

Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Relato de Caso e Revisão da Literatura

Érica de Almeida

Acadêmica da Universidade Severino Sombra,
erica_burk@hotmail.com

Leonardo Baylão Nigre

Médico Cirurgião e Proctologista, INONCO, lbnigre@uol.com.br

Sebastião Dias Barboza Júnior

Médico graduado pela Universidade Severino Sombra,
sebast_jr@yahoo.com.br

Resumo: *GIST (Gastrointestinal stromal tumor) é o tumor estromal do trato gastrointestinal que por muito tempo foi denominado “leiomioma” ou “leiomiossarcoma”. A partir da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica, descobriu-se que é uma neoplasia que se origina das células intersticiais de Cajal e da expressão da proteína c-KIT. Embora raro, representa a maioria dos tumores mesenquimais do trato digestivo. Localiza-se preferencialmente no estômago e acomete principalmente indivíduos de meia-idade e idosos. Os exames de imagem, especialmente a tomografia computadorizada, permitem definir a localização, dimensão do tumor e sua relação com as estruturas vizinhas, embora a avaliação imunohistoquímica seja sempre necessária para o diagnóstico etiológico. A remoção cirúrgica é o tratamento de escolha. O tratamento farmacológico tem sido preconizado em casos avançados. Este trabalho tem como objetivo realizar relato de um caso da INONCO em Vassouras e uma revisão bibliográfica sobre a doença, o diagnóstico e o tratamento do GIST.*

Palavras-Chave: *Neoplasias gastrointestinais. Tumores do estroma gastrointestinal. Oncologia médica.*

Gastrointestinal stromal tumor (GIST):

Case report and literature review

Abstract: *GIST (gastrointestinal stromal tumor) is the gastrointestinal stromal tumor that has long been known as “leiomyoma” or “leiomyosarcoma”. From electron microscopy and immunohistochemistry, it was discovered that is a neoplasm that originates from interstitial cells of Cajal and protein expression of c-KIT. Although rare, it represents the majority of mesenchymal tumors of the digestive tract. Located mainly in the stomach and affects frequently*

individuals of middle-aged and elderly. Imaging tests, particularly computed tomography, to define the location, size of the tumor and its relationship to surrounding structures, although the immunohistochemical evaluation is always necessary for etiologic diagnosis. Surgical removal is the treatment of choice. Pharmacological treatment has been recommended in advanced cases. This work aims to conduct a case report in the INONCO in Vassouras and a literature review about the disease, diagnosis and treatment of GIST.

Keywords: *Gastrointestinal neoplasms. Gastrointestinal stromal tumors. Medical oncology.*

Introdução

O GIST tem origem em células progenitoras das células intersticiais de Cajal (*stem cell*), consideradas como o marca-passo celular do tubo digestivo, que expressam o receptor transmembrana da tirosina quinase CD117 (proteína KIT) e CD34. Mutações com ativação destes receptores desenvolvem a neoplasia [Gondim 2009].

São tumores imprevisíveis no comportamento, a maioria é assintomática e descoberta acidentalmente durante exame endoscópico e radiológico [Silva et al 2004].

A disseminação ocorre pela invasão de órgãos adjacentes e por via hematogênica. Frequentemente acometem o fígado, pulmão e peritônio [Yokoyama et al, 2007].

O diagnóstico é determinado por estudo histológico e imuno-histoquímico através de marcadores específicos (c-KIT, CD34 e proteína S100) que se fazem necessários para a diferenciação com outros tumores do trato digestório. Ao estabelecer o diagnóstico de GIST, deve-se proceder rigoroso estagiamento para analisar a extensão da doença e assim auxiliar na proposição terapêutica a ser adotada [Yokoyama et al, 2007].

O tratamento padrão é a ressecção cirúrgica completa. As lesões suspeitas de invasão de órgãos adjacentes devem ser tratadas por cirurgia radical. A recidiva é frequente apesar da ressecção cirúrgica completa do tumor primário. O resgate cirúrgico deve ser empregado sempre que seja constatada doença ressecável [Linhares e Valadão, 2006].

O tratamento da doença metastática irresssecável é feito através de radioterapia, quimioterapia sistêmica ou intraperitoneal e quimioembolização da artéria hepática, porém sem evidência de benefício [Linhares e Valadão, 2006].

O racional é que a terapia adjuvante/neoadjuvante com imatinib seja capaz de reduzir as chances de recidiva local e de metástase à distância, prolongar o intervalo livre de doença e a sobrevida global, aumentar o número de casos irresssecáveis que se tornam elegíveis para ressecção (redução tumoral farmacológica) e otimizar a resposta ao imatinib após citorredução cirúrgica [Linhares e Valadão, 2006].

Relato de Caso (INONCO Vassouras)

JEF, 56 anos, masculino, negro, viúvo, lavrador e natural de Paraíba do Sul-RJ. Queixa principal de fraqueza há quatro meses. De antecedentes era ex-tabagista sem outras comorbidades.

Durante a investigação diagnóstica foi solicitada endoscopia digestiva alta que evidenciou tumor de fundo gástrico, e realizada biópsia da lesão. A biópsia revelou neoplasia maligna indiferenciada ulcerada (gástrica).

Submetido a USG abdominal, foram identificadas lesões nodulares sólidas sugerindo implantes. A radiografia de tórax não mostrou alterações. Ausência de casos conhecidos em familiares.

Ao exame apresentava-se prostrado, eupneico e hemodinamicamente estável (PS2).

Para a definição diagnóstica foi solicitado exame imuno-histoquímico e tomografia computadorizada de abdome e pelve.

A tomografia computadorizada de abdome e pelve demonstrou estômago com espessamento gástrico, implantes hepáticos, formação expansiva em cabeça de pâncreas com 12x9cm, adenomegalia e ascite.

O exame imunohistoquímico pelo método Strepto-Avidina-Biotina-Peroxidase foi compatível com GIST (AE-1/AE-3 negativo, cromogranina negativo e CD117 positivo).

Nesse momento paciente encontrava-se astênico, descorado, ascítico e icterico (PS3-4).

Através dos resultados dos exames a doença foi classificada como metastática irresssecável, sendo assim, indicado tratamento quimioterápico com Glivec® (Imatinib) em dose reduzida (300mg), pois o paciente apresentava performance muito ruim. No caso de boa tolerância a dose seria aumentada.

O paciente foi a óbito antes de iniciar o tratamento.

Etiopatologia

Acreditou-se por muitos anos que estes tumores tinham origem em células musculares lisas e assim foram erroneamente classificados como leiomiomas, leiomioblastomas e leiomiossarcomas. Com o refinamento dos meios de diagnóstico na anatomia patológica, percebeu-se que as células tumorais tinham origem mesenquimal [Silva et al, 2004].

O GIST tem origem em células progenitoras das células intersticiais de Cajal (*stem cell*), que são consideradas como o marca-passo celular do tubo digestivo, gerando seu movimento pendular. Estas expressam o receptor transmembrana da tirosina quinase CD117 (proteína KIT) e CD34. Mutações com ativação destes receptores, proporcionadas pelo proto-oncogene KIT, desenvolvem a neoplasia [Gondim, 2009].

Características Clínicas

Os tumores mesenquimais são as neoplasias mais comuns encontradas na submucosa intestinal e compreendem cerca de 1% de todos os tumores do trato gastrointestinal [Silva et al, 2004]. O GIST representa 80% dos tumores mesenquimais do trato digestivo. Afeta indivíduos de meia-idade e idosos, principalmente do gênero masculino [Issa et al, 2009].

São tumores imprevisíveis no comportamento, a maioria é assintomática e descoberta acidentalmente durante exame endoscópico e radiológico [Silva et al, 2004].

Pode-se observar a ocorrência do tumor em qualquer segmento do trato digestório onde haja camada muscular, considerando-se todos os componentes da camada muscular, incluindo tecido muscular liso, tecido nervoso originário do plexo miotérico ou de células mesenquimais primitivas, do esôfago ao reto, com distribuição não uniforme nos diversos segmentos [Yokoyama et al, 2007]. São infrequentes no esôfago e muito mais comuns no estômago onde são encontrados em cerca de 67% dos casos. No intestino delgado sua frequência é em torno de 25%, sendo que 1/3 está presente no duodeno. No cólon e reto está em torno de 10%. Já houve um caso relatado de um pequeno tumor estromal na vesícula biliar em mulher de 69 anos; também no mesentério, omento e retroperitônio já foram encontrados [Silva et al, 2004].

Os GISTs podem se apresentar de variadas formas. Dependendo da sua localização e seu tamanho pode iniciar com quadro de obstrução intestinal, principalmente em locais como a cárdia, o piloro, a válvula ileocecal e o reto. Dor, perda de peso e massas palpáveis estão associados com tumores grandes e que muitas vezes sugerem malignidade, porém GISTs grandes podem ser benignos e seu diagnóstico diferencial no pré-operatório é bastante difícil. Alguns tumores crescem tão rapidamente em relação a seu suprimento vascular que podem levar a uma área de necrose, ulcerando a mucosa adjacente e causando quadro de melena e enterorragia [Silva et al, 2004].

Outro ponto que deve ser considerado em casos de GISTs é a relação existente entre a localização do tumor e o potencial de malignidade. Na distribuição topográfica dos tumores estromais, o sítio de localização mais frequente no estômago é o terço médio, seguido do terço proximal e menos frequentemente no terço distal. Observaram-se ainda pacientes com mais de um sítio primário de lesão, e há relato de um caso com 14 sítios primários de lesão no estômago. A localização dos tumores estromais no intestino delgado ocorre de forma uniforme ao longo de toda sua extensão, sem segmento preferencial, podendo representar até 20% dos tumores malignos nesse segmento [Yokoyama et al, 2007].

Os tumores estromais são raros no cólon e reto, devido a grande quantidade de tecido muscular nesse segmento do trato gastrointestinal, sendo responsáveis por 0,1% a 0,3% dos tumores malignos colorretais. O comportamento dos tumores estromais nessa região varia de acordo com o segmento acometido, sendo que os tumores de cólon são menos agressivos, com melhores resultados após o tratamento cirúrgico, enquanto que os tumores do reto disseminam para a pelve apresentando altos índices de recidiva local mesmo após ressecções amplas com intenção curativa [Yokoyama et al, 2007].

É referido por diversos autores que GISTs de esôfago, além de serem raros são também pouco agressivos, ao passo que tumores estromais gastrointestinais c-KIT positivos situados no intestino delgado geralmente apresentam potencial maligno bem mais evidente [Yokoyama et al, 2007].

A disseminação dos tumores estromais ocorre pela invasão de órgãos adjacentes e por via hematogênica. Frequentemente acometem o fígado, o pulmão e o peritônio. Há relatos da presença de metástases em até 87% dos casos de GIST. As metástases linfonodais são raras, e quando ocorrem reduzem o período de sobrevivência. Dessa forma, deve se levar em conta além da celularidade e do volume tumoral, a localização dos GISTs também é importante para a decisão de condutas [Yokoyama et al, 2007].

Diagnóstico

O diagnóstico dos tumores estromais do trato digestório é determinado por estudo histológico e imunohistoquímico através de biópsias das lesões ou do estudo das peças resultantes de ressecção cirúrgica, muitas vezes realizada sem diagnóstico pré-operatório pela dificuldade na obtenção de biópsias dos tumores, na maior parte das vezes localizados em plano submucoso [Yokoyama et al, 2007].

A análise imunohistoquímica com estudos de marcadores específicos é necessária para diferenciação com outros tumores do trato digestório [Yokoyama et al, 2007].

O c-KIT (CD117) é um marcador utilizado no diagnóstico do tumor estromal do trato digestório e caracteriza-se por ser um receptor de membrana celular, classificado como fator regulador do crescimento celular ou fator formador de colônia, essencial no desenvolvimento de melanócitos, eritrócitos, mastócitos, células germinativas e da célula intersticial de Cajal [Yokoyama et al, 2007].

O CD117 está presente em até 94% dos tumores estromais gastrointestinais e é o marcador mais importante no diagnóstico de GIST. Segundo a maior parte dos autores, só pode ser considerado tumor estromal aquele que tem expressão CD117 em sua superfície [Yokoyama et al, 2007].

Outros critérios diagnósticos incluem positividade para CD34 em 70% e proteína S100 em 10% [Yokoyama et al, 2007].

O prognóstico dos tumores estromais pode ser estabelecido através de sua caracterização histopatológica, com diversas variáveis que devem ser analisadas para se determinar o grau de malignidade da lesão. Dentre as quais podemos citar as principais: número de figuras de mitose por campo, tamanho do tumor, necrose tumoral e porcentagem de células epitelióides em relação às fusiformes [Yokoyama et al, 2007].

A agressividade do tumor estromal gastrointestinal está intimamente relacionada ao tamanho da lesão, demonstrando-se que os tumores maiores que 5 cm de extensão têm prognóstico reservado, enquanto as lesões menores que 5 cm apresentam melhor evolução, com melhores índices de sobrevida em 5 anos [Yokoyama et al, 2007].

O número de figuras de mitose por campo parece estar também associado ao grau de agressividade do tumor, com relação direta entre o número de mitoses por campo e o grau de malignidade [Yokoyama et al, 2007].

Tabela 1	Tamanho	Índice Mitótico
Risco muito baixo	< 2 cm	< 5 / 50 HPF
Risco baixo	2 – 5 cm	< 5 / 50 HPF
Risco intermediário	< 5 cm	6 – 10 HPF
	1 – 10 cm	< 5 / 50 HPF
Risco alto	> 5 cm	5 / 50 HPF
	> 10 cm	Qualquer índice
	Qualquer tamanho	10 / 50 HPF

HPF = High – Power Field

Tabela 1. Proposta para Definir o Risco de Comportamento Agressivo do GIST

Os tumores com contagem maior que 5 mitoses/10 campos de maior aumento são consideradas de comportamento maligno, contagem entre 2 a 5 mitoses/10 campos de maior aumento, como potencialmente malignos e lesões com menos de 2 mitoses/10 campos tem comportamento benigno [Yokoyama et al, 2007].

Fletcher e cols (2003) elaboraram o risco de malignidade do tumor estromal baseando-se no tamanho da lesão em relação ao número de mitoses por campo microscópico em grande aumento, que serve como diretriz para as condutas relacionadas ao tumor estromal, como mostra a Tabela 1 [Yokoyama et al, 2007].

A análise ultraestrutural dos tumores consiste na pesquisa de proteínas e marcadores específicos presentes nas células tumorais e na avaliação da estrutura das células, que podem ser típicas de tecido muscular ou nervoso, e permite a diferenciação entre tumores provenientes de células musculares lisas e os de origem nervosa [Yokoyama et al, 2007].

A presença de segmentos musculares com filamentos de actina nos cortes histológicos dos tumores permite identificar as lesões de origem muscular, com configuração típica dos tecidos musculares lisos. Nas lesões originárias dos plexos mioentéricos esta configuração não é observada [Yokoyama et al, 2007].

Nos tumores com características tipicamente de origem nervosa a histologia é característica, com células apresentando núcleos com grânulos densos e configuração própria das células de origem nervosa [Yokoyama et al, 2007].

Nesses tumores, em que até a caracterização da origem da lesão é difícil apenas por seu aspecto, não é possível determinar se a lesão é de origem epitelial ou mesenquimal. Neste caso torna-se de extrema importância a pesquisa de marcadores específicos para a identificação precisa de sua origem [Yokoyama et al, 2007].

A proteína S100 é um marcador típico das lesões originárias do plexo mioentérico, estando presente na maior parte dos tumores de origem nervosa e ausente nos de origem muscular ou nos tumores estromais de origem não definida [Yokoyama et al, 2007].

O antígeno denominado CD34 é uma glicoproteína de superfície celular, originalmente descrita como um grupo de anticorpos monoclonais presentes em células precursoras de tecido mielóide e linfóide na medula óssea. Desde a sua identificação, o CD34 foi detectado em diversos tecidos normais, incluindo endotélio vascular, células precursoras de medula óssea e alguns tipos de células fibroblásticas da derme. Este antígeno pode ser detectado em tipos de tumores, como angiossarcoma, sarcoma epitelióide e sarcoma de Kaposi [Yokoyama et al, 2007].

Como o CD34 raramente é expressado nos tumores de origem epitelial, sua identificação pode ser útil no diagnóstico diferencial dos tumores estromais, especialmente nos de aspecto epitelióide, em que sua diferenciação apenas pelo aspecto histológico e ultraestrutural muitas vezes não é possível e o CD34 se expressa de maneira significativa nesses tumores [Yokoyama et al, 2007].

Aproximadamente 20% a 30% dos tumores estromais expressando o CD117 também apresentam positivada à actina, e considerando-se a presença dos dois marcadores ao mesmo tempo, podemos inferir que a origem dessas lesões pode ter mais de um sítio primário, muscular e nas células de Cajal, por exemplo [Yokoyama et al, 2007].

A biologia molecular dos tumores estromais pode ser útil na avaliação do prognóstico das lesões. O gene p53 é um gene supressor de tumor, que atua sobre o ciclo celular bloqueando a transição entre as fases G1 e S da replicação celular. Em alguns tumores, pode ocorrer a deleção ou mutação desse gene. A perda de função do p53 leva a uma alteração na sua ação sobre a proliferação celular, e o p53 passa a agir como um oncogene [Yokoyama et al, 2007].

A expressão do gene p53 indica proliferação celular indiscriminada, estando associada a pior prognóstico das lesões, observada nos tumores mais agressivos, nos quais o p53 se manifesta de maneira significativamente aumentada, podendo, portanto ser relacionado aos tumores malignos, e conseqüentemente ao prognóstico dessas lesões [Yokoyama et al, 2007].

O KIT-67 é um antígeno marcador de proliferação celular, e está presente nos tumores em que há intensa proliferação celular, podendo também estar relacionado a pior prognóstico [Yokoyama et al, 2007].

O exame de imagem tem como objetivo avaliar invasão local ou detectar metástases à distância. Pequenos tumores se apresentam como massas bem delimitadas e intramurais; os maiores podem se apresentar como complexas massas com áreas de necrose. O exame radiológico não é específico. Na radiografia simples sua contribuição é muito pequena. A radiografia de tórax pode apresentar massa nas partes moles abaixo 1/3 do mediastino que pode sugerir tumor no esôfago. No abdome pode deslocar a bolha de ar do estômago e alças intestinais e nos casos de necrose pode apresentar ar no interior do tumor. O exame contrastado com bário pode mostrar massa com componentes exofíticos, com limites precisos por ser um tumor intramural e extramucoso. Quando a mucosa que o cobre não está intacta por ulceração, sendo mais comum no GIST maligno, há áreas de necrose e cavitação e o bário pode preencher o interior da massa. A tomografia computadorizada (TC) com contraste oral e venoso é ideal para definir a extensão exofítica e intramural do tumor. Ocasionalmente pode apresentar calcificação focal. Em GISTs com áreas de necrose há uma massa heterogênea com bordos elevados e com densidade variada, área central irregular com fluidos, ar e contraste oral. A TC também é essencial para o diagnóstico de metástases no fígado, pulmão, peritônio e lesões ósseas. O diagnóstico de GIST pela TC pode ser sugerido por uma grande massa com áreas de densidades diferentes com metástase à distância principalmente para fígado, sem comprometimento linfonodal. Na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) o GIST pode aparecer como uma massa heterogênea com áreas císticas ou necróticas. A massa tende a ser isoíntensa em relação ao músculo esquelético [Silva et al, 2004].

A ultrassonografia endoscópica tornou-se uma imprescindível modalidade de imagem para o diagnóstico clínico do GIST e sua diferenciação das outras neoplasias submucosas. O GIST possui uma aparência hipoecóica e pode ser visto originado por quatro camadas endossônográficas hipoecóicas na muscular própria. Geralmente se apresentam como massa ovoide ou em formato elíptico e pode ser multilobular ou pediculado. Muitos estudos vêm tentando usar esta modalidade de exame para obter material de biópsia no pré-operatório com uso de aspiração por agulha fina guiado por ultrassom. Porém existem algumas limitações para este procedimento:

- São tumores muito firmes sendo necessário usar força para penetrá-los;

- O tumor pode apresentar no seu interior material fibroso podendo dificultar a obtenção de material celular para estudo;
- O diagnóstico de malignidade depende da histologia e arquitetura; mesmo se um adequado material citológico for obtido por aspiração de agulha fina, o confiável diagnóstico diferencial de GIST benigno e maligno não pode ser feito;
- O perigo de sangramento e derramamento de material tumoral intraperitoneal apresenta um índice maior de mau prognóstico.

O tempo médio de recorrência está entre 1,5 a 2 anos de pós-operatório. Tumores volumosos e com grande atividade mitótica estão associados com pior prognóstico independente do sítio no trato gastrointestinal. Diversas técnicas diagnósticas adjuvantes, incluindo a citometria de fluxo e a imunohistoquímica, avaliam o ciclo celular e a expressão das proteínas e tem sido usadas na tentativa de aprimorar a acurácia e predizer resultados [Silva et al, 2004].

Tratamento

Ao estabelecer o diagnóstico de GIST, devesse proceder a um rigoroso estadiamento com finalidade de analisar a extensão da doença e assim auxiliar na proposição terapêutica a ser adotada [Yokoyama et al, 2007].

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento padrão para o GIST, pois é a única modalidade capaz de proporcionar cura. A ressecção R0 (ausência de doença residual) representa uma das influências mais importantes para o resultado do tratamento (intervalo livre de doença e sobrevida), sendo alcançada em torno de 40% a 60% de todos os casos de GIST e em mais de 70% nos casos de doença não metastática. O objetivo primordial da cirurgia é a ressecção completa do tumor e o tipo de ressecção a ser empregada está na dependência da localização e do tamanho do tumor. As lesões com suspeita de invasão de órgãos adjacentes devem ser tratadas por cirurgia radical através da ressecção em monobloco do órgão acometido. É mandatório que a ressecção obtenha margens negativas checadas por exame de congelação intra-operatória, pois a presença de doença residual influencia negativamente a sobrevida. Não está estabelecido qual a extensão ideal da margem cirúrgica, porém há consenso de que não é necessária margem ampla para ressecção completa da lesão. Desta forma, a depender da localização e do tamanho tumoral, a ressecção segmentar do órgão de origem da lesão pode ser empregada (geralmente factível no tratamento das lesões de origem gástrica) desde que seja respeitada a premissa da margem negativa. É necessária uma técnica cirúrgica meticulosa visando prevenir a rotura tumoral durante o ato cirúrgico, pois a cápsula do tumor se rompe com facilidade, podendo resultar em disseminação neoplásica e pior prognóstico. A metástase nodal é um evento infrequente, não havendo subsídio na literatura que corrobore a realização de linfadenectomia de rotina salvo na presença de linfonodos macroscopicamente suspeitos [Linhares e Valadão, 2006].

A ressecção laparoscópica tem sido empregada no tratamento do GIST, sendo descritas pequenas séries de casos no manejo de lesões menores que 3 cm, conferindo vantagens como mínima manipulação tumoral e eficácia no diagnóstico e tratamento das lesões incidentais e naquelas que se apresentam com hemorragia digestiva. Apesar da descrição

de sucesso oncológico com ressecções laparoscópicas, há necessidade de estudos com maior número de casos e acompanhamento em longo prazo para se definir o papel da laparoscopia no tratamento desta neoplasia [Linhares e Valadão, 2006].

A presença de recidiva é frequente apesar da ressecção cirúrgica completa do tumor primário. Na experiência do MD Anderson Cancer Center, somente 10% dos pacientes estavam livres de doença após 10 anos de acompanhamento. O padrão inicial de recidiva envolve, predominantemente, o peritônio e o fígado. Na casuística do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 40% dos pacientes submetidos à cirurgia potencialmente curativa (R0) desenvolveram recidiva, com acometimento do peritônio em 50% dos casos e do fígado em 75%, com sobrevida média de 15 meses após resgate cirúrgico [Linhares e Valadão, 2006].

O resgate cirúrgico deve ser empregado sempre que seja constatada doença ressecável, porém todos esses pacientes irão desenvolver recidivas subsequentes apesar da ressecção macroscópica completa dessas lesões. A recidiva peritoneal, geralmente, permite a ressecção completa do tumor, porém a recorrência hepática usualmente se apresenta como doença difusa intra-hepática, impedindo a abordagem cirúrgica [Linhares e Valadão, 2006].

O tratamento cirúrgico da doença metastática está restrito a número limitado de casos, visto que a grande maioria dos pacientes com doença metastática apresenta disseminação extensa, impossibilitando a ressecção tumoral. Diante deste fato, alguns tipos de tratamento foram utilizados para controlar doença metastática irresssecável como radioterapia, quimioterapia sistêmica ou intraperitoneal e a quimioembolização da artéria hepática, porém sem evidência de benefício [Linhares e Valadão, 2006].

A descoberta do STI571 (mesilato de imatinib [Glivec®]; Novartis, Basel, Switzerland) revolucionou o tratamento do câncer por ser a primeira droga a agir especificamente na alteração molecular responsável pela etiologia destes tumores. O conhecimento de mutações (com ganho de função do gene KIT) na gênese e progressão do GIST proporcionou o desenvolvimento de uma droga com alvo molecular definido que interfere na atividade tirosina quinase dos receptores KIT [Linhares e Valadão, 2006]. Inicialmente utilizada no tratamento da leucemia mieloide crônica com grande sucesso, o STI571 começou a ser utilizado no tratamento dos GIST [Valadão et al, 2004].

O primeiro relato de tratamento do GIST com STI571 foi em fevereiro de 2000 na Finlândia. A paciente apresentava doença disseminada na cavidade abdominal, e insucesso com várias outras modalidades terapêuticas. O tumor expressava a proteína KIT (imunohistoquímica positiva para CD117) e continha mutação no exon 11 do gene KIT. Em algumas semanas de tratamento, houve resposta dramática mensurada por tomografia, PET-SCAN e biópsias seriadas do tumor. Histologicamente, o tumor foi substituído por degeneração mixóide e fibrose. Os resultados encorajadores com o primeiro caso levaram à implementação de estudos fase I e II, evidenciando que o mesilato de imatinib apresentava atividade significativa nos doentes com GIST avançado, alcançando taxa de resposta parcial em 53,7%, estabilização da doença em 27,9% e toxicidade grau 3 e 4 (hemorragia, dor abdominal e distúrbio eletrolítico) em 21,1% dos casos [Linhares e Valadão, 2006].

O acompanhamento em longo prazo de portadores de GIST de alto risco submetidos à ressecção cirúrgica indica que a cirurgia isolada geralmente não é capaz de proporcionar cura, pois 85% a 90% desses casos irão desenvolver algum evento adverso (recidiva, metástase ou morte). Em geral, mais de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia potencialmente curativa irão desenvolver recidiva ou doença metastática e irão cursar com sobrevida reduzida [Linhares e Valadão, 2006].

Se por um lado está claro que o imatinib traz benefícios aos pacientes com doença irrecorrível ou metastática, por outro, vem à tona o questionamento se o imatinib seria benéfico no subgrupo de pacientes operados que tivessem prognóstico ruim. Essa hipótese despertou o início da utilização do imatinib como terapia adjuvante e neoadjuvante e instrumento capaz de otimizar os resultados obtidos com a cirurgia [Linhares e Valadão, 2006].

O racional é que a terapia adjuvante/neoadjuvante com imatinib seja capaz de reduzir as chances de recidiva local e de metástase à distância, prolongar o intervalo livre de doença e a sobrevida global, aumentar o número de casos irrecorríveis elegíveis para ressecção (redução tumoral farmacológica) e otimizar a resposta ao imatinib após citorredução cirúrgica [Linhares e Valadão, 2006].

Algumas linhas de pesquisa estão em andamento com o intuito de esclarecer essas questões. Dentre elas, destaca-se o estudo fase II do Grupo de Oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG-Z9000), que tem como finalidade avaliar sobrevida, taxa de recidiva e toxicidade após tratamento adjuvante com imatinib por um ano em pacientes de alto risco (definidos como tamanho tumoral maior que 10 cm, rotura tumoral, hemorragia intraperitoneal, tumores intraperitoneais multifocais) submetidos à ressecção completa [Linhares e Valadão, 2006].

O estudo fase III, multicêntrico, patrocinado também pelo Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG-Z9001), objetiva responder, através da randomização de 380 casos, se existe benefício, em longo prazo, com a utilização do imatinib adjuvante em pacientes portadores de GIST de risco intermediário operados. O grupo de sarcoma ósseo e de partes moles da EORTC28 também está avaliando os resultados da terapia adjuvante com imatinib, com projeção de alocação de 400 casos para o ensaio clínico. O ensaio clínico do grupo de sarcoma escandinavo (SSGXVII) espera concluir seu estudo multicêntrico, randomizado, com 80 casos de GIST distribuídos em dois braços (400mg de imatinib adjuvante por 12 ou 36 meses) [Linhares e Valadão, 2006].

O tratamento neoadjuvante com imatinib também está sendo testado, tendo como exemplo o estudo RTOG-S013228, que visa avaliar o impacto dessa abordagem na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva. A conclusão destes trabalhos revelará se os resultados do tratamento cirúrgico poderão ser otimizados com a associação do imatinib, estabelecendo novas diretrizes no manejo do GIST [Linhares e Valadão, 2006].

A resposta máxima ao imatinib surge aos 4-6 meses e se não houver resposta ao tratamento nesta fase, deve-se fazer nova intervenção cirúrgica. Tendo em conta a elevada taxa de recidiva em doentes que param o imatinib, é aconselhável o seu uso ininterrupto. Em casos de resistência, pode-se aumentar a dose para 800mg/dia ou administrar sunitib, um inibidor não seletivo da CD117 [Oliveira et al, 2007].

A incidência de efeitos colaterais com o uso da droga é alta, sendo que os mais comuns são hemorragia, neutropenia, rash cutâneo, alterações das provas de função hepática, anemia, diarreia e cefaleia. A hemorragia pode ocorrer no interior do tumor, sendo o efeito colateral mais grave observado com o uso da medicação [Yokoyama et al, 2007].

Referências

- Issa MFA, Duarte RBB, Alcântara GAA, Medeiros JL. Tumores estromais gastrointestinais. *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(4): 360-3.
- Gondim ASB. Tumor estromal gastrintestinal - GIST, diagnóstico, tratamento e prognóstico: uma revista de literatura [monografia] 2009. Disponível em: <http://www.webartigos.com/articles/30260/1/tumor-Estomacal-Gastrintestinal--GIST-Diagnóstico-Tratamento-e-Prognóstico/pagina.html#ixzz0t66sqGnL>. Acesso em: 16/01/2010.
- Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(1):51-4.
- Oliveira SR, et al. Tumor estromal gastrintestinal (GIST) pélvico apresentando-se clinicamente como massa prostática: relatório de um caso e revisão da literatura. *Acta Urológica* 2007; 24(4): 53-7.
- Silva FE, Ascoly MH, Scofano V, Arakaki Jr N, Reis O, Sá MAGS. Tumores Estromais Gastrointestinais – Gist: Relato de um Caso. *Rev Bras Colo-proctol*, 2004; 24(2): 159-64.
- Valadão M, Linhares E, Castro L et al. GIST Gástrico - Experiência do INCA. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2004; 50(2): 121-6
- Yokoyama RM, Nonose R, Costa JF, Valenciano JS. Tumor Estromal Gastrointestinal. *Revista Brasileira de Videocirurgia* 2007; 5(2): 65-71.