

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Roberto Luís Saldanha Moniz Jarimba**

**Tumor do Estroma Gástrico – Trabalho de revisão e  
apresentação de dois casos clínicos.**

Trabalho final do 6º ano médico, na área da Cirurgia Geral, com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Orientadores:

Professor Doutor António José da Silva Bernardes

Dr. Fernando José Pacheco dos Santos Manata

Coimbra, Março de 2015

## **Resumo**

Os tumores do estroma gastrintestinal (GIST) são os tumores mesenquimatosos mais comuns do tubo digestivo, sendo a localização gástrica a mais frequente. Esta entidade patológica foi reconhecida recentemente devido à descoberta, através da imunohistoquímica, que a grande maioria destas neoplasias expressa o recetor tirosina cinase KIT mutante, que é ativo constitutivamente. Posteriormente, identificaram-se as mutações responsáveis pela sobreexpressão desta proteína, que estão localizadas no gene KIT e no gene do fator de crescimento derivado das plaquetas, ambas no cromossoma 4.

O pico de incidência é aos 60 anos. É muito frequente a inexistência de sintomas e a apresentação clínica dos tumores sintomáticos é inespecífica. Manifestações de hemorragia digestiva alta e dor nos quadrantes superiores do abdómen são os sintomas mais comuns. O diagnóstico baseia-se nas características ecográficas específicas desta neoplasia obtidas através de ecoendoscopia. A TC é a técnica imagiológica mais eficaz para o estadiamento, tendo grande acuidade no diagnóstico das metástases, mesmo de dimensões reduzidas, que mais frequentemente estão localizadas no fígado ou na cavidade abdominal.

A intervenção cirúrgica com obtenção de margens cirúrgicas livres de tumor é o único tratamento curativo existente. O tratamento adjuvante com Imatinib está indicado quando, após análise dos fatores de prognóstico (tamanho, localização e índice mitótico), se concluir que existe um risco intermédio ou alto de recorrência. Em tumores irresssecáveis ou em situações em que a sua resseção provoque grandes sequelas funcionais, o tratamento neoadjuvante com Imatinib pode ser utilizado. Nos casos de doença avançada o tratamento é médico, com Imatinib ou outros inibidores da tirosina cinase. Em qualquer uma destas abordagens a caracterização genética e molecular é fundamental, para definir a melhor estratégia terapêutica.

**Palavras-Chave:** tumor do estroma gastrintestinal, gástrico, Imatinib, KIT, PDGFRA

## **Abstract**

Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract, being the stomach their most frequent location. This diagnostic entity was recently recognized after the discovery, through immunohistochemistry, that there was an expression of a mutant tyrosine kinase KIT, which demonstrated constant constitutive activation. Posteriorly, the mutations responsible for the overexpression of mutant KIT were identified in KIT and platelet-derived growth factor genes, both located in chromosome 4.

The peak age is around 60 years old. Most of the cases are asymptomatic and when there are symptoms, those are not specific. Manifestations of gastrointestinal bleeding and upper abdominal pain are included in the most common presentation. Diagnosis is based on the identification of specific endoscopic features, during endoscopic ultrasonography study. Computer tomography is the most accurate image exam in order to assess the existence of metastasis, even with reduced dimension, most frequently located in liver or peritoneum.

The complete resection, with free margins, of the tumor is the only curative procedure available. The adjuvant therapy with Imatinib, is indicated in the cases of moderate or high risk of recurrence, after the prognostic factors assessment: size, location and mitotic rate. Unresectable tumor or resections that would cause great functional sequelae may have indication to neoadjuvant therapy. Advanced disease is indicated to medical therapy with Imatinib or other tyrosine kinase inhibitor. Despite surgical or medical management, the assessment of mutation and molecular patterns is critical in order to choose the correct option.

**Keywords:** gastrointestinal stromal tumor, gastric, Imatinib, PDGFRA

## Índice

Resumo	2
Abstract	3
Índice	4
Lista de Acrónimos	6
Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	8
1. Introdução	9
2. Objetivos	9
3. Materiais e Métodos	10
4. Contexto Histórico	10
5. Biologia Molecular e Genética	11
5.1. KIT	11
5.2. PDGFRA	13
5.3. GIST wild-type	14
6. Epidemiologia	14
7. Clínica	15
8. GIST familiares e Síndromicos	16
9. GIST pediátricos	18
10. Diagnóstico e Patologia	20
10.1. Diagnóstico e Estadiamento	20
10.2. Patologia	22
10.2.1. Macroscopia	22
10.2.2. Microscopia	23
10.2.3. Imunohistoquímica	24

11. Diagnóstico diferencial	24
12. Tratamento	27
12.1. Doença localizada	27
12.1.1. Cirurgia	27
12.1.2. Terapia Neoadjuvante	29
12.1.3. Terapia Adjuvante	30
12.1.4. Controlo pós-operatório	32
12.2. Doença avançada	32
12.2.1 Tratamento médico com Imatinib	33
12.2.1.1. Imatinib. Farmacodinâmica e Farmacocinética	33
12.2.1.2. Segurança e Tolerabilidade	33
12.2.2 Tratamento de GIST avançado	34
12.2.2.1. Terapêutica dos GISTs resistentes ao Imatinib	36
12.2.3. Cirurgia das metástases	39
12.2.4 Outros tratamentos	40
13. Prognóstico	40
14. Discussão e conclusão	41
15. Caso clínico 1	44
16. Caso clínico 2	45
Agradecimentos	48
Referências bibliográficas	48

## **Lista de Acrónimos**

ATP – adenosina trifosfato

BRAF – protooncogene B-Raf

CDK – cinase dependente de ciclinas

CGA – campos de grande ampliação

EDA – endoscopia digestiva alta

GFAP – proteína glial fibrilar acídica

GI – gastrintestinal

GIST – tumor do estroma gastrointestinal

HSP – *heat shock proteins*

PCR – *polimerase chain reaction*

PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFRA – recetor  $\alpha$  do fator de crescimento derivado de plaquetas

PET – tomografia de emissão de positrões

PKC – proteína cinase C-theta

RM – ressonância magnética

SDHB – subunidade B do complexo da succinato desidrogenase

SDHC – subunidade C do complexo da succinato desidrogenase

SDHD – subunidade D do complexo da succinato desidrogenase

TC – tomografia computadorizada

VEGFR – fator de crescimento do endotélio vascular

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Estrutura e localização das mutações do gene KIT.	11
Figura 2 – Estrutura e localização das mutações do gene PDGFRA.	13
Figura 3 – Sinalização intracelular nos tumores do estroma gastrointestinal	13
Figura 4 – A. Endoscopia digestiva alta. B. Ecoendoscopia com biópsia aspirativa por agulha fina.	21
Figura 5 – Tumor gástrico do estroma gastrointestinal localmente avançado.	22
Figura 6 – PET com 18F-fluorodeoxiglucose num doente com disseminação intrabdominal de um GIST.	22
Figura 7 – Principais padrões microscópicos dos GIST	23
Figura 8 – TC axial demonstrando metástases hepáticas de grandes dimensões em doentes com GIST.	35
Figura 9 – Normograma para prever a sobrevivência livre de doença após ressecção de GIST primário.	41
Figura 10 – Endoscopia pré-operatória	46
Figura 11 – Ecoendoscopia de estadiamento pós-operatório	47

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Resumo de grandes séries ( >45 casos) de resseções minimamente invasivas de tumores do estroma gastrintestinal gástricos.	29
Tabela 2 – Risco de doença progressiva em GIST.	31



## **1. Introdução**

Os tumores do estroma gastrointestinal (GIST) são considerados os tumores mesenquimatosos mais comuns do trato gastrointestinal (GI), representando 0,1-1% de todos os tumores malignos do trato GI. Os GIST podem ocorrer ao longo de todo o tubo digestivo, mas predominam no estômago (60%) e jejuno proximal (30%), apesar da pequena incidência duodenal (5%). São pouco frequentes no cólon e reto (<5%). Existem casos de GISTs localizados no esófago (2%), apêndice vermiforme e vesícula biliar, mas são uma raridade. Os GISTs extra-intestinais, raros, podem localizar-se no mesentério, omento ou retroperitôneo (1).

A descoberta dos mecanismos moleculares que estão na origem destes tumores, nomeadamente as mutações nos genes KIT e recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA), que provoca a sua sobre-expressão constitutiva, veio distanciar estes tumores dos sarcomas e permitiu a utilização de inibidores farmacológicos para o seu tratamento.

O potencial de malignidade dos GISTs, vai desde pequenas lesões benignas até neoplasias agressivas, sendo que 40% dos doentes diagnosticados com doença localizada desenvolvem metástases e 10-20% já têm metástases à altura do diagnóstico (2).

O único tratamento curativo dos GISTs continua a ser a ressecção cirúrgica completa, quando esta é tecnicamente possível, independente da localização anatómica.

## **2. Objectivos**

Pretende-se elaborar um artigo de revisão, que discuta todos os aspectos relacionados com os GISTs gástricos, incluindo história, epidemiologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e prognóstico. Pretende-se ainda relatar dois casos clínicos, demonstrativos desta patologia.

### **3. Materiais e Métodos**

Foi efetuada uma seleção de artigos utilizando a base de dados b-on, a partir dos seguintes termos em inglês, combinados entre si: GIST, gastric, gastrointestinal stromal tumors, pathology, treatment, Imatinib. A pesquisa, numa primeira fase, foi restrita a artigos de revisão relevantes, para isso foram utilizadas ferramentas de pesquisa da base de dados supracitada. Numa segunda fase, foi feita uma seleção de publicações, com temas mais restritos, de modo a detalhar a informação dos artigos de revisão.

### **4. Contexto histórico**

Os tumores do estroma GI eram inicialmente classificados como neoplasias do músculo liso, incluindo leiomiomas, leiomioblastomas e sarcomas. A clínica, biologia molecular e investigações histopatológicas vieram confirmar que os GISTs são neoplasias completamente distintas dos leiomiomas.

Em 1970 a microscopia electrónica não revelou evidências importantes que confirmassem ser o músculo liso a origem destes tumores. Em 1980 o advento da imunohistoquímica veio reforçar o facto de estas neoplasias não terem origem em células do músculo liso (3).

Na década de 80 do século foi introduzido o conceito de GIST, que só foi totalmente aceite no início do século XX. A designação só foi adotada após a descoberta de que estes tumores eram imunopositivos para CD34 (4). Este facto levantou a hipótese de estarem relacionados com as células de Cajal, que são células pacemaker dos movimentos peristálticos, e que se encontram localizadas na muscular própria e no tecido que circunda o plexo mioentérico. Simultaneamente foi descoberto que as células de Cajal expressavam KIT sendo que o seu desenvolvimento dependia do *stem cell factor* e que é regulado através do KIT cinase (5).

Em 1998, foi descoberto que a quase totalidade dos GISTs tinha uma mutação específica no domínio intracelular do protooncogene c-KIT, bem como uma expressão quase universal da proteína KIT, demonstrada por imunohistoquímica (6). Estas descobertas vieram não só distanciar definitivamente estes tumores das neoplasias do músculo liso, mas também fornecer um marcador específico e sensível no diagnóstico dos GISTs.

Em 2001, o Imatinib – um inibidor seletivo do KIT, dos recetores do PDGF e de outras tirosina cinases – veio demonstrar grande eficácia do tratamento dos GIST na sua forma avançada (2).

## 5. Biologia Molecular e Genética

Em cerca de 70-80% dos GISTs existem mutações no gene KIT. As mutações do PDGFRA são responsáveis por 5-10% das mutações conhecidas dos GISTs. Ambos os genes, KIT e PDGFRA, estão localizados no braço longo do cromossoma 4. As mutações nestes genes são mutuamente exclusivas.

Cerca de 9-15% de todos os GISTs não exibem mutação do KIT ou PDGFRA, e são conhecidos como wild-type (7).

### 5.1. KIT

O KIT é uma glicoproteína transmembranar com 145 kDa, membro da família dos recetores transmembranares com atividade tirosina-cinase tipo III (Fig.1). O gene que codifica esta proteína localiza-se no braço longo do cromossoma 4. A ativação do KIT pelo fator das células estaminais é crítico para o desenvolvimento das células intersticiais de Cajal, células progenitoras

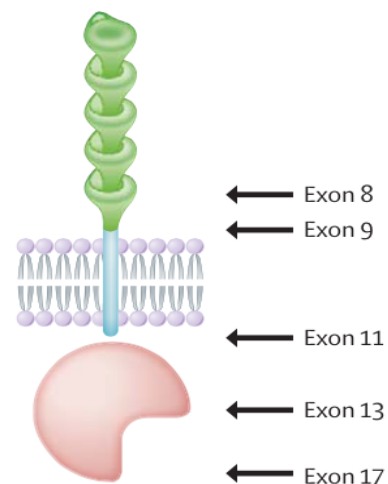


Figura 1 – Estrutura e localização das mutações do gene KIT.

hematopoiéticas, mastócitos e células germinativas. A ligação do fator das células estaminais ao KIT, resulta na homodimerização do recetor, iniciação da atividade tirosina cinase, e a fosforilação de uma variedade de substratos sinalizadores que servem como intervenientes na transdução do sinal intracelular. Em 1998, demonstrou-se que não só os GIST expressavam a proteína KIT, como também podiam ser encontradas mutações no gene que codifica a proteína, provocando a sua ativação constitutiva (6). Estas isoformas mutantes do receptor KIT demonstravam atividade tirosina cinase constitutiva *in vitro*, ou seja, os domínios com atividade tirosina cinase encontravam-se ativadas mesmo na ausência do seu ligando. Estas observações sugeriram que as mutações no KIT eram oncogénicas e tinham um papel importante no desenvolvimento e crescimento dos GIST.

As mutações no protooncogene KIT podem ocorrer sob as formas de deleções *in-frame*, inserções, mutações *missense* ou combinações das anteriores.

A localização mais frequente da mutação no gene KIT é no exão 11, que codifica o domínio justamembranar, sendo as deleções *in-frame* de um ou mais codões as alterações mais frequentes, seguidas das mutações *missense*. Nos GISTs gástricos a mutação neste codão está presente em 66,1% dos casos e está associado a melhor prognóstico(8).

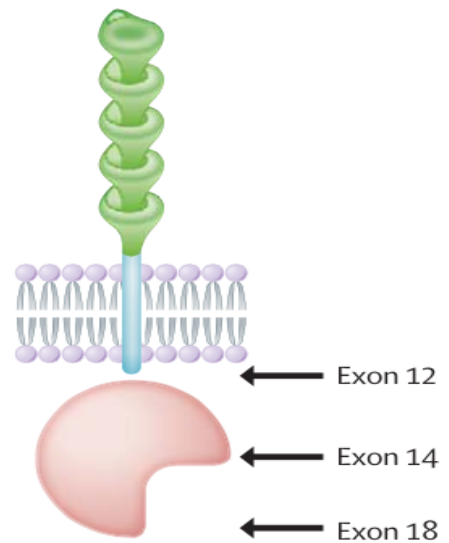
A segunda mutação mais frequente localiza-se no exão 9, que codifica o domínio extracelular. Esta mutação é constituída quase invariavelmente pela inserção de 6 nucleotídeos, resultando na duplicação da alanina e tirosina, nas posições 501 e 502, respetivamente. A mutação no exão 9 é mais frequente nos tumores do intestino delgado e reto, e está associada a pior prognóstico (9).

As mutações nos exões 13 e 17 são raras (<1-2%). A mutação no exão 13 resulta normalmente da substituição de um aspartato por uma lisina no aminoácido 642. As mutações no exão 17 são, maioritariamente, substituições, ocorrendo predominantemente nos tumores do intestino delgado, parecendo não ter qualquer fator prognóstico (10).

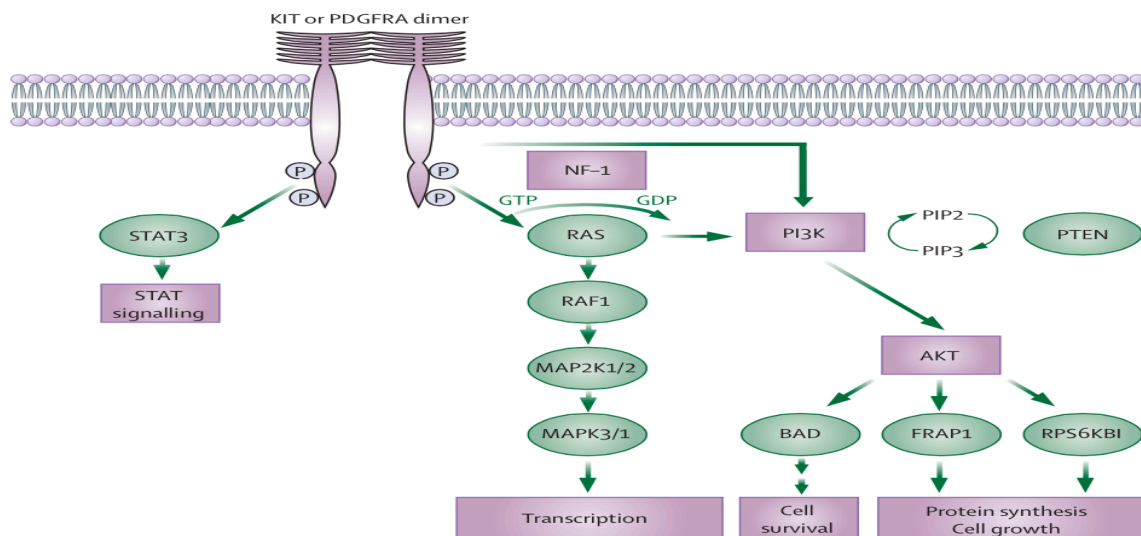
## 5.2. PDGFRA

O PDGFRA, tal como o KIT, é um recetor com atividade tirosina cinase tipo III. Tal como o gene KIT, o gene que codifica este recetor está localizado no cromossoma 4. As mutações que ocorrem neste recetor transmembranar localizam-se na região dos codões 18, 12 e 14, sendo que a mutação no exão 18 corresponde a 80% das neoplasias com mutação no PDGFRA e a 7% de todos os GISTs (11) (Fig.2).

A sua ativação constitutiva causa uma ativação de vias intracelulares de segundos mensageiros que controlam importantes funções celulares. A sobreativação das vias de sinalização intracelular é indistinguível daquela provocada pelas mutações no KIT (Fig.3.).



**Figura 2 – Estrutura e localização das mutações do gene PDGFRA.**



**Figura 3 – Sinalização intracelular nos tumores do estroma gastrointestinal.** Este esquema representa as vias metabólicas oncogénicas predominantes nos GISTs. A ativação constitutiva destes recetores mutados, através dos seus mensageiros intracelulares vai resultar na proliferação celular e inibição da apoptose.

A mutação no PDGFRA acontece, mais frequentemente, nos GISTs com localização gástrica ou extra-abdominal, que exibem um fenótipo epitelióide com estroma mixóide e são

constituídos tipicamente por células multinucleadas e rabdóides (11). As mutações no gene KIT e PDGFRA são mutuamente exclusivas. Na imunohistoquímica estes tumores demonstram pouca ou nenhuma marcação para o KIT.

### **5.3. GISTs wild-type**

Estes são um sub-tipo de GISTs, correspondendo a 9-15% dos casos, e que apresenta negatividade para mutações no KIT e PDGFRA.

Os fatores que levam ao crescimento destes tumores são desconhecidos mas, recentemente, identificaram-se mutações no protooncogene B-Raf (BRAF) V600E no exão 15 do recetor em 7-13% dos casos, em adultos (12).

A maioria destes tumores são identificados em idade pediátrica, e apesar da sua raridade (<3%), têm localização gástrica (13).

Os GISTs wild-type estão associados á neurofibromatose tipo I, síndrome de Carney-Stratakis, Tríade de Carney, mutação BRAF, mutações de subunidades da succinato desidrogenase e mutações na família RAS.

## **6. Epidemiologia**

A incidência global dos GISTs encontra-se entre 6.5 e 14.5 por milhão de habitantes por ano (14). Existe pouca informação relativamente à prevalência destes tumores, mas ela será superior à incidência, devido ao subdiagnóstico associado à indolência associada às neoplasias de menor tamanho.

Os GISTs gástricos podem ocorrer em qualquer idade, tendo já sido identificados em doentes que vão desde os 8 anos até aos 95 anos, sendo o pico de incidência aos 60 anos. Menos de 10% dos casos foram diagnosticados em doentes com menos de 40 anos, correspondendo a uma incidência de 0.06/milhão habitantes/ano. A incidência anual entre os

20-29 anos é de, aproximadamente, 0.06/milhão de habitantes e em crianças, com idade inferior a 14 anos, é de, 0.02/milhão de habitantes. Um estudo em 2014 avaliou histologicamente peças de gastrectomias, no contexto de cirurgia bariátrica. Tendo revelado uma incidência de 6 por 1000 casos, muito superior à registada em estudos anteriores. Este estudo teoriza que possa existir uma relação entre a obesidade e os GISTs, ou em alternativa, que a incidência e prevalência desta entidade clínica estejam subestimadas, devido ao subdiagnóstico. Muitos dos GISTs encontrados neste estudo, não poderiam ser diagnosticados por endoscopia digestiva alta, uma vez que se encontravam na serosa gástrica. A grande maioria destes tumores localizava-se na metade proximal do estômago, na face anterior, em proximidade da pequena curvatura (15).

Não parece existir um predomínio claro a nível do sexo, mas alguns estudos demonstraram um incidência ligeiramente maior no sexo masculino (16).

Os GISTs resultantes de mutações germinativas do gene KIT são raros, tratando-se na maioria das vezes de casos esporádicos. Os primeiros encontram-se associados a GISTs múltiplos e a hiperpigmentação cutânea. Mais raramente os GISTs estão associados a outras síndromas, nomeadamente, neurofibromatose tipo I, à Tríade de Carney ou Síndrome de Carney-Stratakis.

## **7. Clínica**

A maioria dos GISTs permanecem clinicamente silenciosos até atingirem uma grande dimensão. As lesões primárias apresentam, na maioria das vezes, entre 2 e 30 centímetros de diâmetro, à altura do diagnóstico (13).

A apresentação clínica é frequentemente inespecífica. Pode ocorrer hemorragia digestiva em mais de metade dos doentes devido a ulceração da mucosa, traduzindo-se mais frequentemente por anemia mas também, mais raramente, por melenas ou hematemeses. A

dor abdominal nos quadrantes superiores é referida precocemente em 16,8% dos casos. Estes tumores só se manifestam inicialmente por um quadro de abdómen agudo devido a ruptura do tumor num reduzido número de doentes (16). Outros sintomas podem ser: fadiga, anorexia, enfartamento precoce, dispepsia, náusea, perda de peso, obstrução ou massa abdominal palpável. Raramente, podem apresentar-se como um padrão de doença metastizada, caracterizada por inúmeras metástases intra-peritoneais, nódulos nas serosas ou metástases hepáticas. Os GISTs raramente metastizam para os nódulos linfáticos, pulmões ou localizações extra-abdominais.

A presença de sintomatologia aumenta a probabilidade de malignidade, uma vez que os pequenos tumores, mais frequentemente benignos, permanecem clinicamente silenciosos e são incidentalmente detectados durante exames imagiológicos solicitados por qualquer outro motivo, durante intervenções cirúrgicas, exame físico ou vistos em estudos endoscópicos (17).

## **8. GIST familiares e síndrómicos**

Apesar de grande maioria dos GISTs serem esporádicos e isolados, sem fatores de risco identificados, nalgumas situações específicas podem fazer parte de um quadro síndromático, associado a outras manifestações. Neste contexto temos os GISTs familiares, a tríade de Carney, o síndrome de Carney-Stratakis e a neurofibromatose tipo1.

Os GIST familiares são raros e caracteristicamente têm transmissão autossómica dominante com alta penetrância, estando associados a mutações nos genes KIT e PDGFRA. Existem cerca de 20 famílias, a nível mundial, onde foram descritas estas síndromes (18). Neste contexto, os GIST, usualmente multifocais, podem estar associados a hiperplasia das células de Cajal, e a anormalidades dos mastócitos, tais como urticária pigmentosa ou mastocitose sistémica. Alterações da pigmentação, incluindo alterações da pigmentação



cutânea a nível perioral, do pescoço, axilar e perineal e ainda pigmentação da transição gastroesofágica, também podem ser evidenciadas neste quadro. As mutações hereditárias nos exões 8,11,13 ou 17 do KIT conferem alto risco de desenvolvimento de GISTs, por vezes múltiplos, no estômago ou intestino delgado. Estes tumores são de aparecimento precoce, não raras vezes, cerca dos 18 anos. A mutação hereditária no exão 12 do PDGFRA, também aumenta o risco de desenvolvimento de GISTs (18).

A tríade de Carney é uma condição não hereditária, que ocorre maioritariamente em crianças e adultos jovens do sexo feminino. É definida pela coexistência de GIST gástrico, paraganglioma e condroma pulmonar. Os GISTs neste contexto não apresentam mutações no KIT ou PDGFRA mas à imunohistoquímica, demonstram falta de expressão da subunidade B da enzima succinato desidrogenase (19). Um estudo confirmou que estes tumores diferem dos GIST esporádicos, tendem a exibir uma morfologia epitelióide e parecem estar associados a um alto risco de metástases, principalmente ganglionares. Demonstram um crescimento mais lento do que os GIST esporádicos, metastizam frequentemente (especialmente para os nódulos linfáticos), e têm pouca ou nenhuma resposta ao Imatinib. A história natural destas neoplasias é imprevisível, e parece que os modelos habituais de prognóstico não são aplicáveis a estes tumores (20).

A síndrome de Carney-Stratakis é originada por uma mutação não hereditária no gene de uma subunidade (SDHB, SDHC e SDHD) de enzima succinato desidrogenase (21). A succinato desidrogenase é um complexo enzimático localizado na membrana interna da mitocôndria que intervém no ciclo do ácido cítrico e na cadeia transportadora de electrões. Estudos recentes avaliaram a utilidade da imunohistoquímica para SDHB, quanto à sua utilidade em distinguir os GISTs relacionados com o síndrome de Carney-Stratakis dos GIST esporádicos e daqueles com mutação no gene KIT e PDGFRA. A falta de imunoexpressão da SDHB foi demonstrada tanto nos GIST num contexto sindrómico, mas também naqueles

familiares e em alguns GIST wild-type (19). Estes doentes estão em alto risco de desenvolvimento de GISTs, paragangliomas e feocromocitomas. A apresentação dá-se na infância ou na adolescência, sendo que estes tumores não têm mutação no KIT ou PDGFRA identificável. Os GISTs relacionados com esta síndrome tendem a estar localizadas no estômago e demonstram morfologia epitelióide.

Os doentes com neurofibromatose tipo I têm uma prevalência de GISTs de aproximadamente 7%, sendo de aparecimento mais frequente no jejunum e no íleo sendo, frequentemente, multifocais (14). A hiperplasia das células de Cajal é frequente. O pico de incidência destes tumores acontece numa idade mais precoce do que os GIST esporádicos do intestino delgado, existindo ligeiro predomínio no sexo feminino, em contraste com os GIST esporádicos. A maioria dos GIST associados à neurofibromatose tipo I segue um curso benigno, porém os de localização duodenal parecem ser particularmente agressivos. Histologicamente estes GISTs são semelhantes aos encontrados nos outros GISTs do intestino delgado, com padrão de células fusiformes, conteúdo extracelular rico em glóbulos de colagénio e baixo índice mitótico. Na imunohistoquímica estas neoplasias são positivas para o KIT e anoctamina 1 e mantêm a expressão da subunidade B da enzima succinato desidrogenase. Geneticamente estes GIST são wild-type e a patogenia ainda não foi totalmente esclarecida. Estes tumores são fortemente positivos para KIT, mas negativos para mutações no gene KIT ou PDGFRA.

## **9. GIST pediátricos**

Os GIST pediátricos apresentam-se normalmente na segunda década de vida, sendo a idade média de aparecimento aos 13 anos. Têm um claro predomínio no sexo feminino (70%) e são habitualmente localizados no estômago (85%). A sua dimensão média na altura do diagnóstico é de 6cm. O sintoma de apresentação mais frequente é a hemorragia digestiva. Os

tumores são multifocais em 70% dos casos, existindo a possibilidade da presença de metástases ganglionares. A presença de múltiplos focos tumorais na mesma região anatómica, como no estômago, faz com que haja alta incidência de ressecções tumorais incompletas e recorrências locais, não sendo as cirurgias radicais, nesta população de doentes, garantia de sucesso (22).

As características clínicas e histomorfológicas são muito similares aos GIST associados à Triade de Carney. Um subgrupo dos doentes com GIST pediátricos tem Triade de Carney, fazendo com que associado ao diagnóstico de GIST pediátrico se deva investigar a existência de Triade de Carney. As características histológicas incluem multinodularidade ou aparente multiplicidade tumoral frequente, com um padrão microscópico de crescimento plexiforme sendo os nódulos tumorais separados por elementos remanescentes da muscular própria. A maioria destes tumores tem uma citologia epitelióide, frequentemente com alta celularidade e com índices mitóticos variáveis. Algumas destas neoplasias exibem um padrão pseudo-organóide semelhante a um paraganglioma. Raramente exibem um padrão celular fusiforme. Apesar da imunohistoquímica expressar a proteína KIT, raramente expressam mutação no gene KIT ou PDGFRA a nível molecular.

A estratificação do risco e o prognóstico usados nos adultos não podem ser aplicados à idade pediátrica. Os GISTs pediátricos têm uma história natural indolente mas são mais propensos a recorrência local e metástases do que os GISTs nos adultos. Numa meta-análise de 113 casos de GISTs pediátricos, num período de 5,7 anos, verificou-se que 68% estavam vivos sem doença, 21% estavam vivos com a doença e 11% tinham morrido da doença (23).

Apesar de estes tumores exibirem ativação do recetor KIT, não demonstram qualquer mutação do gene KIT ou PDGFRA levando a recomendação que o tratamento médico com Imatinib só deva ser feito quando existe tumor irressecável ou metástases. Este facto, sugere-nos que o alvo terapêutico, nestes casos, se deve localizar nos segundos mensageiros a jusante

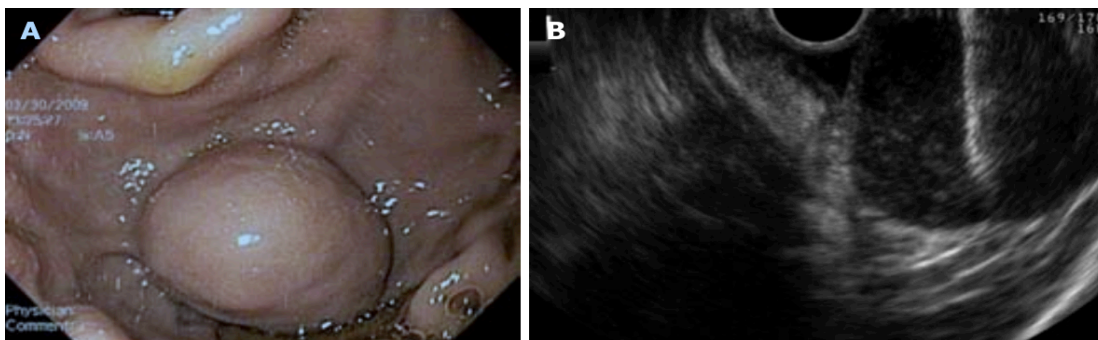
do recetor KIT, sendo, que neste sentido, o Sunitinib e o Nilotinib, inibidores tirosina cinase de segunda geração, podem ser eficazes.

## **10. Diagnóstico e Patologia**

### **10.1. Diagnóstico e estadiamento**

A investigação diagnóstica é baseada nos exames imagiológicos tendo a endoscopia digestiva alta (EDA) um especial papel, visto o estômago estar acessível por esta técnica. A EDA revela uma protusão uniforme da parede gástrica coberta por mucosa intacta, que pode revelar sinais de ulceração e/ou hemorragia (Fig.4.A). Nos GISTs de grandes dimensões, com ulceração da mucosa, a lesão pode ser biopsada diretamente, ao contrário do que acontece nos casos com mucosa intacta subjacente ao tumor.

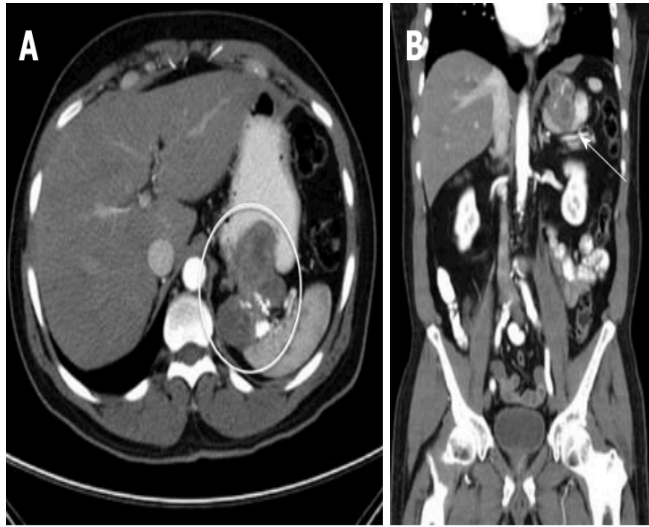
A eco-endoscopia revela particular importância no diagnóstico desta neoplasia. Este é feito com base na demonstração de uma massa hipocogénica contígua à muscular própria, correspondendo à quarta camada identificável, sendo hipocogénica . Este meio diagnóstico ajuda a distinguir entre os tumores do estroma gastrointestinal malignos e benignos. Tamanho superior a 4cm, bordos extraluminais irregulares, focos ecogénicos, ou áreas quísticas são fatores, independentes, que aumentam a probabilidade de malignidade (24). Este técnica pode ser usada para guiar punção-citologia de agulha fina de modo a obter material para diagnóstico (Fig.4.B).



**Figura 4 – A. Endoscopia digestiva alta.** Massa intraluminal submucosa localizado no cárdia. **B. Ecoendoscopia com biópsia aspirativa por agulha fina.** Imagem mostra agulha a puncionar a massa submucosa, correspondente a tumor do estroma gastrintestinal.

A decisão da realização ou não da biópsia deve ser individualizada, só devendo ser feita quando daí depender a atitude terapêutica. Biópsias indiscriminadas aumentam o risco de hemorragia ou ruptura do tumor (25). Nos GISTs gástricos localmente avançados (tumores de elevada dimensão, com suspeita de invasão dos órgãos adjacente ou vasos sanguíneos major, que requereriam uma ressecção multiorgão major com a possibilidade de ruptura ou ressecção incompleta (26)) e nos casos em que se pretenda fazer terapêutica neoadjuvante a biópsia é mandatória (27). A punção-citologia percutânea por agulha fina não é recomendada, uma vez que existe o risco de disseminação intra-abdominal de células tumorais(14).

A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade de estadiamento mais utilizada e efetiva. Pode detetar tumores com diâmetro superior a 1mm sendo muito sensível na deteção de metástases à distância, nomeadamente no fígado ou pulmões (raro) (Fig.5). A metastização intraperitoneal de pequena dimensão, muitas vezes, só é detetada por laparoscopia diagnóstica. Em doentes com contra-indicação para TC a ressonância magnética (RM) é uma alternativa aceitável. A tomografia de emissão de positrões (PET) permanece um exame experimental, mas pode ser útil na confirmação de doença metastática à distância e na resposta à terapêutica neo-adjuvante (Fig.6) (27).



**Figura 5 – Tumor gástrico do estroma gastrointestinal localmente avançado. A. TC contrastado mostrando GIST localizado no estômago proximal e invadindo hilo esplênico B. Plano coronal.**



**Figura 6 – PET com 18F-fluorodeoxiglucose num doente com disseminação intrabdominal de um GIST.**

## 10.2. Patologia

O estômago é a localização mais frequente desta neoplasia (60%). Os GISTs gástricos variam desde pequenos nódulos na serosa ou intramurais até grandes massas tumorais que podem ter componente intraluminal, intramural e externo.

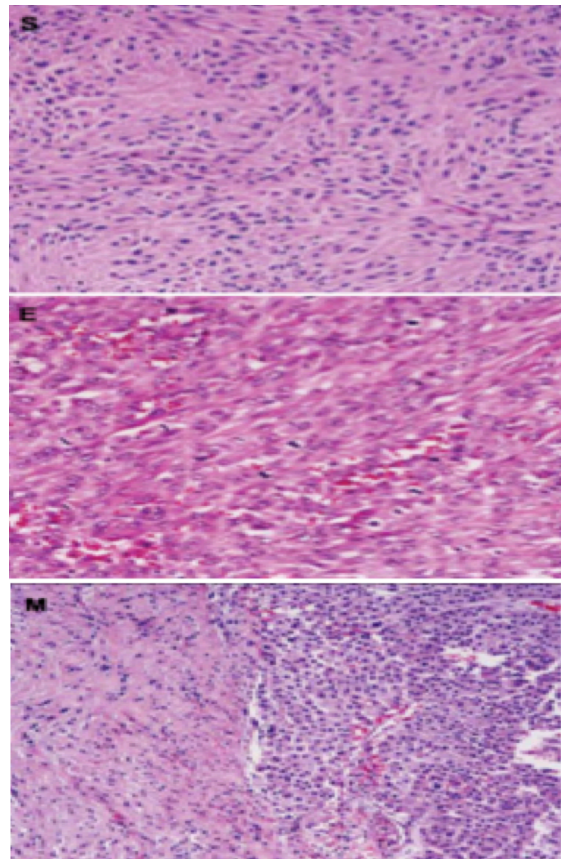
### 10.2.1. Macroscopia

Os GISTs gástricos são lesões bem circunscritas, de contornos regulares, fazendo protrusão na parede gástrica. Têm uma coloração branco-acizentada, de aspeto carnudo, com focos de degeneração quística, hemorragia ou necrose. São tumores altamente vascularizados (28).

### 10.2.2. Microscopia

Microscopicamente os GISTs têm um amplo espectro de variação morfológica, porém existem três padrões principais: células fusiformes, epitelióide e mixóide. Estes tumores podem variar, desde hipocelulares até altamente celulares, com altas taxas mitóticas.

O padrão de células fusiformes é o mais frequente, correspondendo a 70% dos casos (Fig.7.S). É caracterizado por células organizadas em pequenos fascículos e espirais. Têm um citoplasma eosinofílico fibrilar, núcleo ovoide e limites celulares bem definidos. O estroma por vezes demonstra transformação mixóide, ou, mais raramente, metaplasia óssea. Dentro do



**Figura 7 – Principais padrões microscópicos dos GISTs. S.** Padrão de células fusiformes. **E.** Padrão de células epitelióides. **M.** Tumor mixóide.

padrão de células fusiformes existem o subtipo esclerosante e o subtipo com vacúolos em paliçada. O segundo padrão é um dos mais comuns, no que concerne aos GISTs gástricos, demonstrando vacuolização perinuclear (13).

Os GISTs epitelióides são o segundo tipo mais frequente, ocorrendo em 20% dos casos (Fig.7.E). Estão mais vezes associados a atípia nuclear ou multinucleação, bem como outras características de malignidade. Estes tumores são compostos por células redondas organizadas em “ninhos” ou em “folhas”, com citoplasma variando do eosinofílico até ao claro, com vesiculação nuclear e limites celulares bem definidos (29).

Cerca de 10% dos GISTs (os denominados mixóides) têm componentes do tumor do tipo de células fusiformes e do tipo epitelióide (Fig.7.M) (30).

### **10.2.3. Imunohistoquímica**

Imunohistoquimicamente 95% destes tumores demonstram forte e difusa imunoreatividade para o KIT (CD117). É um marcador dotado de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico deste tipo de tumores (31). Além do KIT, estas neoplasias também demonstram positividade para o CD34 em 80% dos GISTs gástricos, actina do músculo liso (30-40%) e proteína S-100 (5%). Em casos raros existe marcação positiva para a desmina (2%)(30).

Cerca de 5-10% dos GISTs gástricos são KIT negativo. Este facto torna o diagnóstico mais difícil, que por isso se baseia principalmente nas características morfológicas. Recentemente foi descoberto um novo marcador, o anticorpo DOG1.1, um canal de cloreto sensível ao cálcio composto por 8 domínios transmembranares, que demonstrou ter uma sensibilidade entre os 75% e os 100% para os GISTs . Este anticorpo consegue identificar até 1/3 dos GISTs KIT-negativo (32). Outro marcador também descrito recentemente é a proteína cinase C-theta (PKC- $\theta$ ), que está sobreexpressada nos GISTs, quando comparado com outras neoplasias mesenquimatosas. É um membro da família das proteínas cinases serina/treonina, que está constitutivamente fosforilada nestes tumores, independentemente da reatividade ao KIT. Parece existir alguma evidência de que este marcador pode ser importante nos GISTs KIT-negativo (33).

## **11. Diagnóstico diferencial**

Com o advento do Imatinib tornou-se ainda mais importante o diagnóstico definitivo do GIST, dado as suas importantes implicações terapêuticas. Para tal, a imunohistoquímica é um auxiliar diagnóstico indispensável. A avaliação imunohistoquímica para o KIT (CD117), para aferir a possibilidade da neoplasia ser um GIST deve ser realizada nas seguintes situações: (1) Tumores mesenquimatosos primários do tubo gastrintestinal, com possível



exceção dos leiomiomas esofágicos típicos, pequenos leiomiomas polipóides e schwannomas; (2) Neoplasias com células fusiformes, epitelióides ou pleomórficas que se localizem no omento, mesentério e retroperitoneu, com possível exceção dos leiomiomas e schwannomas bem diferenciados; (3) Tumores abdominais e da parede abdominal mesenquimatosos não classificados; (4) Tumor hepático de células fusiformes (34).

Apesar dos GISTs serem o tumor mesenquimatoso mais frequente do tubo gastrointestinal, existem outras entidades com as quais se deve o fazer diagnóstico diferencial. O reconhecimento preciso do GIST é obviamente importante porque o tratamento difere de acordo com o tipo de tumor. Os diagnósticos diferenciais incluem tumores do músculo liso, schwannoma, fibromatose desmóide, tumor miofibroblástico inflamatório, pólipos fibróides inflamatórios, tumor fibroso solitário, sinoviossarcoma, sarcoma de células dendríticas, tumor do glómus e melanoma (35).

A localização anatômica pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Os leiomiomas intramurais estão localizados mais frequentemente no esôfago, sendo raros no estômago e no intestino. Morfologicamente os leiomiomas têm citoplasma eosinofílico, com limites celulares bem definidos enquanto os GISTs revelam uma morfologia celular de tipo sincial. A nível da imunohistoquímica os GISTs e os leiomiomas partilham alguns marcadores, como o SMA e o h-caldestom, mas os GISTs com padrão celular fusiforme raramente marcam para a desmina, mais específica dos leiomiomas. Raros GISTs com padrão epitelióide, que não expressam o KIT, marcam positivamente para desmina. Os leiomiomas são negativos para o KIT (32).

Os schwannomas gástricos são raros, mas podem ser morfologicamente muito similares aos GISTs que exibem padrão de células fusiformes. Estes tumores estão rodeados por um halo de linfócitos e expressam S-100 e GFAP, o que não acontece nos GISTs. Também não reagem para o KIT ou CD34 (36).

As lesões fibrosas mesentéricas colocam um desafio tanto no diagnóstico diferencial entre si, como também no diagnóstico diferencial com os GIST, devido à sua localização e aparência. Microscopicamente a fibrose desmóide intrabdominal exibe longos fascículos de células fusiformes, rodeados por uma matriz de colagénio, com um padrão infiltrativo na periferia do tumor. Este tumor marca para beta catenina em 75% dos casos (37).

Os tumores miofibroblásticos inflamatórios são comuns na idade pediátrica e nos adultos jovens, e apresentam-se como uma massa mesentérica. Microscopicamente exibem uma proliferação fibroblástica/miofibroblástica num padrão fasciculado, com um componente inflamatório misto incluindo um número elevado de células plasmáticas. Cerca de 50% destes tumores marcam na imunohistoquímica para ALK-1 que é negativo nos GISTs (38).

O pólipóide fibróide inflamatório é uma lesão polipóide da mucosa, composta por um estroma com colagénio ou mixóide, contendo fibroblastos. Pode ser positivo para CD34, mas deve ser negativo para KIT e DOG1 (39). Algumas mutações nos PDGFRA são demonstradas nestes tumores, tais como nos GISTs (40).

Histologicamente, os GISTs epitelióides têm de ser diferenciados de outras neoplasias epiteliais ou epitelióides. Nesta categoria incluem-se os carcinomas, melanomas, tumor do glómus, tumor de células germinativas e sarcoma de células claras. Os estudos imunohistoquímicos desempenham um papel essencial no diagnóstico diferencial e a avaliação dos marcadores imunofenotípicos em conjunto com a morfologia, permitem uma classificação correta (3).

## **12. Tratamento**

### **12.1. Doença localizada**

#### **12.1.1. Cirurgia**

A cirurgia permanece a única terapia potencialmente curativa para os GISTs. O tratamento de escolha, dos GISTs gástricos, é a ressecção cirúrgica com margens macroscópicas livres de 1-2cm, de modo a obter um ressecção R0 (2). Com este objetivo, a 1ª linha de tratamento é a ressecção segmentar do estômago. A cirurgia com ressecção R1 é admissível quando a cirurgia R0 implicar grandes sequelas funcionais, o tratamento médico neoadjuvante não ter sido eficaz ou não possa ser aplicado, depois de discutida a situação com o doente. Não existe evidência formal que a cirurgia R1 esteja associada a pior sobrevida (41).

Como estes tumores têm origem na camada muscular da parede, a enucleação é uma opção, mas pode estar associada a maiores taxas de recorrência, exceto se o pedículo intramuscular seja claramente identificado. Nos tumores localizados à grande ou pequena curvaturas, uma gastrectomia parcial “em cunha” é uma estratégia efetiva. Os tumores localizados na parede gástrica posterior frequentemente requerem uma ressecção transgástrica através de uma gastrotomia longitudinal anterior, procedimento, no qual, o tumor é evertido e o seu pedículo dividido com um dispositivo de sutura mecânica linear. Quando os tumores são de grandes dimensões e/ou se localizam perto da junção gastro-esofágica pode ser necessário a realização de uma gastrectomia subtotal proximal ou total (27). A pseudo-cápsula do tumor deve ser mantida intacta, pois a sua ruptura, está associada a elevado risco de disseminação intra-abdominal de células tumorais e conseqüente aumento do risco de recorrência da doença(25).

Os GISTs de grandes dimensões, que se tornam salientes da parede gástrica normalmente têm uma pseudo-cápsula intacta. Eles exercem pressão sobre os órgãos

adjacentes, geralmente não os invadindo, apesar do estudo imagiológico, por vezes, erradamente evidenciar uma invasão dos órgãos adjacentes. Nos casos em que existe esta invasão de órgãos adjacentes está indicada uma resseção em bloco. Quando esta resseção possa causar disfunção de órgão e aumento da morbidade, o tratamento neoadjuvante com Imatinib está indicado (42).

O crescente papel da cirurgia laparoscópica e minimamente invasiva tem sido destacada em múltiplos estudos institucionais. As técnicas de resseção incluem: (1) resseções laparoscópicas transgástricas; (2) resseções “em cunha” laparoscópicas; (3) enucleação extramucosa laparoscópica; (4) resseções combinadas laparoscópicas e endoscópicas (43). Os resultados dos estudos com maior dimensão estão evidenciados na tabela 1. Parece verificar-se que a cirurgia minimamente invasiva para os GIST gástricos pode ser usada em tumores de grande dimensão e de localização difícil (por exemplo, estômago proximal e transição gastroesofágica); porém, a sua execução é desencorajada pelo risco de ruptura, que está associado a alto risco de recorrência (25,41). Os dados também mostram que os tempos operatórios são razoáveis, as taxas de complicações são aceitáveis e o número de conversões para laparotomia é pequeno. Apesar de algumas limitações da análise, devido ao facto de nenhum dos estudos considerados ter usado critérios uniformes relativamente ao momento da alta hospitalar, o tempo de internamento é difícil de interpretar, mas parece ter sido inferior, comparativamente à laparotomia. Mesmo sabendo que quase 1/3 dos tumores era considerado de risco intermédio e de alto risco, quase 100% foram removidos completamente e não se registando recorrência após 1-4 anos de seguimento pós-cirúrgico (44–48). A cirurgia laparoscópica parece ser efetiva para resseção de GIST com menos de 8cm (27). Pequenos GISTs gástricos podem ser excisados por laparoscopia, com recurso a um equipa experiente e utilizando um saco de extração.

**Tabela 1 – Resumo de grandes séries (>45 casos) de ressecções minimamente invasivas de tumores do estroma gastrointestinal gástricos (44).**

Ref.	Location	MIS/ GIST	Proximal tumors <i>n</i> (%)	Size (cm)	Operative time (min)	Compli- cations <i>n</i> (%)	Conversion to open surgery <i>n</i> (%)	LOS (d)	R0 resection rate	Intermediate/ high risk GIST <i>n</i> (%)	Recurrence rate <i>n</i> (%)	Median F/U (mo) (range)
Sasaki <i>et al</i> <sup>[16]</sup>	Japan	45 <sup>1</sup> /37	6 (13)	3.2 (1.6-7.4)	100 (30-240)	1 (2)	1 (2)	NR	100	9 (24)	0	74 (1-81)
Sexton <i>et al</i> <sup>[14]</sup>	Germany	112/61	7 (11)	3.8 (± 1.8)	151.9 (± 67.3)	10 (16.4)	1 (2)	3.9 (± 2.2)	98	15 (25)	3 (5)	15 (0-103)
Wilhelm <i>et al</i> <sup>[15]</sup>	Germany	93/63 <sup>3</sup>	36 (39)	2.6 (0.3-6.5)	90.7	7 (7.5)	6 (6.5)	7.3	100	8 (13)	0	40 (2-99)
Otani <i>et al</i> <sup>[13]</sup>	Japan	60	36 (60)	3.6 (1.8-15.0)	141/188 <sup>4</sup>	NR	0	7.2	100 <sup>2</sup>	17 (28)	2 (3)	53
Novitsky <i>et al</i> <sup>[12]</sup>	NC	50	17 (34)	4.4 (± 2.0)	135 (± 56)	4 (8)	0	3.8 (± 1.6)	100	14 (28)	4 (8)	36 (4-84)
Total (for GIST)		271	102 (38)				8 (3)			63 (23)	9 (3)	

**Tabela 1 – NC:** Carolina do Norte; **n:** número de doentes em cada série; **MIS:** cirurgia minimamente invasiva; **Proximal tumors:** tumores da junção gastroesofágica ou no cárdia; **Size:** Tamanho médio na anatomia patológica; **Complications:** morbidade cirúrgica; **LOS:** Tempo de permanência hospitalar; **NR:** não reportado; **R0 resections:** margens operatórias macro e microscopicamente negativas; **F/U:** seguimento pós-operatório

Devido à baixa prevalência de disseminação ganglionar (1%) nestes tumores a linfadenectomia não está, geralmente, indicada, exceto nos GISTs associados a síndromes e nos GIST pediátricos, casos em que a prevalência de metástases ganglionares está entre 20% e 59% (2).

GISTs gástricos com diâmetro inferior a 1cm, que na eco-endoscopia não apresentem características de alto risco de malignidade (bordos irregulares, espaços quísticos, ulceração, focos ecogénicos ou heterogeneidade), podem ser sujeitos a vigilância endoscópica periódica, a cada 6-12 meses (49).

### 12.1.2. Terapia neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante com Imatinib está indicado quando não for tecnicamente possível efetuar uma ressecção R0, para permitir a realização de uma intervenção cirúrgica menos agressiva (inclui gastrectomia total e outros procedimentos major) ou redução de risco cirúrgico (hemorragia e ruptura do tumor) após citorredução (41,50,51).

A análise das mutações é essencial, ajudando a identificar mutações insensíveis ao Imatinib (mutação PDGFRA D842), e, também, a estabelecer a dose correta quando há mutação no exão 9 do KIT (neste caso deverá ser de 800mg diários, ao contrário dos 400mg diários usados nas outras mutações (52–54)). Deve-se procurar avaliar precocemente a

resposta do tumor à terapia, de modo a não atrasar a cirurgia em caso de tumor resistente. A imagem funcional permite esta avaliação apenas algumas semanas após o início da terapêutica (41). A resposta tumoral máxima é normalmente atingida dos 6 aos 12 meses e deve, então, proceder-se à intervenção cirúrgica. A resposta tumoral máxima é definida como ausência de melhoria entre 2 tomografias computadorizadas consecutivas (49). Aproximadamente 75% dos doentes com tumores classificados como irressecáveis, após terapia médica neoadjuvante, foram submetidos a intervenção cirúrgica que resultou em ressecções R0 ou R1(27).

Existe a preocupação teórica de que o tratamento neoadjuvante possa fragilizar o tumor, devido à necrose tumoral e às modificações quísticas, aumentando o risco de ruptura e hemorragia. Estas complicações não foram descritas sendo que a cirurgia, após tratamento neoadjuvante com Imatinib deve ser realizada por cirurgiões com experiência neste tipo de tumores (55).

### **12.1.3. Terapia adjuvante**

O Imatinib encontra-se aprovado para tratamento adjuvante dos GISTs na Europa e nos Estados Unidos.

Indivíduos com risco moderado ou alto de recorrência, com mutação sensível ao Imatinib devem ser sujeitos a terapia adjuvante com a duração de 3 anos, numa dose de 400mg diários (56). A terapia adjuvante não deve ser realizada quando o risco de recorrência for baixo (41).

O risco de recorrência é determinado através de 3 fatores: índice mitótico, tamanho e localização anatómica. O fator mais importante é o índice mitótico. A localização anatómica é o segundo fator mais importante a considerar, pois os GISTs gástricos tendem a ter um comportamento mais benigno do que os GISTs noutras localizações. Os tumores com maiores dimensões têm um comportamento mais agressivo do que os GISTs de pequenas dimensões

(30). Uma dimensão superior 10cm de diâmetro e índices mitóticos superiores a 5/50 HPF são sinónimos, de um provável, comportamento maligno (29).

**Tabela 2 – Risco de doença progressiva em GIST (adaptado de (1))**

<b>Índice Mitótico (HPF)</b>	<b>Tamanho do tumor (cm)</b>	<b>Gástrico</b>
<b>≤5/50</b>	<b>≤2</b>	<b>0%</b>
	<b>&gt;2≤5</b>	<b>1,9%</b>
	<b>&gt;5≤10</b>	<b>3,6%</b>
	<b>&gt;10</b>	<b>12%</b>
<b>&gt;5/50</b>	<b>≤2</b>	<b>0%</b>
	<b>&gt;2≤5</b>	<b>10%</b>
	<b>&gt;5≤10</b>	<b>55%</b>
	<b>&gt;10</b>	<b>86%</b>

A cor verde representa os tumores de baixo risco, a amarelo estão representados os de risco intermédio e a vermelho os de alto risco.

A análise das mutações é crítica na decisão relativa à terapêutica adjuvante, e pode ser conseguida através de PCR e sequenciação genética. Os tumores que demonstrem a mutação D284V no gene PDGFRA não devem receber qualquer terapêutica adjuvante, devido à falta de sensibilidade destas neoplasias, tanto in vivo como in vitro. A terapêutica adjuvante também não deve ser realizada num contexto de neurofibromatose tipo I, pois esses tumores são insensíveis ao Imatinib. Não existe consenso quanto à decisão de realizar ou não terapêutica adjuvante nos casos dos GIST wild-type SDH negativos, visto estes serem relativamente insensíveis, porém, habitualmente, indolentes (41).

No caso de ruptura do tumor durante o procedimento cirúrgico, a cavidade peritoneal é contaminada por células tumorais, e presume-se que haja doença peritoneal oculta nestes casos. O tratamento adjuvante com imatinib está indicado (57).

A quimioterapia e radioterapia convencionais não são tratamentos eficazes na terapia adjuvante dos GISTs, não aumentando significativamente a sobrevida em doentes com recorrência, metástases ou tumores primários irresssecáveis (58).

#### **12.1.4. Controlo Pós-Operatório**

Não existe um protocolo de controlo pós-operatório definido. Como exemplo, em algumas instituições, os doentes com GIST de alto risco são submetidos a controlo pós-operatório de rotina com TC a cada 3-6 meses, durante os 3 anos em que realizam terapêutica adjuvante. Após o fim da terapia adjuvante com Imatinib, deve-se realizar TC a cada 3 meses durante 2 anos. Posteriormente a estes 2 anos a TC de controlo pós-operatório deve ser realizada a cada 6 meses, até se completar um período de 5 anos após o fim da terapia adjuvante (41).

Para os tumores de baixo risco, a utilidade de controlo pós-operatório de rotina não está estabelecido. Uma hipótese será a realização de TC abdominal a cada 6-12 meses durante 5 anos (41) .

Nos GIST com risco de recorrência muito baixo, não se justifica o controlo pós-operatório mas é necessário ter em consideração que o risco de recorrência não é nulo.

#### **12.2. Doença avançada**

A metastização dos GISTs gástricos acontece, em primeiro lugar, para a cavidade peritoneal e/ou fígado. Metástases linfáticas ou extraperitoneias ocorrem muito raramente e estão, geralmente, associadas a estadios avançados da doença. O risco de metástases peritoneais é significativamente aumentado se houver ruptura do tumor durante a ressecção do tumor primário(59).



Antes do aparecimento do imatinib a sobrevida média dos doentes com doença recorrente ou metastática era de 10-20 meses, sendo agora de 51-57 meses (2) .

A quimioterapia e a radioterapia convencional são ineficazes contra este tipo de tumores.

### **12.2.1. Tratamento médico com Imatinib**

#### **12.2.1.1. Imatinib. Farmacodinâmica e Farmacocinética**

O Imatinib mesilato é derivado da 2-fenilpirimidina que bloqueia a ligação da adenosina trifosfato (ATP) à cinase ABL. O Imatinib liga-se e estabiliza os recetores tirosina cinases na sua forma inativada, levando à inibição da sua auto-fosforilação e ativação, resultando na inibição da cadeia de segundos mensageiros do recetor KIT, que vai mudar o balanço para a apoptose em vez da mitose. O fármaco é extensamente absorvido por via oral e está disponível em cápsulas. A sua metabolização é predominantemente hepática, pelo sistema do citocromo P450, especificamente a isoenzima CYP3A4, sendo os seus metabolitos excretados por via biliar. O Imatinib tem uma semi-vida de 20h, compatível com uma única administração diária. Estudos pré-clínicos sugerem que a concentração plasmática deve ser mantida acima de 1 umol/L para que sejam atingidos efeitos terapêuticos ótimos, o que pode ser conseguido, na maioria dos doentes, com uma dose diária de 300mg (58).

#### **12.2.1.2. Tolerabilidade e segurança**

O Imatinib é bem tolerado em doses de até 800mg diárias. Os efeitos secundários mais frequentes incluem edema periorbitário e dos membros inferiores, náusea transitória relacionada com a ingestão do fármaco, câibras musculares, diarreia, cefaleia, dermatite, fadiga, anemia e neutropenia (60). A maioria destas reações adversas é de gravidade pequena ou moderada, existindo efeitos tóxicos de grau 3-4 em menos de 30% com uma dose de 400-

600mg/dia. Menos de 5% dos doentes, apresentam hemorragia associada ao tumor, para a cavidade abdominal ou intestinal, sendo que alguns destes poderão necessitar de cuidados médicos de emergência (58).

Estas reações adversas na sua maioria resolvem-se em dias ou poucas semanas após o fim do tratamento, sendo que muitos doentes podem continuar a terapia em doses mais baixas. O edema pode ser tratado com diuréticos. A náusea decorrente da ingestão do fármaco, raramente necessita de terapia anti-emética, podendo fracionar-se a dose de imatinib de modo a evitá-la. As câibras musculares são transitórias, ocorrendo predominantemente nos dedos e pernas, não necessitando de terapia específica. A interação com outros fármacos metabolizados pela CYP3A4 é possível, não se recomendando a sua administração simultânea com paracetamol e varfarina (58).

### **12.2.2. Tratamento de GIST avançado**

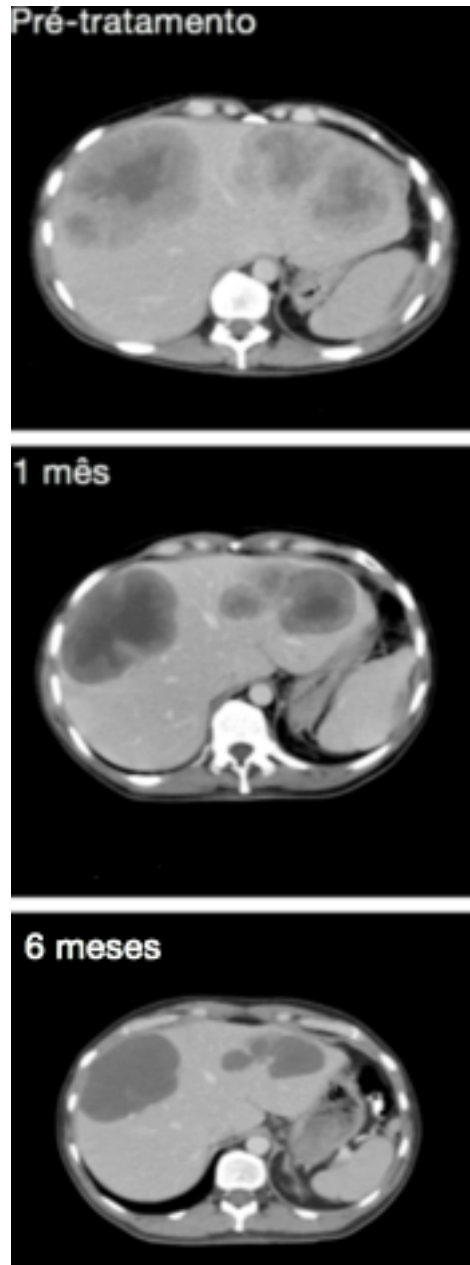
O Imatinib é o tratamento sistémico de primeira linha para o GIST avançado, exceto nos casos em que o tumor tenha uma mutação que codifica uma cinase que o torna resistente. Com este tratamento 83-89% dos doentes têm resposta positiva, ou estabilizam a doença, sendo que, no primeiro caso, a média temporal livre de doença situa-se entre os 20-24 meses. Só existe progressão da doença em 11-17% dos casos tratados com Imatinib. Dos doente sintomáticos 90% experimentaram alívio dos mesmos com esta terapêutica (2).

A análise das mutações do KIT deve ser feita em todos os doentes. A terapia com Imatinib deve ser iniciada com uma dose de 400mg/ dia nos doentes em que o tumor tem mutação no exão 11, no PDGFRA ou nos GIST wild-type. Para tumores com mutação no exão 9 a terapia com Imatinib deve ser iniciada com 400mg/dia, sendo posteriormente aumentada para 800mg/dia, se a dose menor tiver sido bem tolerada . O Imatinib deve ser continuado até que exista progressão da doença(41).

A resposta ao Imatinib pode ocorrer rapidamente, mesmo em casos com doença tumoral disseminada, mas a regressão também pode ser lenta, particularmente após rápida resposta inicial. O tempo médio de resposta é de aproximadamente 13 semanas (60). Curiosamente não houve relato da ocorrência do síndrome da lise tumoral nestes doentes, apesar de não ser feita hidratação ou terapia

com alopurinol por rotina. As lesões hepáticas, após o início do tratamento, adquirem, frequentemente, uma aparência semelhante a quistos, o que pode ser melhor demonstrado por ressonância magnética ou

tomografia computadorizada (Fig.7). Histologicamente estas lesões semelhantes a quistos consistem em degeneração hialina, mas podem conter células positivas para KIT que



**Figura 8 – TC axial demonstrando metástases hepáticas de grandes dimensões em doentes com GIST. Note-se a aparência semelhante a quistos e a diminuição das suas dimensões após 1 mês e 6 meses do início do tratamento com imatinib.**

representarão células tumorais indolentes ou com baixa atividade proliferativa, podendo persistir, nestas, lesões por vários meses (53).

Adicionalmente à ressonância magnética e à tomografia computadorizada, a tomografia de emissão de positrões (PET) também pode ser usada para demonstrar a resposta à terapêutica com Imatinib. A captação de glicose pelas células das lesões neoplásicas diminui nas horas e dias seguintes à administração de Imatinib (61). A tomografia de emissão de positrões pode ser particularmente importante na distinção entre hemorragia intratumoral e progressão da doença (58). A diminuição da captação de glicose pelas células tumorais pode prever a subsequente redução do volume tumoral demonstrável na tomografia computadorizada e na ressonância magnética (62).

A resposta ao Imatinib está relacionada com o genótipo do tumor. As neoplasias que possuem a mutação no codão 11 do gene KIT, são as que respondem melhor à terapia, tendo um tempo maior até à falência do tratamento maior e mais tempo de sobrevivência (53). Pelo contrário os tumores do estroma gastrointestinal sem mutação no gene KIT ou com a mutação D842V no gene PDGFRA têm menos probabilidade de responder à terapêutica com Imatinib. Num estudo a resposta dos GIST com mutação no exão 11 foi de 83,5%, sendo que nas neoplasias com mutação no exão 9 ou sem mutação detectável, foi de 48% e 0%, respectivamente (53).

#### **12.2.2.1. Terapêutica dos GISTs resistentes ao Imatinib**

A resistência dos GISTs ao Imatinib pode ser dividida em duas categorias: resistência primária e resistência secundária. A resistência primária é definida pela falta de estabilização ou diminuição do tamanho nos primeiros 6 meses de tratamento, e ocorre mais frequentemente, em doentes que têm a mutação no exão 9 do KIT, exão 18 do PDGFRA e nos

GISTs wild-type (30). Nestes doentes não existe o aparecimento de novas mutações durante o tratamento.

A resistência secundária é definida pela estabilização ou diminuição do tamanho do tumor durante os primeiros 6 meses, seguindo-se um crescimento do mesmo (63). Estes doentes desenvolvem novas mutações nas cinases, que interferem com a atividade do Imatinib. Provavelmente o surgimento destas mutações deve-se ao facto, de nalgumas células do tumor, o Imatinib atuar como citostático, e não como citocida (59). A maioria dos doentes responde ao Imatinib durante 12-36 meses, mas em mais de 80% dos doentes, após esse período, desenvolve-se resistência secundária (2).

As lesões resistentes tipicamente aparecem nos estudos imagiológicos como um nódulo em crescimento dentro de uma massa tumoral pré-existente (64). Nalguns doentes apenas um ou alguns nódulos são manifestamente resistentes ao Imatinib, sendo que nestes casos, a escalada da dose de Imatinib pode, em muitas casos, atrasar o crescimentos destes nódulos (59). O aumento da dosagem de 400mg para 800 mg por dia induz estabilização da doença em 1/3 dos doentes e resposta em 2%. Dos casos em que a doença responde ao escalamento da dose não existe progressão da doença durante 2 anos em 2/3 destes (65). Quando esta estratégia falha o doente deve ser avaliado e considerado para ressecção cirúrgica e/ou para ablação por radiofrequência dos nódulos resistentes (59).

Nos casos em que existe resistência multifocal ao Imatinib, deve ser considerado a utilização, de inibidores alternativos do KIT e do PDGFRA (59). O Sunitinib é um fármaco aprovado para a terapia dos GISTs avançados. É um inibidor do KIT, PDGFRA e dos recetores do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFRs), sendo que a inibição deste último, lhe confere propriedade anti-angiogénicas. Contudo a toma prolongada do Sunitinib está relacionada com efeitos secundários graves em cerca de 20% dos doentes. Estes consistem em fadiga, diarreia, síndrome mão-pé, hipertensão e aplasia medular. Estes doentes

também devem ser cuidadosamente seguidos para detectar eventual desenvolvimento de hipotireoidismo (66). Um estudo demonstrou que, em doentes que experimentaram progressão da doença durante o tratamento com Imatinib, e foram submetidos a terapia com Sunitinib (ciclos de 6 semanas, com 4 semanas de toma e duas de não toma), o tempo em que não houve progressão da doença foi superior (6,4 meses vs 1.5 meses no grupo placebo). Este efeito foi especialmente pronunciado nos tumores com mutação no exão 9 do gene KIT ou em GIST wild-type (63).

Após confirmação da progressão com o Sunitinib, um estudo controlado e randomizado provou que o Regorafenib, numa dose de 160mg diárias por 3 semanas a cada 4 semanas, demonstrou prolongar significativamente o tempo livre de progressão da doença. Este fármaco é utilizado como 3ª linha, nos casos em que a doença progrediu durante o tratamento com Imatinib e Sunitinib (67).

Sorafenib, Desatinib e o Nilotinib, inibidores tirosina cinase de 2ª geração, estão a ser estudados para o tratamento de doentes com doença progressiva resistente ao Imatinib e Sunitinib. O Nilotinib demonstrou estabilizar a doença ou até obter alguma redução, quando administrada em monoterapia (400mg/2xdia) ou em terapia combinada com Imatinib (400mg/dia), em doentes com GIST resistente ao imatinib (68).

O Sorafenib, foi investigado num ensaio clínico de fase 2, em 31 doentes, que demonstraram resistência ao Imatinib e ao Sunitinib. Em 4 doentes foram observadas repostas parciais e outros 16 experimentaram estabilização da doença. O tempo médio livre de progressão da doença foi de 4,9 meses e a sobrevida média de 9,7 meses (69).

As *heat shock proteins* (HSP90), são um chaperon molecular altamente conservado durante a evolução, e em conjunto com outros co-chaperons e proteínas ajudam a manter as vias de transdução do sinal envolvidas na origem e crescimento dos GISTs, através da estabilização das proteínas mutantes, incluindo o KIT e PDGFRA. A inibição destas proteínas

destrói os recetores KIT/PDGFRΑ mutados, sendo potencialmente um alvo terapêutico nos doentes com GIST. Contudo, um estudo realizado em doentes com doença avançada/metastizada, em que os Imatinib e Sunitinib não se mostraram eficazes, demonstrou que o IPI-504, um fármaco desta classe terapêutica, aumentou a mortalidade (70). Outros fármacos desta classe estão a ser investigados .

O Flavopiridol é um inibidor da cinases dependentes de ciclinas (CDK1 e CDK2). Em estudos pré-clínicos, este fármaco demonstrou altas taxas de apoptose nas células tumorais.

Existem outros alvos potenciais terapêuticos que podem ser úteis no tratamento dos GIST, localizados nas vias de sinalização a jusante do recetor KIT e PDGFRΑ, nomeadamente o AKT e o *mammal Target of rapamycin* (71).

### **12.2.3. Cirurgia das metástases**

A maioria dos casos com doença avançada irá apresentar evolução da patologia num período de 5 anos após iniciar o Imatinib, sendo que a resposta às terapias de 1ª e 2ª linha é limitada (71). Alguns estudos retrospectivos e alguns estudos não randomizados sugeriram que a excisão de lesões metastáticas residuais ou excisão de áreas localizadas de doença progressiva poderiam melhorar o prognóstico em doentes que respondem ao inibidores da tirosina cinase. A razão desta melhoria seria a remoção de clones, com mutação que conferissem resistência ao Imatinib (72,73).

Não existe evidência que suporte esta conduta e a cirurgia em GIST metastáticos só é válida no campo da investigação. Mesmo que esta cirurgia seja realizada, a terapia com inibidor tirosina cinase deve continuar (71).

#### **12.2.4. Outros tratamentos**

Um estudo demonstrou que uma dose de radiação cumulativa de 30-50 Gray, aplicada em doses diárias de 2-3 Gray, com o objetivo de controlar localmente as metástases abdominais, pode conseguir alívio dos sintomas, sem efeitos adversos relevantes (74).

O tratamento paliativo de metástases hepáticas pode ser alcançado através da embolização arterial ou quimioembolização (75).

### **13. Prognóstico**

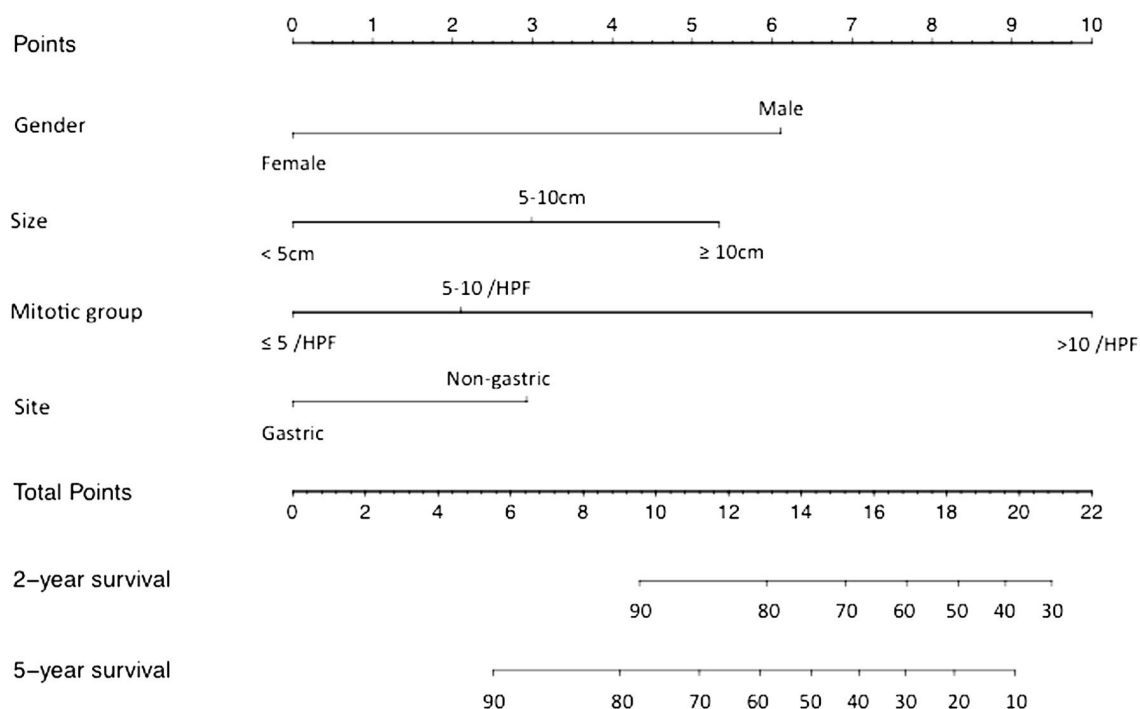
A sobrevida após ressecção de GIST maligno com intenção curativa, encontra-se fortemente relacionada com a localização, índice mitótico e dimensão. Os GISTs gástricos têm comportamento menos agressivo, do que os GISTs de outras localizações (30).

Um normograma para prever o tempo livre de doença é mostrado na figura 9. Este normograma foi desenvolvido com base em 4 marcadores de prognóstico independentes: sexo, dimensão do tumor, localização do tumor e índice mitótico. O tamanho do tumor e o índice mitótico foram divididos em categorias. O tamanho está dividido em 3 categorias: menos de 5cm, entre 5 e 10cm e mais de 10cm. O índice mitótico também foi dividido em 3 categorias: menos de 5 mitoses, entre 5 e 10 mitoses, e mais de 10 mitoses por campo de grande ampliação. A localização do tumor divide-se entre gástrico e não gástrico. A cada fator foi atribuído um número ponderado de pontos, e a soma dos pontos de cada doente foi associada com a probabilidade de sobrevivência livre de doença aos 2 e 5 anos. Usando o normograma, um score superior está associado a pior prognóstico (76).

Este normograma previu corretamente a probabilidade de sobrevivência livre de doença em 77%.

A ressecção cirúrgica mantém-se como tratamento de 1ª linha para o GIST localizado. O risco de recorrência após cirurgia isolada mantém-se nos 20-40% aos 5 anos (77).





**Figura 9 – Nomograma para prever a sobrevivência livre de doença após ressecção de GIST primário.** Usando o nomograma, um número de pontos mais elevado está associado a pior prognóstico.

## 14. Discussão e Conclusão

O estômago é a localização principal dos GISTs, correspondendo a 60% destes tumores. A incidência dos GISTs encontra-se entre 6.5 e 14.5 por milhão de habitantes por ano (14), sendo que o pico de incidência é aos 60 anos. A existência de predomínio em algum dos gêneros não está totalmente definida, mas alguns estudos revelam maior incidência no sexo masculino (16). Em cerca de 70-80% dos GISTs existem mutações no gene KIT, as mutações do PDGFRA são responsáveis por 5-10% das mutações conhecidas dos GISTs, sendo que em 9-15% são definidas como wild-type, não exibindo mutação em nenhum dos genes (7). A frequência destas neoplasias está aumentada nalguns quadros síndromicos, tais como: GIST familiares, GIST pediátricos, síndrome de Carney-Stratakis, Tríade de Carney e neurofibromatose tipo I.

A apresentação clínica na maioria dos casos é inespecífica, sendo as manifestações mais frequentes: a hemorragia digestiva, dor abdominal e, numa minoria dos casos, quadro abdómen agudo. O diagnóstico baseia-se em técnicas endoscópicas, particularmente, a eco-endoscopia que permite a caracterização local do tumor. A TC constitui o método mais eficaz e mais utilizado no estadiamento. O fígado e a cavidade peritoneal constituem os locais principais de metastização. A disseminação ganglionar é pouco frequente. A decisão da realização de biópsia deve ser individualizada, só devendo ser executada quando a mucosa estiver ulcerada, ou do seu resultado depender a atitude terapêutica, nomeadamente, quando a terapia neoadjuvante for considerada, devido a tumor localmente avançado (25).

Com o advento do Imatinib e de outros inibidores dos recetores com atividade tirosina cinase, a avaliação dos fatores prognósticos do tumor, bem como o diagnóstico molecular e genético do mesmo, tornaram-se fundamentais. Os fatores de prognóstico: tamanho, localização e índice mitótico devem ser alvo de cuidada análise, de modo a prever o risco de recorrência (30). A determinação do perfil genético do tumor é de suma importância, uma vez que existem mutações que oferecem resistência ao Imatinib, determinando um ajuste posológico deste, ou em alternativa, a sua substituição por outro inibidor tirosina cinase, o Sunitib (41). As neoplasias que possuem a mutação no exão 11 do gene KIT são as que respondem mais frequentemente à terapêutica com Imatinib (83,5%), a resposta dos tumores com mutação no exão 9 é menos frequente (42%), sendo que os GISTs wild-type ou com a mutação D842V no PDGFRA são praticamente insensíveis a este fármaco (53).

Apesar da abordagem a esta patologia ter evoluído rapidamente, a cirurgia mantém-se como a única terapia com eventual propósito curativo, nos casos em que a sua execução é tecnicamente possível. Todos os esforços devem ser realizados para se conseguir uma ressecção R0, sem ruptura da pseudocápsula do tumor, situação esta que está associada a metastização peritoneal, e conseqüentemente, aumento do risco de recorrência (25,41). A

terapia neoadjuvante com Imatinib pode estar indicada em casos de doença localmente avançada, quando se pretender uma citorredução de modo a diminuir a morbidade para o doente ou permitir que haja uma diminuição do risco cirúrgico. No caso de se instituir terapia neoadjuvante, a biópsia para estudo genético do tumor, é mandatória. Nos GIST, em que após se considerarem os fatores de prognóstico, se concluir que o risco de recorrência é moderado ou elevado, existe indicação para terapia adjuvante com Imatinib. Esta terapia tem a duração de 3 anos, numa dose de 400mg diários. As neoplasias com mutação D842V no PDGFRA ou no contexto de neurofibromatose tipo I não devem ser sujeitas a terapia adjuvante, uma vez que demonstram insensibilidade a este fármaco (41).

A terapia com Imatinib veio aumentar a sobrevida dos doentes com doença metastática ou com recorrência tumoral, de 10-20 meses para 51-57 meses (2). A doença avançada não tem indicação cirúrgica, estando a sua realização reservada à investigação, com alguns estudos preliminares a demonstrarem algum benefício na sua execução após terapia neoadjuvante (72,73). No contexto de doença avançada, o tratamento de 1ª linha, é o Imatinib. A terapia com Imatinib numa dose de 400mg/ dia nos doentes em que o tumor tem mutação no exão 11, no PDGFRA ou nos GIST wild-type está. Para tumores com mutação no exão 9, a dose inicial de Imatinib é de 400mg/dia, ocorrendo posteriormente uma escalada terapêutica para 800mg/dia, no caso de não terem ocorrido reações adversas com dose inferior (41). A terapia com Imatinib deve ser continuada até que exista progressão da doença. Quando ocorre resistência primária ou secundária ao Imatinib, a primeira opção terapêutica é o aumento da dose do Imatinib para 800mg/dia. Em caso de nova falência terapêutica, a atitude terapêutica será condicionada pelo facto de esta resistência ser localizada ou multifocal. No primeiro caso, a possibilidade de ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência devem ser consideradas. No caso de resistência multifocal devem ser considerados outros inibidores da tirosina cinase, nomeadamente o Sunitinib, e como terapia de 3ª linha o Regorafenib (59,65).

Neste momento encontram-se em estudo outras opções terapêuticas, como outros inibidores da tirosina cinase de 2ª geração como Sorafenib, Desatinib e o Nilotinib; inibidores das *heat shock proteins* (HSP90); Flavopiridol, um inibidor da cinases dependentes de ciclina (CDK1 e CDK2). Já estão identificados eventuais alvos terapêuticos, que têm em comum, o facto de estarem localizadas nas vias de transdução a jusante recetor KIT e PDGFRA, nomeadamente, o AKT e o *mammal Target of rapamycin* (71).

## 15. Caso Clínico 1

Doente de 78 anos, sexo masculino, que recorreu ao Serviço de Urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra por síncope precedida de pródromos (indisposição geral, tonturas, vertigem). Negava outras queixas, nomeadamente dor abdominal. Referiu melenas nos dias precedentes. O exame objetivo não detetou sinais relevantes, excetuando a palidez cutâneo-mucosa.

Foram realizadas análises de rotina que revelaram hemoglobina de 6,6 g/dL.

Foram transfundidas 2 unidades de concentrado de glóbulos. Realizou EDA que revelou presença de sangue e coágulos no lúmen gástrico e lesão com 50mm de maior eixo, com pelo menos 2 áreas de umbilicação e com coágulo aderente, localizada no corpo gástrico alto, em relação com a grande curvatura. A hemorragia era de baixo débito, mas sem possibilidade de hemóstase endoscópica.

Foi proposta intervenção cirúrgica ao doente (que aceitou), tendo sido realizada gastrectomia parcial atípica. O pós-operatório decorreu sem incidentes, tendo o doente alta, melhorado, para o domicílio ao 10º dia de pós-operatório.

A análise histopatológica da peça de gastrectomia parcial revelou uma lesão tumoral bem delimitada, de localização intraparietal, com uma dimensão 5x4x3,5cm, constituída na maioria por células fusocelulares, de citoplasma eosinofílico, por vezes pálido, de núcleos

alongados, monótonos e com baixa atividade mitótica (1 mitose/ campo de grande ampliação (CGA)), com ressecção R0. A análise imunohistoquímica revelou uma lesão que marcava fortemente para C117 e CD34, sendo negativo para S100, desmina e actina do músculo liso.

A subsequente pesquisa de mutações no gene KIT (exões 9, 11, 13 e 17) e no gene PDGFRA (exões 12, 14 e 18) através de *polimerase chain reaction* (PCR), revelou a mutação c.1737-1738Ins27 no exão do gene KIT que leva a uma deleção *in frame* na proteína.

As características histopatológicas, imunohistoquímicas e moleculares, eram compatíveis com tumor do estroma gástrico.

No seguimento pós operatório o doente fez ecoendoscopia que não demonstrou alterações da normal estrutura ecográfica. A TC abdomino-pélvica mostrou alguns nódulos hipovasculares atingindo ambos os lobos hepáticos, o maior no segmento VII medindo 2,8cm, suspeitos de corresponderem a localizações secundárias. Após estudo complementar com colonoscopia, ecografia abdominal, RM hepática e PET com FDG-18, concluiu-se que as lesões hepáticas correspondiam a hemangiomas hepáticos.

Atualmente, 18 meses após a cirurgia, o doente encontra-se sem queixas e sem sinais de recorrência da doença. O plano de seguimento pós-cirúrgico, tendo em conta o baixo risco de recidiva deste GIST, consiste em consultas bianuais, com história clínica e exame físico e realização de TC abdomino-pélvica com frequência anual.

## **16. Caso Clínico 2**

Doente do sexo masculino, com 67 anos de idade que recorreu ao serviço de urgência do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra referindo episódio, ocorrido 1 dia antes, de lipotimia, com pródromos e recuperação imediata após manobra de elevação dos membros inferiores. Astenia desde esse episódio. Durante a história clínica, referiu epigastralgias e história de fezes de coloração escura com alguns dias de evolução. Ao exame físico, o

abdômen estava mole, depressível, indolor e sem massas palpáveis. Toque retal demonstrou ausência de sangue ou fezes. Foram pedidas análises de rotina que revelaram uma hemoglobina de 11,4 g/dl. O doente, neste episódio, teve alta para o domicílio medicado com esomeprazol, ácido fólico e ferro. O doente recebeu indicação para realização de colonoscopia e EDA em ambulatório para estudo da anemia.

Dois dias depois, e após contato com o médico assistente, o doente volta a recorrer ao Serviço de Urgência, por manutenção do quadro anteriormente descrito. Aprofundada a entrevista clínica, o doente refere que o quadro terá tido início 2 semanas antes, com a ocorrência desde essa data de fezes escuras, enfartamento pós-prandial e alternância entre diarreia e obstipação. O exame objetivo do abdômen era sobreponível ao anterior. O toque retal evidenciou fezes pastosas e negras, compatíveis com melenas. O hemograma revelou uma hemoglobina de 10,4 g/dl. Realizou EDA que revelou a nível da pequena curvatura, no corpo distal, um abaulamento condicionado por uma volumosa formação submucosa, com cerca de 7cm de diâmetro, revestida por mucosa de características normais e com superfície ulcerada, friável, sem hemorragia ativa ou vaso visível (Fig.10). O doente teve alta para o domicílio, com indicação para continuar com o esomeprazol, ácido fólico e ferro, tendo sido referenciado à cirurgia.

Nove dias depois após primeira vinda ao Serviço de Urgência o doente foi submetido a uma gastrectomia subtotal com gastrojejunostomia tipo Bilroth II, por via laparoscopia.

O exame histopatológico relevou uma lesão

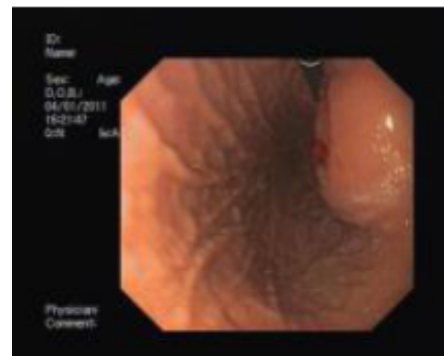


Figura 10 – Endoscopia pré-operatória

tumoral com 8cm de maior eixo, que à microscopia se revelava uma lesão densamente celular constituída por células fusiformes, localizada na parede gástrica, na profundidade com limites imprecisos. Não apresentava pleomorfismo citológico, tendo-se observado 2 mitoses em 50 CGA. Na imunohistoquímica as células tumorais eram positivas para vimentina, CD34 e CD117 e negativas para actina do músculo liso, desmina e S100.

A pesquisa de mutações no gene KIT (exões 9, 11, 13 e 17) e no gene PDGFRA (exões 12, 14 e 18) através de *polimerase chain reaction* (PCR), revelou a mutação c.2524\_2535del no exão 18 do gene PDGFRA que leva à deleção de quatro aminoácidos na proteína (p.Asp842\_His845del).

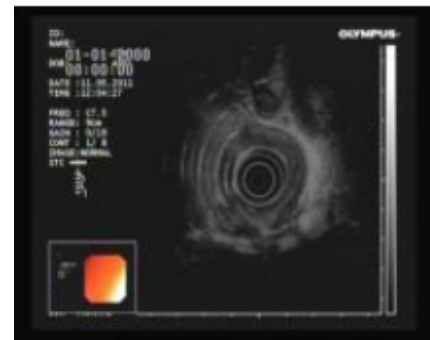
No seguimento pós-operatório, o doente foi submetido a TC abdominal e pélvica, EDA e ecoendoscopia.

A avaliação endoscópica do coto e anastomose mostrava uma área de mucosa muito congestiva, não existindo evidência de lesões sub-mucosas. A avaliação ecoendoscópica mostrou um espessamento difuso da parede gástrica a nível da anastomose, em possível relação com processo inflamatório pós-cirúrgico. Ausência de adenopatias peri-gástricas. (Fig.11)

A TC abdominal e pélvica revelou a existência de uma formação nodular hipodensa no segmento VI, de limites mal definidos, que tinha 2,3cm de diâmetro. No lobo esquerdo, foram evidenciados dois outros nódulos hipodensos, com 1,8cm e 1,3cm de diâmetro. No contexto considerado, as lesões eram suspeitas de corresponder a lesões secundárias.



Coto gástrico e anastomose



Parede gástrica

**Figura 11 – Ecoendoscopia de estadiamento pós-operatório.** Estudo endoscópico (cima) e ecoendoscópio (baixo).

Com vista à investigação das lesões detetadas nas TC abdominal e pélvica realizou-se RM hepática, que não identificou formações nodulares no parênquima hepático de natureza líquida ou sólida, nomeadamente sugestivas de localização secundária.

Decorridos 4 anos de seguimento pós-operatório, o doente encontra-se assintomático e sem sinais de recorrência da doença. De acordo com as características histológicas do tumor, este foi classificado como de baixo risco. O plano de seguimento pós-cirúrgico tem consistido em consultas bianuais com história clínica e exame físico e TC anual.

## **Agradecimentos**

Um especial agradecimento ao Professor Doutor António Bernardes e ao Dr. Fernando Manata, pela disponibilidade, interesse e colaboração ao longo da execução deste trabalho.

Agradeço ainda à minha família, namorada e amigos, que me acompanharam e ajudaram sempre durante este percurso.

## **Referências bibliográficas**

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466–78.
2. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet*. 14;382(9896):973–83.
3. Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):189.
4. Miettinen M, Virolainen M, others. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(2):207–16.
5. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 1995;373(6512):347–9.
6. Hirota S, Isozaki K, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577.



7. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357–64.
8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813–25.
9. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, Tschernyavsky SJ, Riedel E, Woodruff JM, et al. Association of KIT Exon 9 Mutations with Nongastric Primary Site and Aggressive Behavior KIT Mutation Analysis and Clinical Correlates of 120 Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res*. 2003;9(9):3329–37.
10. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Sciort R, Wardelmann E, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: a multicenter study on 54 cases. *Mod Pathol*. 2008;21(4):476–84.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen C-J, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708–10.
12. Hostein I, Faur N, Primois C, Boury F, Denard J, Emile J-F, et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(1):141–8.
13. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. 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(1):52–68.
14. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet*. 2007;369(9574):1731–41.
15. Yuval J, Khalailah A, Abu-Gazala M, Shachar Y, Keidar A, Mintz Y, et al. The True Incidence of Gastric GIST—a Study Based on Morbidly Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2014;24(12):2134–7.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1–12.
17. Pithorecky I, Cheney R, Kraybill W, Gibbs J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Diagnosis, Biologic Behavior, and Management. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(9):705–12.
18. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, Hashimoto K, Isozaki K, Nakamura H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998;19(4):323–4.
19. Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nosé V, Rustin P, Gaal J, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(1):314–8.
20. Zhang L, Smyrk TC, Young Jr WF, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic

- gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(1):53.
21. Pasini B, McWhinney SR, Bei T, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Muchow M, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney–Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet*. 2007;16(1):79–88.
  22. Pappo AS, Janeway K, Laquaglia M, Kim SY. Special considerations in pediatric gastrointestinal tumors. 2011.
  23. Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, Guo T, Wong GC, Socci ND, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14(10):3204–15.
  24. Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):468–73.
  25. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006;244(2):176.
  26. Seshadri R, Rajendranath R. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors. *J Cancer Res Ther*. 2009;5(4):267.
  27. Kevin K Roggin, Mitchell C Posner. Modern treatment of gastric gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2012;18(46):6720.
  28. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(10):1373–81.
  29. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459–65.
  30. Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management.(Disease/Disorder overview). *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(10):1298.
  31. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1998;11(8):728–34.
  32. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1. 1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437–46.
  33. Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T, Nakajima T. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol Int*. 2005;55(3):106–12.

34. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. 2002;38:S39–51.
35. Kirsch R, Gao Z-H, Riddell R. Gastrointestinal stromal tumors: diagnostic challenges and practical approach to differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):261–85.
36. SARLOMO-RIKALA M, Miettinen M. Gastric schwannoma—a clinicopathological analysis of six cases. *Histopathology*. 1995;27(4):355–60.
37. Montgomery E, Torbenson MS, Kaushal M, Fisher C, Abraham SC.  $\beta$ -catenin immunohistochemistry separates mesenteric fibromatosis from gastrointestinal stromal tumor and sclerosing mesenteritis. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(10):1296–301.
38. Cessna MH, Zhou H, Sanger WG, Perkins SL, Tripp S, Pickering D, et al. Expression of ALK1 and p80 in inflammatory myofibroblastic tumor and its mesenchymal mimics: a study of 135 cases. *Mod Pathol*. 2002;15(9):931–8.
39. Espinosa I, Lee C-H, Kim MK, Rouse B-T, Subramanian S, Montgomery K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2):210–8.
40. Lasota J, Wang Z-F, Sobin LH, Miettinen M. Gain-of-function PDGFRA mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps. A study of 60 cases. *Mod Pathol*. 2009;22(8):1049–56.
41. The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct 1;23(suppl 7):vii49–55.
42. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay J-Y, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2007;5:S1–29.
43. Schubert D, Kuhn R, Nestler G, Kahl S, Ebert MP, Malfertheiner P, et al. Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of upper gastrointestinal tumors. *Dig Dis Basel Switz*. 2005;23(2):106–12.
44. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*. 2006;243(6):738.
45. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*. 2006;139(4):484–92.
46. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, Linehan DC, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*. 2008;22(12):2583–7.
47. Wilhelm D, Delius S v, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A, et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of

- gastric subepithelial masses—analysis of 93 interventions. *World J Surg.* 2008;32(6):1021–8.
48. Sasaki A, Koeda K, Obuchi T, Nakajima J, Nishizuka S, Terashima M, et al. Tailored laparoscopic resection for suspected gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surgery.* 2010;147(4):516–20.
  49. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(Suppl 2):S – 1.
  50. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol.* 2009;99(1):42–7.
  51. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib—Analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2014;40(4):412–9.
  52. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5360–7.
  53. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342–9.
  54. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. *< i> KIT</i> mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1093–103.*
  55. Yip D, Zalberg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, et al. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2015 Jan 23]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12187/full>
  56. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama.* 2012;307(12):1265–72.
  57. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Ströbel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* 2010;97(12):1854–9.
  58. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002;3(11):655–64.

59. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): The role of surgery in the era of targeted therapy. 2005.
60. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472–80.
61. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STIS71) as an anticancer agent for solid tumours. *Ann Med*. 2001;33(7):451–5.
62. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *The Lancet*. 2001;358(9291):1421–3.
63. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;368(9544):1329–38.
64. Desai J, Shankar S, Heinrich MC, Fletcher JA, Fletcher CD, Manola J, et al. Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18):5398–405.
65. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic review of escalated imatinib doses compared with sunitinib or best supportive care, for the treatment of people with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumours whose disease has progressed on the standard imatinib dose. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(2):168–76.
66. Demetri GD, Huang X, Garrett CR, Schöffski P, Blackstein ME, Shah MH, et al. Novel statistical analysis of long-term survival to account for crossover in a phase III trial of sunitinib (SU) vs. placebo (PL) in advanced GIST after imatinib (IM) failure. *J Clin Oncol*. 2008;26(15S):10524.
67. Demetri GD, Reichardt P, Kang Y-K, Blay J-Y, Joensuu H, Maki RG, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl.).
68. Montemurro M, Schöffski P, Reichardt P, Gelderblom H, Schütte J, Hartmann JT, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2293–7.
69. Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, Schütte J, Blay JY, Joensuu H, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer*. 2012;
70. Demetri GD, Le Cesne A, Von Mehren M, Chmielowski B, Bauer S, Chow WA, et al. Final results from a phase III study of IPI-504 (retaspimycin hydrochloride) versus placebo in patients (pts) with gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of

kinase inhibitor therapies. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Meeting abstracts. 2010. p. 64.

71. Songdej N, von Mehren M. GIST Treatment Options after Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr Treat Options Oncol*. 2014;15(3):493–506.
72. Von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU, DeLaney TF, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(8):951–60.
73. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, et al. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2013;39(2):150–5.
74. Knowlton CA, Brady LW, Heintzelman RC. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors* [Internet]. 2011 [cited 2015 Jan 24];3(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3282440/>
75. Frilling A, Malago M, Testa G, Schleyer E, Grabellus F, Kronenberger R, et al. Liver transplantation for metastasized extragastrointestinal stromal tumor: a case report and an overview of literature. *Transplantation proceedings* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2015 Jan 24]. p. 3843–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134510012650>
76. Bischof D, Kim Y, Behman R, Karanicolas P, Queresby F, Blazer D, et al. A Nomogram to Predict Disease-Free Survival After Surgical Resection of GIST. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(12):2123–9.
77. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045–52.