

Capítulo 5

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

ANA LAURA STÜRMER¹
ANA LUIZA SCORTEGAGNA¹
ANA PAULA DOS SANTOS FLORES¹
GABRIEL ALTISSIMO BORELLA¹
ISADORA WALBER MACHADO¹
JÚLIA FÁVERO PIZZI¹
JULIA TOCHETTO¹
LAÍS FERNANDA SEGALA DE OLIVEIRA¹
LEONARDO RICCI CAIROS¹
LUIZA SOLDATELLI TREVISAN¹
LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI¹
NATHALIA BIANCA DA SILVA LIMA¹
PATRIKE MATHEUS THEOBALD¹
PEDRO LUCAS DROSS¹
VANESSA MARQUES ORSASTO¹

¹Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Palavras-Chave: Tumor de Estroma Gastrointestinal; GIST; Revisão.

INTRODUÇÃO

O diagnóstico e o tratamento adequados dos tumores do estroma gastrointestinal (GIST) são fundamentais devido à sua complexidade clínica, potencial maligno e impacto na qualidade de vida do paciente. Identificar precocemente o GIST permite um manejo mais eficaz, reduzindo complicações associadas ao crescimento tumoral, como hemorragias gastrointestinais, obstruções e efeitos de massa. Além disso, o diagnóstico correto ajuda a diferenciar os GISTs de outras neoplasias do trato gastrointestinal, garantindo um tratamento direcionado.

Os avanços no entendimento molecular dos GISTs, como a identificação de mutações nos genes KIT e PDGFR- α , têm revolucionado o manejo desses tumores. Essas descobertas possibilitaram o uso de terapias-alvo, como o imatinibe, que demonstraram melhorar significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, especialmente na doença metastática ou inoperável. No entanto, o uso dessas terapias depende de um diagnóstico molecular preciso, reforçando a importância de técnicas avançadas, como imunohistoquímica e sequenciamento genético.

Além disso, a abordagem cirúrgica, quando indicada, continua sendo o tratamento curativo primário para tumores ressecáveis. A definição de margens cirúrgicas adequadas e a avaliação do risco de recorrência são aspectos críticos para o planejamento terapêutico. Assim, a combinação de estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas é essencial para otimizar os resultados clínicos.

A relevância de um diagnóstico e tratamento adequados também se estende à necessidade de acompanhamento a longo prazo, considerando o risco de recidiva e os efeitos adversos das

terapias-alvo. Dessa forma, um manejo multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões, patologistas e geneticistas, é crucial para garantir uma abordagem abrangente e eficaz.

O presente capítulo traz uma revisão detalhada acerca dos GISTs e o que traz a bibliografia atual mais especificamente quanto ao diagnóstico e tratamento. Diante desse estudo, o capítulo contribui para a expansão do conhecimento acerca desses tumores raros, traz à discussão de assuntos não abordados em aulas comuns, mas que afetam muitas pessoas quando recebido o diagnóstico. Além disso, reforça a importância de estudos mais teóricos como a investigação desses cânceres, dando abertura à pesquisa de novas terapias potenciais e o bom uso das já consolidadas.

MÉTODO

O trabalho se caracteriza como uma revisão da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados Pubmed, Scielo, Medline, Lilacs e ScienceDirect durante o mês de novembro de 2024. Foram selecionados artigos com os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol, com delimitação temporal para publicação entre os anos de 2017 e 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, disponíveis apenas como resumo, que não abordavam diretamente o tema proposto ou que não atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos foram cuidadosamente lidos para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas e, em seguida, analisados de forma detalhada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diagnóstico

Os tumores do estroma gastrointestinal (GIST) representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato digestivo, originados das células intersticiais de Cajal. Seu diagnóstico, embora complexo, envolve uma combinação de achados clínicos, exames de imagem e análises histopatológicas.

Em primeiro lugar, é importante ressaltar que o diagnóstico de GIST frequentemente encontra desafios por conta do quadro clínico inespecífico, como dor abdominal, sangramento digestivo ou até mesmo obstrução intestinal, geralmente em estágios avançados da doença. Em 25% dos casos, os tumores têm detecção incidental através de exames de imagem de rotina ou cirurgias exploratórias por outras razões. Além disso, agudizações devido a oclusões intestinais acontecem em 16% dos casos, enquanto sangramentos do trato gastrointestinal são encontrados em 12,5% (PINEDO VEGA *et al.*, 2023).

Os métodos de imagem desempenham um papel crucial no diagnóstico e conduta. A tomografia computadorizada é extremamente utilizada na abordagem inicial, no planejamento cirúrgico e no acompanhamento após o tratamento. Ela permite a identificação de componentes exofíticos e endofíticos do tumor, além de metástases regionais e distantes. Os GISTs frequentemente se apresentam como tumores submucosos com margens bem definidas, podendo exibir calcificação, necrose intratumoral ou ulceração (INOUE *et al.*, 2022). Somado a isso, tumores menores, geralmente homogêneos, contrastam com os maiores, que apresentam padrões heterogêneos associados a degenerações intratumorais (PINEDO VEGA *et al.*, 2023). A ressonância magnética (RM), por sua vez, é particularmente útil na detecção de metástases

hepáticas, fornecendo imagens de alta resolução para diferenciação de componentes tumorais sólidos e císticos. Imagens ponderadas em T2 frequentemente revelam hiperintensidade, enquanto o contraste com gadolínio contribui para uma avaliação mais detalhada da vascularização e das estruturas tumorais internas. A ultrassonografia endoscópica é eficaz na identificação de lesões submucosas pequenas e bem delimitadas no trato gastrointestinal. No contexto dos GIST, esses tumores geralmente aparecem como massas hipocogênicas homogêneas localizadas na camada muscular. No entanto, é difícil diferenciá-los de outras lesões benignas, como leiomiomas ou schwannomas e, frequentemente exige exames complementares para tal (INOUE *et al.*, 2022).

A confirmação definitiva do diagnóstico depende de análises histopatológicas e imunohistoquímicas. A presença da proteína KIT (CD117) é característica em aproximadamente 70% dos casos, sendo um marcador essencial para diferenciar GISTs de outros tumores mesenquimais (PINEDO VEGA *et al.*, 2023). Em casos onde CD117 é negativo, outros marcadores, como DOG1, podem ser utilizados em combinação com análises moleculares para detectar mutações nos genes KIT e PDGFRA, que auxiliam na confirmação do diagnóstico (QIAN *et al.*, 2020).

Tratamento

Atualmente, o tratamento padrão para tumores do estroma gastrointestinal (GIST) é a ressecção cirúrgica completa da massa tumoral. Entretanto, nem todos os tumores são passíveis de ressecção, sendo o tratamento cirúrgico aplicável apenas a tumores sintomáticos, maiores de dois centímetros e não disseminados (MAZZOCA *et al.*, 2019). O objetivo principal do procedimento cirúrgico é a ressecção R0, com remoção total do tumor e mantendo a pseudo-

cápsula intacta, evitando ruptura do tumor e mantendo uma margem cirúrgica de pelo menos 1 cm (SERRANO *et al.*, 2023). Tanto a cirurgia laparoscópica quanto a aberta têm o mesmo objetivo, mas não é recomendada a metodologia laparoscópica em tumores maiores de 10 cm devido ao alto risco de ruptura da cápsula (SERRANO *et al.*, 2023).

A cirurgia em pacientes com doença metastática ainda é controversa, podendo ser usada de forma paliativa em pacientes sintomáticos ou naqueles em que a disseminação é localizada e que respondem bem ao tratamento medicamentoso (MAZZOCA *et al.*, 2019). Alguns dos critérios radiológicos que impossibilitam a ressecção cirúrgica incluem a infiltração do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (POVEDA *et al.*, 2017).

Com o objetivo de tratar pacientes com doença metastática, surgiram novos métodos de tratamento que envolvem o uso de biologia molecular, destacando-se o uso do Imatinib. A introdução desse medicamento no tratamento aumentou a sobrevida média dos pacientes com GIST avançado de 18 para 60 meses (POVEDA *et al.*, 2017).

A aprovação do Imatinib para o tratamento de pacientes com GIST avançado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) ocorreu em 2002, baseada nos resultados de um estudo multicêntrico e randomizado que avaliou a segurança e eficácia do imatinib em dois níveis de dose (400 mg e 600 mg diariamente) (KELLY *et al.*, 2021). O imatinib é geralmente bem tolerado, tendo como efeitos adversos mais comuns a erupção cutânea, náusea, diarreia, retenção de líquidos e, em particular, edema periorbital (KLUG *et al.*, 2021).

Quanto à terapia adjuvante e neoadjuvante, o Imatinib é o medicamento de destaque, mostrando-se promissor, especialmente para a terapia neoadjuvante. Em um estudo asiático de

fase II, a terapia neoadjuvante com Imatinib na dose de 400 mg/dia via oral, administrado por um período de 6 a 9 meses, seguido de ressecção cirúrgica, mostrou-se promissora para pacientes com GISTs gástricos ≥ 10 cm, com uma taxa de ressecção de 91% (YUKINORI *et al.*, 2017). Além disso, o uso prévio desse medicamento reduz os riscos de ressecções de órgãos adjacentes (EDITORIAL BOARD, 2023).

Na terapia adjuvante, o Imatinib pode ser administrado a pacientes no pós-operatório de GISTs localizados e completamente ressecados, mas que apresentam alto risco de recidiva (Editorial Board, 2023). De acordo com um estudo chinês que analisou o efeito do Imatinib no uso a longo prazo, comparando o uso por 1, 2 e 3 anos, o prognóstico tende a melhorar conforme o aumento do tempo de uso do medicamento (JIAN-XIAN *et al.*, 2017). Portanto, tanto a terapia adjuvante quanto a neoadjuvante com Imatinib são promissoras para a ressecção completa do GIST e para a obtenção do melhor desfecho para o paciente.

Além do Imatinib, também foi aprovado pela FDA no ano de 2006 o uso do Sunitinibe no tratamento de GIST avançado. Outro estudo de fase II examinou o benefício de um esquema de dosagem alternativo de Sunitinibe administrado de forma contínua, diariamente (37,5 mg uma vez ao dia), em pacientes com GIST avançado refratário ao Imatinib. O estudo evidenciou que um esquema de dosagem diária contínua de sunitinibe é comumente usado para tratar pacientes com GIST avançado, demonstrando que o genótipo molecular do GIST está correlacionado com a eficácia do Sunitinibe, sendo observadas taxas de resposta mais altas entre pacientes com GIST tratados com sunitinibe que apresentavam mutações primárias do exon. (KELLY *et al.*, 2021).

Estratificação de risco e prognóstico

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são neoplasias mesenquimatosas que geralmente se originam na submucosa do trato gastrointestinal. Embora apresentem comportamento maligno em uma proporção relativamente baixa de casos, cerca de 20% a 30%, esses tumores podem exibir crescimento invasivo, disseminação para a cavidade peritoneal ou metástases hematogênicas. Dado seu potencial de agressividade, a avaliação do risco de recorrência e a estratificação adequada desses tumores são fundamentais para determinar a melhor abordagem terapêutica (KERSTING *et al.*, 2022). Ao longo dos anos, diferentes modelos de classificação foram desenvolvidos para identificar o risco de malignidade, com foco em parâmetros como o tamanho do tumor, a localização, a taxa mitótica e, mais recentemente, características moleculares.

O primeiro modelo de estratificação amplamente reconhecido foi proposto pelo NIH (National Institutes of Health) em 2002. Nesse sistema, o tamanho do tumor e a contagem de mitoses por 50 campos de grande aumento (CGA) foram usados como principais parâmetros para prever o risco de recorrência. Tumores com mais de 5 cm ou mais de 5 mitoses por CGA eram considerados de alto risco. No entanto, esse modelo demonstrou limitações, principalmente em relação a casos de GISTs gástricos pequenos, mas com características de agressividade. Em 2006, o modelo foi aprimorado ao incluir a localização anatômica como um fator de estratificação. GISTs gástricos, por exemplo, apresentaram menores taxas de recorrência em comparação com tumores localizados em outras áreas, como o intestino delgado, que tem se mostrado associado a um pior prognóstico (PARAB *et al.*, 2019).

Além dos aspectos macroscópicos e histopatológicos, as características moleculares tam-

bém se mostraram de grande importância na avaliação prognóstica. Mutações nos códons 557 e 558 do exon 11 do gene KIT, conhecidas como "mutações críticas", estão frequentemente relacionadas a um maior risco de recorrência nos primeiros anos após a ressecção do tumor. Em contraste, mutações no gene PDGFRA costumam ser associadas a melhores resultados prognósticos. Em pesquisas recentes, como a realizada pelo grupo Conticanet, que demonstrou que a presença dessas mutações deve ser considerada independentemente dos modelos tradicionais de estratificação, especialmente em GISTs gástricos classificados como de risco intermediário (SERRANO *et al.*, 2023).

Outro parâmetro importante na avaliação dos GISTs é a taxa de proliferação celular, comumente medida pelo marcador MIB-1. Embora se saiba que uma taxa de proliferação superior a 5% está relacionada a piores desfechos e a um risco mais elevado de recorrência, a utilidade desse marcador como um fator prognóstico independente ainda é debatida. Em particular, a taxa de proliferação tem se mostrado um indicativo relevante em casos de metástase hepática, mas sua eficácia em tumores classificados como de baixo risco ou em tumores com malignidades secundárias permanece limitada. Estudos indicam que, em aproximadamente 70% dos pacientes com malignidades secundárias, os GISTs apresentaram uma taxa de proliferação abaixo de 5%, sugerindo que nem todo tumor com potencial maligno segue um curso clínico agressivo (KERSTING *et al.*, 2022).

Apesar de a classificação tradicional, como a do NIH, continuar sendo amplamente utilizada para orientar o planejamento terapêutico, ela apresenta limitações importantes, especialmente em casos que fogem das tendências gerais. Tumores inicialmente classificados como de baixo risco podem, em alguns casos, demonstrar um comportamento mais agressivo. Isso

ressalta a necessidade de incorporar parâmetros adicionais, como a análise molecular de mutações nos genes KIT e PDGFRA, para oferecer uma estratificação de risco mais precisa e uma previsão mais confiável da resposta ao tratamento com medicamentos como os inibidores de tirosina quinase (KERSTING *et al.*, 2022).

Com o avanço das ferramentas de avaliação de risco, a personalização do tratamento tem se tornado cada vez mais possível, permitindo um acompanhamento contínuo, mesmo em pacientes classificados inicialmente como de baixo risco. O futuro das estratégias terapêuticas deve integrar uma combinação de fatores clínicos, moleculares e histopatológicos, visando aprimorar as previsões de prognóstico e otimizar os resultados clínicos dos pacientes com GISTs (KERSTING *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) destacam-se como a neoplasia mesenquimal mais comum do trato digestivo, com desafios diagnósticos e terapêuticos que refletem sua complexidade clínica e molecular. O diagnóstico efetivo requer uma abordagem multi-

disciplinar, integrando dados clínicos, métodos de imagem avançados e análises histopatológicas e moleculares. A presença de marcadores como CD117 e DOG1, além de mutações nos genes KIT e PDGFRA, é fundamental para diferenciar os GISTs de outras lesões e para o planejamento terapêutico. No tratamento, a ressecção cirúrgica continua sendo o padrão-ouro para casos localizados, enquanto terapias moleculares, como o uso de inibidores de tirosina quinase (Imatinib e Sunitinibe), oferecem melhores desfechos para pacientes com doença avançada ou metastática. Essas abordagens, combinadas à estratificação de risco baseada em parâmetros clínicos, histopatológicos e genéticos, têm aprimorado a personalização do manejo dos GISTs.

Apesar dos avanços, limitações nas classificações tradicionais e na previsão de comportamento clínico destacam a importância da integração de novas ferramentas prognósticas e terapêuticas. O futuro do manejo dos GISTs reside na individualização dos tratamentos e na incorporação de biomarcadores moleculares, visando ampliar a eficácia terapêutica e melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (EUA). Tratamento de tumores estromais gastrointestinais (PDQ®): versão para profissionais de saúde. Resumos de informações sobre câncer do PDQ [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional do Câncer (EUA); 2002-. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0329>. Acesso em: 1 dez. 2024.

INOUE, A.; OTA, S.; YAMASAKI, M. *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. *Japanese Journal of Radiology*, v. 40, p. 1105–1120, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11604-022-01305-x>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KELLY, C. M.; GUTIERREZ SAINZ, L.; CHI, P. The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics. *J Hematol Oncol*, v. 14, n. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-01026-6>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KERSTING, S.; JANOT-MATUSCHEK, M. S.; SCHNITZLER, C. *et al.* GIST: Correlation of risk classifications and outcome. *Journal of Medicine and Life*, v. 15, n. 8, p. 932–943, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0110>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KLUG, L. R.; KHOSROYANI, H. M.; KENT, J. D. *et al.* New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, v. 19, p. 328–341, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00606-4>. Acesso em: 1 dez. 2024.

KUROKAWA, Y.; YANG, H. K.; CHO, H. *et al.* Estudo de fase II do imatinibe neoadjuvante em grandes tumores estromais gastrointestinais do estômago. *Jornal Britânico de Câncer*, v. 117, n. 1, p. 25-32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.144>. Acesso em: 1 dez. 2024.

LIN, J. X.; CHEN, Q. F.; ZHENG, C. H. *et al.* Is 3-years duration of adjuvant imatinib mesylate treatment sufficient for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor? A study based on long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol*, v. 143, n. 4, p. 727-734, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2334-x>. Acesso em: 1 dez. 2024.

MAZZOCCA, A.; NAPOLITANO, A.; SILLETA, M. *et al.* New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 11, p. 1758835919841946, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1758835919841946>. Acesso em: 1 dez. 2024.

PARAB, T. M.; DEROGATIS, M. J.; BOAZ, A. M. *et al.* Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 10, n. 1, p. 144–154, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/jgo.2018.08.20>. Acesso em: 1 dez. 2024.

PINEDO VEGA, Á. D.; OREA ESTUDILLO, D.; ALQUICIRA ALCÁNTARA, E. *et al.* Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia en una unidad de oncología. *Cirujano General*, v. 45, p. 76–81, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.35366/111508>. Acesso em: 1 dez. 2024.

POVEDA, A. *et al.* GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treatment Reviews*, v. 55, p. 107-119, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.003>. Acesso em: 1 dez. 2024.

QIAN, X. H.; YAN, Y. C.; GAO, B. Q. *et al.* Prevalence, diagnosis, and treatment of primary hepatic gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 26, p. 6195–6206, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6195>. Acesso em: 1 dez. 2024.

SERRANO, C.; MARTÍN-BROTO, J.; ASECIO-PASCUAL, J. M. *et al.* 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, v. 15, p. 17588359231192388, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/17588359231192388>. Acesso em: 1 dez. 2024.