EDITORA PASTEUR

Oncologia e Hematologia

Edição X

Capítulo 4

TUMORES DE ESTROMA GASTROINTESTINAL: DA PATOGÊNESE ÀS SÍNDROMES GENÉTICAS

ANA LAURA STÜRMER[1]
ANA LUIZA SCORTEGAGNA[1]
ANA PAULA DOS SANTOS FLORES[1]
GABRIEL ALTISSIMO BORELLA[1]
ISADORA WALBER MACHADO[1]
JÚLIA FÁVERO PIZZI[1]
JULIA TOCHETTO[1]
LAÍS FERNANDA SEGALA DE OLIVEIRA[1]
LEONARDO RICCI CAIROS[1]
LUIZA SOLDATELLI TREVISAN[1]
LUIZ OTÁVIO FELIN SANTI[1]
NATHALIA BIANCA DA SILVA LIMA[1]
PATRIKE MATHEUS THEOBALD[1]
PEDRO LUCAS DROSS[1]
VANESSA MARQUES ORSATO[1]

[1]Discente – Escola de Medicina da Universidade de Passo Fundo

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

DOI 10.59290/978-65-6029-191-1.4

INTRODUÇÃO

O presente capítulo empreende uma discussão acerca de tumores de estroma gastrointestinal (GIST) que, embora raro, tem uma incidência de aproximadamente 7 a 19 casos por milhão anualmente em todo o mundo, e é o sarcoma mais comum do trato gastrointestinal (TGI) (SHARMA *et al*, 2022). A idade média de detecção dos GISTs é de 65 anos, sem diferença significativa na incidência entre homens e mulheres (YAN *et al*, 2023). O tumor origina-se das células intersticiais de Cajal (CICs) e pode surgir de qualquer parte do TGI, mais comumente no estômago (51%), seguido pelo intestino delgado (36%), seguido do cólon, reto e esôfago.

Os GISTs são, em grande parte, causados por mutações oncogênicas no receptor de tirosina quinase KIT e/ou no receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa (PDGF-R-α) que podem gerar manifestações clínicas de sangramentos do TGI, como melena aguda e hematêmese, acompanhados de anemia, fraqueza, distensão e desconforto devido ao efeito de massa causado pelo tumor. Estudos ainda evidenciaram que 15% a 30% dos pacientes são assintomáticos, com seus tumores sendo descobertos incidentalmente durante autópsias *post-mortem* ou cirurgias realizadas para o tratamento de outras condições (AKAHOSHI *et al*, 20 18).

O presente capítulo empreende uma revisão detalhada acerca dos GISTs e o que traz a bibliográfia atual mais especificamente quanto à epidemiologia, patogênese, as manifestações clínicas da doença e as síndromes genéticas associadas. 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 do mecanismo e da fisiopatologia 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

Definição e epidemiologia

O Tumor Estromal do Trato Gastrointestinal (GIST) é denominado como um tumor mesenquimal originário de células semelhantes às células intersticiais de Cajal do plexo mioentérico intestinal. É classificado como raro e corresponde a menos de 1% de todas as neoplasias gastrointestinais, mesmo assim este tumor é considerado o mais frequente do trato gastrointestinal (MOCA; UpToDate; 2024).

Os GISTs são conhecidos por apresentarem incidência de 15 a 20 casos por milhão de habi-

tantes ao ano, com cerca de cinco mil novos casos anualmente descobertos nos Estados Unidos, incluindo apresentação benigna e maligna. Tais dados diferem de acordo com a população, como, por exemplo, na Polônia, em que acometem 4,5–16 por milhão de habitantes por ano, sendo 20 a 30% GIST de alto risco (CICHOŻ-LACH *et al*, 2008).

Os GISTs costumam ocorrer em adultos com idade entre 60 e 65 anos, apresentando leve predominância masculina (MIETTINEN & LASOTA, 2014). Estima-se que somente 20% dos casos afetem indivíduos com idade inferior a 40 anos, sendo extremamente raro abaixo dos 20 anos (CICHOŻ-LACH *et al*, 2008). Também são mais frequentes em pacientes com neurofibromatose (MIETTINEN & LASOTA, 20 14) e de raça negra (CICHOZ-LACH, 200 8). Os sítios mais acometidos são estômago (60 %), jejuno e íleo (30%), duodeno (4-5%), reto (4%), cólon e apêndice (1-2%) e esôfago (<1%) (MIETTINEN & LASOTA, 2014).

Patogênese

Os GISTs, como mencionado anteriormente, são tumores mesenquimais relativamente incomuns, e são caracterizados por comportamento imprevisível e potencial para malignidade (MOGA *et. al*., 2024). Suas células de origem - as células intersticiais de Cajal (ICC), apresentam características morfológicas mistas, que se assemelham às células musculares lisas com filamentos de actina e células similares a fibroblastos. Por conta da necessidade constante na produção de energia, apresentam uma grande quantidade de mitocôndrias e retículo endoplasmático, proporcionando uma maior síntese de energia e proteínas, uma vez que as ICC são imunologicamente positivas para a proteína KIT, uma proteína receptora de tirosina quinase que faz a regulação da proliferação celular (HUIZINGA *et al*., 2021).

A fisiopatologia desses tumores está diretamente relacionada com a desregulação das vias de sinalização, principalmente envolvendo os genes KIT (CD117), em 70% dos casos, e PDGFRA (MOGA *et al*, 2024), em 10 a 15% dos casos, mas pode envolver genes SDH, RAS, B-RAF, NF1, (NISHIDA *et al*, 2021) dentre outros de menor relevância. Essas mutações são responsáveis por desencadear a cascata de proliferação celular, por meio de diversas vias, impedindo a apoptose, estimulando a angiogênese e a evasão dos mecanismos do sistema imunológico. Tais alterações genéticas são mutuamente exclusivas e, portanto, não ocorrem de modo conjunto em GISTs primários (MOGA *et al*, 2024).

A maioria dos casos que envolve o gene KIT apresenta alterações na sequência do gene que afetam os éxons 11 e 9, sendo presentes também, mas em menor frequência, mutações nos éxons 13 e 17. Há casos em que mutações genéticas em KIT e PDGFRA estão ausentes e, nesses casos, as mutações se manifestam, principalmente, na via BRAF e no complexo SDH, succinil-desidrogenase (FÉRNANDEZ-HERNANDEZ *et al*, 2022). Considerando esses tipos, GISTs com alterações em SDH são frequentemente resistentes a tratamento com inibidores da tirosina quinase, diferentemente dos relacionados com mutação em KIT e PDGFRA (NISHIDA *et al*, 2021).

Considerando as mutações genéticas, há quadros de GIST classificados como tipo selvagem, os GIST *wild type.* Esse tipo não apresenta quaisquer alterações em genes KIT, PDGFRA, BRAF ou SDH. Assim sendo, as alterações responsáveis pelo desenvolvimento da neoplasia são as que afetam o receptor NRTK3, receptor neurotrófico tipo III e o FGFR1 (fator de crescimento de fibroblastos) ou o fator de transcrição ETV (FÉRNANDEZ-HERNANDEZ *et al*, 20 22).

Apresentação clínica

As manifestações clínicas variam amplamente. Cerca de 70% dos pacientes apresentam sintomas, 20% são assintomáticos e outros 10% são encontrados em estudos de autópsia. A manifestação mais frequente foi sangramento gastrointestinal (45%), seguido de dor abdominal (30%) (OLIVEROS *et al.*, 2021). Os sintomas são altamente dependentes das dimensões do tumor. Tumores maiores que 6 cm são geralmente sintomáticos, enquanto lesões menores que 2 cm são indolentes (OLIVEROS *et al.*, 2021).

Os GISTs também podem se manifestar com síndromes paraneoplásicas: hipotireoidismo de consumo e hipoglicemia secundária à produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-II). Podem ser esporádicos ou associados a síndromes como neurofibromatose tipo 1 (NF1), síndrome da tríade de Carney e síndrome *de Carney Stratakis* (MORENO GALEANA *et al.*, 2021). Além de que durante o curso evolutivo do GIST podem ocorrer outras neoplasias associadas, principalmente gastrointestinais e urogenitais, em sua maioria neoplasias malignas atingiram 89% (MORENO GALEANA *et al.*, 2021).

Síndromes genéticas

As últimas décadas representaram grandes avanços em diagnósticos moleculares na medicina, os quais permitiram que os padrões genéticos e as mutações dos GISTs fossem cada vez mais elucidados, tendo grande contribuição na pesquisa e elaboração de novas terapias farmacológicas e trazendo novas esperanças ao tratamento de GISTs.

Sabe-se que os eventos oncogênicos relacionados ao ganho de função do gene *KIT* e com mutações no gene *PDGFRA* (exons 12, 14 e 18 predominantemente), relacionados à síndrome GIST familiar, representam até 90% da carcinogênese desses tumores. Cerca de 10 a 15% tem relação com mutações e alterações de metilação nos genes *SDH, B, C, D, BRAF* e *NF1* (GOPIE *et al., 2018*). Essas mutações em linhas germinativas das subunidades *SDHA, SDHB, SDHC* e *SDHD* do gene *SDH* (complexo mitocondrial ou succinato redutase) levam à perda da expressão de *SDHB* e prejudicam diretamente o ciclo de Krebs e a cadeia respiratória. São mais frequentes no sexo feminino, com apresentação em idade mais jovem e maior frequência de metástases em linfonodos (RECHT *et al.*, 2020).

Com contribuição significativa, temos a Síndrome de Carney-Stratakis e a Tríade de Carney, entidades separadas, mas que apresentam anormalidades em *SDH*. A perda da expressão do gene pode ser detectada através de Imunohistoquímica, usada consequentemente na caracterização de tumores com alterações no complexo succinato redutase (FIALA *et al.*, 2017).

A síndrome hereditária autossômica dominante de Carney-Stratakis com penetrância incompleta inclui a ocorrência de GIST familiares gástricos. Nessa apresentação neoplásica, paragangliomas são mais frequentes e carcinomas de células renais mais raros, com mutações inativadoras constitucionais de *SDHB, SDHC* ou *SDHD* na maioria dos casos conhecidos. A tríade de Carney, por sua vez, inclui a combinação de GIST e condroma pulmonar, paraganglioma ou ambos, também associada a leiomioma esofágico e adenoma cortical adrenal, com diminuição na atividade enzimática do *SDH* e possíveis mutações em alguma subunidade (*SDHx*), as quais foram reconhecidas há pouco tempo (FIALA *et al.*, 2017).

Apesar dos estudos serem recentes e de provar-se ser um mundo amplo a ser pesquisado para o reconhecimento de padrões genéticos na Tríade de Carney (LOBATO *et al.*, 2023), a epidemiologia mostra-se como predominante em

mulheres jovens, expressão com localização majoritária no estômago, importante invasão linfovascular e curso clínico indolente, mesmo com características de uma patologia metastática (PITSAVA *et al.,* 2021). Além disso, esses pacicentes estão suscetíveis ao subdiagnóstico, que pode ocorrer devido à ampla variedade de padrões clínicos (LOBATO *et al*., 2023).

Nesse mesmo grupo das síndromes GIST familiares, inclui-se as neurofibromatoses. São classificadas como distúrbios heterogêneos que incluem o tipo 1 (NF1), tipo 2 (NF2) e schwannomatose. A neurofibromatose do tipo 1, também conhecida como doença de von Recklinghausen, é a mais prevalente, já que possui alta predisposição ao câncer envolvendo o sistema nervoso (central e periférico) juntamente com um envolvimento multissistêmico. Seu gene é de supressão tumoral, estando localizado no braço longo do cromossomo 17. Muitos estudos relacionam a alteração da neurofibromina como um supressor tumoral, contribuindo para a formação de tumores e revelando que a heterogeneidade clínica pode refletir em diversas influências sexualmente dimórficas, genéticas e genômicas da linha germinativa (CIMINO & GUTMANN, 2018).

No segmento gastrointestinal as lesões incluem neurofibromas em fígado, mesentério, retroperitônio, estômago, intestinos delgado e grosso, além do reto. A clínica normalmente se apresenta por meio de dores abdominais, náuseas, distensão abdominal, diarreia, constipação, perfuração intestinal ou sangramento do próprio TGI. Portanto, recomenda-se o seguimento regular dos doentes, em razão do risco aumentado do aparecimento de neoplasias. Para diagnosticar essa patologia utilizamos sete critérios, sendo necessária a presença de dois deles para determinar a presença da doença: dois ou mais neurofibromas cutâneos de qualquer tipo (ou um neurofibroma plexiforme), efélides inguinais ou axilares, glioma do nervo óptico, uma displasia da asa do esfenóide ou de um osso longo, seis ou mais manchas café-com-leite, dois ou mais hamartomas pigmentados na íris (nódulos de Lisch), e/ou algum familiar de primeiro grau acometido pela doença (MANÇANO & ALEXANDRE, 2022).

Outra síndrome genética que se relaciona diretamente com o desenvolvimento de tumores de estroma gastrointestinal é a de Li-Fraumeni. Uma síndrome hereditária autossômica dominante com alta penetrância sendo a grande maioria dos pacientes que atendem aos critérios clínicos para esse diagnóstico portadores da mutação germinativa do gene TP53, localizada no cromossomo 17p13. O risco do desenvolvimento de câncer próximo dos 50% aos 31 anos para as mulheres e 46 anos para os homens e 100% para ambos os sexos a partir dos 70 anos. Esse gene garante uma importância significativa na estabilidade genômica, principalmente por ser um supressor tumoral. Sendo assim, a proteína p53 (produto do gene TP53) pode atrasar a progressão do ciclo celular, desencadeando uma reparação do ADN ou apoptose. Na ausência dessa proteína, a transformação cancerígena torna-se mais rápida, por conta das células que contêm o DNA danificado sobreviverem e proliferarem. Para detectar essas mutações, pode-se utilizar sequenciamento de próxima geração, sequenciamento Sanger tradicional e detecção de grandes rearranjos, que avaliam o gene inteiro e uma região específica, respectivamente (CAMEJO *et al*., 2018).

CONCLUSÃO

O GIST é o sarcoma mais comum do trato gastrointestinal, afetando principalmente adultos entre 60 e 65 anos, com ligeira predominância masculina. Sua origem está nas células intersticiais de Cajal (CICs), e pode ocorrer em

qualquer parte do trato gastrointestinal, sendo mais comum no estômago e intestino delgado. A principal causa de GISTs são mutações nos genes KIT e PDGFRA, responsáveis pela proliferação celular descontrolada. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam sintomas, como sangramento gastrointestinal e dor abdominal, enquanto 20% são assintomáticos e 10% diagnosticados incidentalmente.

A correlação entre patogênese dos GISTs contribui significativamente para o fomento de pesquisas de rastreio e diagnóstico em paciente suscetíveis ou com manifestações clínicas suspeitas. O estudo das síndromes genéticas deve ganhar investimento, uma vez que se associa diretamente ao diagnóstico, tratamento e prognóstico dos pacientes, além de rastreio de familiares em casos indicados, no âmbito das síndromes familiares. Diante dessas perspectivas, anualmente novos estudos pesquisando sobre a doença estão sendo publicados trazendo atualizações e boas esperanças estão sendo criadas para um futuro breve.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAHOSHI, K.; OYA, M.; KOGA, T.; SHIRATSUCHI, Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 26, p. 2806–2817, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806.

CAMEJO, N. *et al*. Síndrome de Li Fraumeni: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, Montevideo, v. 3, n. 3, p. 20-26, out. 2018. Disponível em: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972018000300020.

CICHOŻ-LACH, H.; KASZTELAN-SZCZERBIŃSKA, B.; SŁOMKA, M. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, v. 118, n. 4, p. 2026-221, 2008.

CIMINO, P. J.; GUTMANN, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 148, p. 799-811, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X.

FIALA, L. *et al*. Carneyho trias [Carney triad]. *Rozhl Chir*, v. 96, n. 6, p. 267-272, 2017.

FERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, J. A. *et al*. Avances en tumores del estroma gastrointestinal: ¿hacia dónde vamos? *Cirugía y Cirujanos*, v. 90, n. 2, p. 267-277, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.24875/CIRU.20001318.

GOPIE, P. *et al*. Classificação de síndromes tumorais estromais gastrointestinais. *Endocrine-Related Cancer*, v. 25, n. 2, p. R49-R58, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1530/ERC-17-0329.

HUIZINGA, J. D.; HUSSAIN, A.; CHEN, J. H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, v. 321, n. 5, p. G552-G575, nov. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpgi.00264.2021.

LOBATO, E. C. *et al*. Three cases of Carney-Stratakis syndrome: A genetically heterogeneous disease. *JCEM Case Reports*, v. 1, n. 6, p. luad139, nov. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad139.

MANÇANO, A. D. Neurofibromatose tipo 1. *Radiol Bras* [Internet], v. 55, n. 1, p. VII–I, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0100-3984.2022.55.1e2.

MIETTINEN, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*, v. 42, n. 2, p. 399-415, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.001.

MOC: Manual de Oncologia Clínica Brasileira. São Paulo, 2020. Disponível em: https://mocbrasil.com/moc-tumores-solidos/sarcomas-de-partes-moles/41-tumor-estromal-do-trato-gastrintestinal-gist.

MOGA, D. F. *et al*. Understanding Gastric GIST: From Pathophysiology to Personalized Treatment. *J Clin Med*, v. 13, n. 14, p. 3997, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcm13143997.

MORENO GALEANA, S.; REGALADO AQUINO, A.; RIVERA MARTÍNEZ, J. C. Tumores del estroma gastrointestinal en un Hospital de México. *Rev Cubana de Cirugía*, v. 60, n. 4, 2021. Disponível em: https://revcirugia.sld.cu/index.php/cir/article/view/1127/666.

NISHIDA, T. *et al*. Recent Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancers (Basel)*, v. 13, n. 13, p. 3158, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/cancers13133158.

OLIVEROS WILCHES, R. *et al*. Tumores estromales gastrointestinales (GIST) gástricos, serie de casos. *Rev Colombiana De Gastroenterología*, v. 36, n. 2, p. 172–179, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.22516/25007440.569.

PITSAVA, G. *et al*. Carney Triad, Carney-Stratakis Syndrome, 3PAS and Other Tumors Due to SDH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 12, p. 680609, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.680609.

RECHT, H. S.; FISHMAN, E. K. Carney-Stratakis syndrome: A dyad of familial paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor. *Radiology Case Reports*, v. 15, n. 11, p. 2071-2075, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.08.002.

SHARMA, A. K. *et al*. Gastrointestinal Stromal Tumor: New Insights for a Multimodal Approach. *Surg Oncol Clin North Am*, v. 31, n. 3, p. 431–446, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.soc.2022.03.007.

UPTODATE [Internet]. EUA, novembro de 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinalstromaltumors.

YAN, M. *et al*. Diagnosis, Treatment, and Prognosis of Patients with Primary Familial Gastrointestinal Stromal Tumor: A Case Report and Literature Review. *The Oncologist*, v. 28, n. 12, p. e1134–e1141, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad168.