

# TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST) GIGANTE ASSINTOMÁTICO: REVISÃO DE TEMA A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

## ASSYMTPOOMATIC GIANT GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST): CLINICAL CASE REPORT

 SOFIA VALENTE<sup>1</sup>,  CARLOS MIRANDA<sup>2</sup>,  JOÃO COUTINHO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna de Cirurgia Geral; Departamento de Cirurgia; Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

<sup>2</sup> Assistente Graduado de Cirurgia Geral – Unidade de Cirurgia Hepato-bilio-pancreática; Departamento de Cirurgia; Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE – Hospital de Santa Maria

<sup>3</sup> Assistente Graduado Sênior de Cirurgia Geral – Diretor do Departamento de Cirurgia do Hospital de Santa Maria; Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

### RESUMO

Os GIST são tumores mesenquimatosos raros que podem apresentar-se como lesões milimétricas ou massas volumosas. Habitualmente são clinicamente silenciosos até atingirem um tamanho significativo, pelo que a sua identificação é muitas vezes incidental. Apresentamos o caso de uma doente de 92 anos admitida no Serviço de Urgência por dor no hipocôndrio direito (HD), náuseas e vômitos, com horas de evolução. O exame objetivo revelou dor à palpação no HD e uma massa palpável no quadrante superior esquerdo, indolor, de 10 x 10 cm. As análises e ecografia abdominal confirmaram a hipótese diagnóstica de coledocolitíase e revelaram uma massa sólida, heterogénea, com áreas quísticas, de 14 x 8 x 9 cm, com planos de clivagem. Realizada colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com esfinterotomia transendoscópica (ETE) e coledocolitotomia, sem intercorrências. A doente foi operada no decurso do internamento, tendo realizado, por laparotomia mediana supraumbilical, resseção de tumor gástrico, com gastrectomia em cunha e colecistectomia. A análise histológica e imuno-histoquímica da lesão mostrou um GIST de alto risco de malignidade. Pela idade avançada da doente e pelas comorbilidades existentes, optou-se por não realizar terapêutica adjuvante com imatinib, como normalmente indicado. A revisão da literatura mostrou que os GIST gigantes do estômago são raros, sendo habitualmente sintomáticos, contrariamente à nossa doente. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha nos GIST localmente ressecáveis, estando a terapêutica adjuvante indicada nos tumores de alto risco.

**Palavra-chave:** *GIST gigante, diagnóstico, tratamento cirúrgico, prognóstico*

### ABSTRACT

GISTs are rare mesenchymal tumors, which may present as millimetric lesions or bulky masses. They are usually clinically silent until they reach a significant size, so their finding is often incidental. We report the case of a 92 – year – old female patient admitted to the Emergency Department due to clinical symptoms of right hypochondrium (RH) pain, nausea and vomiting, developing within a few hours. Clinical examination revealed tenderness in the RH and a palpable painless mass in the epigastric/left upper quadrants, of 10 x 10 cm. Blood tests and ultrasonography confirmed the diagnostic hypothesis of choledocholithiasis and also revealed a



solid, heterogeneous mass of 14 x 8 x 9 cm, with cystic areas and cleavage planes. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed with endoscopic sphincterotomy (EST) and removal of calculi with no complications. The patient had open surgery so as to approach the gallbladder and the mass at the same surgical time. Gastric wedge resection and cholecystectomy were performed. The histological and immunohistochemical analysis of the lesion showed a high-risk GIST. Due to the advanced age of the patient and the existing co-morbidities, it was decided not to perform adjuvant therapy with imatinib, as usually indicated. Review of literature show that giant GISTs of the stomach are rare and usually symptomatic. Complete surgical resection is the standard treatment in locally resectable GISTs, with adjuvant therapy being indicated for high-risk tumors.

**Key words:** *Giant GIST, diagnosis, surgical treatment, prognosis.*

## INTRODUÇÃO

Os GIST são tumores raros, com uma incidência anual estimada de 14,5/ 1 000 000 e uma prevalência anual de 130 –155/ 1 000 000<sup>1, 2</sup>. São os tumores mesenquimatosos mais frequentes do trato gastrointestinal (GI) definidos pela expressão de um recetor da tirosina cinase tipo III (KIT), estando, na maioria dos casos, associados a mutações do KIT e a mutações do recetor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFRA).

A maioria dos GIST ocorre em doentes entre os 60 – 65 anos e encontram-se mais frequentemente no estômago<sup>2</sup>. A dimensão destes tumores varia consideravelmente, desde lesões infracentimétricas, a vários centímetros de diâmetro. Os GIST > 10 cm são considerados gigantes<sup>3, 4</sup>. Estes tumores têm uma apresentação clínica variada, sendo frequentemente assintomáticos até atingirem uma dimensão significativa<sup>4</sup>.

Neste trabalho apresentamos um caso raro de um GIST gigante e assintomático, detetado incidentalmente, na avaliação de uma doente por quadro clínico de colestase.

## CASO CLÍNICO

Apresentamos o caso de uma mulher, de 92 anos, parcialmente dependente nas atividades da vida diária, hipertensa, diabética tipo 2 e demente, medicada habitualmente com vidagliptina,

quetiapina, donepezilo e alprazolam, que recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de dor constante no hipocôndrio direito (HD), náuseas e vômitos, com menos de 12h de evolução, sem febre ou outros sintomas associados.

Objetivamente a doente encontrava-se emagrecida (45kg, IMC 17,5kg/m<sup>2</sup>), desidratada, icterícia e apirética; à palpação abdominal apresentava dor no HD, palpando-se uma massa volumosa de 10x10cm no quadrante superior esquerdo, indolor, móvel e de limites bem definidos.

Da avaliação analítica salienta-se Hb 10,3 g/dL, 13,25x10<sup>9</sup>/L leucócitos, com 85% neutrófilos, PCR 1,43 mg/dL, creatinina 1,2 mg/dL, sem alterações iónicas e elevação dos parâmetros de colestase: bilirrubina total 3,25 mg/dL, G-GT 593 U/L, ALT 106 U/L, Urina II com colúria, urobilinogénio 8 mg/dL.

A ecografia abdominal revelou: vesícula biliar ligeiramente distendida, com litíase múltipla e parede espessada, dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas, com via biliar principal (VBP) de 12 mm e preenchimento luminal ecogénico; volumosa lesão sólida no hipocôndrio e flanco esquerdo (14 x 9 x 8 cm) com plano de clivagem anterior ao pâncreas e rim” (Imagem 1 e 2). Internada no Serviço de Cirurgia por coledocolitíase, ao cuidado equipa de Cirurgia Hepato-Bilio-Pancreática, realizou colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM) que revelou dilatação de vias biliares intra-hepáticas e de VBP até ampola de Vater, onde se encontrava um cálculo obstrutivo;





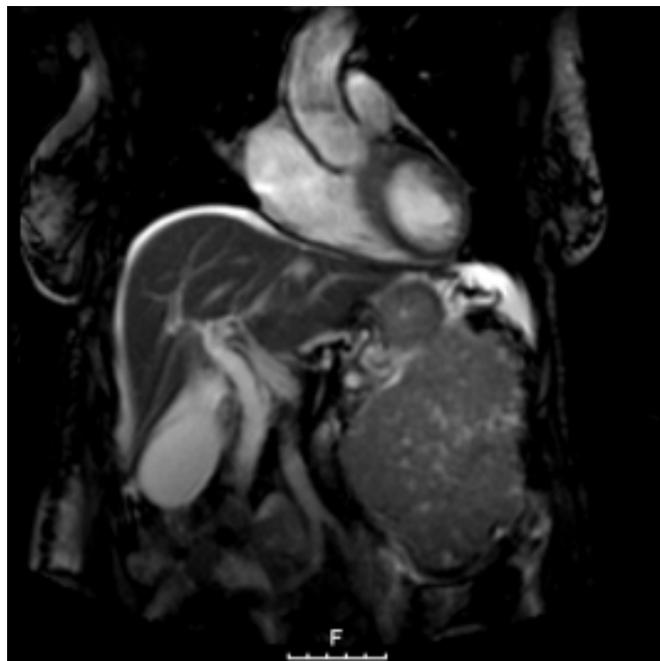
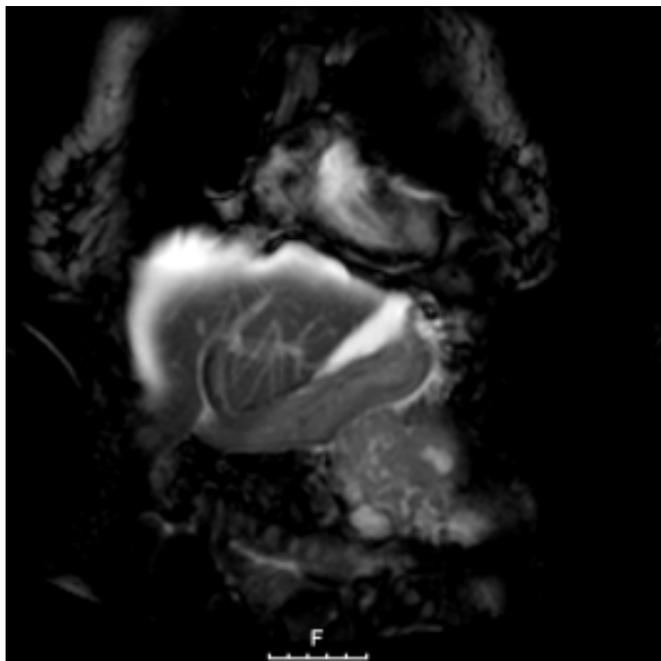
IMAGENS 1 e 2 – Ecografia abdominal – lesão sólida de 14 x 9 x 8 cm, com plano de clivagem anterior ao pâncreas e rim.

lesão neoplásica sólida com áreas quísticas com clivagem com o corpo e cauda do pâncreas e com a grande curvatura gástrica (Imagens 3-6). Efetuou CPRE e ETE com remoção de cálculo da VBP, sem intercorrências.

Foi decidido operar por laparotomia, para realização de colecistectomia, avaliação e ressecção do tumor. Identificada volumosa lesão extrínseca e pediculada da parede gástrica posterior, com planos de clivagem com estruturas adjacentes e ausência

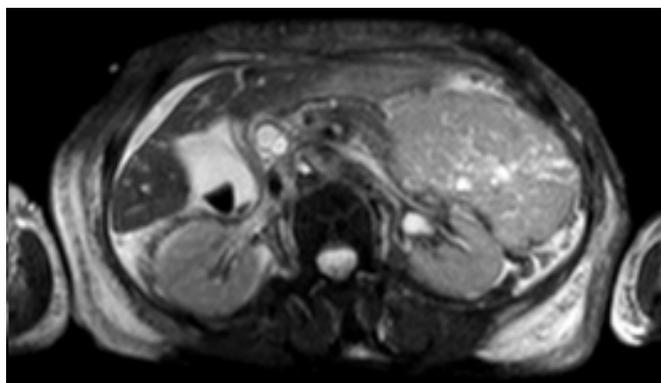
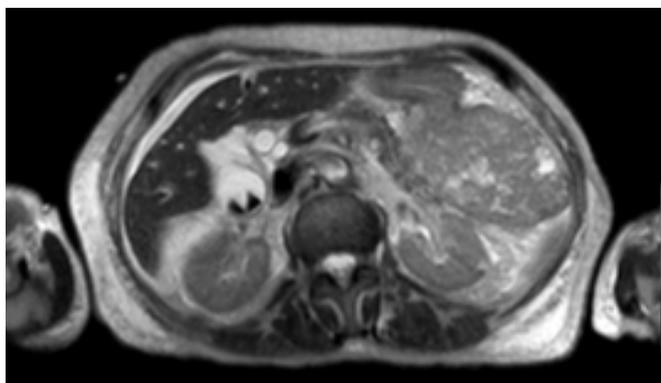
de lesões secundárias peritoneais ou hepáticas. Realizada ressecção gástrica em cunha, com GIA, e colecistectomia, sem intercorrências (Imagens 7-9).

A anatomia patológica revelou um tumor de 488 g, com 14,2 x 10 x 6,5 cm, de contornos bosselados e consistência elástica, com áreas quísticas e hemorrágicas (Imagem 10), correspondente a neoplasia de células fusiformes, com > 5 mitoses/50 CGA; o estudo imuno-histoquímico revelou imunorreatividade para CD117 e DOG1, e



IMAGENS 3 e 4 – Plano coronal de CPRM – lesão neoplásica sólida com áreas quísticas, com origem posterior ao estômago.





IMAGENS 5 e 6 – Plano axial da CPRM – lesão neoplásica heterogénea, sólida, com pequenas áreas quísticas e planos de clivagem com corpo, cauda do pâncreas e rim esquerdo.



IMAGENS 7 e 8 – Imagem intraoperatória do tumor pediculado da parede gástrica posterior.

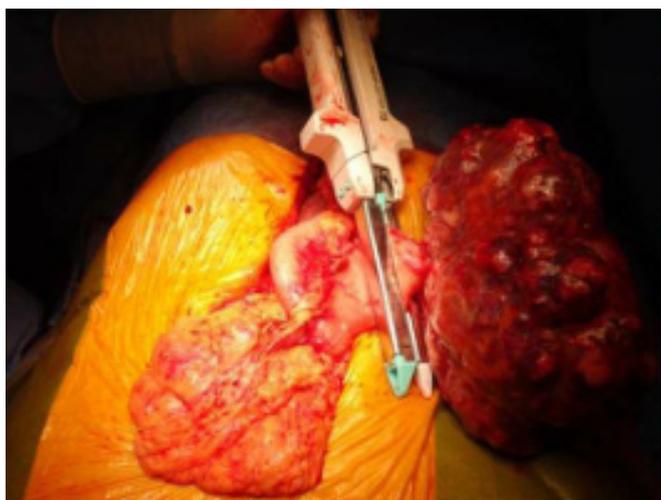


IMAGEM 9 – Ressecção gástrica em cunha, com GIA



IMAGEM 10 – Aparência macroscópica do massa: tumor com 488 g, de 14,2 x 10 x 6,5 cm, heterogéneo, contornos bosselados, com áreas quísticas e hemorrágicas.

negatividade para a actina, desmina e proteína S100. Concluiu-se tratar de um GIST com alto risco de malignidade.

Discutido em Reunião Multidisciplinar de Decisão Terapêutica de Oncologia do Tubo Digestivo, foi decidido manter vigilância e não realizar terapêutica adjuvante, mesmo sendo um tumor de alto risco, dada a idade e comorbilidades da doente.

A doente faleceu em casa 6 meses depois, aos 93 anos, por causas não relacionadas com a neoplasia.

## DISCUSSÃO

Os GIST são tumores raros, contando 0,1-3% dos tumores gastrointestinais<sup>5</sup>. São os tumores mesenquimatosos mais frequentes do trato GI, representando 85% das neoplasias mesenquimatosas<sup>6</sup>.

Anteriormente, eram classificados como tumores do músculo liso (leiomiomas/leiomiossarcomas/leiomioblastomas) por serem fenoticamente idênticos. Com advento da microscopia eletrônica, começou-se a perceber que a maioria destes tumores do músculo liso apresentava uma ultraestrutura diferente e não apresentava antigénios como a desmina<sup>7</sup>. O conceito atual do GIST chega em 1998, com a identificação do KIT, um recetor de tirosina cinase codificado pelo proto-oncogene c-kit, e das mutações do KIT com ganho de função<sup>8</sup>. Foi demonstrado que a maioria dos GIST expressava o KIT e que este também era expresso pelas células intersticiais de Cajal, na parede gastrointestinal normal<sup>8</sup>. Como os GIST e as células de Cajal eram duplamente positivos para KIT e CD34, e a hiperplasia difusa das células de Cajal levava a múltiplos GIST na síndrome familiar, considerou-se que os GIST tinham origem nestas células ou nas suas precursoras<sup>9, 10</sup>.

Constatou-se, também, que aproximadamente 90% dos GIST esporádicos apresentava mutações somáticas de ganho de função do gene c-kit, sugerindo que as mutações do gene c-kit seriam a causa do GIST<sup>10</sup>. No caso dos GIST KIT-negativos

foram identificadas mutações de ganho de função no gene recetor-alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA), responsáveis pela codificação de uma segunda tirosina cinase, em 3-5% dos GIST<sup>10</sup>. A mutação PDGFRA permitiu distinguir os GIST KIT-negativos de outros tumores mesenquimatosos gastrointestinais e está associada a tumores gástricos, com morfologia epitelióide, de caracter indolente e bom prognóstico<sup>6, 11</sup>. Cerca de 85% dos GIST exibem mutações do KIT e PDGFRA<sup>3</sup> e aproximadamente 10% são wild type, ou seja, não apresentam mutações de KIT/PDGFRA<sup>6</sup>. Nestes casos devem ser avaliadas outro tipo de mutações associadas, como a SDHB (succinato desidrogenase subunidade B) e BRAF (B-rapidly accelerated fibrosarcoma cinase)<sup>12</sup>.

A realização da análise mutacional de genes c-kit e PDGFRA pode ser necessária para confirmação diagnóstica, quando os GIST são imunohistoquimicamente negativos e o diagnóstico é incerto. Também pode ter valor prognóstico e ser útil na seleção de doentes para tratamento com inibidores da tirosina cinase ou na identificação de mutações secundárias que lhes conferem resistência<sup>13</sup>.

A descoberta da fisiopatologia dos GIST permitiu que fossem instituídas terapêuticas moleculares dirigidas, revolucionando a forma de tratar estes tumores. Desenvolveram-se inibidores seletivos da tirosina cinase, como o imatinib, que impedem a ativação constitutiva do KIT mutado e do PDGFRA. A eficácia do imatinib varia consoante os tipos de mutações. É eficaz na maioria dos GIST com mutações de KIT e PDGFRA e wild type, não sendo recomendado nos GIST com mutações PDGFRA D842V, pela insensibilidade à terapêutica e evolução favorável pós-ressecção. As mutações do KIT que ocorrem no exão 11, aproximadamente 90% dos casos, estão associadas a maior taxa de resposta ao imatinib e maior taxa de sobrevida livre de doença. As mutações do KIT no exão 9 são raras, conferem mau prognóstico e menor sensibilidade ao imatinib, sendo necessário doses mais elevadas de



imatinib<sup>11, 14</sup>.

Os GIST têm uma distribuição semelhante entre os sexos e a maioria ocorre em doentes entre os 60 – 65 anos<sup>2</sup>, embora muito raramente possam ser detetados em idades pediátricas. Os GIST pediátricos representam subtipos distintos, associados a mutações específicas (deficiência da SDH). Também podem estar associados a síndromes cujas mutações se encontrem nas linhas germinativas da SDH, como o Síndrome de Carney-Stratakis ou tríade de Carney, ou tenham mutações autossómicas dominantes de células germinativas KIT/PDGRFA positivas, como no Síndrome do GIST Familiar ou Neurofibromatose<sup>17, 12</sup>.

Os GIST distribuem-se por todo o trato gastrointestinal, podendo surgir desde o esófago ao recto. Ocorrem com maior frequência no estômago (56% dos casos), seguindo-se o intestino delgado (32%), cólon e recto (6%), e esófago (< 1%).

Raramente tem uma apresentação extragastrointestinal com origem no mesentério, omento ou retroperitoneu<sup>2</sup>. Variam desde lesões infracentrítricas a lesões > 10 cm e quando ultrapassam os 10 cm são chamados de GIST gigantes<sup>3, 4</sup>. Disseminam-se por via hematogénea, tendo o fígado e a cavidade peritoneal como os locais mais frequentes para metastização. Raramente metastizam para os gânglios linfáticos, osso ou pulmão<sup>7, 15</sup>.

O diagnóstico pré-operatório é difícil, porque a apresentação clínica é bastante variável e inespecífica. A maioria dos doentes tem tumores pequenos e localizados, sendo assintomáticos, pelo que grande parte é identificada incidentalmente<sup>5, 6</sup>. Os sintomas variam de acordo com a localização e tamanho do tumor. A dor abdominal e a hemorragia digestiva são os sintomas mais comuns. A hemorragia digestiva pode manifestar-se por anemia crónica e insidiosa ou por melenas / hematemeses com repercussão aguda e importante. Os doentes também podem apresentar sintomas inespecíficos como enfartamento, náuseas, anorexia, fadiga, perda ponderal ou febre. Menos frequentemente

podem apresentar quadros de abdómen agudo como oclusão intestinal ou rutura tumoral com hemoperitoneu / peritonite, com agravamento de prognóstico nestas circunstâncias<sup>6, 7</sup>.

Pelo menos 10-30% dos GIST são descobertos incidentalmente durante uma endoscopia, cirurgia ou em estudos imagiológicos e 15-50% destes doentes apresentam doença metastática à altura do diagnóstico<sup>15, 16</sup>. Deve-se suspeitar de GIST quando nos deparamos com lesões com origem extramucosa arredondadas / ovaladas bem circunscritas, podendo ser intraluminais, intramurais, ou extramurais, pediculados ou quísticos<sup>7</sup>.

Quando diagnosticados por endoscopia digestiva alta (EDA) as lesões apresentam-se como tumefações do trato gastrointestinal, recobertas com mucosa regular e intacta, sendo difícil distingui-los de outros tumores mesenquimatosos. A ecoendoscopia é apontada como o melhor exame para caracterizar estas lesões e ajuda a diferencia-las de lipomas ou de lesões vasculares. Os GIST são tumores hipocóicos, com margens bem definidas e têm origem na camada muscular própria. As características ecoendoscópicas como a dimensão tumoral > 4 cm, margens irregulares, heterogenicidade, focos hipocogénicos e áreas quísticas > 4 mm estão associadas a risco elevado de malignidade<sup>17</sup>.

A ecografia abdominal é, frequentemente, realizada como o exame inicial na avaliação de um doente com dor ou massa abdominal. Contudo, pode não fornecer todas as informações necessárias para a caracterização da massa tumoral, como a origem e a relação com estruturas adjacentes, principalmente se forem de grandes dimensões.

A Tomografia Computorizada (TC) é considerada o melhor exame para os doentes com massas abdominais suspeitas, porque permite a caracterização da massa, assim como o estadiamento e avaliação de lesões metastáticas<sup>16</sup>. Na TC, os GIST surgem como lesões de contornos lobulados e irregulares, heterogéneas, com formações quísticas e áreas de atenuação central, com hemorragia ou necrose, e realce periférico<sup>15</sup>.



Ocasionalmente podem ser encontradas calcificações amorfas e raramente adenopatias. Quando são tumores < 3 cm, endoluminais e com aparência polipoide bem definida e homogênea, semelhante aos tecidos moles, torna-se difícil de distingui-los de outros tumores intramurais benignos<sup>18</sup>. A Ressonância Magnética (RMN) constitui uma alternativa à TC nos doentes alérgicos ao contraste e no caso do GIST rectal, pode caracterizar melhor o tumor e as estruturas adjacentes, para avaliação pré-operatória<sup>12</sup>. A PET/PET-CT não é realizada por rotina para diagnóstico e avaliação dos GIST, sendo, no entanto, o exame de escolha na deteção precoce da resposta tumoral à terapêutica<sup>16</sup>. O Rx / TC de tórax e avaliação analítica sumária complementam o estadiamento do doente assintomático<sup>12</sup>.

Considerando que a lesão identificada seja muito sugestiva de GIST, não deverá ser realizada biópsia “de rotina” como noutros casos suspeitos de tumores de mucosa. As biópsias pré-operatórias acarretam um risco de hemorragia, pela natureza friável dos GIST e um risco aumentado de disseminação, devendo ser evitadas<sup>15</sup>. Devem ser consideradas apenas nos tumores metastáticos, irressecáveis e naqueles marginalmente / potencialmente ressecáveis, cuja terapêutica neoadjuvante esteja indicada. Nos tumores localizados e ressecáveis a confirmação patológica pré-operatória não é necessária<sup>6</sup>.

A biópsia por aspiração por agulha fina permite recolher tecido suficiente para análise anátomo-patológica e imuno-histoquímica e avaliação de mutações KIT/PDGFR, se necessário, permitindo excluir outras neoplasias e confirmar o diagnóstico de GIST<sup>19</sup>. Contudo, o aspirado poderá não ser suficiente para o diagnóstico ou ser inconclusivo se a porção biopsada estiver necrosada ou hemorrágica<sup>6</sup>. A biópsia guiada por ecoendoscopia é preferível à biópsia realizada por endoscopia por aumentar significativamente a precisão e o sucesso diagnóstico (76% vs. 20-30%) e ter menor taxa de amostragem inadequada<sup>20</sup>. A biópsia percutânea

deve ser evitada, pelo maior risco de rutura e de disseminação tumoral<sup>6</sup>. Todavia, as recomendações mais recentes da ESMO (European Society for Medical Oncology), advogam que o risco será insignificante se corretamente executada<sup>12</sup>.

O diagnóstico é feito pelo exame histopatológico e pela expressão dos marcadores imuno-histoquímicos, como o CD117 e/ou DOG-1. A histologia dos GIST pode revelar três padrões celulares: células fusiformes (70% dos casos), células epitelioides (20%), ou padrão misto<sup>5</sup>. Em relação ao estudo imuno-histoquímico, verifica-se que cerca de 95% dos GIST são positivos para o CD117 (antígeno leucocitário do KIT). Os GIST KIT-negativos geralmente são positivos para o DOG-1 (Discovered on GIST-1), também conhecido como anoctamina-1. Trata-se de uma proteína de canal de cloro cálcio-dependente, igualmente expressa pelas células de Cajal, e surge como marcador altamente sensível (75-100%, dependendo do tipo de clone de DOG-1 utilizado) e específico para diagnóstico dos GIST KIT positivos/negativos, sendo independente da presença ou ausência da mutação do KIT/PDGFR<sup>21, 22</sup>. Em conjunto, a identificação de KIT e DOG-1, permite diagnosticar a quase totalidade dos GIST.

Outros potenciais marcadores imuno-histoquímicos, embora menos específicos e sensíveis, são a proteína cinase C teta e o CD34 (presente em 70% dos GIST)<sup>7</sup>.

A decisão terapêutica deverá ser planeada por uma equipa multidisciplinar envolvendo patologistas, imagiologistas, cirurgiões e oncologistas médicos. Segundo as recomendações da ESMO<sup>12</sup>, se as lesões identificadas forem nódulos < 2 cm é recomendada a avaliação com ecoendoscopia e o seguimento anual, por serem de baixo risco, reservando a excisão aos tumores que aumentem de dimensão ou se tornem sintomáticos. Nas lesões rectais/recto-vaginais, deverá ser feita biópsia ou excisão, independentemente do tamanho, por ter um risco de malignidade alto e maiores implicações cirúrgicas. No caso das lesões > 2 cm é recomendada



a ressecção, por haver maior risco de malignidade<sup>12</sup>.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para os doentes com GIST primário localizado, sem evidência de metástases, e deve constituir a terapêutica inicial se o tumor for tecnicamente ressecável, com risco de morbilidade associada aceitável<sup>6</sup>. Os objetivos do tratamento cirúrgico são a ressecção completa, com margens negativas (R0), sem linfadenectomia associada<sup>12</sup> e sem hemorragia ou rutura da pseudocápsula<sup>23</sup>. A manipulação tumoral excessiva e a rutura do tumor devem ser evitadas porque aumentam a disseminação peritoneal<sup>7, 23</sup>. O envolvimento dos gânglios linfáticos regionais não é frequente, pelo que não está indicada a linfadenectomia regional; deverão ser removidos, apenas, os gânglios clinicamente afetados, se identificados<sup>24, 25</sup>.

Alguns autores recomendam margens livres de 1 cm, enquanto outros mostram não ser necessário uma margem tão larga porque, ao contrário do adenocarcinoma gástrico que tem crescimento infiltrativo da parede, os GIST têm crescimento e limites bem definidos bastando que as margens sejam microscopicamente livres<sup>23, 25</sup>. Outros estudos mostram ainda que margens microscopicamente positivas (R1) não alteram o prognóstico, pelo que não devem ser consideradas fatores de alto risco<sup>25, 26</sup>. No caso dos GIST gigantes, o valor das margens R1 ainda é menor, porque há maior superfície de contacto e, portanto, maior esfoliação de células neoplásicas diretamente para o peritoneu durante a manipulação da peça<sup>25</sup>. Se a ressecção cirúrgica realizada for R1, pode-se ponderar uma re-excisão, caso se identifique, sem dúvida, a margem em questão e desta não surjam sequelas funcionais importantes<sup>12, 26</sup>.

Dada a limitação da extensão dos GIST, raramente são necessárias ressecções cirúrgicas alargadas. As ressecções em cunha ou segmentares são normalmente suficientes. Pode ser necessário a realização de gastrectomia total ou subtotal em tumores volumosos, ou que envolvam a junção esofagogástrica ou o piloro e não seja possível

realizar uma ressecção mais poupadora<sup>7, 23, 24</sup>. Se houver envolvimento de outros órgãos, deve ser considerada uma ressecção em bloco com o órgão atingido (seja fígado, pâncreas, baço ou cólon)<sup>24, 25</sup>. Este envolvimento com outros órgãos não representa uma verdadeira infiltração tumoral, porém a tentativa de isolamento do tumor pode provocar a sua rutura ou uma ressecção R1<sup>24</sup>. Caso a localização e o tamanho do tumor impliquem uma ressecção multiorgânica ou provoque alterações funcionais importantes, mesmo após terapêutica neoadjuvante, pode ser discutida com o doente a possibilidade de realizar uma ressecção R1, principalmente se for um tumor de baixo risco, por não haver provas de diminuição da sobrevida global<sup>12</sup>.

As enucleações não são recomendadas, por haver grande risco de disrupção da cápsula e de disseminação peritoneal, mesmo nos tumores pequenos<sup>27</sup>. As indicações para cirurgia laparoscópica ainda não são consensuais. Enquanto as recomendações da ESMO de 2014 desencorajam a abordagem laparoscópica nos tumores de maiores dimensões pelo maior risco de rutura (recomendado apenas nos tumores  $\leq 2$ cm)<sup>12, 24</sup>, as recomendações da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2007, mostram que os GIST até 5cm podem ser operados por laparoscopia com segurança, e que os tumores maiores podem ser abordados por laparoscopia hand-assistid<sup>28</sup>. Têm surgido múltiplos estudos que mostram a segurança desta via quando realizada com cuidado, particularmente em relação à manipulação do tumor e ao uso de técnicas que previnem a rutura e dispersão, como a prensão de estruturas adjacentes, a sutura da parede do órgão adjacente para tração, o uso de suturas mecânicas endoscópicas e de saco de recolha de órgãos, entre outras<sup>24</sup>.

Algumas séries têm mostrado resultados superiores na ressecção laparoscópica quando comparada à cirurgia aberta, nomeadamente em relação ao início mais precoce da dieta oral, menor dor, menor tempo de internamento e recuperação mais rápida; e ainda resultados idênticos na



morbilidade e na taxa de recorrência e sobrevida global<sup>24, 27, 28, 29</sup>.

Assim sendo, o tamanho do tumor não pode ser o único parâmetro para a escolha da via de abordagem. A cirurgia laparoscópica pode ser realizada com segurança, em tumores grandes, quando há manipulação mínima do tumor, mesmo no caso da gastrectomia total ou parcial, mantendo sempre os princípios de ressecção cirúrgica oncológica<sup>24</sup>.

Nos GIST primários localizados de alto grau, está indicada terapêutica adjuvante com imatinib após ressecção completa (R0), com o objetivo de prevenir a recidiva<sup>7</sup> e de aumentar a sobrevida livre de doença, principalmente em tumores > 10 cm<sup>30</sup>.

Deve ser realizada por um período de 3 anos, uma vez que a interrupção da terapêutica no final do primeiro ano leva a um aumento significativo da recidiva. Também foi demonstrado um aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global com o prolongamento da terapêutica por 3 anos<sup>30, 31</sup>. Nos casos em que tenha havido ruptura tumoral, há indicação para fazer imatinib por tempo indeterminado, como nos tumores metastáticos, por se considerar que tem um risco idêntico de progressão de doença<sup>12, 32</sup>. Está assente que os tumores de baixo risco não têm indicação para realização de terapêutica adjuvante, mas não há consenso para os tumores de risco intermédio, sendo necessário avaliação multidisciplinar caso-a-caso<sup>12</sup>. Também não há consenso em realizar imatinib nos GIST de baixo risco com ressecções R1<sup>24, 33</sup>.

A terapêutica neoadjuvante está indicada nos tumores localmente avançados ou marginalmente ressecáveis, cuja ressecção R0 não seja possível, e nos tumores cuja única opção cirúrgica seja uma ressecção multiorgânica ou funcionalmente mutilante. O tratamento neoadjuvante tem o intuito de diminuir a dimensão tumoral, o risco de ruptura e hemorragia, reduzir a extensão da ressecção cirúrgica e preservar a função, sendo especialmente importante nos casos tecnicamente mais exigentes como o GIST da junção esofagogástrica e anorrectal<sup>7, 11, 23</sup>. Deve ser efetuada com imatinib

durante 6-12 meses, uma vez que a resposta máxima é geralmente obtida neste período, sendo posteriormente realizada a cirurgia. A suspensão da terapêutica é controversa, mas pode ser suspensa até um dia antes, devendo ser retomada mal se inicie a dieta oral<sup>12, 34</sup>. A cirurgia deve ser realizada após conclusão da terapêutica neoadjuvante, mesmo nos doentes em que, aparentemente, a doença esteja controlada, porque a resposta completa é rara e podem surgir mutações secundárias resistentes ao imatinib<sup>34</sup>.

Nos tumores localmente avançados irressecáveis, ou metastáticos, está indicado tratamento com imatinib por tempo indeterminado, pois a interrupção do tratamento leva a rápida progressão da doença<sup>11, 35</sup>. A excisão das metástases residuais pós tratamento com imatinib é realizada em casos particulares, estando associada a uma melhoria do prognóstico. No caso de progressão limitada sob terapêutica, pode ser feita excisão com intuito paliativo, mantendo o tratamento com imatinib<sup>36, 37</sup>.

A questão mais importante que se levanta na terapia neoadjuvante é haver ou não progressão sob terapêutica com imatinib. Cerca de 10% dos GIST não respondem à terapêutica<sup>24</sup>. Os critérios existentes para avaliação da resposta ao tratamento são os definidos pelo RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), no qual é avaliada a dimensão tumoral, e Choi, onde também é avaliada a diminuição da densidade e vascularização tumoral na TC<sup>38</sup>. Habitualmente quando há resposta à terapêutica há uma diminuição da dimensão tumoral. No entanto, pode haver um aumento da dimensão como resultado de hemorragia ou necrose intra-tumoral. Foi demonstrado que a diminuição da densidade tumoral, assim como o número de vasos intratumorais, estão associadas a resposta favorável.<sup>38</sup> A resposta à terapêutica deve ser avaliada desde as fases iniciais do tratamento, mantendo um seguimento regular. É recomendada a realização de TC às 4 semanas para avaliar a resposta inicial e, posteriormente, de 3 / 3 meses. A PET mostrou-se altamente sensível na deteção da



resposta precoce, sendo útil na predição de resposta ao imatinib, a longo prazo, em pacientes com GIST metastático<sup>39</sup>.

Com alguma frequência, os GIST podem-se tornar insensíveis e resistentes ao imatinib. Estes tumores desenvolvem mutações secundárias do KIT ou, mais raramente, do PDGFRA, em qualquer fase da terapêutica<sup>11</sup>. A estratégia terapêutica passa, assim, por aumentar a dose diária do imatinib ou pela substituição por inibidores multi-cinase, como sunitinib e regorafenib.<sup>11, 12</sup>. Outros fármacos inibidores multi-cinase estão em estudo, como sorafenib, nilotinib, dasatinib, ou masitinib, como alternativas aos tumores que se tornem resistentes às terapêuticas em vigor<sup>11</sup>. Os GIST refratários a todos estes tipos de fármacos continuam a ter clones que são sensíveis aos inibidores da cinase, pelo que a manutenção da terapêutica pode abrandar a progressão da doença, embora não a interrompa<sup>40</sup>.

A estratificação do risco de recidiva dos GIST surge como ferramenta para estimar o prognóstico e ajudar a determinar a realização de terapêutica adjuvante. Existem várias classificações para determinar o risco de recidiva, mas há um consenso geral em que os fatores de prognóstico mais importantes são o tamanho e o índice mitótico do tumor. A maioria das classificações também inclui a localização tumoral como fator de prognóstico. Em geral, os tumores gástricos têm um prognóstico mais favorável do que os intestinais com parâmetros semelhantes<sup>41</sup>. A rutura tumoral é um fator de risco importante, associado a mau prognóstico, e deve ser registada se ocorreu pré ou intra-operatoriamente<sup>42</sup>. Assim, enquanto que nos tumores milimétricos, o risco de recidiva é virtualmente nulo, nos casos em que houve rutura tumoral ou nos GIST de grandes dimensões, não gástricos, com alto índice mitótico, o risco é de 100%<sup>42</sup>.

O tipo de mutações existentes não faz parte de nenhuma classificação, mas sabe-se que alguns tipos têm implicações na evolução natural da doença. A classificação TMN tem várias limitações, pelo que o seu uso não é recomendado<sup>12</sup>.

O objetivo da avaliação regular dos doentes operados é a deteção precoce da recidiva, quando a massa tumoral ainda é pequena e assintomática. As normas de seguimento, incluindo a calendarização das avaliações e os métodos utilizados, estão mal definidas, não havendo consenso entre as recomendações da NCCN e a ESMO<sup>39</sup>.

Como os diferentes padrões de recidiva variam com risco de recidiva do tumor e a terapêutica efetuada (cirurgia vs. cirurgia e imatinib), é necessário haver diferentes metodologias para o seguimento. Nos doentes operados, o risco de recidiva é maior nos 2 primeiros anos e depois vai decrescendo gradualmente; nos doentes submetidos a terapêutica adjuvante, especialmente nos GIST de alto risco, o risco aumenta substancialmente até 2 anos após conclusão do tratamento<sup>39</sup>. Como tal, os doentes de alto risco sob tratamento adjuvante, beneficiam de esquemas com intervalos mais longos entre as avaliações imagiológicas, pelo menor risco de progressão durante a terapêutica, tornando-se mais frequentes nos primeiros anos pós terapêutica<sup>42</sup>.

Segundo a ESMO, os doentes de alto risco devem ser avaliados a cada 3-6 meses com TC/RMN abdomino-pélvica, enquanto estiverem sob terapêutica adjuvante, e depois de 3 / 3 meses durante 2 anos, 6 / 6 meses até aos 5 anos e depois anualmente. Para os tumores de baixo risco, a utilidade do seguimento é dúbia, devendo ser realizada, caso se opte, com TC/RMN 6-12 meses durante 5 anos. Os tumores de muito baixo risco não têm indicação para seguimento<sup>12</sup>. A duração do seguimento é incerta, mas sabe-se que aproximadamente 70% das recidivas ocorrem aos 5 anos e 90% aos 10 anos, havendo maior benefício em manter o seguimento com avaliações imagiológicas até aos 10 anos.<sup>42</sup> Apenas os doentes com GIST síndrómicos têm benefício em prolongar o seu seguimento, por terem uma evolução indolente e estarem associados a outras neoplasias<sup>12</sup>.

No caso clínico apresentado, a doente apresentava uma massa tumoral sugestiva de GIST pela ecografia e RMN. Apesar da massa ser volumosa e a doente



ter um baixo IMC, nunca tinha sido detectada em avaliações anteriores; a doente não referia ter tido dor abdominal prévia ou sintomas secundários a obstrução mecânica provocados por esta massa. A sintomatologia apresentada, nesse dia, levou-a ao SU, tendo sido detectado incidentalmente. Foi decidido operar a doente por laparotomia, para abordagem da vesícula biliar e do tumor num só tempo operatório. A biópsia foi dispensada. A análise histológica e imuno-histoquímica da lesão mostrou um GIST de alto grau de malignidade, com mau prognóstico. Pela idade muito avançada da doente e pelas comorbilidades existentes, optou-se apenas pela vigilância e por não realizar terapêutica

adjuvante com imatinib, como normalmente indicado. A doente acabou por falecer 6 meses depois, por causas não associadas à neoplasia.

## CONCLUSÃO

Os GIST gigantes são pouco frequentes e normalmente são sintomáticos, ao contrário da nossa doente. Estes tumores podem ser difíceis de distinguir dos outros tipos de lesões malignas ou benignas. O tratamento dos GIST localizados e ressecáveis consiste na excisão cirúrgica completa do tumor, com terapêutica adjuvante com inibidores da tirosina cinase nos GIST de alto risco.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 B. Nilson *et al*, "Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden," *Cancer*, vol. 103(4), pp. 821-829, Feb 2005.
- 2 K. Søreide *et al*, "Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies.," *Cancer Epidemiol*, vol. 40, pp. 39-46, Feb 2016.
- 3 A. Koyuncer, L. Gönlusen e A. V. Kutsal, "A rare case of giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach involving the serosal surface," *Int J Surgery Case Rep*, vol. 12, pp. 90-94, May 2015.
- 4 Y. Wang, J. Peng e H. Jinbai, "Giant and high-risk gastrointestinal stromal tumor in the abdomino-pelvic cavity: A case report," *Oncology Letters*, vol. 11, pp. 2035-2038, 2016.
- 5 L. Zhou *et al*, "A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: a case report and literature review," *World Journal of Surgical Oncology*, vol. 10, p. 66, 2012.
- 6 A. Cappellani *et al*, "Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management," *World Journal Of Surgical Oncology*, vol. 11, p. 172, 2013.
- 7 M. Miettinen e J. Lasota, "Gastrointestinal Stromal Tumors," *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 42 (2), pp. 399-415, June 2013.
- 8 S. Hirota *et al*, "Gain-of-function of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors," *Science*, vol. 258, pp. 577-580, 1998.
- 9 L. Kindblom *et al*, "Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal," *American Journal of Pathology*, vol. 153, pp. 1259-1269, 1998.
- 10 S. Hirota e k. Isozaki, "Pathology of gastrointestinal stromal tumors.," *Pathology International*, vol. 56(1), pp. 1-9, Jan 2006.
- 11 C. Serrano e S. George, "Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors," *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, vol. 6 (3), pp. 115-127, 2014.
- 12 ESMO/European Sarcoma Network Working Group, "Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 25(3), pp. iii21-iii26, 2014.
- 13 J. Lopes, M. Soares *et al*, "Recomendações para Análise Mutacional em Tumores do Estroma Gastrointestinal (GISTs). Grupo de Trabalho Português GIST- Proposta de Condeixa," *Revista Portuguesa Cirurgia*, vol. 23, pp. 61-68, 2012.
- 14 J. Lasota e M. Miettinen, "Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.," *Histopathology*, vol. 53(3), pp. 245-266, Sep 2008.
- 15 S. Patil *et al*, "Giant Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as a Palpable Abdominal Mass: An Unusual Presentation," *International Scholarly Research Network*, Mar 2011.
- 16 D. M. King, "The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST)," *Cancer Imaging*, vol. 5, pp. 150-156, 2005.
- 17 F. Almeida *et al*, "Ecoendoscopia nas lesões subepiteliais do trato digestório - artigo de revisão," *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, vol. 39(5), pp. 408-413, 2012.
- 18 Y.-M. Lin *et al*, "Unusual gastric tumors and tumor-like lesions: Radiological with pathological correlation and literature review," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 23(14), pp. 2493-2504, April 2017.



- 19 A. Rader *et al*, "Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit," *Cancer*, vol. 93(4), pp. 269-275., 2001.
- 20 J. DeWitt, R. Emerson *et al*, "Endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy of gastrointestinal mesenchymal tumor," *Surgical Endoscopic*, vol. 25, pp. 192-202, 2011.
- 21 W. Swalchick, R. Shamekh e M. Bui, "IS s DOG1 Immunoreactivity Specific to Gastrointestinal Stromal Tumor?," *Cancer Control*, vol. 22(4), pp. 498-504., Oct; 2015 .
- 22 L. Lopes *et al*, "DOG1 for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST): Comparison between 2 different antibodies," *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, vol. 18(4);, pp. 333-7., Jul 2010.
- 23 U. Chaudhry e R. DeMatteo, "Advances in the surgical management of gastrointestinal stromal tumor," *Advances in Surgery*, vol. 45, pp. 197-209, 2011.
- 24 S.-H. Kong e H.-K. Yang, "Surgical Treatment of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor," *J Gastric Cancer*, vol. 13 (1), pp. 3-18, 2013.
- 25 R. DeMatteo *et al*, "Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival," *Annals of Surgery*, vol. 231, pp. 51-58, 2000.
- 26 M. McCarter, C. Antonescu *et al* l, "Microscopically Positive Margins for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors: Analysis of Risk Factors and Tumor Recurrence," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 215, p. 53-59, Jul 2012.
- 27 J. Nishimura, K. Nakajima *et al*, "Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection," *Surgical Endoscopy*, vol. 21(6), p. 875-878, 2007.
- 28 G. Karakousis *et al* "Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 18(6), p. 1599-1605, 2011.
- 29 M. Ortenzi, R. Ghiselli, L. Cardinali e M. Guerrieri, "Surgical treatment of gastric stromal tumors: laparoscopic versus open approach," *Ann Ital Chir*, vol. 88, 2017.
- 30 R. DeMatteo, *et al* e ACOSOG Intergroup Adjuvant GIST Study Team, "Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, vol. 373(9669), pp. 1097-1104, 2009.
- 31 H. Joensuu, M. Eriksson *et al*, "One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial," *JAMA*, vol. 307(12), pp. 1265-1272, 2012.
- 32 P. Hohenberger, U. Ronellenfitsch *et al*, "Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour," *British Journal of Surgery*, vol. 97(12), pp. 1854-1859, 2010.
- 33 M. McCarter, *et al* e ACOSOG Intergroup Adjuvant GIST Study Team, "Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence.," *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 215(1), pp. 53-59, 2012.
- 34 F. Haller, S. Detken *et al*, "Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations," *Annals of Surgical Oncology*, vol. 14(2), pp. 526-532, 2007.
- 35 A. Le Cesne *et al*, "Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 11(10), pp. 942-949, 2010.
- 36 C. Mussi *et al*, "Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients?," *Annals of Oncology*, vol. 21(2), pp. 403-8, 2010.
- 37 C. Raut *et al*, "Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24(15), pp. 2325-2331, 2006.
- 38 H. Choi, "Response Evaluation of Gastrointestinal Stromal Tumors," *Oncologist*, vol. 13(2), pp. 4-7, 2008.
- 39 H. Joensuu *et al*, "Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery," *European Journal of Cancer*, vol. 51, pp. 1611-1617, 2015.
- 40 Y. Kang YK, M. Ryu *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 Oncology*, vol. 14(12), pp. 1175-1182, 2013.
- 41 M. Miettinen e J. Lasota, "Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites," *Seminars in Diagnostic Pathology*, vol. 23(2), pp. 70-83, 2006.
- 42 H. Joensuu, A. Vehtari *et al*, "Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohort," *Lancet Oncology*, vol. 13(3), pp. 265-274, 2012.

**Correspondência:**

SOFIA VALENTE

e-mail: sofiaferreira84@gmail.com

**Data de recepção do artigo:**

30/01/2018

**Data de aceitação do artigo:**

21/04/2020

