

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS

ANGÉLICA DE OLIVEIRA CARDOSO, ARTHUR CORREA PIGNATARO, JULIANA REINEHR, LUISA FAVARETTO, NAGILA GREISSI COSTA e NATHÁLIA FORNARI FERNANDES¹

RAFAEL COSTA E CAMPOS²

MARCELO GARCIA TONETO³

RESUMO

Objetivos: Nos últimos anos foram desenvolvidos diversos trabalhos visando entender o comportamento biológico e definir a melhor forma de abordagem para os Tumores de Estroma Gastrointestinal. Nessa revisão, são organizadas informações atualizadas sobre o assunto.

Métodos: Foi realizado levantamento bibliográfico, sem restrição de período, nas bases de dados PubMed e LILACS. Foi utilizada a palavra-chave “Tumores de Estroma Gastrointestinal”, que deveria aparecer no título dos artigos. Foram encontrados 1619 artigos e, depois da leitura dos resumos, foram selecionados 20 artigos publicados entre 1998 e 2018.

¹ Acadêmicos da Escola de Medicina da PUCRS. Liga Acadêmica de Cirurgia da PUCRS (LACIR)

² Serviço de Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo da PUCRS

³ Professor Adjunto da Escola de Medicina PUCRS.

Resultados: Foram levantados dados relevantes e atualizados sobre a epidemiologia, histopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento dos Tumores de Estroma Gastrointestinal.

Conclusões: Apesar de ser considerada uma neoplasia rara, é um assunto que deve ser estudado e discutido pela definição recente do diagnóstico e da abordagem terapêutica.

Palavras Chave: Tumores De Estroma Gastrointestinal.

ABSTRACT

Objectives: In recent years, several studies have been developed to understand the biological behavior and to define the best therapeutic approach for Gastrointestinal Stromal Tumor. In this review, we have organized up-to-date information on the subject.

Methods: A bibliographic survey was carried out, without period restriction, in PubMed and LILACS databases. The key word "Gastrointestinal Stromal Tumors" was used, which should appear in the title of the articles. A total of 1619 articles were found and, after reading the abstracts, 20 papers published between 1998 and 2018 were selected.

Results: We collected relevant and updated data on the epidemiology, histopathology, clinical presentation, diagnosis, prognosis and treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors.

Conclusions: Despite being considered a rare neoplasm, it is a subject that must be studied and discussed because of the recent definition of diagnosis and the therapeutic approach.

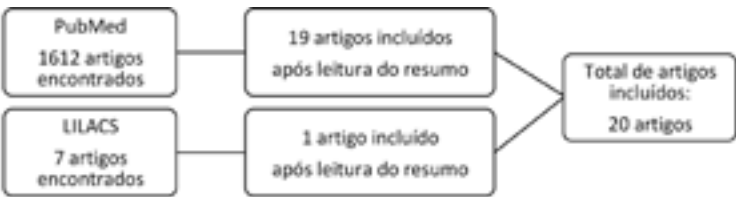
Keywords: Gastrointestinal Stromal Tumors.

INTRODUÇÃO

Até meados dos anos 2000, não havia uma classificação histopatológica precisa para os Tumores de Estroma Gastrointestinal (GISTs) e muitos deles eram diagnosticados como outras neoplasias. Entre 1998 e 2001, foram publicados os primeiros estudos que sugeriram a origem e mutações específicas do tumor [1,2,3]. Desde então, as pesquisas buscam definir a melhor forma de abordagem dos GISTs. O objetivo dessa revisão é organizar informações atualizadas sobre o tema.

MÉTODOS

Os bancos de dados pesquisados foram PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Nas duas fontes a palavra-chave utilizada nas buscas foi “Gastrointestinal Stromal Tumors”, devendo aparecer no título dos artigos pesquisados, e as buscas foram restringidas a pesquisa com humanos nos idiomas português ou inglês. Não houve restrição quanto ao período pesquisado e a busca de artigos foi feita entre os dias nove e 12 de maio de 2018. Nas buscas foram encontrados 1612 artigos no PubMed e 7 artigos no LILACS. Após a leitura dos resumos, foram incluídos artigos que avaliaram questões ligadas à epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento deste tipo de neoplasia. Foram excluídos artigos que tiveram resultados com pouca relevância para a prática clínica. O artigo mais antigo incluído na revisão data de 1998 e o mais recente de 2018. Foram incluídos no trabalho 19 artigos do PubMed e 1 artigo do LILACS.



RESULTADOS

EPIDEMIOLOGIA

O Tumor de Estroma Gastrointestinal (GIST) é a neoplasia não epitelial mais comum no trato gastrointestinal. No entanto, representa menos de 1% dos tumores gastrointestinais [2,3]. Nos Estados Unidos, a incidência anual média é de 0,63 para 100 mil habitantes [4]. Dois estudos que pesquisaram GIST em autópsias encontraram uma incidência de lesões menores de um centímetro muito maior. Eles sugerem que apenas alguns tumores microscópicos podem crescer até um tamanho clinicamente relevante [5,6].

HISTOPATOLOGIA

Até 1998, se acreditava que a origem histológica do GIST era o músculo liso. A identificação do antígeno CD117, indicando a presença de receptores KIT em mais de 80% dos GISTs, possibilitou a diferenciação com outros tumores fusiformes do trato gastrointestinal. Além disso, uma mutação no gene KIT pode estar presente no GIST, resultando em uma variante estrutural do receptor KIT anormalmente ativado, permitindo a sinalização oncogênica da célula [7,8]. Essas descobertas possibilitaram a correlação do GIST com as Células Intersticiais de Cajal, presentes no plexo mioentérico de Auerbach e na camada da muscular própria do trato gastrointestinal. Elas apresentam características imunofenotípicas tanto de músculo liso quanto de células neuronais e expressam o receptor KIT [1].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O GIST é mais comum no estômago (40-60%) e intestino delgado proximal, mas pode ocorrer em todo o trato digestivo, omento, mesentério e peritônio [3]. Nos Estados Unidos, o pico de incidência ocorre entre 70 e 79 anos [4]. Um estudo brasileiro encontrou idade média de 59 anos [9].

Entre 13 e 18% dos GISTs são assintomáticos, descobertos ocasionalmente em exames endoscópicos. Na maioria dos casos, ele se apresenta como uma massa submucosa e está associado a sintomas inespecíficos, como saciedade precoce e desconforto abdominal. Em alguns pacientes, pode ocorrer ulceração, dor e obstrução [10]. As síndromes paraneoplásicas são raras; no entanto, há uma relação com hipotireoidismo de consumo e hipoglicemia [11]. Pacientes com doença multifocal são classificados como metastáticos [12]. Os locais mais frequentes de metástase são fígado e peritônio. Raramente metastatiza para linfonodos regionais e pulmões. O diagnóstico diferencial inclui uma infinidade de lesões submucosas, como leiomiomas e leiomiossarcomas [3].

DIAGNÓSTICO

A tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RNM) e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT) são ferramentas que podem auxiliar no diagnóstico em caso de suspeita de GIST e na avaliação do potencial maligno. A TC e a RNM são importantes para a detecção, localização e avaliação da extensão do tumor. O PET-CT pode ser utilizado para prever resposta à quimioterapia, sendo possível observar diminuição acentuada no metabolismo tumoral 24 horas após o início do tratamento. Ele também é utilizado para detectar o sítio primário quando este é desconhecido [13]. Existem várias lesões que se assemelham ao GIST. Dessa forma, a avaliação histopatológica pode ser útil para o diagnóstico diferencial. A biópsia endoscópica guiada por ultrassonografia é o método preferível. O teste imunohistoquímico para CD117 pode ser realizado para a confirmação diagnóstica, sendo necessário para a realização da terapia com mesilato de imatinibe (MI). Em caso de alta suspeição clínica, o paciente pode ser submetido ao tratamento cirúrgico com diagnóstico patológico posterior [14,15].

FATORES PROGNÓSTICOS

Os termos benigno e maligno não devem ser aplicados ao GIST, visto que todos são potencialmente malignos. O prognóstico está relacionado com características específicas da lesão na TC, localização do tumor, tamanho, taxa mitótica e ruptura tumoral. A relação do prognóstico com a presença da mutação KIT não está bem estabelecida, mas se acredita que seja um marcador de pior prognóstico [16]. A Classificação internacional “*TNM Classification of Malignant Tumours*” não é utilizada na prática clínica, visto que novos esquemas de estratificação de risco (tabela 1) se mostram superiores aos convencionais na previsão do risco de recorrência [17].

Tabela 1: reproduzido de “Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor”.

Categoria de risco	Tamanho do tumor (em centímetros)	Índice mitótico (por 50 HPF*)	Local do tumor primário
Muito baixo	<2,0	≤ 5	Qualquer
Baixo	2,1 - 5,0	≤ 5	Qualquer
Intermediário	2,1 - 5,0	>5	Gástrico
	<5,0	6 a 10	Qualquer
	5,1 - 10,0	≤5	Gástrico

Alto	Qualquer	Qualquer	Ruptura do tumor
	>10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	>10	Qualquer
	>5,0	>5	Qualquer
	2,1 - 5,0	>5	Não-gástrico
	5,1 - 10,0	≤5	Não-gástrico

**High – Power Field*

TRATAMENTO

O tratamento do GIST depende da apresentação clínica, do tamanho e extensão do tumor, da sua localização e da velocidade do crescimento. Todas as lesões localizadas, com mais de dois centímetros, devem ser ressecadas. Entretanto, ainda não há um consenso quanto às lesões menores. Pelo baixo risco de invasão linfonodal, não é necessário realizar linfadenectomia [18]. Os estudos demonstram que a ressecção laparoscópica não compromete a segurança oncológica [19]. O MI, inibidor da tirosina kinase, tem sido utilizado para complementar o tratamento cirúrgico, tanto como terapia adjuvante quanto neoadjuvante. Para pacientes com alto risco de recorrência após cirurgia, o uso de terapia adjuvante com MI por três anos é o tratamento padrão. Nos casos em que a ressecção é difícil ou em que a redução do tumor diminuiria a morbidade da cirurgia, é recomendada a realização de neoadjuvância. Na doença metastática, o tratamento de escolha é o MI. Em caso de progressão de doença ou intolerância ao MI, a segunda linha de tratamento é feita com Sunitinibe [20].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de ser considerada uma neoplasia rara, o GIST é um assunto em evidência, que deve ser estudado e debatido, tanto pela definição recente do diagnóstico quanto pela abordagem terapêutica. Algumas lacunas, como o desconhecimento sobre como ocorre a evolução das lesões microscópicas para tumores com repercussão clínica, ressaltam a importância de se continuar buscando o conhecimento sobre essa neoplasia.

REFERÊNCIAS

Sircar K, et al. [Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors](#). Am J Surg Pathol. 1999 Apr;23(4):377-89.

Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 1999; 30:1213.

Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438:1.

Ma GL, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24:298.

Kawanowa K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol 2006; 37:1527.

Agaimy A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. Am J Surg Pathol 2007; 31:113.

Hirota S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279(5350):577.

Sakurai S, et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). Jpn J Cancer Res. 1999;90(12):1321.

[Pracuchio](#), et al. Profile of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST). Arq Bras Cir Dig; 28(2): 124-127, Apr-Jun/2015.

Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal 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.

Maynard MA, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2014; 370:1327.

Gasparotto D, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5715.

Wei K, et al. F-18 FDG PET, CT, and MRI for detecting the malignant potential in patients with gastrointestinal stromal tumors A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine* 2018; 97:16.

Eriksson M, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour e Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *European Journal of Cancer* 2016; 128-133.

Scarpa M, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008 Oct ; 98(5):384-92.

Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70.

Joensuu H, et al. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39:1411.

Sepe PS, et al. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:363.

Koh YX, et al. A systematic review and meta-analysis comparing laparoscopic versus open gastric resections for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3549-60.

The ESMO / European Sarcoma Network Working Group; Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 23, Issue suppl_7, 1 October 2012, Pages vii49–vii55.

