

GIST GÁSTRICO: ESTADO DA ARTE E NEOADJUVÂNCIA

Pither Paul Silva Leite¹
Querollen Ágata Silveira Lima²
Tatiane da Conceição Ribeiro³
Carlos Augusto Amorim⁴

RESUMO: INTRODUÇÃO: O GIST (gastrointestinal stromal tumor), é um tumor estromal gastrointestinal que surge a partir de células de origem mesenquimal, que se localizam na musculatura lisa responsável pela movimentação do trato digestivo, chamadas células de Cajal, também chamadas de “células de marca passo”. Corresponde a cerca de 1% das neoplasias gastrointestinais e cerca de 2% das neoplasias malignas do estômago, embora seja a neoplasia não epitelial mais comum do trato gastrointestinal, sendo encontrado em mais de 50% das vezes neste sítio. Deriva da mutação no gene que codifica o KIT, um receptor transmembrana acoplado a tirosina quinase, que faz parte de uma cascata intracelular que controla funções básicas como proliferação e sobrevivência. **DIAGNÓSTICO:** Na fase inicial, a maior parte dos pacientes são assintomáticos e o tumor pode ser diagnosticado de forma incidental. Quando há sintomas, os principais são hemorragia e anemia associada. Quando o tumor ocorre no estômago, o paciente pode ter sintomas inespecíficos como perda de peso, distensão abdominal, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos. Na suspeita de lesão maligna, o primeiro passo é a realização de exame de imagem, embora não exista algum exame bem estabelecido. A ultrassonografia endoscópica (EUS) se apresenta como chave importante no diagnóstico por mostrar informações da SEL como: origem das células, natureza da lesão (sólida, cística, gordurosa ou de vasos sanguíneos), e o tamanho da lesão e amostra tecidual satisfatória para as técnicas de imunohistoquímica, o que confirmará o diagnóstico. **TRATAMENTO:** O principal pilar do tratamento é a ressecção cirúrgica da lesão, sendo a única possibilidade de cura para os pacientes. Todas as lesões com tamanho superior a 2,0 cm ou menores com alguma sintomatologia devem ser ressecadas com margens macroscópicas livres. A adjuvância com imatinib é indicação fundamental para todos os pacientes com moderado e alto risco de recorrência pelos critérios de risco de Fletcher. **NEOADJUVÂNCIA:** Embora não existam evidências demonstrando melhores resultados para mortalidade em cinco anos ou taxa de recorrência em 1, 2 ou 3 anos, a neoadjuvância é capaz de reduzir o tamanho do tumor, permitir o procedimento com menor morbidade e reduzir o risco de ruptura tumoral e demais complicações pós-operatórias. **CONCLUSÃO:** A ressecção e o uso de terapia adjuvante com inibidor de tirosina quinase são as únicas terapias com possibilidade de cura até o momento. Dessa forma, a neoadjuvância é indicada apenas para reduzir o tamanho do tumor, reduzindo a morbidade do procedimento, não havendo evidências que indiquem benefício ou mesmo malefício de seu uso.

873

Palavras-chave: GIST. Neoadjuvância. Células de cajal. Imatinib.

¹Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais.

²Bacharel em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais e Residente do programa de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Evangélico de Belo Horizonte.

³Bacharel em Enfermagem pela Pontifícia Universidade Católica de Minas e especialista em Terapia Intensiva e trauma pelo Instituto de Educação Continuada da PUC-MG.

⁴Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

ABSTRACT: INTRODUCTION: GIST (gastrointestinal stromal tumor) is a gastrointestinal stromal tumor that arises from cells of mesenchymal origin, which are located in the smooth muscle responsible for moving the digestive tract, called Cajal cells. It corresponds to about 1% of gastrointestinal neoplasms and about 2% of malignant neoplasms of the stomach, although it is the most common non-epithelial neoplasm of the gastrointestinal tract, being found in more than 50% of cases in this site. It derives from the mutation in the gene that encodes KIT, a transmembrane receptor coupled to tyrosine kinase, which is part of an intracellular cascade that controls basic functions such as proliferation and survival. DIAGNOSIS: In the initial phase, most patients are asymptomatic and the tumor can be diagnosed incidentally. When there are symptoms, the main ones are hemorrhage and associated anemia. When the tumor occurs in the stomach, the patient may experience nonspecific symptoms such as weight loss, abdominal distention, postprandial fullness, nausea and vomiting. In the suspicion of a malignant lesion, the first step is to perform an imaging exam, although there is no well-established exam. Endoscopic ultrasound (EUS) presents itself as an important key in the diagnosis because it shows ELS information such as: origin of the cells, nature of the lesion (solid, cystic, fatty or blood vessels), and the size of the lesion and satisfactory tissue sample for the immunohistochemical techniques, which will confirm the diagnosis. TREATMENT: The mainstay of treatment is surgical resection of the lesion, which is the only possibility of cure for patients. All lesions larger than 2.0 cm or smaller with any symptomatology must be resected with free macroscopic margins. Adjuvance with imatinib is a fundamental indication for all patients with moderate and high risk of recurrence according to Fletcher's risk criteria. NEOADJUVANCE: Although there is no evidence demonstrating better results for five-year mortality or recurrence rate at 1, 2 or 3 years, neoadjuvant is able to reduce tumor size, allow the procedure with lower morbidity and reduce the risk of rupture tumor and other postoperative complications. CONCLUSION: Resection and the use of adjuvant therapy with a tyrosine kinase inhibitor are the only therapies with the possibility of cure so far. Thus, neoadjuvant therapy is indicated only to reduce the size of the tumor, reducing the morbidity of the procedure, with no evidence indicating benefit or even harm from its use.

Keywords: GIST. Cell of Cajal. Neoadjuvance. Imatinib.

INTRODUÇÃO

O GIST (gastrointestinal stromal tumor), anteriormente denominado “leiomioma” ou “leiomiossarcoma”, é um tumor estromal gastrointestinal que surge a partir de células de origem mesenquimal, que se localizam na musculatura lisa responsável pela movimentação do trato digestivo, chamadas células de Cajal. Podem acometer todos os segmentos do trato gastrointestinal desde a parte inferior do esôfago até o reto, incluindo mesentério, mas são mais prevalentes no estômago (cerca de 60% dos casos) (ZATERKA et al. 2016).

Sua origem está relacionada a mutações em genes como o do receptor de proteína tirosinoquinase (KIT) ou receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGFR-alfa). As vias desses receptores, quando ativadas, aumentam a proliferação celular e diminuem a apoptose (GEORGE et al., 2015). Nem sempre os pacientes com esse tumor apresentam sintomas e, por isso, o diagnóstico pode ser incidental. Dessa forma, em muitos casos, metástases podem ser evidenciadas no diagnóstico.

EPIDEMIOLOGIA

Corresponde a cerca de 10% das neoplasias gastrointestinais e cerca de 2% das neoplasias malignas do estômago (THOMAS et al., 1995), embora seja a neoplasia não epitelial mais comum do trato gastrointestinal. Os GISTs esporádicos são incomuns antes dos 40 anos de idade e a incidência aumenta após os 60 anos, com um pico aos 70 anos de idade. Não há diferenças significativas na incidência entre homens e mulheres ou quando se leva em consideração a raça ou etnia.

Nos GISTs familiares, a idade média de ocorrência é em torno de 40 anos de idade. Aproximadamente 7% dos pacientes com neurofibromatose tipo 1 possuem mutações pontuais nos genes já citados e que podem causar GIST (ZATERKA et al. 2016). O GIST também faz parte da Tríade de Carney, associado a condroma pulmonar e paragangliomas, enquanto a associação de GIST e paraganglioma está relacionada à síndrome de Carney-Stratakis. Enquanto a primeira é considerada uma forma esporádica de câncer, a segunda é uma doença de herança autossômica dominante.

FISIOPATOLOGIA

O KIT é um receptor transmembrana que faz parte de uma cascata intracelular que controla funções básicas como proliferação e sobrevivência. Nas células de Cajal, normalmente o KIT é expresso em grande quantidade e por isso os GIST são originados nessas células. Dessa forma, a maior parte dos GIST são positivos na imuno-histoquímica para CD117 (KIT).

As mutações que ocorrem nos GIST fazem com que a cascata seja ativada independente do ligante e isso favorece a formação do tumor. A maioria das mutações ocorre no éxon 11 que é responsável pelo estado inativo quando não há ligação do fator. As mutações no éxon 11 podem ser ganhos ou deleções. Há ainda outras mutações em outras regiões.

O gene PDGFRA é semelhante ao KIT, pois ativa as mesmas vias de sinalização. A mutação nesse gene também está relacionada ao GIST, mas em menor proporção. Os tumores com mutação nesse gene são menores e com potencial mitótico mais baixo, além de se localizarem mais frequentemente no estômago.

O evento inicial é a mutação, porém esta, por si só, não é suficiente para causar o tumor e, portanto, são necessárias outras alterações genéticas adicionais. Os GISTs que ocorrem na Síndrome de Carney-Stratakis e na Tríade de Carney estão relacionados à deficiência de

succinato desidrogenase (SDH). O gene NF1 da neurofibromatose do tipo 1 regula negativamente a rota RAS/MEK/ERK e aumenta o risco de incidência de GIST.

SINTOMAS

Não existem sintomas patognomônicos do GIST. Na fase inicial, a maior parte dos pacientes são assintomáticos e o tumor pode ser diagnosticado de forma incidental. Quando há sintomas, os principais são hemorragia e anemia associada. À medida que o tumor cresce, uma massa pode ser palpada no abdome. Quando o tumor ocorre no estômago, o paciente pode ter sintomas inespecíficos como perda de peso, distensão abdominal, plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos.

Os membros de famílias com GIST familiar e que possuem mutações nos genes KIT podem ter alteração na mobilidade do trato gastrointestinal e apresentar constipação. Esses pacientes podem ter mastocitose cutânea, urticária pigmentosa e até melanoma (ZATERKA et al. 2016).

Muitos pacientes, ao diagnóstico, possuem metástases. Quando há metástases no peritônio, o paciente pode apresentar ascite e dor abdominal. Já as metástases no fígado podem causar hepatomegalia e icterícia.

DIAGNÓSTICO

A suspeição clínica se inicia com a sintomatologia, seja ela associada ao efeito de massa (disfagia, saciedade precoce, massa palpável, obstrução intestinal) ou mesmo ao sangramento, sendo essa a apresentação em cerca de $\frac{2}{3}$ dos casos. O achado de uma lesão subepitelial (SEL) incidental durante a realização de exame radiológico ou mesmo endoscopia é observado no terço restante (AKAHOSHI et al., 2018). Na suspeita de lesão maligna, o primeiro passo é a realização de exame de imagem, embora não exista algum exame bem estabelecido.

A ultrassonografia endoscópica (EUS) se apresenta como chave importante no diagnóstico por mostrar informações da SEL como: origem das células, natureza da lesão (sólida, cística, gordurosa ou de vasos sanguíneos), e o tamanho da lesão. Além disso, serve como guia para a biópsia por agulha fina (EUS-FNA). A EUS-FNA fornece amostra tecidual satisfatória para as técnicas de imunohistoquímica, apresentando sensibilidade variando de 62% a 93,4% (AKAHOSHI et al., 2018). Em linhas gerais, o tratamento segue o algoritmo representado na **figura 1**.

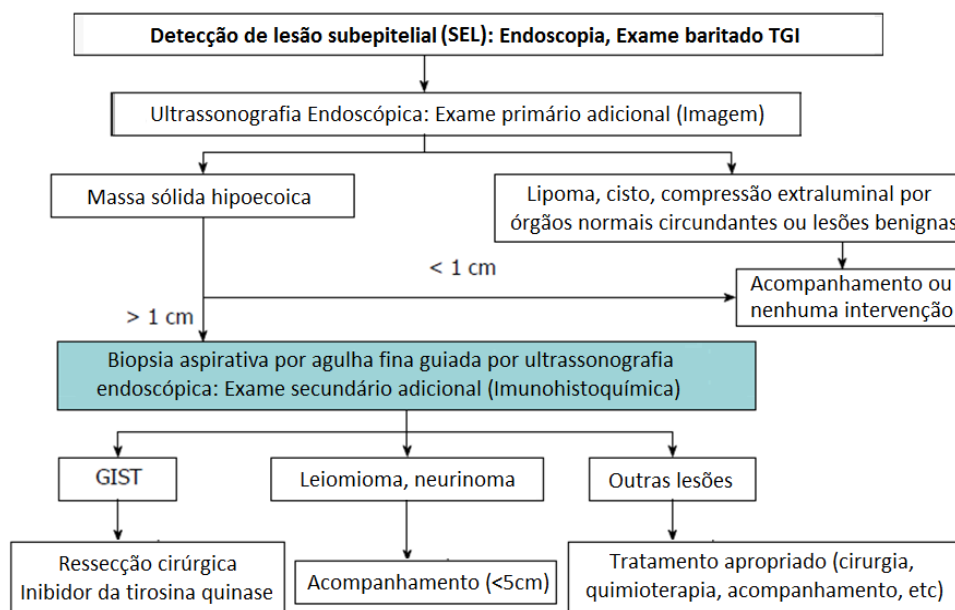


Figura 1: Algoritmo proposto para o manejo das lesões subepiteliais [adaptado de Akahoshi et al, World J Gastroenterol 2018 July 14; 24(26): 2806-2817]

PROGNÓSTICO

O estadiamento da lesão é fundamental na orientação da terapia bem como da taxa de sobrevida em cinco anos dos pacientes. Outrossim, a chance de recorrência depende mais dos fatores anatomopatológicos, como o índice mitótico, a localização do tumor e o tamanho inicial da lesão, e irão classificar em baixo, moderado e alto risco como esquematizado na Tabela 1 (FLETCHER et al., 2002). Outros aspectos fundamentais na chance de reincidência são a ruptura da cápsula ou do próprio tumor durante a operação (AKAHOSHI et al., 2018; KEUNG et al., 2017).

Tabela 1 - Abordagem proposta para definir o risco de comportamento agressivo em GISTs.

Grau de risco	Tamanho macroscópico (cm)	Índice mitótico (50 CGA)
Baixíssimo	< 2	< 5
Baixo	2-5	< 5
Intermediário	< 5	6-10
	5-10	< 5
Alto	> 5	> 5
	> 10	qualquer índice
	qualquer tamanho	> 10

GIST: tumor estromal gastrointestinal.

Adaptado de Fletcher CD et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. 2002 May;33(5):459-65.

TRATAMENTO

O principal pilar do tratamento é a ressecção cirúrgica da lesão, sendo a única possibilidade de cura para os pacientes. Todas as lesões com tamanho superior a 2,0 cm ou menores com alguma sintomatologia devem ser ressecadas com margens macroscópicas livres (FLETCHER et al., 2002). A linfadenectomia não está indicada a não ser que exista evidência em imagem que sugira metástase linfonodal (AKAHOSHI et al., 2018; KEUNG et al., 2017). A escolha da via de procedimento cirúrgico, laparoscópica ou laparotômica, dependerá da experiência da equipe e da ressecabilidade do tumor, não havendo evidências que contra indiquem uma ou outra. Além disso, alguns pacientes podem se beneficiar do uso de inibidores de tirosino quinase, sendo indicada a adjuvância com esses agentes.

A adjuvância com imatinib é indicação fundamental para todos os pacientes com moderado e alto risco de recorrência pelos critérios de risco de Fletcher (Tabela 1). Foi observado que o uso dessa terapia melhorava a taxa de sobrevivência livre de recorrência em um ano, bem como a taxa de sobrevivência em três anos (IWATSUKI et al., 2019; LI et al., 2019). A dosagem varia de 400mg a 800mg/dia, podendo o paciente apresentar resistência ao tratamento restando como opções o sunitinib, de segunda linha, e o Regorafenib, de terceira linha (KEUNG et al., 2017). A eficácia da terapia depende da mutação envolvida na fisiopatologia do tumor. Foi observado que os tumores que tinham mutação no exon 9 necessitavam de dose maior de imatinib ao passo que nos tumores com mutação em PDGFRA D842V (exon 18), ou o chamado “wild type”, respondem apenas aos medicamentos de segunda ou terceira linha (AKAHOSHI et al., 2018; LI et al., 2019). Portanto, é fundamental a realização de testagem genética na orientação da conduta. O tempo de terapia é de três anos, sendo que para os pacientes com neoadjuvância soma-se esse tempo ao utilizado antes da operação (AKAHOSHI et al., 2018; KEUNG et al., 2017).

Existe controvérsia na literatura quanto ao manejo dos tumores com menos de 2,0 cm tendo em vista a dificuldade na realização de biópsia nesses casos. Os guidelines japoneses, europeus e chineses das respectivas sociedades de oncologia recomendam a ressecção em todos os casos, ao passo que o guideline americano recomenda conduta expectante para os casos em que não há evidência de malignidade à ultrassonografia (KEUNG et al., 2017).

O seguimento do paciente tem como objetivo o diagnóstico e tratamento precoce em caso de remissão (AKAHOSHI et al., 2018; KEUNG et al., 2017). Considerando que os sítios mais comuns de metástase encontram-se no abdome, é indicado a realização de tomografia de abdome

com contraste para a avaliação do paciente. Pacientes com risco baixo ou moderado se beneficiam de exames intervalados de 6 meses a 1 ano, enquanto aqueles em alto risco devem realizá-lo de 4 a 6 meses (AKAHOSHI et al., 2018). A recorrência é comum e ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes (FLETCHER et al., 2002).

NEOAJUVÂNCIA

Embora não existam evidências demonstrando melhores resultados para mortalidade em cinco anos ou taxa de recorrência em 1, 2 ou 3 anos (KEUNG et al., 2017; LI et al., 2019), a neoadjuvância é capaz de reduzir o tamanho do tumor, permitir o procedimento com menor morbidade e reduzir o risco de ruptura tumoral e demais complicações pós-operatórias. Além disso, foi visto também que o tempo que se atrasa o procedimento não prejudica o prognóstico do paciente (KEUNG et al., 2017).

O tempo recomendado de neoadjuvância é de três a seis meses utilizando o melhor agente baseado no genótipo do tumor (IWATSUKI et al., 2019; LI et al., 2019). Cabe a ressalva de que todos os estudos realizados até o momento foram feitos com Imatinib, havendo necessidade de mais estudos com os demais agentes farmacológicos. Com a terapia é esperado redução na densidade tumoral, podendo não haver correspondência direta no tamanho do tumor e com isso falsear métodos de avaliação de tumores sólidos, o que torna possível a subestimação da eficácia dos inibidores de tirosina quinase, havendo, portanto, necessidade de avaliação por densidade tomográfica (IWATSUKI et al., 2019).

Algumas pontuações são feitas quanto à neoadjuvância na prática clínica. Primeiro, a escolha correta do agente neoadjuvante depende da confirmação histológica, havendo necessidade de realização de biópsia com testagem genética. Em segundo lugar, seu uso impossibilita a estratificação de risco pelos critérios de Fletcher (FLETCHER et al., 2002) ao reduzir o tamanho do tumor e o índice mitótico da peça cirúrgica. Há ainda necessidade de ponderar acerca dos riscos de se perder um tumor com possibilidade de ressecção curativa em caso de falha no tratamento e demora na realização do procedimento cirúrgico, bem como sobre o risco de necrose tumoral, perfuração e hemorragia (IWATSUKI et al., 2019).

Portanto, considerando a falta de evidências sustentando seu uso, a neoadjuvância é reservada aos tumores em que a morbidade do procedimento cirúrgico pode ser amenizada pela redução no tamanho do tumor (IWATSUKI et al., 2019; LI et al., 2019).

CONCLUSÃO

Os GISTs são as causas mais comuns de lesões subepiteliais encontradas ao acaso ou mesmo durante a propedêutica para alguma sintomatologia sugestiva. A avaliação diagnóstica, prognóstica e de planejamento terapêutico depende de ultrassonografia endoscópica e posterior punção por agulha fina. A ressecção e o uso de terapia adjuvante com inibidor de tirosina quinase são as únicas terapias com possibilidade de cura até o momento. Dessa forma, a neoadjuvância é indicada apenas para reduzir o tamanho do tumor, reduzindo a morbidade do procedimento, não havendo evidências que indiquem benefício ou mesmo malefício de seu uso. As grandes taxas de recorrência dessa afecção tornam obrigatório o seguimento do paciente com exames de imagem periódicos e a manutenção a longo prazo da medicação adjuvante.

REFERÊNCIAS

1. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2018 July 14; 24(26): 2806-2817. DOI: 10.3748/wjg.v24.i26.2806.
2. Fletcher CD et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. 2002 *May*;33(5):459-65. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545> FLETCHER et al., 2002.
3. George S, MD. Serrano C, MD, PhD. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors, SAM. [The original English language work has been published by DECKER INTELLECTUAL PROPERTIES INC. Hamilton, Ontario, Canada. Copyright © 2015 Decker Intellectual Properties Inc. All Rights Reserved.]
4. Iwatsuki M, Harada K, Iwagami S et al. Neoadjuvant and adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019; 3:43-49. DOI: 10.1002/ags3.12211.
5. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-1419 [PMID: 18774375 DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.025].
6. Keung EZ, Raut CP. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin N Am* 97 (2017) 437-452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.12.001>.
7. Li GZ, Raut CP. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *OncoTargets and Therapy* 2019;12 5123-5133. <http://doi.org/10.2147/OTT.S180763>.
8. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):154-70.
9. Zaterka S, Eiseig JN. Tratado de Gastroenterologia da Graduação à Pós-graduação. 2ª edição - Editora Ateneu, 2016.