, lisos, com lobulação bem circunscrita, intra-murais ou extra-murais, que se desenvolvem da muscular própria da parede do tubo digestivo e contêm uma pseudocápsula (2). Podem surgir em qualquer parte do tubo digestivo, do esófago ao ânus. Aproximadamente, 60% a 70% dos GIST surgem no estômago, 20% no intestino delgado, 5% no cólon e no recto e menos de 5% no esófago. Algumas vezes, desenvolvem-se fora do tubo digestivo, na cavidade abdominal (2). Na nossa série (3), a localização dos GIST foi semelhante, embora com um número ligeiramente mais elevado de casos no intestino delgado (estômago: 55,7%; intestino delgado: 32,7%; cólon e recto: 4,8%; outras localizações: 6,7%). Os

GIST, representam 1% a 3% das neoplasias gástricas, 20% das do intestino delgado e 0,2% a 1% dos tumores colo-rectais (5).

Na reunião de consenso da ESMO(6), em 2004, para o procedimento com os tumores estromais gastrintestinais, não foi conseguida unanimidade de opinião entre os especialistas quanto à necessidade de diagnóstico pré-operatório por biopsia, quer ela seja guiada por ecoendoscopia, quer por via percutânea. Os GIST são tumores muito frágeis e que sangram facilmente e, por isso, a biopsia pré-operatória deve ser evitada, sendo aceitável nos tumores claramente irremovíveis ou nas recidivas e, por via endoscópica, nos tumores ulcerados. A biopsia incisional per-operatória está desaconselhada, pelo risco de sementeira tumoral, a não ser que sejam encontradas múltiplas lesões metastáticas (6).

A cirurgia continua a ser o tratamento de eleição para os GISTs primários (2). A aproximação a todos os GISTs primários localizados ressecáveis deve ser com o objectivo de realizar uma ressecção completa do tumor com margens cirúrgicas negativas (R0).

Contudo, este tipo de tumores tende a expandir-se e não a infiltrar o órgão primário, crescendo ora predominantemente para fora da parede digestiva, ora para o lúmen, ora ainda numa direcção e noutra e, por vezes, aderindo às estruturas vizinhas. Daqui resulta, que a remoção do tumor poderá ser conseguida por ressecção em cunha do órgão, por ressecção segmentar ou por ressecção em bloco, conforme a localização e o



tamanho do tumor. O fundamental, é que seja atingido o objectivo primário da cirurgia, a ressecção completa da doença visível e microscópica. Nesse sentido, é fundamental, que não só sejam asseguradas margens cirúrgicas negativas, como seja preservada a integridade da pseudo-cápsula do tumor, evitando a rotura tumoral.

Os cuidados per-operatórios para que não haja rotura do tumor devem ser maiores nos tumores mais volumosos e nos que sofreram hemorragia ou necrose intra-tumoral extensa, pois são frequentemente frágeis. Quando se dá rotura do tumor, há um risco elevado de disseminação de células tumorais na cavidade abdominal e de subsequente recidiva. Nestes doentes, apesar da remoção de todo o tumor primário, a sobrevida é semelhante à dos doentes com ressecção cirúrgica incompleta, com sobrevida média de 17 meses (7).

Para Pierie e col. (17), a ressecção incompleta do tumor é o factor predictivo major de mau prognóstico dos GIST. Aparicio e col. (8) afirmam que o tipo de cirurgia primária não influencia a sobrevida global, mas que, no entanto, as recidivas locais surgem mais frequentemente quando é feita uma ressecção peritumoral, mesmo que não haja invasão microscópica das margens cirúrgicas. Por isso, estes autores desaconselham a ressecção gástrica em cunha, a excisão transanal ou qualquer tratamento local mais limitado, como a enucleação, e dão preferência à ressecção segmentar do estômago e do intestino.

No entanto, na já referida reunião de consenso (6), foi considerado como sendo tratamento adequado a ressecção em cunha para os tumores do estômago e a ressecção segmentar para os tumores do intestino. Para os tumores do esófago, do duodeno e do recto o tratamento de eleição deve ser a ressecção alargada, uma vez que, frequentemente, não é tecnicamente possível fazer a ressecção em cunha (6). Nos casos de GIST do mesentério ou do grande epíloon a opção deve ser pela ressecção completa em bloco de toda a doença visível (6). Quando haja órgãos adjacentes aderentes à massa tumoral, está recomendado fazer uma ressecção em bloco com o tumor, para evitar a rotura da pseudo-cápsula e a sementeira peritoneal (6). Mesmo nos

tumores intramurais pequenos, de maior diâmetro igual ou inferior a 2 cm, deve ser evitada a enucleação do tumor, excepto quando têm localizações difíceis, como no esófago e no recto, mas, nestes casos, desde que o doente seja informado e seja possível uma vigiância pós-operatória apertada (6).

Contudo, em alguns casos de GIST gástrico, a localização e o tamanho do tumor podem obrigar a ressecções mais extensas, podendo mesmo ser necessário proceder a gastrectomia proximal ou a gastrectomia total nos doentes com neoplasias localizadas junto da junção esófago-gástrica (9). Numa série de 140 doentes com GISTs gástricos ressecados cirurgicamente referida por Fujimoto e col. (10), na maioria dos doentes foi feita uma ressecção em cunha (67,8%) ou uma ressecção parcial (27,9%), mas em 3,5% foi necessário proceder a gastrectomia total. Na nossa série, de 58 doentes com GIST gástrico a quem foi tentado tratamento cirúrgico, realizou-se cirurgia de ressecção em 55 doentes: gastrectomia em cunha/exérese tumoral em 35 (63,7%), gastrectomia segmentar em 11 (20%), gastrectomia total em 7 (12,7%) e ressecção em bloco em 2 (3,6%) dos doentes (3)

A média do intervalo livre de doença dos doentes com GIST da nossa série a quem foi feita cirurgia de ressecção foi de 56,49 meses e a mediana de 36,8 meses; o intervalo livre de doença foi de 89% aos 5 anos e de 81% aos 10 anos. A média da sobrevida foi de 57,03 meses e a mediana de 36,5 meses; a sobrevida aos 5 anos foi de 78% e aos 10 anos de 75%

Os tumores estromais gastrintestinais, ao contrário do que acontece com os adenocarcinomas, raramente metastizam para os gânglios linfáticos loco-regionais e, quando metastizam, parece ser um acontecimento tardio na evolução da doença (6,11,12). Deste modo, a linfadectomia não deve ser um procedimento de rotina e apenas se justifica se houver evidência de gânglios linfáticos atingidos. No entanto, há autores (13) que preconizam para os GIST gástricos a linfadectomia dos gânglios perigástricos e a ressecção do grande epíloon; para os do intestino delgado, a ressecção do mesentério; e para os do cólon e do recto, a ressecção do mesocólon ou do mesorecto.



A ressecção dos GIST por via laparoscópica deve ser evitada atendendo ao risco elevado de rotura tumoral e, por conseguinte, de sementeira peritoneal (6). Contudo, a ressecção por laparoscopia é aceitável nos tumores intramurais pequenos de tamanho inferior ou igual a 2 cm de maior diâmetro, desde que com baixa probabilidade de rotura peri-operatória (6,9). Mas, por outro lado, a ressecção de pequenos tumores por via endoscópica está desaconselhada, uma vez que quase todos os GIST se desenvolvem da muscular própria e, por isso, há grande probabilidade de a margem de ressecção ser positiva (14).

Uma vez que hoje em dia se considera que todos os GIST são potencialmente malignos, foi opinião consensual da Reunião da ESMO (6) que todos os GIST necessitam de ser ressecados, mesmo lesões pequenas intramurais do tubo digestivo.

Contudo, há autores que propõem para os GIST pequenos, de maior diâmetro inferior ou igual a 2 cm, apenas vigilância endoscópica e não a ressecção imediata do tumor. Porém, com esta atitude há um risco grande de se perderem os doentes para ulterior tratamento. Nickl (15), refere que num estudo clínico em que seguiu este procedimento, só 50% dos doentes voltaram para a segunda endoscopia e que a aderência para avaliações endoscópicas subsequentes foi ainda menor.

Além disso, nem todas as lesões intramurais são GIST, podendo ser outros tumores, quer benignos, quer malignos. E, por outro lado, o conhecimento do índice mitótico é essencial para avaliação do prognóstico e o material colhido apenas por biopsia pré-operatória é geralmente insuficiente para esta análise (14).

Por estas razões, mesmo as lesões intramurais pequenas devem ser ressecadas cirurgicamente, desde que não haja contra-indicações de ordem geral.

Em alguns casos de localização de GIST no esófago e no recto em que a ressecção cirúrgica leva a alterações funcionais do órgão, alguns autores preconizam a utilização do Mesilato de Imatinib pré-operatoriamente, com o objectivo de reduzir o tamanho do tumor e, deste modo, tornar possível uma cirurgia menos mutilante. A resposta à terapêutica médica deve ser avaliada por PET/CT cerca de 4 a 6 meses após o início do Imatinib (6).

Uma dos problemas que por vezes surge após ressecção dos GIST, é a verificação de que as margens de secção cirúrgica no órgão onde se localizava o tumor estão invadidas pela neoplasia.

Nos doentes operados na nossa série, foi possível fazer a ressecção do tumor em 89,7% dos casos. A ressecção foi completa (R0) em 73,7% dos doentes e R1 em 17,9% e R2 em 8,4%, tendo sido possível, em alguns destes doentes em que a ressecção inicial não tinha sido completa, re-excisar o órgão onde se localizava o tumor.

A análise multivariada de diversos parâmetros clínicos e anatomopatológicos que poderiam influenciar o prognóstico destes, segundo o modelo de regressão estatística de Cox, mostrou que os factores com significado estatístico no prognóstico foram, no intervalo livre de doença as margens de ressecção cirúrgica ($p < 0.049$) e o grupo de risco ($p < 0.018$), e na sobrevivência foram as margens cirúrgicas ($p < 0.035$).

Embora não esteja demonstrado que as margens de ressecção positivas comprometam a sobrevivência, a presença de células neoplásicas no bordo de secção pode resultar num maior risco de recidiva peritoneal (6). Por isso, deve ser feito o exame extemporâneo das margens cirúrgicas, particularmente nas ressecções em cunha.

A re-excisão deverá ser considerada nas ressecções R1 e R2, particularmente no caso de tumores que foram seccionados em plena lesão e que não tenham infiltração da serosa (6). Mas, o impacto da positividade das margens na sobrevivência parece ser incerto nos doentes com tumores volumosos, uma vez que podem derramar células da superfície directamente no peritônio, e provavelmente relevante nos doentes com tumores pequenos (8,16).

De qualquer forma, na opinião de Heinrich & Corless (14), antes da decisão de re-operar o doente é necessário saber se os achados histológicos correspondem de facto à verdadeira margem da secção cirúrgica (em oposição ao artefacto de fixação/retração); se a margem positiva poderá ser identificada durante a re-exploração; e, se é tecnicamente possível realizar uma re-excisão mais larga, sem aumento significativo de morbidade.



REFERÊNCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours – definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12
2. Kosmadakis N, Visvardis EF, Kartsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, Erato P, Capsambelis P. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Onc* 2005; 14: 75-84
3. Gouveia A, Capelinha F, Lopes JM, Pimenta APA, Oliveira, MC. Avaliação do tratamento cirúrgico primário em tumores estromais gastrintestinais (GIST). XXV Reunião da Sociedade Portuguesa de Cirurgia, Lisboa, 2005 (Abstract)
4. Benjamin R, Blanke CD, Blay JY, Bonvalot S, Eisenberg B. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Imatinib Era: Selected Case Studies. *The Oncologist* 2006; 11: 9-20.
5. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Human Pathology* 1999; 30: 1213-20
6. Blay J-Y, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PCW, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciort R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-578
7. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. *Ann Surg* 1992; 215: 68-77
8. Aparicio T, Boige V, Sabourin J-C, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *EJSO* 2004; 30: 1098-1103.
9. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al.: NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) – Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comp Cancer Network* 2004; 2: S1-S26.
10. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al.: Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors : Analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003; 6: 39-48.
11. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J.: Gastrointestinal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
12. Clary BM, DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 290-9.
13. Yao KA, Talamonti MS, Langella RL, Schindler NM, Rao S, Small Jr W, Joehl RJ. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Surgery* 2000; 128: 604-12
14. Heinrich MC, Corless CL.: Gastric GI Stromal Tumors (GISTs): The role of Surgery in The Era of Target Therapy. *J Surg Oncol* 2005;90: 195-207
15. Nickl N.: Decision analysis of Hypoechoic Intramural Tumor Study results. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S150 (abstract).
16. DeMatteo RP, Lewis JL, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8
17. Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Outt MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 383-9

