

Lívia dos Remédios Pamplona de Oliveira*
Fábio Heleno de Lima Pace*
Aécio Flávio Meirelles de Souza*

RESUMO

De um modo geral, os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são raros, entretanto, são as neoplasias mesenquimais mais frequentemente identificadas no trato gastrointestinal (TGI) e representam 0,1 a 3 % de todos os tumores gastrointestinais. Seu diagnóstico é baseado no quadro clínico, nas características morfológicas, mas, sobretudo, pela presença da proteína c-KIT (CD117) detectada por método imunohistoquímico. Na maioria das vezes, são assintomáticos, descobertos incidentalmente por exames de imagem. Os fatores prognósticos mais importantes são o tamanho do tumor e o índice mitótico. A ressecção cirúrgica é a terapia de escolha e o quimioterápico mesilato de imatinibe, que está indicado nos casos de irresssecabilidade ou doença metastática.

Palavras-chave: Tumor estromal gastrointestinal. Proteína c-KIT. Mesilato de imatinibe.

1 INTRODUÇÃO

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) tem sua origem a partir de células intersticiais de Cajal. Embora relativamente raro, o GIST representa 80% dos tumores mesenquimais do TGI, sendo recentemente cada vez mais diagnosticado (LINHARES; VALADÃO, 2006; MUGAYAR et al., 2008). Neste artigo, foram realizadas revisão e análise da literatura publicada desde 2003 no banco de dados Medline. O objetivo foi trazer uma revisão atualizada sobre o tema, dando ênfase aos aspectos diagnósticos e terapêuticos, abordando o GIST nos seguintes aspectos: origem, epidemiologia, localização, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Através de revisão da literatura, o GIST será abordado nos seguintes aspectos: origem, epidemiologia, localização, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

O período pesquisado foi de 2002 a 2010, utilizando o banco de dados “Medline”. Foram incluídos na bibliografia 26 artigos (em português, inglês e espanhol) devido à sua relevância quanto aos aspectos diagnósticos e terapêuticos sobre tumor estromal gastrointestinal).

2.1 Origem

Acreditava-se que a maioria dos tumores mesenquimais do TGI eram provenientes da musculatura lisa, sendo, por isso, denominados de “leiomiomas”, “leiomiossarcomas” e “leiomioblastomas”. Com a utilização da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica, evidenciou-se que apenas alguns desses tumores apresentavam tais características, o que contribuiu para adoção do termo genérico tumor estromal, proposto por Mazur e Clark em 1983. Posteriormente, alguns autores demonstraram que os mesmos também apresentavam características de diferenciação neuronal, como a proteína S-100, sugerindo outra possível origem histológica (GONDIM, 2009; LINHARES; VALADÃO, 2006). Em 1998, Hirota e outros constataram que alguns desses tumores estromais expressavam a mutação do proto-oncogene codificador do receptor transmembrânico tirosina quinase (c-KIT ou CD-117), em grande quantidade nas células intersticiais de Cajal (MUGAYAR et al., 2008).

A célula intersticial de Cajal é responsável pela motilidade intestinal, sendo considerada o marca-passo intestinal. Tais células expressam o receptor kit, responsável por diversas funções celulares, entre as quais proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular (MUGAYAR et al., 2008). O c-KIT é um marcador específico e sensível das

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Hospital Universitário, Departamento de Gastroenterologia - Juiz de Fora, MG. E-mail: lviapamplona@yahoo.com.br

células de Cajal. Mutações que ocasionam a ativação dos receptores tirosina-quinase deflagradas pelo proto-oncogene KIT desenvolvem a neoplasia mesenquimal (GIST) ao desencadear estímulo para a proliferação celular continuada e resistência a apoptose. Acredita-se que tais mutações estejam presentes em mais de 90% dos GISTs (GONDIM, 2009) e estas podem ser provenientes da linhagem germinativa (GIST familiar), situação menos frequente, ou serem somáticas (GIST esporádico). Há grande variedade de mutações no proto-oncogene c-KIT, mas as principais estão localizadas nos exons 9 e 11. Nos tumores em que não são identificadas mutações no c-KIT, alterações no gene PDGFRA (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas, proteína da família de kit) situadas nos exons 12 e 18 têm sido observadas. Em 2-20% dos GISTs não há mutações nestes dois genes, sendo então denominados do tipo selvagem (RAMIRO, 2009).

2.2 Epidemiologia

Apesar de ser relativamente raro, o GIST representa 80% dos tumores mesenquimais do trato digestivo e constitui 5% de todos os sarcomas (LINHARES; VALADÃO, 2006; MUGAYAR et al., 2008). No mundo, apresenta incidência 1,5/100.000/ano (CASALI et al., 2009). No Brasil, o Ministério da Saúde, estima que existam 1800 novos casos de GIST a cada ano (MUGAYAR et al., 2008). Porém, a incidência real dessa afecção é ainda desconhecida (VALADÃO et al., 2006).

Ocorrem, predominantemente, entre a 5ª e a 7ª década de vida, com média de idade no diagnóstico de 60 anos, e com igual distribuição entre os sexos (GONDIM, 2009).

2.3 Localização

De um modo geral, estão situados na submucosa e muscular própria dos órgãos acometidos e podem se projetar exofítica e/ou intraluminalmente levando a ulceração da mucosa ou processos obstrutivos (GONDIM, 2009; MUGAYAR et al., 2008).

No TGI, podem estar situados desde o esôfago até o canal anal, sendo mais comumente encontrados no estômago (55%), seguidos pelo intestino delgado (25%) e grosso (10%). São ainda descritas localizações mais raras (5%), como mesentério, omento e retroperitônio, questionadas por alguns autores como metástases de tumores gástricos ou intestinais (GONDIM, 2009; RAMIRO, 2009). Em relação ao estômago, o sítio de localização mais frequente é o terço médio, seguido do terço

proximal; observando-se ainda pacientes com mais de um sítio primário de lesão. Quanto ao intestino delgado, a distribuição ocorre de forma uniforme ao longo de sua extensão (YOKOYAMA et al., 2007).

A localização do tumor influencia no seu comportamento. Por exemplo, os tumores de cólon são menos agressivos, com melhores resultados após tratamento cirúrgico, enquanto os tumores do reto disseminam para a pelve, o que lhes confere índices significativos de recidiva local mesmo após ressecções com intenção curativa. Já os tumores de esôfago, além de raros são pouco agressivos (YOKOYAMA et al., 2007). Considera-se que os localizados no intestino delgado tenham comportamento biológico pior (RAMIRO, 2009).

2.4 Apresentação clínica

Os GISTs são frequentemente assintomáticos, sendo diagnosticados incidentalmente por exames de imagem ou endoscópicos. Em suas fases iniciais, o tumor geralmente não ocasiona sintomas, mas à medida que cresce surgem manifestações clínicas. De um modo geral, se apresentam com dor abdominal, sangramento, massa abdominal palpável, anemia ferropriva, sintomas dispépticos, emagrecimento e fenômenos obstrutivos (YOKOYAMA et al., 2007).

As manifestações clínicas dos GISTs são variáveis, dependendo de sua localização e tamanho. Tumores localizados no esôfago se apresentam com disfagia, odinofagia, perda de peso, dispepsia, dor retroesternal ou hematêmese (D'AMATO et al., 2005). Nos localizados no estômago, as manifestações mais comuns são hemorragias gastrointestinais, anemia, obstrução, compressão e dor epigástrica. São as lesões submucosas do estômago mais comuns. O diagnóstico diferencial inclui: pâncreas heterotópico, tumor fibromatoso, cistos e lipomas (CONSOLO et al., 2007). No intestino delgado os GISTs podem se apresentar com dor abdominal (50-70%), hemorragia gastrointestinal (20-50%) e massa abdominal (MOHIUDDIN et al., 2007). Já os pacientes com GISTs colorretais podem referir desconforto abdominal, hemorragia, mudança no padrão evacuatório e na dependência do tamanho evoluírem com obstrução ou perfuração intestinal (D'AMATO et al., 2005). No reto, podem ocasionar ainda polaciúria, disúria por efeitos compressivos sobre a bexiga e dor retal (MUGAYAR et al., 2008). Tumores do mesentério se apresentam com hemorragia, necrose e degeneração cística (MUGAYAR et al., 2008).

Manifestações clínicas paraneoplásicas podem ser observadas. A produção de fator de crescimento insulina-like pelas células tumorais pode acarretar hipoglicemia. No GIST familiar, hiperpigmentação cutânea, urticária pigmentosa e mastocitose cutânea difusa na infância são relatados. Em situações específicas como na neurofibromatose de Von Recklinghausen e na tríade de Carney, os GISTs podem se apresentar precocemente. A tríade de Carney afeta predominantemente mulheres jovens e é caracterizada por paragangliomas extra-adrenais funcionantes, condromas pulmonares e lesões submucosas gástricas (BARBUTI et al., 2009).

A disseminação tumoral ocorre por invasão de órgãos adjacentes, via hematogênica ou peritoneal. Frequentemente acometem fígado – local mais comum, peritônio, e menos comumente pulmões e linfonodos (YOKOYAMA et al., 2007). A disseminação linfonodal é rara, porém se associa à redução da sobrevida (YOKOYAMA et al., 2007). No momento do diagnóstico, 10% dos pacientes já apresentam doença metastática e mais de 80% dos portadores de GIST desenvolvem metástases ao longo do tempo (AN et al., 2007).

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico de GIST é baseado no quadro clínico, nos métodos de imagem, endoscopia, histologia, e, sobretudo, nas características morfológicas celulares típicas e imunoistoquímica com expressão da proteína c-KIT(CD117) (GONDIM, 2009).

2.5.1 Imagem e endoscopia

A suspeita diagnóstica pode ser feita por meio de diversos exames de imagem. A radiografia simples pode dar alguma contribuição, não tendo achados específicos. A radiografia de tórax pode revelar massas no terço inferior do mediastino, sugerindo tumores esofagianos. No abdome, pode ser visualizado o deslocamento da bolha de ar do estômago e alças intestinais e, nos casos de necrose, apresentar ar no interior do tumor. Radiografias contrastadas podem mostrar massa exofítica com limites precisos. Em casos malignos, a presença de ulceração permite o preenchimento do interior da massa pelo bário (GONDIM, 2009; MUGAYAR et al., 2008). Os tumores podem ser encontrados incidentalmente em exames endoscópicos, apresentando-se como lesões subepiteliais elevadas, endurecidas, recobertas por mucosa íntegra. Algumas vezes, há ulceração para a luz, permitindo biópsias convencionais (ROSSINI; AVERBACH, 2008). O diagnóstico pré-operatório

por endoscopia não é frequente, pois o aspecto radiológico de lesões muito grandes se assemelha com sarcomas retroperitoneais, não sinalizando ao médico a possibilidade do tumor se originar no trato digestivo. Além disso, o diagnóstico usualmente não é possível por biópsias endoscópicas por causa de sua localização submucosa, além de extensa área de necrose em lesões que erodem para o estômago (GONDIM, 2009; VALADÃO et al., 2004).

Como a maioria dos GISTs surge na muscular própria e apresenta crescimento exofítico, manifesta-se na tomografia como massas para fora do órgão de origem. Massas intraluminais e intramurais são menos comuns. Áreas de hemorragia, necrose ou formações císticas aparecem com baixa atenuação (LEVY et al., 2003). A Tomografia Computadorizada representa o teste mais específico na avaliação pré-operatória, pois permite definir a extensão exofítica e intramural do tumor e identificar metástases à distância. Constitui, portanto, o método mais utilizado para estadiamento e planejamento cirúrgico (LOPASSO, 2008).

A tomografia com emissão de pósitrons (PET) com FDG-18F tem sensibilidade e especificidade similares à tomografia, fornecendo, no entanto, informações prognósticas superiores. É muito sensível para avaliação dos resultados da terapia com imatinibe. A redução da captação de FDG pela massa tumoral é associada com maiores índices de sobrevida (CASTIGLIONI; MARCHETTI, 2008).

A Ressonância Nuclear Magnética pode ser utilizada com grande eficiência (LOPASSO, 2008). Geralmente revela uma massa heterogênea, isodensa com o tecido muscular esquelético, com áreas císticas ou necróticas (MUGAYAR et al., 2008). As porções sólidas são tipicamente de hipointensas em T1 e hiperintensas em T2 e com realce após a injeção de gadolínio. A ressonância é útil juntamente com tomografia, particularmente na avaliação de grandes tumores, podendo determinar o órgão de origem, relação do tumor com outros órgãos e vasos sanguíneos (LEVY et al., 2003).

A ultrassonografia endoscópica é o método de escolha para estadiamento local-regional e permite a obtenção de amostras teciduais das lesões (ROSSINI; AVERBACH, 2008) e a demonstração de características muito peculiares aos GISTs o que possibilita diferenciá-lo de outras neoplasias submucosas. Os tumores são ovóides ou elípticos, multilobulares ou pediculados e habitualmente hipocócicos. Tumores menores que três cm com margens regulares e padrão homogêneo geralmente são benignos enquanto aqueles com espaços

císticos, margens irregulares e linfonodos são frequentemente malignos. A aspiração guiada por ultra-som endoscópico tem sido utilizada no pré-operatório, embora tumores ricos em material fibrótico, o risco de sangramento e de derramamento do material tumoral no peritônio, além da dificuldade na caracterização de malignidade da amostra limitem o procedimento (GONDIM, 2009; MUGAYAR et al., 2008).

2.5.2 Histopatologia

A confirmação diagnóstica geralmente é feita através da histopatologia da peça cirúrgica ou por técnica de congelção pré-operatória (MUGAYAR et al., 2008). À macroscopia, geralmente estão localizados na submucosa ou muscular própria, são bem vascularizados e envoltos por pseudocápsula fina. Podem ser únicos ou múltiplos (BARBUTI et al., 2009).

Do ponto de vista histológico, são descritos três tipos principais: fusocelular (75%), epitelióide (8%) e misto (15%). No primeiro, há células alongadas, dispostas paralelamente, com núcleos ovóides; o componente estromal e o número de mitoses são variáveis. O epitelióide é constituído por células poligonais, com núcleos redondos ou ovais, havendo polimorfismo celular, ao contrário do tipo fusocelular que é mais homogêneo; o índice mitótico também é variável. Os mistos são formados tanto por células fusiformes quanto por epitelióides. Outros padrões descritos são rabdoide, microcelular ou fibrohistiocitoma maligno-like, além dos GISTs anaplásicos, estes últimos com prognóstico pior por elevado índice mitótico, presença de necrose e hemorragias (RAMIRO, 2009). Nos três tipos principais o estroma pode ser esclerótico, colagenizado ou mixóide. Usualmente são caracterizados como tumores citologicamente uniformes e monótonos. Entretanto, ocasionalmente são pleomórficos, semelhantes a sarcomas (BARBUTI et al., 2009).

2.5.3 Imunoistoquímica

A pesquisa da expressão do KIT no tecido tumoral se tornou crítica para diagnóstico diferencial de tumores mesenquimais do TGI, sendo marcador sensível e específico neste contexto (HORNICK; FLETCHER, 2007). Aproximadamente 85-95% dos GISTs expressam KIT, porém este também é encontrado em outros tumores, como sarcoma sinovial, rabdomiossarcoma, angiossarcoma, sarcoma de Ewing, glioma, melanoma, germinoma e sarcomas granulocíticos. A presença da proteína c-KIT associada a critérios histológicos específicos

fundamenta, atualmente, o diagnóstico de GIST. Cerca de 60 a 70% dos GISTs expressam CD34 e 20 a 40% demonstram imunopositividade para actina de músculo liso. Raramente, há expressão de desmina (<2%) ou de S100 (<5%) (D'AMATO et al., 2005; KOTZE; KOTZE, 2008). Portanto, a maioria dos GISTs caracteriza-se por ser CD117 e CD34 positivos e negativos para actina de músculo liso, desmina e proteína S-100 (MUGAYAR et al., 2008). Outras mutações ocorrem no receptor PDGFR alfa, tendo papel na detecção das variantes epitelióides e mistas, em que a pesquisa do KIT pode ser negativa (LOPASSO, 2008).

Os GISTs devem ser diferenciados de tumores de músculo liso, bainha de nervos e fibromatose. Tumores de músculo liso expressam desmina e actina, além do CD34 em 10-15% dos casos, enquanto o KIT é indetectável. Schwannomas são positivos para S100 e negativos para KIT, mas podem ter expressão focal de CD34 (D'AMATO et al., 2005).

2.6 Tratamento

O tratamento dos GISTs pode ser cirúrgico, medicamentoso e endoscópico. A escolha depende de vários fatores, podendo algumas vezes abranger mais de um método.

A ressecção cirúrgica completa do tumor é o único tratamento capaz de proporcionar cura. Tumores maiores que dois cm devem ser ressecados sempre que possível e as margens cirúrgicas devem ser de um a dois cm. Não é recomendável a realização de linfadenectomia sistemática, pois mesmo em GISTs de alto grau a infiltração ganglionar ocorre de modo infrequente (CASALI et al., 2009; JIMENO; PERA; GRANDE, 2009).

O objetivo é a ressecção R0, isto é, bordas macroscópicas e microscópicas livres de tumor. Caso o patologista identifique infiltração tumoral microscópica (ressecção R1), a reintervenção cirúrgica poderá ser necessária. Outra opção, nesta situação, é o tratamento adjuvante com inibidores da tirosina-quinase. Quando a ressecção R0 implica sequelas funcionais importantes, a decisão deve ser tomada em conjunto com paciente, mas a aceitação de margens R1, particularmente em lesões de baixo risco, parece ser uma boa alternativa. Em caso de recidivas locais no seguimento pós-operatório, recomenda-se a reintervenção cirúrgica associada ao tratamento adjuvante (CASALI et al., 2009; JIMENO; PERA; GRANDE, 2009).

Tumores de reto inferiores a cinco cm poderão ser tratados com ressecções locais por via transanal. A cirurgia transabdominal é reservada para

lesões de grande tamanho ou de risco elevado (JIMENO; PERA; GRANDE, 2009).

Quanto ao tratamento clínico, o mesilato de imatinibe é um inibidor seletivo de diversas proteínas tirosina quinases, entre as quais se encontra a KIT. É o tratamento padrão na doença localmente avançada inoperável ou metastática, na dose de 400 mg/dia. Os efeitos colaterais mais frequentes são edema, náuseas, diarreia, mialgia, câimbras, astenia, erupção cutânea, cefaleia e dermatite, que tendem a melhorar com a continuidade do tratamento. Reações adversas mais graves podem ocorrer em até 5% dos casos, tais como hemorragias intra-abdominais ou gastrointestinais em pacientes com tumores de grande tamanho. Não se conhece a duração ótima do tratamento, e, portanto, é recomendada a administração contínua da droga desde que haja tolerância e resposta favorável. Nos casos refratários à dose habitual, esta pode ser dobrada para 800 mg/dia (SÁNCHEZ, 2009).

A resistência primária à droga, nos primeiros três meses, pode ocorrer em até 80% dos pacientes tratados com imatinibe e tem como fatores associados os baixos níveis de hemoglobina e o elevado número de granulócitos. É mais frequente nas mutações de KIT exon 9, PDGFRA exon 18 ou KIT sem mutações. Já a resistência tardia tem relação com o tamanho tumoral com a origem anatômica e com a contagem basal de granulócitos. É mais comum na presença de mutações no exon 11 (SÁNCHEZ, 2009). Os pacientes com mutações KIT no exon 9 apresentam sobrevida maior livre de progressão com dose de 800 mg/dia, considerada padrão neste subgrupo (CASALI et al., 2009).

Portanto, a presença ou não de mutações se relaciona com a resposta ao tratamento e resistência ao imatinibe. Mutações situadas no exon 11, presentes na maioria dos GISTs, se associam a melhores respostas a imatinibe, com exceção da deleção dos códons 557-558 (preditora de metástases e recorrência). Os tumores com mutações em PDGFRA são sensíveis ao imatinibe, com exceção da substituição D842V no exon 18, como representado no Quadro 1 (CORLESS et al., 2005). Alta expressão de Ki-67, Bcl-2, p53, fator de crescimento endotelial vascular, p16, proteínas c-Myc são frequentemente associados a pior prognóstico (D'AMATO et al., 2005).

Quadro 1 — Classificação molecular do GIST

| Tipo de GIST | Comentários |
|--------------------------------|---|
| GIST esporádico | |
| Mutação do gene KIT | Melhor resposta ao imatinibe |
| Éxon 11 | |
| Éxon 9 | Resposta intermediária ao imatinibe |
| Éxon 13 | Sensível in vitro ao imatinibe; resposta clínica observada |
| Éxon 17 | Resposta parcial; casos de resistência |
| Mutação do gene PDGFR α | |
| Éxon 12 | Sensível in vitro ao imatinibe; resposta clínica observada |
| Éxon 18 | D842V tem resposta ruim ao imatinibe; outras mutações são sensíveis |
| Tipo selvagem (sem mutação) | Resposta ruim ao imatinibe |

Fonte — Corless e outros (2005).

Maleato de sunitinibe é um inibidor do receptor de tirosina quinase menos específico que o imatinibe, que inibe isoformas mutantes de KIT resistentes a este último. Portanto, é disponível como terapia de segunda linha em pacientes que progridem ou são intolerantes ao imatinibe (SÁNCHEZ, 2009). A dose recomendada é de 50mg/dia durante quatro semanas, seguidas por duas semanas sem droga, ou como alternativa é permitida a utilização de 37,5 mg/dia de forma ininterrupta (POVEDA et al., 2008). A maioria dos pacientes tratados apresenta mutações no exon 11, que progridem após período inicial de benefício com imatinibe. Não demonstra atividade significativa contra mutações nos exons 17 e 18. Apresenta como efeitos colaterais principais astenia, diarreia, hipertensão, mucosite, síndrome mão-pé, mielossupressão, hipotireoidismo e cardiotoxicidade. Na ausência de estudos que comparem os dois tratamentos, não se pode extrair conclusões definitivas quanto à superioridade do sunitinibe. A resistência ao imatinibe pode ser tratada mediante aumento da dose para 800 mg/dia ou pela troca por sunitinibe, não estando clara qual das opções permitiria melhores resultados. Se a enfermidade progride apesar do tratamento com estas drogas, recomenda-se manter imatinibe na dose que o paciente tolere para evitar crescimento acelerado de clones celulares imatinibe-sensíveis (SÁNCHEZ, 2009; SOMAIAH; MEHREN, 2009). Combinação de agentes anti-tirosina quinase deve ser desencorajada pelo potencial considerável de toxicidade (CASALI et al., 2009).

Tamanho do tumor e densidade nos exames de imagem são considerados critérios para resposta tumoral. O critério de resposta proposto por Choi e outros inclui tamanho (diminuição de 10% ou mais) e densidade (diminuição em Unidades Hounsfield superior a 15%). Quando há resposta ao imatinibe, as lesões se tornam homogêneas e hipodensas, desaparecem vasos tumorais e os realces nodulares (POVEDA et al., 2008). FDG-PET scan (18F-flúor-deoxi-2-glicose) é altamente sensível para avaliação de resposta precoce e pode ser útil em casos duvidosos ou quando predizer resposta precoce é essencial (tratamentos pré-operatórios de citorredução) (CASALI et al., 2009).

Inibidores da tirosina quinase alternativos estão sendo testados no manejo de GISTs avançados e refratários à terapia-padrão, como nilotinib, masitinib, sorafenib, valatinib e dasatinib. Além disto, novas terapias-alvo estão sendo estudadas como os inibidores do HSP-90 e do receptor tipo 1 do fator de crescimento insulina-like (IGF-1R) (SOMAIAH; MEHREN, 2009).

Pacientes com doença localmente avançada ou metastática, mas que apresentam resposta parcial ou estabilização das lesões com imatinibe durante seis meses, podem ser submetidos à cirurgia de resgate, com manutenção do imatinibe visando reduzir a taxa de recidiva. Já nos casos de progressão focal de alguma das lesões, devido a novo clone celular resistente ao tratamento, pode ser feita cirurgia citoredutora, que prolonga a sobrevida. Portanto, alguns estudos têm demonstrado que a cirurgia pode beneficiar pacientes com doença responsiva ou progressão limitada com inibidores da tirosina-quinase, mas não aqueles com progressão multifocal (SOMAIAH; MEHREN, 2009). Nestes casos, a cirurgia tem sua indicação se houver perfurações ou hemorragia (SÁNCHEZ, 2009).

Recentemente, o tratamento endoscópico surgiu como alternativa ao tratamento cirúrgico, mas está restrito a casos selecionados. A realização prévia da ecoendoscopia é fundamental, pois a visualização de margens irregulares, de áreas císticas ou hiperecogências e lesões heterogêneas indicam malignidade e contra-indicam a terapia endoscópica. As lesões passíveis de tratamento endoscópico são aquelas restritas a mucosa ou submucosa e menores que três cm. Diversas técnicas podem ser realizadas tais como a polipectomia com alça, a strip biopsy, a mucosectomia e a enucleação endoscópica. São fundamentais a ressecção em monobloco e a preservação da pseudocápsula. A técnica de eleição é a enucleação endoscópica, que permite controlar a

ressecção e garante a extração em bloco (GARCIA; BLANCO, 2009).

2.7 Prognóstico

A diferenciação entre tumores malignos e benignos é difícil mesmo após a ressecção cirúrgica e esta é importante para definir a estratégia terapêutica e o prognóstico. Atualmente, os principais fatores prognósticos são o número de mitoses por 50 campos de grande aumento e o tamanho do tumor. Em 2001, o National Institute of Health dos Estados Unidos propôs a classificação representada na Tabela 1. Outros fatores prognósticos, porém ainda controversos, são: a presença de necrose, o grau de atipia nuclear, a variante histológica e a densidade celular (MUGAYAR et al., 2008; RAMIRO et al., 2009).

TABELA 1
Estimativa do potencial de malignidade

| Risco de Malignidade | Tamanho (cm) | Índice mitótico (50 cga) |
|----------------------|------------------|--------------------------|
| Muito baixo | <2 | <5 |
| Baixo | 2-5 | <5 |
| Intermediário | <5 | 6-10 |
| | 5-10 | <5 |
| Alto | >5 | >5 |
| | >10 | Qualquer índice |
| | Qualquer tamanho | >10 |

Fonte – Fletcher e outros (2002).

A classificação, conforme o risco de malignidade, é importante para o planejamento do seguimento. De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia, nos tumores de risco moderado ou alto, o seguimento deve ser com tomografia a cada três a quatro meses nos três primeiros anos, posteriormente a cada seis meses até completar cinco anos, e finalmente, controle anual. Já nos tumores de risco baixo ou muito baixo, é aceitável seguimento com tomografia a cada seis meses durante cinco anos. (CASALI et al., 2009; JIMENO; PERA; GRANDE, 2009).

A sobrevida em cinco anos é de 90% para os tumores de baixo grau e de 50% naqueles considerados de risco elevado de malignidade (MUGAYAR et al., 2008). Após ressecção cirúrgica isolada a taxa de sobrevida em cinco anos é de 53% e a taxa de recorrência de 58%. A presença de recidiva se relaciona a pior sobrevida, assim como a rotura tumoral e as metástases não-linfonodais. O tempo médio de recorrência após a ressecção cirúrgica é de 1,5 a dois anos e os principais locais de recidiva são o peritônio

e o fígado; outros sítios menos comuns são pulmão, mesentério, omento, ovário e bexiga (GONDIM, 2009).

3 DISCUSSÃO

Dentre os aspectos do GIST, é importante destacar a contribuição da imunoistoquímica para o diagnóstico, através da identificação de KIT em 85 a 95% dos casos (D'AMATO et al., 2005). Quanto aos métodos de imagem, a tomografia se mostra essencial, além das características peculiares reveladas mais recentemente pela utilização da ultra-sonografia endoscópica (GONDIM, 2009; MUGAYAR et al., 2008).

Já a agressividade do tumor está intimamente relacionada ao seu tamanho. Assim, aqueles maiores de cinco cm tem prognóstico reservado, enquanto os menores apresentam melhor evolução. O número de mitoses por campo é também associado ao grau de agressividade (YOKOYAMA et al., 2007).

Atualmente, ainda se desconhece o tratamento mais apropriado para GISTs inferiores a três cm e sem sinais de malignidade. As estratégias habituais seriam ressecção cirúrgica e o seguimento. O tratamento endoscópico, mesmo que não formalmente aceito, é uma alternativa nos tumores de risco baixo, evitando ressecções desnecessárias e incerteza quanto ao prognóstico (GARCIA; BLANCO, 2009). Cabe salientar que a ressecção cirúrgica com margens livres constitui o único tratamento com possibilidade curativa (JIMENO; PERA; GRANDE, 2009).

O imatinibe representa atualmente o tratamento de escolha na doença localmente avançada inoperável ou metastática. Já o sunitinibe é considerado alternativa viável nos pacientes que progridem com imatinibe ou são intolerantes ao mesmo (SÁNCHEZ, 2009). Novos inibidores da tirosina quinase e novas terapias-alvo estão em investigação (SOMAIHA; MEHREN, 2009).

No momento, não há consenso a respeito dos inibidores da tirosina-quinase como modalidade neoadjuvante no tratamento de pacientes com doença

localizada, e, portanto é considerada opção experimental (CASALI et al., 2009; POVEDA et al., 2008). O tratamento pré-operatório pode ser útil na tentativa de evitar ressecções extensas, minimizando risco de sangramento e ruptura do tumor, e em tumores localmente avançados cujo tamanho impeça ressecção com margens livres.

Estudos adicionais são necessários para avaliar o papel da terapia adjuvante que teria como principal benefício a redução das taxas de recidiva após a ressecção cirúrgica (CASALI et al., 2009; POVEDA et al., 2008).

4 CONCLUSÃO

A importância dos GISTs deve ser reconhecida, pois são os tumores mesenquimais mais comuns localizados no trato gastrointestinal, podendo abranger do esôfago ao canal anal. Além disto, dependendo do momento diagnóstico, a evolução pode não ser favorável. Para estabelecimento diagnóstico é necessário grau elevado de suspeição. O maior avanço em termos de diagnóstico foi sem dúvida o reconhecimento de c-kit como marcador imunoistoquímico destes tumores, trazendo ainda melhor entendimento de sua origem, fisiopatologia e tratamento. Os inibidores dos receptores de tirosina-quinase representam terapêutica específica, indicada nos casos de doença irrisecável ou metastática, trazendo importante contribuição na abordagem destes casos. Cabe ressaltar os rápidos avanços no entendimento desses tumores em seus diversos aspectos que permitiram a utilização de drogas que atuam em nível molecular (terapias-alvo) interrompendo ou dificultando a progressão tumoral. O tratamento, envolvendo diferentes modalidades (cirúrgico, clínico, endoscópico), parece ser promissor e pode proporcionar melhor qualidade de vida e sobrevida aos pacientes acometidos por esta enfermidade, que ainda hoje representa um intrigante desafio para a Medicina.

Gastrointestinal stromal tumors: review of literature

ABSTRACT

Overall gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare mesenchymal neoplasms but are more frequently identified in the gastrointestinal tract (GI tract) and represent 0,1 to 3% of all gastrointestinal tumors. Has your diagnosis based on clinical, morphological characteristics and the presence of the protein c-KIT (CD117) in tumor tissue demonstrated by immunohistochemistry. In most cases are asymptomatic, discovered incidentally by imaging. The most important prognostic factors are tumor size and mitotic index. Surgical resection is the therapy of choice, and currently, the chemotherapeutic agent imatinib mesylate is indicated in cases of unresectable or metastatic disease.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor. Protein c-KIT. Imatinib mesylate.

REFERÊNCIAS

- AN, J. Y. et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. **European Journal of Surgical Oncology**, Oxford, v. 33, p. 1030-1035, 2007.
- BARBUTI, R. C. et al. **Programa de atualização em GIST e TNE**. Rio de Janeiro: Federação Brasileira de Gastroenterologia e Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica, 2009.
- CASALI, P. G. et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 20, p. 64-67, May 2009.
- CASTIGLIONI, M. L.V.; MARCHETTI, R. R. Uso da medicina nuclear em gastroenterologia. In: MORAES-FILHO, J. P. P. **Tratado das enfermidades gastrintestinais e pancreáticas**. São Paulo: Roca, 2008. p. 213.
- CONSOLO, F. S. et al. Hemorragia digestiva por tumor estromal gástrico: relato de caso. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 34, n.1, p. 64-66, jan./fev. 2007.
- CORLESS, C. L. et al. PDGFRA Mutations in Gastrointestinal Stromal Tumors: Frequency, Spectrum and In Vitro Sensitivity to Imatinib. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 23, no. 23, p. 5357-5364, 2005.
- D' AMATO, G. et al. Update on the biology and therapy of the gastrointestinal stromal tumors. **Cancer Control**, Tampa, v. 12, no. 1, p. 44-56, Jan./Feb. 2005.
- FLETCHER, C. D. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. **Human Pathology**, Atlanta, v. 33, p. 459-465, 2002.
- GARCIA, A. Z. G; BLANCO, A. P. Tumores del estroma gastrointestinal: tratamiento endoscópico. **GH Continuada**, Barcelona, v. 8, n. 2, p. 76-81, mar./abr. 2009.
- GONDIM, A. S. B. **Tumor estromal gastrointestinal-GIST, diagnóstico, tratamento e prognóstico**: uma revista de literatura. 2009. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Cirurgia Geral) – Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Campina Grande, Hospital Universitário Alcides Carneiro, Campina Grande, 2009. Disponível em: <http://www.webartigos.com/articles/30260/1/tumor-Estomacal-Gastrintestinal-GIST_Diagnóstico-Tratamento-e-Prognóstico/pagina.html#ixzz0t66sqGnL>. Acesso em: 8 jan. 2011.
- HORNICK, J. L.; FLETCHER, C. D. M. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. **Human Pathology**, Atlanta, v. 38, p. 679-687, 2007.
- JIMENO, J.; PERA, M.; GRANDE, L. Tumores del estroma gastrointestinal: tratamiento quirúrgico. **GH Continuada**, Barcelona, v. 8, no. 2, p. 82-86, mar./abw. 2009.
- KOTZE, L. M. S; KOTZE, P. G. Neoplasias do intestino delgado. In: MORAES-FILHO, J. P. P. **Tratado das enfermidades gastrintestinais e pancreáticas**. São Paulo: Roca, 2008. p. 872-873.
- LEVY, A. D. et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. **Radiographics**, Oak Brook, v. 23, no. 2, p. 283-304, 2003.
- LINHARES E.; VALADÃO M. Atualização em GIST. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 51- 54, jan. 2006.
- LOPASSO, F. P. Neoplasias de estômago. In: MORAES-FILHO, J. P. P. **Tratado das enfermidades gastrintestinais e pancreáticas**. São Paulo: Roca, 2008. p. 722-724.
- MOHIUDDIN, K. et al. Metastatic duodenal GIST: role of surgery combined with imatinib mesylate. **International Seminars Surgical Oncology**, Bethesda, v. 4, no. 9, 2007. Disponível em: <<http://www.issoonline.com/content/4/1/9>>. Acesso em: 10 jan. 2011.
- MUGAYAR, J. et al. Tumor estromal gastrointestinal. **Conduta Médica**, Rio de Janeiro, ano 9, n. 36, p. 10-15, abr./maio/jun. 2008.
- POVEDA, A. et al. Guía de práctica clínica em los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2008. **Cirugía Española**, Valencia, v. 84, p. 1-21, 2008.
- RAMIRO, M. J. Tumores del estroma gastrointestinal: definición y anatomia patológica. **GH Continuada**, Barcelona, v. 8, no. 2, p. 63-68, mar./abr. 2009.
- ROSSINI, L. G. B.; AVERBACH, M. Endoscopia. In: Moraes-Filho, Joaquim Prado Pinto. **Tratado das enfermidades gastrintestinais e pancreáticas**. São Paulo: Roca, 2008. p. 344.
- SÁNCHEZ, M. R. G. Tumores del estroma gastrointestinal: tratamiento médico. **GH Continuada**, Barcelona, v. 8, no. 2, p. 87-90, mar./abr. 2009.
- SOMAIHAH, N.; MEHREN, M. New therapeutic approaches for advanced gastrointestinal stromal tumors. **Hematology Oncology Clinics of North America**, Maryland Heights, v. 23, p. 139-150, 2009.
- VALADÃO, M. et al. Novas perspectivas no tratamento do GIST. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 4, p. 373-379, 2006.
- VALADÃO, M. et al. GIST gástrico: experiência do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p. 121-126, 2004.

YOKOYAMA, R. M. et al. Tumor estromal gastrointestinal.

Revista Brasileira de Videocirurgia, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2,
p. 65-71, 2007.

Enviado em 8/2/2011

Aprovado em 21/3/2011