

EGIST GIGANTE DO MESOCÓLON TRANSVERSO: APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO

GIANT EGIST OF THE TRANSVERSE MESOCOLON: CASE REPORT

 DANIEL MARTINS JORDÃO¹,  RUI MARTINS², JOÃO SANTOS PEREIRA¹, HENRIQUE FERRÃO³, ISABEL CRISTINA FERRÃO⁴

¹ Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral – Instituto Português de Oncologia de Coimbra

² Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral – Instituto Português de Oncologia de Coimbra

³ Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral – Instituto Português de Oncologia de Coimbra

⁴ Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Cirurgia Geral e Directora de Serviço, Serviço de Cirurgia Geral – Instituto Português de Oncologia de Coimbra

RESUMO

Os Tumores do Estroma Gastro-Intestinal (GIST) são tumores raros do tracto gastro-intestinal. Menos de 5% destes não estão associados ao tracto gastro-intestinal, sendo definidos por EGISTs. Os EGISTs do mesocólon são extremamente raros, com apenas alguns casos descritos na literatura. Apresentamos o caso de uma doente de 82 anos com quadro de náuseas e vômitos com 1 mês de evolução, tendo realizado ecografia e TC que mostrou “observa-se uma volumosa formação tumoral, em grande parte quística, com significativa toma de contraste nas áreas sólidas, que mede cerca de 16,8x11,2 cm. Esta formação é aparentemente independente da cauda do pâncreas, estando na provável dependência da parede gástrica...”, realizou eco-endoscopia com PAAF que foi inconclusiva. Foi submetida a laparotomia exploradora com gastrectomia atípica e excisão parcial do folheto anterior do mesocólon transverso e omentectomia em bloco com o tumor. A anatomia patológica revelou “Tumor do estroma extragastrointestinal maligno, do tipo epitelióide. pT4N0”. Por vontade da doente não foi realizada terapêutica adjuvante. Apesar de raros, os GISTs são os tumores mesenquimatosos mais comuns do tracto gastro-intestinal, no entanto EGISTs do mesocólon são extremamente raros. Contrariamente ao que acontece nos GISTs, a patogénese, incidência e prognóstico não estão completamente estabelecidos para os EGISTs uma vez que poucos casos estão descritos. Apresentamos uma breve revisão sobre o diagnóstico e abordagem terapêutica nestes casos.

Palavras chave: Tumor do estroma gastro-intestinal; Mesocólon; Imatinib, c-kit; cirurgia

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are rare tumors of the gastrointestinal tract. Less than 5% of these are not associated to the gastrointestinal tract, being designated EGISTs. EGISTs of the mesocolon are extremely rare, with just a few cases reported in the literature. We present the case of an 82-year old female presenting with nausea and vomiting for a month, having had an ultra-sound(US) and CT which showed “large tumoral formation, mainly cystic, with significant contrast uptake in the solid component, measuring 16,6x11,2 cm, apparently independent from the tail of the pancreas, in the likely dependence of the gastric wall”. Endoscopic US and FNA were performed but the result was inconclusive. The patient underwent exploratory laparotomy with atypical gastrectomy, excision of the anterior layer of the transverse mesocolon and omentectomy en-bloc. Histopathology



report revealed epithelioid type malignant EGIST. pT4N0. By patient will no adjuvant therapy was performed. Although rare, GISTs are the most common mesenchymal tumors of the GI tract, nevertheless EGISTs of the mesocolon are extremely rare. Contrarily to what happens with GISTs, the pathogenesis, incidence and prognosis are not fully established for EGIST since there are few cases described. We present a brief review on the diagnosis and therapeutic approach to these cases.

Keywords: *Gastrointestinal Stromal Tumor; Mesocolon; Imatinib; c-kit; Surgery.*

INTRODUÇÃO

Os Tumores do Estroma Gastro-Intestinal (GISTs) são tumores raros que têm origem nas células mesenquimatosas do tracto gastro-intestinal, com uma incidência estimada de aproximadamente 1/100000/ano. Menos de 5% dos GISTs não estão associados ao tracto gastro-intestinal, sendo estes designados por EGISTs. A sua localização mais frequente é o epíploon, o mesentério e o retroperitoneu¹⁻³. Os EGISTs do mesocólon são extremamente raros, com apenas alguns casos descritos na literatura²⁻⁵. Apresentamos o caso de uma doente de 82 anos com um EGIST do mesocólon transverso e uma breve revisão da literatura.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 82 anos, que recorre ao seu médico assistente por quadro de náuseas e vômitos com cerca de um mês de evolução, associado a anorexia, perda ponderal não quantificada e desconforto abdominal. Realizou ecografia abdominal superior que mostrou massa complexa junto à cauda do pâncreas, independente do baço e do rim. Formação que mede 9,5x13,9 cm, de conteúdo líquido não homogêneo com vários ecos internos e septação grosseira com nódulos sólidos de dependência parietal. Para melhor esclarecimento do quadro realizou TC abdómino-pélvica que revelou: Volumosa formação tumoral, em grande parte quística, com significativa captação

de contraste nas áreas sólidas, que mede cerca de 16,8x11,2 cm. Esta formação é aparentemente independente da cauda do pâncreas, estando na provável dependência da parede gástrica. Sem outras alterações. Neste contexto foi encaminhada ao nosso Hospital onde, ao exame objectivo, apresentava bom estado geral, mucosas coradas e hidratadas, apirética e hemodinamicamente estável. Apresentava abdómen globoso, mole e depressível, sem defesa ou reacção peritoneal, com massa de consistência duro-elástica, não pulsátil, não aderente aos planos superficiais, que ocupava o epigastro e o hipocôndrio esquerdo. Realizou Eco-Endoscopia onde se evidenciou “... ao nível da face posterior do corpo distal e antro proximal volumosa área de abaulamento da parede, com cerca de 60 mm, recoberto de mucosa de aspecto endoscópico normal...”; durante o procedimento foi realizada PAAF que, por escassez de material, foi inconclusiva. Dado que tinha realizado colonoscopia no seu médico assistente há cerca de 6 meses, sem alterações, optou-se por não repetir este exame.

A avaliação analítica encontrava-se dentro dos parâmetros da normalidade, sem aumento dos marcadores tumorais (CEA, Ca 19.9 e Ca 72.4).

O caso foi discutido em reunião de decisão terapêutica multidisciplinar, tendo a doente sido proposta para cirurgia dada a suspeita de GIST gástrico, sem evidência imagiológica de invasão de órgão adjacentes. Devido às dimensões da lesão optou-se por abordar a lesão por via laparotômica desde início.

Foi realizada laparotomia exploradora que mostrou a presença de volumosa neoplasia em





FIG. 1 – TC Abdómino-pélvica

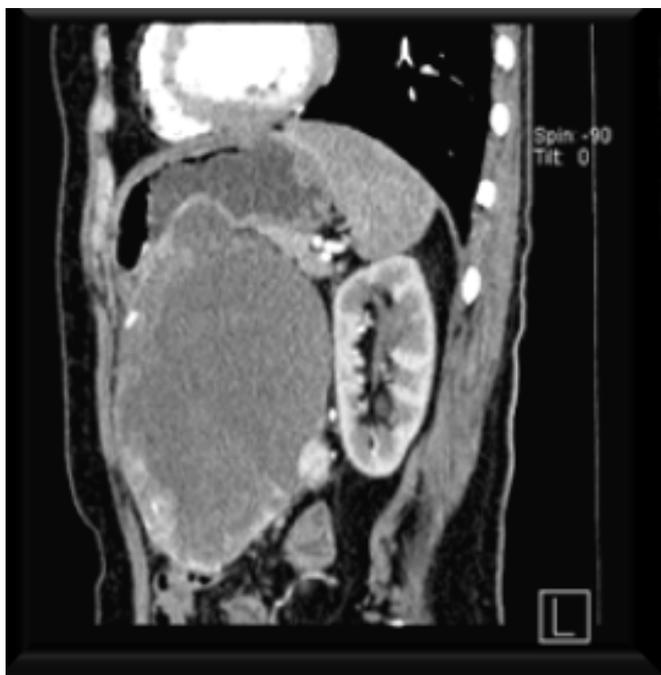


FIG. 2 – TC Abdómino pélvica

íntimo contacto com a face posterior do estômago e o mesocólon transverso. A doente foi submetida a gastrectomia atípica e excisão parcial do folheto

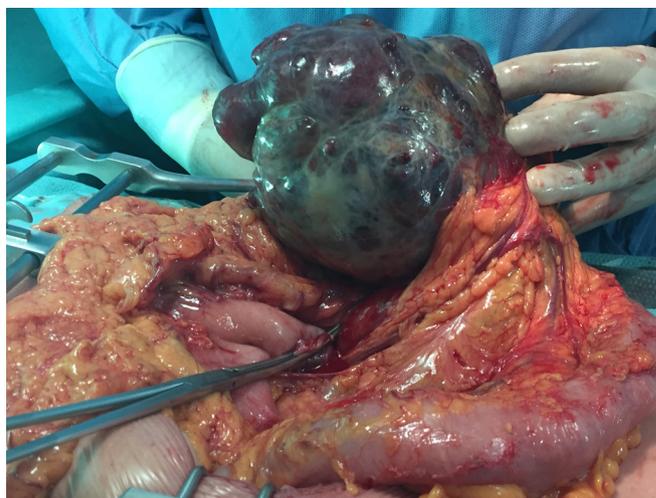


FIG. 3 – Relação da neoplasia com os órgãos adjacentes

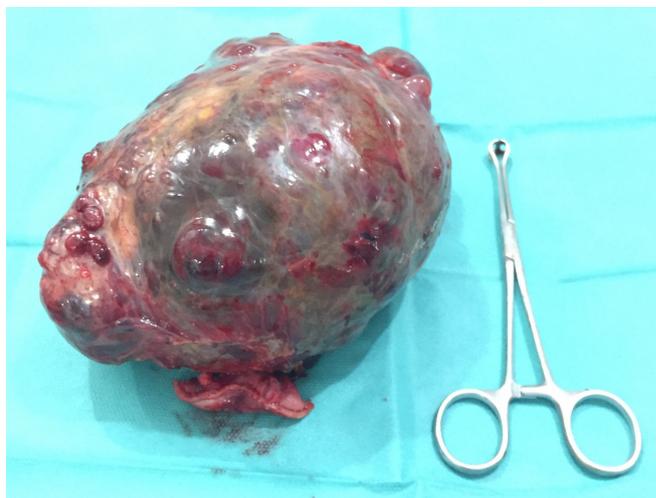


FIG. 4 – Peça cirúrgica

anterior do mesocólon transverso e omentectomia em bloco com o tumor, de modo a minimizar o risco de manipulação e rotura tumoral, o que agrava o prognóstico. Foi inspecionada toda a cavidade abdominal sem evidência de outras lesões, nomeadamente a nível do intestino delgado. Teve alta ao 7º dia de pós-operatório, sem intercorrências. A anatomia patológica evidenciou “...formação tumoral com 1025g, 18,5x15,5x10 cm. Morfologicamente, a neoplasia é constituída por células redondas de aspecto epitelióide, descoesas, com limites citoplasmáticos mal definidos, atipia nuclear e 9



mitoses/50c.g.a. O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade para a Vimentina, DOG1 e c-kit. Segmento do corpo gástrico sem infiltração neoplásica. Presença de 2 gânglios sem metástases e grande epíploon sem doença metastática. Tumor do estroma extragastrointestinal maligno, do tipo epitelióide. pT4N0”.

O estudo genético do tumor detectou a mutação Asp842Val, no exão 18 do gene PDGFRA.

Dada a mutação do PDGFRA e a vontade expressa pela doente em não realizar terapêutica adjuvante, manteve-se em vigilância, encontrando-se, neste momento, com follow-up de 2 anos, sem evidência de recidiva ou metastização à distância.

DISCUSSÃO

Apesar de raros, os GISTs são os tumores mesenquimatosos mais comuns do tracto gastro-intestinal¹.

A designação de GIST foi proposta por Mazur e Clark em 1983 para definir uma neoplasia intra-abdominal, não epitelial que não possui características estruturais de músculo liso ou tecido nervoso⁶. Os EGISTs são um grupo de tumores com características histológicas e imuno-histoquímicas semelhantes aos GISTs, que ocorrem fora do tracto gastro-intestinal, maioritariamente no epíploon, mesentério e retroperitoneu^{1-3, 7, 8}. Contrariamente ao que acontece nos GISTs, a patogénese, incidência e prognóstico não estão completamente estabelecidos para os EGISTs uma vez que poucos casos estão descritos⁸.

Pensa-se que os EGISTs têm origem nas células de Cajal, pois ambos expressam CD117, a proteína transcrita a partir do gene c-kit, sendo que existem duas hipóteses para a sua origem: uma defende que os GISTs e os EGISTs têm ambos origem num precursor comum, enquanto que a segunda hipótese defende que os EGISTs são apenas GISTs com um pronunciado crescimento extra-mural e que acabam por se libertar da parede das vísceras; esta hipótese é sustentada pelo facto de as células

de Cajal não existirem fora do tracto gastro-intestinal, logo não poderiam originar tumores que não têm contacto com a parede das vísceras que o constituem^{4, 9}.

Aproximadamente 95% dos destes tumores são positivos para o kit, sendo que a maioria dos casos kit-negativos apresenta uma mutação no gene PDGFRA, estando esta associada a uma morfologia epitelióide¹⁰.

A maioria dos GISTs são esporádicos. No entanto, existem alguns associados a doenças hereditárias, como por exemplo no síndrome de Carney-Statakis, a neurofibromatose tipo 1 ou a Tríade de Carney.

Na altura do diagnóstico, os EGISTs normalmente apresentam grandes dimensões (>10cm), o que se verificou no caso apresentado, enquanto os tumores mais pequenos são encontrados com menor frequência, uma vez que raramente são sintomáticos¹¹.

O exame de eleição para o diagnóstico destes tumores é a Tomografia Computorizada (TC). A eco-endoscopia poderá ser uma ferramenta diagnóstica útil, permitindo a biópsia do tumor. Para tumores maiores de 2 cm, caso não sejam passíveis de avaliação endoscópica, a excisão por laparotomia/laparoscopia é a abordagem escolhida. No entanto, se a cirurgia previsivelmente necessitar de ressecções multi-viscerais, deverá ser realizada core biópsia previamente, de modo a permitir o melhor planeamento cirúrgico, evitar cirurgias desnecessárias ou ponderar terapêutica neoadjuvante³. Esta foi a estratégia adoptada no nosso caso, tendo a biópsia sico inconclusiva.

O estadiamento TNM tem várias limitações e, como tal, não é recomendada a sua utilização para o estadiamento destes tumores. Os factores prognósticos dos GISTs são o seu tamanho, o índice mitótico e a localização do tumor³.

As classificações de risco relativamente aos EGISTs têm sido motivo de discórdia, sendo que um tamanho > 10 cm, índice mitótico > a 2 mitoses/50 c.g.a, necrose tumoral, atipia nuclear



marcada, Ki-67 > 10% e o tipo epitelióide/misto têm sido descritos como factores preditivos significativos de sobrevida. No entanto, devido ao reduzido tamanho das amostras e à discrepância metodológica, não é possível, nesta altura, retirar conclusões sólidas sobre os factores prognósticos dos EGISTs².

No que concerne ao tratamento, aplicam-se os mesmos princípios utilizados nos GISTs.

Na doença localizada, a primeira opção terapêutica é a ressecção R0, caso o tumor seja tecnicamente ressecável e com morbilidade aceitável, sem necessidade de linfadenectomia excepto em caso de adenopatias clinicamente positivas^{3, 10}. A manipulação tumoral deve ser mínima, de modo a evitar a rotura e disseminação da neoplasia. As ressecções R1 podem ser aceitáveis, após discussão multidisciplinar, uma vez que não existe evidência de que uma ressecção R1 tenha impacto na sobrevida global. A re-excisão poderá ser considerada se tecnicamente exequível e com baixa morbilidade expectável^{3, 10}. Após uma ressecção R0 ou R1, deverá ser ponderada a realização de terapêutica adjuvante nos doentes de alto risco (tumor > 5 cm e índice mitótico > 5/50 c.g.a)¹². A análise mutacional é essencial para a decisão de realizar terapêutica adjuvante, uma vez que uma mutação D842V no PDGFRA (a mutação de que a doente em causa era portadora) está associada a uma ausência de resposta à adjuvância. O fármaco de 1ª linha para a terapêutica do GIST é o Imatinib, na dose de 400 mg/dia ou de 800mg/dia, nos casos em que existe uma mutação no exão 9 do kit, uma vez que nestes doentes, a dose mais elevada está associada a uma maior sobrevida livre de progressão (PFS)^{3, 10}. Nos casos em que exista rotura tumoral, estes devem ser considerados como tendo metastização peritoneal oculta e, desta forma, muito alto risco de recidiva, pelo que devem realizar terapêutica adjuvante³. A duração da terapêutica adjuvante continua a ser alvo de alguma controvérsia, sendo a prática mais comum a sua realização durante um período de 3 anos³. No entanto, alguns grupos defendem que

em tumores de maiores dimensões, com alto índice mitótico e em EGISTs, a terapêutica poderá ser prolongada, se tolerada pelo doente¹³.

Nos GISTs localmente avançados, irressecáveis e metastáticos, o tratamento de eleição consiste na Quimioterapia com Imatinib, mesmo em doentes com tumores recidivados que tenham previamente realizado terapêutica com este fármaco, sem recidiva durante o tratamento. A biópsia com análise mutacional reveste-se de particular importância neste contexto, por forma a direccionar a terapêutica e a sua dosagem.

O Imatinib é benéfico na maioria dos GIST avançados, no entanto, alguns doentes são resistentes ao Imatinib, apresentando progressão da doença durante os primeiros 6 meses de terapêutica (resistência primária), o que se verifica essencialmente em doentes com mutações no exão 9, 18 ou GISTs wild-Type. Outros doentes adquirem novas mutações (exão 13,14 e 17) que lhes conferem resistência à terapêutica, (resistência secundária). Nos casos de resistência, deverá ser ponderada a terapêutica de segunda linha com Sunitinib ou o aumento de dose do Imatinib^{3, 10}. Outros inibidores de Tirosina Cinase, como o Regorafenib ou o Sorafenib, poderão ser utilizados, embora os seus benefícios não estejam ainda completamente estabelecidos. Nos tumores avançados, a terapêutica deverá ser continuada indefinidamente. Em doentes que respondam favoravelmente à terapêutica, a excisão cirúrgica da doença metastática residual está associada a um prognóstico mais favorável, no entanto, o tempo de resposta máxima não está completamente determinado, sendo que ocorre normalmente entre os 6-12 meses. A resposta máxima é definida como a melhoria estabilizada em 2 TC sucessivas¹⁰. No caso apresentada a hipótese de neoadjuvância foi discutida com a doente, sendo que tal implicaria nova biópsia para diagnóstico definitivo e análise mutacional. Visto que a doente se encontrava sintomática, manifestou o desejo de ser submetida a cirurgia. Como não existia evidência de necessidade de ressecção



multivisceral, e após discussão multidisciplinar, foi entendido que a opção cirúrgica seria a mais apropriada.

O follow-up não se encontra padronizado. Uma proposta para os doentes de alto risco será a realização de TC a cada 3-6 meses, durante o tempo de realização de adjuvância. Está bem estabelecido que o período de maior recidiva são os 3 primeiros anos após o final da terapêutica adjuvante sendo que, neste período, deverá ser realizada uma TC trimestral nos 2 primeiros anos, semestral entre os 2-5 anos e posteriormente com periodicidade anual.

CONCLUSÃO

Os EGISTs são tumores extremamente raros, sendo a sua localização no mesocólon ainda menos frequente.

O tratamento dos EGISTs não está padronizado dada a sua raridade, mas dadas as suas semelhanças com os GISTs, os princípios terapêuticos utilizados são os mesmos.

O diagnóstico precoce, o tratamento cirúrgico e a terapêutica com inibidores de tirosina cinase adequados são fundamentais para um melhor prognóstico destes tumores.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bischof DA, et al. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: An International Multi-Institutional Analysis of 158 Patients. *JAMCS* 2014; 02: 37.
- 2 Xue D, Chen H, Chen Y. Giant Extragastrointestinal Stomal Tumor in the Transverse Mesocolon Concomitant With Gastric Cancer in an elderly patient: Case Report. *Oncology Letters* 2013; 5: 627-630.
- 3- ESMO/ European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014; 25, supplement 3.
- 4 TeraT. Primary Extragastrointestinal Stromal Tumor of the Transverse Mesocolon Without e-ki Mutations but With PDGFR Mutations. *Medical Oncology* 2009; 26: 233-237.
- 5 Paparelli C, et al. Giant GIST of the Mesocolon: Report of a Case. *Minerva Chir* 2006; 61: 537-540.
- 6 Mazur MT, et al. Gastric Stomal Tumors. Reappraisal of Histogenesis. *American Journal Surgical Pathology* 1983; 7(6): 507-519.
- 7 Sousa D, et al. EGIST: a Rare Tumor. *Journal of Gastrointestinal Cancer* 2016 doi 10.1007/s12029-016-9856-y.
- 8 Dimofte MG, et al. EGIST of a greater omentum – case study and review of literature. *Romanian Journal of Morphology & Embryology* 2016; 57(1): 253-258.
- 9 Goukassian ID, et al. Secondary recurrent multiple EGIST of the mesentery: A case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports* 2012; 3: 463-466.
- 10 Demetri GD, et al. NCCN Task Force Report: Update on the Management of Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2010; Volume 8 Supplement 2.
- 11 Reith JD, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Modern Pathology* 2000; 13(5): 577.
- 12 Casali PGG, et al. Time to definitive failure to the first tyrosine Kinase inhibitor in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib as an adjuvant. *Annals of Oncology* 2017; 28 supplement: 605-649
- 13 Zhao R, et al. Adjuvant Imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study. *Nature, Scientific Reports* 2017 7: 16834 | DOI:10.1038/s41598-017-17266-5

Correspondência:

DANIEL MARTINS JORDÃO

e-mail: dfmjordao@gmail.com

Data de recepção do artigo:

13/05/2018

Data de aceitação do artigo:

02/07/2021

