

**U**

LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **GIST na era pós-Imatinib: Revisão com base num caso clínico**

José Pedro Boieiro de Leão Mendes

---

**Junho'2018**





# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **GIST na era pós-Imatinib: Revisão com base num caso clínico**

José Pedro Boieiro de Leão Mendes

**Orientado por:**

Dr. Rui Miguel Correia Casaca

---

**Junho'2018**



## RESUMO

Os tumores do estroma gastrointestinal – *GIST* – constituem um grupo raro de neoplasias que representam a vasta maioria das neoplasias do mesênquima gastrointestinal. Globalmente com incidência anual situada entre os 10 e os 15 tumores por milhão de habitantes, estes tumores, cuja origem se julga prender com as células intersticiais de *Cajal*, podem acometer qualquer parte do percurso gastrointestinal. A maioria dos *GIST* tem por base uma mutação no gene C-KIT, da qual resulta uma tirosina-cinase constitutivamente ativa promovendo a oncogénese. Muitos dos doentes são assintomáticos à data do diagnóstico, surgindo o tumor como um achado em investigação noutra contexto. Sendo a resseção cirúrgica o *gold standard* da terapêutica do *GIST*, a perceção da fisiopatologia do tumor permitiu o sucesso terapêutico através da inibição farmacológica da tirosina-cinase constitutivamente ativa, tendo nesse contexto o surgimento do *Imatinib* trazido uma melhoria significativa na sobrevivência dos doentes. Apresentando-se atualmente como a primeira linha terapêutica no que concerne ao tumor irresecável, a terapêutica sistémica dispõe atualmente de agentes de segunda e terceira linha, estando a mesma evolução associada a uma crescente complexidade na abordagem terapêutica do *GIST*.

Um doente com 78 anos de idade realiza uma Tomografia Computorizada abdominopelvica no âmbito de patologia discal, sendo incidentalmente visualizado um nódulo contíguo com a parede gástrica. É posteriormente submetido a exame ecoendoscópico onde é descrita lesão subepitelial originária na *muscularis propria*, com maior eixo correspondente a 28 milímetros. Obtida uma amostra de tecido celular fusiforme, o exame anatomopatológico revela positividade para os marcadores KIT e DOG1 bem como negatividade para os marcadores Actina, Desmina e S100, sendo admitido *GIST* como diagnóstico definitivo. Proposto para gastrectomia parcial, a cirurgia decorre sem intercorrências relevantes, mantendo o doente seguimento em consulta de Cirurgia Geral no IPOLFG.

**Palavras-Chave:** *GIST*, C-KIT, PDGRF- $\alpha$ , Imunofenotipagem, Imatinib

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.**

## **ABSTRACT**

*Gastrointestinal stromal tumors, known by the acronym GIST, constitute a rare group of tumors that represent the vast majority of gastrointestinal mesenchymal neoplasms. Globally with an annual incidence between 10 and 15 tumors per million, these tumors, which are thought to be entangled with the interstitial cells of Cajal, can occur in any part of the gastrointestinal tract. The majority of GISTs have their basis on a mutation in C-KIT gene, from which results a constitutively active tyrosine kinase. Many of these patients are asymptomatic at the time of diagnosis, with the tumor appearing as a finding of investigation of other context. As surgical resection presents itself as the gold standard of GIST therapy, the perception of the pathophysiology of this entity allowed therapeutic success through the pharmacological inhibition of the constitutively active kinase, with Imatinib bringing a significant improvement in patient survival. Currently first line therapy as far as unresectable tumor is concerned, systemic kinase inhibition consists not only of Imatinib. Having been developed second and third line drugs for this purpose, the evolution regarding therapeutical options goes hand in hand with an increasing complexity in GIST management.*

*A 78-year-old patient performs an abdominopelvic computed tomography scan regarding symptoms consistent with disc pathology, with a nodule contiguous with the gastric wall being incidentally visualized. The patient is subsequently submitted to an endoscopic ultrasonography, having been visualized a subepitelial lesion, with a larger axis corresponding to 28 millimeters, originating in the muscularis propria. A sample of fusiform cell tissue was biopsed, with anatomopathological examination revealing positivity for KIT and DOG1 markers as well as negativity for Actin, Desmin and S100 protein. GIST was accepted as the definitive diagnosis and the patient went through atypical gastrectomy without relevant inconvenients, currently maintaining follow-up in General Surgery of IPOLFG.*

**Keywords:** *GIST, C-KIT, PDGRF- $\alpha$ , Immunophenotyping, Imatinib*

***The work expresses the author's opinion and not of the FML.***

## **ABREVIATURAS**

18FDG – 18-fluorodesoxiglicose

AFIP – Armed Forces Institute of Pathology

EDA – Endoscopia Digestiva Alta

EFTR – Endoscopic Full-Thickness Resection

EMD – Endoscopic Muscularis Dissection

ESD – Endoscopic Submucosal Dissection

ESMO – European Society for Medical Oncology

ESTD – Endoscopic Submucosal Tunnel Dissection

FGF – Fibroblast Growth Factor

GIST – Gastrointestinal Stromal Tumor

IPOLFG – Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil

LECS – Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery

NCCN – National Cancer Comprehensive Network

NIH – National Institutes of Health

PDGFR – Platelet Derived Growth Factor Receptor

RM – Ressonância Magnética

SDH – Succinato Desidrogenase

TC – Tomografia Computorizada

TEP-TC – Tomografia por Emissão de Positrões

UMA – Unidades Maço/Ano

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	11
<b>2. CASO CLÍNICO</b>	12
<b>3. DISCUSSÃO</b>	
<b>3.1. Epidemiologia</b>	14
<b>3.2. Apresentação Clínica</b>	15
<b>3.3. Fisiopatologia e Perfil Genético</b>	16
<b>3.4. Diagnóstico</b>	
<b>3.4.1. Imagiologia</b>	18
<b>3.4.2. Anatomia Patológica</b>	20
<b>3.4.3. Diagnóstico Diferencial</b>	21
<b>3.5. Abordagem Terapêutica</b>	
<b>3.5.1. Doença Localizada</b>	21
<b>3.5.1.2. Terapêutica Adjuvante e Estratificação de Risco</b>	23
<b>3.5.2. Doença Avançada</b>	
<b>3.5.2.1. Imatinib e Abordagem Cirúrgica</b>	25
<b>3.5.2.2. Segunda Linha Terapêutica</b>	25
<b>3.5.2.3. Terceira Linha Terapêutica</b>	26
<b>3.5.2.4. Terapêutica Neoadjuvante</b>	27
<b>3.6. Avaliação da Resposta e Follow-up</b>	27
<b>3.7. Conclusão</b>	28
<b>4. AGRADECIMENTOS</b>	29
<b>5. BIBLIOGRAFIA</b>	30
<b>6. ANEXOS</b>	38



# 1. INTRODUÇÃO

Tumores do Estroma Gastrointestinal – *GIST* – correspondem a uma entidade clínica que, não obstante a baixa incidência e prevalência, respondem pela maior parcela de tumores do mesênquima gastrointestinal.<sup>1,2</sup> Julga-se que estes tumores tenham origem nas células intersticiais de Cajal e percursores, distribuídas ao longo do tubo digestivo.<sup>3</sup> Com cerca de 55% dos *GIST* identificados com localização gástrica, este tumor pode acometer todo o trato gastrointestinal.<sup>1,2</sup> Esta entidade clínica foi sobejamente desconhecida até 1998, altura em que *Hirota* descreve pela primeira vez a mutação com ganho de função no gene *KIT*, positiva para o marcador *CD117*, dessa forma providenciando informação concreta acerca do diagnóstico do *GIST*<sup>4</sup>. O texto que se segue serve o propósito de, tendo por base um caso clínico, abordar o paradigma atual referente ao *GIST*, com especial enfoque nos meios atualmente disponíveis no âmbito quer do diagnóstico quer da terapêutica.

## 2. CASO CLÍNICO

MSA, sexo masculino, com 78 anos de idade, leucodérmico, antigo secretário-geral na Administração Pública, atualmente aposentado, independente nas atividades de vida diárias, com antecedentes pessoais de Hipertensão Arterial, medicado em ambulatório com anti-hipertensor, cujo princípio ativo e posologia não são fornecidos, bem como ácido acetilsalicílico 150mg/dia. Nega cirurgias ou traumatismos anteriores, alergias medicamentosas ou alimentares. Refere consumo tabágico ocasional correspondente a cerca de 3 cigarros/dia, não sendo o mesmo contabilizável em UMA. Nega hábitos etanólicos e toxifílicos. Nega antecedentes familiares relevantes no contexto do caso clínico.

Doente com queixas álgicas consistentes com cialgia, com irradiação ao membro inferior esquerdo, proposto nesse contexto para laminectomia, é submetido, no dia 3 de Junho de 2017, a tomografia computadorizada abdominopélvica precedendo a cirurgia, sendo no relato do mesmo exame merecedor de destaque: “ (...) nódulo sólido captante de contraste, em contiguidade com a parede gástrica, com cerca de 2,3 x 1,8 cm (...) diverticulose do cólon sigmóide. Calcificações ateromatosas aorto-ilíacas e dos territórios femoral e visceral.”. Nega, à data do exame imagiológico, astenia, anorexia, alterações do peso, náuseas, vômitos, queixas álgicas abdominais, saciedade precoce ou alterações das dejeções relativamente ao padrão habitual, nomeadamente da cor, odor, consistência ou existência de sangue nas fezes. É posteriormente submetido a Endoscopia Digestiva Alta, na qual se destaca “ (...) abaulamento da mucosa do corpo gástrico e grande curvatura, de mucosa normal, compatível com achado de TC (...)”. São colhidas biópsias cujo exame anatomopatológico revelou “aspetos a nível do antro sugestivos de gastropatia química (...) Sem *Helicobacter Pylori* ou metaplasia intestinal. ”.

No decorrer da espera pelo resultado do exame anatomopatológico referente a EDA, o doente é inscrito, a 25 de Setembro de 2017, na consulta de Cirurgia Geral no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil – IPOLFG – sendo requisitado exame ecoendoscópico com colheita de amostra tecidual através de aspiração por agulha fina. A ecoendoscopia é levada a cabo no dia 4 de Outubro de 2017, sendo de destacar “ (...) no corpo e grande curvatura lesão subepitelial hipoecogénica, regular, de limites bem definidos, com 28 x 15mm, com origem na camada muscular (...) punção com agulha 25G procure (...) obtenção de células fusocelulares (...) não se verificam adenopatias

abdominais com significado (...)”. Sendo as células obtidas submetidas a exame anatomopatológico, foi possível constatar “fragmentos de uma neoplasia mesenquimatosa fusocelular, sem evidência de necrose ou mitoses”. As células neoplásicas verificaram-se positivas para os marcadores CD117 e DOG1 e negativas para proteína S100, Desmina e Actina, tendo sido diagnosticado Tumor do Estroma Gastrointestinal. Estabelecido o diagnóstico, o doente foi referenciado a Consulta de Tumores do Estroma Gastrointestinal, sendo agendada nova consulta no IPOLFG a 7 de Novembro de 2017, na qual lhe foi explicado o diagnóstico, prognóstico assim como a abordagem preconizada. Sendo a abordagem ao GIST protelada no âmbito da recorrência de ciatalgia, no contexto da qual o doente foi submetido a discectomia a 30 de Novembro de 2017, é visto no dia 8 de Janeiro de 2018 em consulta de Cirurgia Geral – Digestivo Alto, onde aceita proposta cirúrgica para realização de gastrectomia atípica.

O doente foi internado no IPOLFG a 6 de Fevereiro de 2018, tendo sido submetido a gastrectomia atípica no mesmo dia. Tendo-se registado conversão de laparoscopia a laparotomia por razões topográficas, a cirurgia ocorreu sem complicações. Foi enviada a Anatomia Patológica peça operatória com 2,5 cm de maior eixo, taxa mitótica correspondente a 1 figura/50 campos de grande ampliação, sem necrose, invasão linfovascular ou perineural. De acordo com o protocolo do IPOLFG, o risco associado à neoplasia foi estratificado utilizando a escala de *NIH* modificada, na qual foi obtida pontuação 2, correspondendo a um doente de baixo risco. Nesta ordem de ideias, não foi preconizada terapêutica adjuvante. O doente teve alta do internamento no terceiro dia do pós-operatório, a 9 de Fevereiro, sem intercorrências relevantes, encontrando-se atualmente a aguardar consulta de seguimento no IPOLFG, agendada para Setembro do presente ano.

## 3. DISCUSSÃO

### 3.1. Epidemiologia

A entidade clínica que recebe atualmente a designação de tumor do estroma gastrointestinal foi outrora classificado como tumor de músculo liso, variando as designações de leiomioma/leiomiossarcoma a leiomioblastoma no caso de se verificar tecido epitelióide.<sup>1</sup> As primeiras pistas no sentido de agrupar os diferentes tumores numa categoria comum remontam ao final da década de 1960, quando a microscopia eletrónica permitiu demonstrar que num grupo destes tumores não se verificava a existência de desmina.<sup>1</sup> A grande mudança de paradigma no que concerne ao conhecimento que dispomos atualmente acerca do *GIST* ter-se-á dado quando, em 1998, *Hirota* descreveu pela primeira vez uma neoplasia cuja fisiopatologia era explicada por uma mutação com ganho de função no gene *KIT*, positiva para o marcador *CD117*, dessa forma providenciando informação concreta acerca do diagnóstico.<sup>4</sup> Distribuídas ao longo do tubo digestivo, as células intersticiais de *Cajal* apresentam-se como as únicas células que são de forma comprovada simultaneamente positivas para os marcadores *CD117* e *CD34*, intimamente relacionados com o tumor em questão, dado no qual a bibliografia se baseia ao considerar estas células como prováveis precursoras do *GIST*.<sup>5</sup> A compreensão, numa fase posterior, quer das células de *Cajal* como prováveis precursoras, quer da importância do *PDGRF- $\alpha$*  na fisiopatologia do tumor, culminaram na melhor e atual caracterização do mesmo.<sup>3</sup> Nesta ordem de ideias, é lícito concluir que a vasta maioria da informação que nos permite atualmente diagnosticar esta entidade clínica foi descoberta nas duas últimas décadas, o que acarreta a existência de algum desconhecimento no que concerne aos dados epidemiológicos.<sup>2</sup>

Segundo *Søreide et al*, a maioria dos estudos relata uma incidência entre os 10 e os 15 casos por milhão anualmente, a nível global.<sup>2</sup> Noruega, Hong Kong, Shangai e Coreia apresentam as incidências mais elevadas, com números entre 19 e 22 casos por milhão anualmente.<sup>6-9</sup> Com 4.3 a 6.8 casos por milhão anuais surgem, no limite inferior dos dados disponíveis, estudos referentes a República Checa, Eslováquia e Canadá.<sup>10,11</sup> A maioria dos estudos a dar conta dum aumento na incidência do *GIST* remonta ao século XX, pelo que se deverá tratar de um aumento apenas dos casos diagnosticados ao invés de um aumento na incidência efetiva.<sup>2</sup> Relativamente à prevalência, o que se verifica é um aumento concordante com o progresso na abordagem ao doente, nomeadamente no

domínio da cirurgia e palição, com a maioria dos estudos a apontar para valores entre os 135 e 155 por milhão anualmente.<sup>2</sup>

Tipicamente, os *GIST* verificam-se a partir da sétima década de vida. Enquanto os estudos de *Søreide et al* apontam para uma maior incidência entre os 60 e 65 anos, de acordo com *Grace L. Ma et al* o pico verifica-se durante a oitava década de vida. Com o intervalo de idades nas quais estão reportados casos de *GIST* entre os 10 e os 100 anos, a maioria dos estudos aponta um aumento de incidência em função do envelhecimento, sendo bastante raros em idades inferiores a 40 anos.<sup>2,12</sup>

De acordo com *Grace L. Ma et al* existe um predomínio desta entidade clínica no sexo masculino, na etnia africana e em asiáticos das ilhas do oceano Pacífico.<sup>12,13</sup>

A bibliografia é concordante em relação à prevalência do *GIST* nas diferentes localizações, surgindo esta entidade clínica mais comumente no estômago (55-55.6%), seguindo-se por ordem de frequência o intestino delgado (29-31.8%), a localização colorretal (5.6-6%), sendo que o esófago contabiliza apenas 0.7% dos casos. Até 10% dos *GIST* são diagnosticados numa fase avançada, o que torna difícil estabelecer a origem exata do mesmo.<sup>2,12</sup>

Com 78 anos à data do diagnóstico e neoplasia de localização gástrica, percebemos que o doente tratado no caso clínico se enquadra, de forma global, na epidemiologia característica do *GIST*.

### **3.2. Apresentação Clínica**

Variando quer em função das dimensões adquiridas pelo tumor quer em função da sua localização, existe um espectro amplo de manifestações atribuíveis a esta entidade clínica. Entre 10 e 30% dos *GIST* são incidentalmente detetados em meios complementares de diagnóstico, sendo alguns dos tumores retais detetados através do toque retal ou exame ginecológico.<sup>1</sup> Negando o doente, à data do diagnóstico, astenia, anorexia, alterações do peso, náuseas, vômitos, queixas algícas abdominais, saciedade precoce ou alterações das dejeções relativamente ao padrão habitual, nomeadamente da cor, odor, consistência ou existência de sangue nas fezes, é lícito incluir o tumor na percentagem acima mencionada.

Entre os sintomas imputáveis ao *GIST* incluem-se melenas, tipicamente associada à localização gástrica, sintomas relacionados com obstrução gástrica associados aos tumores nas imediações do piloro e hematoquézias caracteristicamente nos tumores retais.<sup>14,15</sup> Outros sintomas incluem enfartamento pós-prandial, saciedade precoce, dor abdominal, sintomas colestáticos e hipoglicemia. Citando *Sorour et al*, cerca de 50% dos doentes apresentaram hemorragia gastrointestinal aquando o diagnóstico, obstrução intestinal em 30%, hemoperitoneu em 15% e rutura culminando em peritonite em aproximadamente 8% dos doentes.<sup>15</sup> *Al-Thany et al* estiveram em linha com os dados acima citados, relatando a presença de sangue nas fezes em mais de metade dos doentes.<sup>16</sup>

A rutura tumoral, mais frequente para o interior do lúmen gastrointestinal, é também possível no contexto de uma perfuração da parede do tubo gastrointestinal, com posterior atingimento da vascularização e conseqüente isquémia, complicação que acarreta diminuição da sobrevivência aos 5 anos para 24%.<sup>17</sup>

Enquanto *De Matteo et al* concluíram que aproximadamente metade dos *GIST* possuem metástases aquando o diagnóstico, sendo as metástases hepáticas as mais frequentes,<sup>18</sup> *Miettinen et al* apontam que a maioria dos *GIST* serão diagnosticados como tumores localizados com o maior comprimento inferior a 5 centímetros. Foi também concluído que na maioria dos casos os tumores localizados no intestino delgado seriam tendencialmente maiores comparativamente aos tumores gástricos, metastizando também mais frequentemente.<sup>1</sup> Afigurando-se o peritoneu e o fígado como os locais que mais frequentemente foram afetados pela doença metastática, apenas raramente se verificaram metástases ósseas, cutâneas ou pulmonares. O desenvolvimento de doença metastática no contexto de *GIST* foi relatado num período de vários anos posterior ao diagnóstico, tornando importante o *follow-up*.<sup>1</sup>

O *GIST* pode ainda ser uma entidade sindrômica, como detalhado na secção seguinte.<sup>1</sup>

### **3.3. Fisiopatologia e Perfil Genético**

Aproximadamente 9 em cada 10 *GIST* apresentam uma mutação num dos seguintes oncogenes: o oncogene c-KIT ou no gene que codifica o *platelet derived growth factor receptor alfa* – PDGFR- $\alpha$ , dois genes cujas proteínas funcionam como recetores para uma tirosina-cinase. As mutações, mutuamente exclusivas, resultam, nesta ordem de ideias,

em consequências semelhantes no que concerne à fisiopatologia do tumor. As cinases, em condições normais fosforiladas pela dimerização induzida pela acoplação do ligando, são, aquando a existência de mutação, fosforiladas constitutivamente, isto é, sem carecer de acoplação do ligando, sendo este considerado o mecanismo fisiopatológico do *GIST*, cujo conceito é reforçado por estudos com roedores portadores de mutações da linha germinativa em ambos os genes acima referidos, tendo os mesmos adquirido múltiplos *GIST*.<sup>19</sup>

Cerca de 90% das mutações envolvendo o oncogene KIT ocorrem no exão 11, correspondente ao domínio justamembranar.<sup>19</sup> De modo geral, a maioria das mutações no exão acima citado acarretam bom prognóstico no sentido em que respondem à posologia *standard* da terapêutica com inibidor seletivo da tirosina cinase,<sup>20</sup> merecendo destaque as deleções envolvendo os codões entre 557 e 558, caracteristicamente mais agressivos.<sup>21</sup> No âmbito das mutações do oncogene KIT estão também descritas mutações no exão 9, correspondente ao domínio extracelular do mesmo. Raras e caracteristicamente em *GIST* no intestino delgado ou cólon, são, em oposição à maioria das mutações no exão 11, caracterizados por resposta precária à inibição seletiva da tirosina cinase.<sup>21</sup> Estão ainda descritas mutações nos exões 13 e 17, cuja resposta à terapêutica médica não se encontra estabelecida.<sup>22</sup>

Descobertas em cerca de 30% dos *GIST wild type* para as mutações KIT, as mutações no gene produtor do PDGFR- $\alpha$  são características da localização gástrica e morfologia epitelióide. Apesar de na sua maioria clinicamente indolentes, uma parcela importante destas mutações envolvem o exão 18 do gene e consistem numa substituição ao nível do codão D842 – D842V – distintas pela resistência ao *Imatinib* (primeira linha terapêutica no âmbito da inibição seletiva da tirosina cinase). De salientar que a análise imunohistoquímica destes tumores não é útil na caracterização dos mesmos uma vez que PDGFR- $\alpha$  é expresso em várias neoplasias distintas.<sup>23</sup>

Aproximadamente 1 em cada 10 *GIST*, incluindo nesta parcela 90% dos tumores pediátricos, não apresentam qualquer mutação ao nível dos oncogenes acima mencionados.<sup>19</sup> Outras vias mutacionais descritas incluem mutações no oncogene BRAF<sup>24</sup> e, contabilizando 7.5% dos *GIST*, mutações no complexo enzimático SDH, caracterizados pela localização gástrica, predominância na idade pediátrica e progressão clínica lenta. A acumulação de succinato decorrente da mutação é percebida como

hipoxia, ativando vias *hipoxia induced factor* e *insulin like growth factor 1*, que permitem a subsistência do tumor.<sup>24,25</sup>

Como anteriormente mencionado, o *GIST* pode ser uma entidade sindrômica, estando os mesmos neste contexto associados a um maior número de lesões. É pertinente, nestes casos, o rastreio genético em familiares. Entre as síndromes melhor descritas estão a tríade de *Carney – GIST* gástrico, paraganglioma e condroma pulmonar; igualmente prevalente em qualquer faixa etária, sendo de suma importância a sua exclusão em idade pediátrica<sup>26</sup> – bem como a Neurofibromatose tipo 1 – *GIST* com predominância no intestino delgado e cólon no contexto de mutação no gene NF1.<sup>24</sup>

### **3.4. Diagnóstico**

#### **3.4.1. Imagiologia**

O diagnóstico imagiológico do *GIST* é, à semelhança de outros tumores do tubo digestivo, feito maioritariamente através de técnicas endoscópicas. Com o maior comprimento relatado correspondente a 38 cm, o tumor surge com dimensões muito variáveis, sendo que tipicamente rondam os 5 cm de maior comprimento à altura do diagnóstico. Com frequência associados a áreas de necrose e ulceração hemorrágica, os *GIST* raramente são invasivos.<sup>27</sup> Tendo o tumor referido no caso clínico sido visualizado incidentalmente, numa primeira instância, em tomografia computadorizada, as modalidades diagnósticas subsequentes no domínio da Imagiologia incluíram a Endoscopia Digestiva Alta, que, não tendo caracterizado de forma bem-sucedida o tumor, requereu posterior Ecoendoscopia.

Citando *Lee et al*, a Endoscopia Digestiva Alta possui elevada sensibilidade e baixa especificidade na identificação de lesões subepiteliais, estando preconizada aspiração por agulha fina guiada por Ecoendoscopia para lesões atingindo a submucosa ou *muscularis propria*.<sup>28</sup>

A Ecoendoscopia tem como vantagens a sensibilidade correspondente a 92% e especificidade de 100% na diferenciação entre tumor submucoso e compressão extrínseca. Características sugestivas de malignidade incluem adenomegalias, dimensões superiores a 4 cm, bordos irregulares ou lesões quísticas.<sup>29</sup>

A Tomografia Computorizada é a modalidade correspondente à primeira linha para diagnóstico imagiológico do *GIST*. Características associadas a pior prognóstico, nomeadamente metastização, incluem dimensões superiores a 10 cm, calcificações, bordos irregulares, linfadenopatias, áreas ulceradas e infiltração do tecido adiposo.<sup>30</sup> A enterografia por TC, com recurso a contraste, supera a TC convencional na acuidade diagnóstica do tumor.<sup>31</sup> A Tomografia por Emissão de Positrões – TEP-TC – utiliza 18FDG para diagnosticar tumores com base no metabolismo tecidual.<sup>32</sup> Citando *Gayed et al*, esta modalidade possui um valor preditivo positivo no diagnóstico de *GIST* correspondente a 98%, sendo particularmente útil no diagnóstico de metastização hepática.<sup>33</sup> Outra grande vantagem nesta modalidade é a capacidade de avaliar a resposta terapêutica, sendo que, em oposição à TC, a TEP-TC consegue detetar respostas iniciais à terapêutica com inibidor seletivo da tirosina cinase com base na diminuição do metabolismo de 18FDG, tendo inclusive valor prognóstico.<sup>34</sup>

A Ressonância Magnética tem melhor acuidade diagnóstica que a TC, sendo particularmente útil no estudo de tumores retais, metastização hepática e peritoneal.<sup>35</sup>

As *guidelines* da *European Society for Medical Oncology – ESMO* – preconizam duas abordagens distintas. Para tumores com dimensões inferiores a 2 cm, não só a colheita de tecido para biópsia será bastante difícil, como, pelas suas dimensões, o tumor será na maioria das vezes indolente, estando preconizada a caracterização do tumor com ecoendoscopia e posterior *follow-up*, sendo a excisão reservada aos tumores sintomáticos. Para tumores com dimensões superiores a 2 cm ou localização retal deverá ser realizada biópsia, devendo a mesma ser guiada por ecografia ou TC com risco de contaminação peritoneal negligenciável.<sup>36</sup>

Em termos do estadiamento, TC toracoabdominopélvica é o método imagiológico de primeira linha, com a exceção de tumores retais, para os quais está preconizado estudo com RM.<sup>36</sup>

### **3.4.2. Anatomia Patológica**

Em termos da anatomia patológica, o diagnóstico do *GIST* é feito do ponto de vista morfológico e do ponto de vista imunohistoquímico.<sup>1,27,35</sup>

Do ponto de vista morfológico os *GIST* são subdivididos em fusiforme, epitelióide ou misto. Contabilizando 60 a 70% dos *GIST*, o tipo fusiforme apresenta um padrão celular compacto, arranjo fascicular e pouco estroma. Cerca de 30% dos *GIST* apresentam padrão celular epitelióide, com citoplasma abundante e limites bem definidos. Percentagem negligenciável dos tumores apresentam padrão morfológico misto.<sup>1 37</sup>

Mais de 95% dos *GIST* são positivos para o marcador CD117, sendo o mesmo independente da origem mutacional do tumor. Outra vantagem deste marcador é o facto de não ser expresso em leiomiossarcomas ou tumores neuroendócrinos, o que lhe confere elevado valor preditivo positivo no que concerne ao diagnóstico de *GIST*. *Discovered on GIST 1* ou DOG1, marcador que partilha com o CD117 o facto de a sua positividade confirmar o diagnóstico, é sobretudo pertinente nos *GIST* negativos para CD117, nos quais se expressa em 35% dos casos. Expresso em 70 a 90% dos *GIST*, outro marcador a ter em conta é o CD34. Outros marcadores pertinentes no diagnóstico imunohistoquímico do *GIST* são actina, presente em 20 a 30% destes tumores e, conferindo valor preditivo negativo, os marcadores S-100 e desmina, expressos em aproximadamente 8% e 2% dos *GIST*, respetivamente.<sup>27</sup>

Cerca de 5% dos *GIST* não expressam CD117, dando corpo a um conjunto de entidades clínicas que, apesar da designação de *GIST*, são clínica e geneticamente diferentes. Entre as características que distinguem este grupo de *GIST* enumeram-se a predominância pelo peritонеu, morfologia epitelióide, mais frequente negatividade para os marcadores CD34 e actina e positividade na ordem dos 30% para desmina, incomum neste grupo de tumores.<sup>38</sup>

As *guidelines ESMO* preconizam que o diagnóstico imunohistoquímico é definido numa primeira instância pela expressão dos marcadores CD117 e/ou DOG1, sendo que para os casos nos quais não se verifique nenhuma destas condições dever-se-á proceder a investigação mutacional nos oncogenes KIT e PDGFR- $\alpha$ , sendo que além de úteis no diagnóstico esta informação é útil do ponto de vista da sensibilidade do tumor à terapêutica com inibidor seletivo da tirosina-cinase. Nos tumores KIT/PDGFR- $\alpha$  *wild type*, é pesquisada mutação no complexo enzimático SDH.<sup>36</sup>

### 3.4.3. Diagnóstico Diferencial

Entre as hipóteses diagnósticas a colocar perante um tumor de morfologia fusiforme temos as neoplasias do músculo liso – leiomioma e leiomiossarcoma – *schwannoma*, tumor miofibroblástico inflamatório ou pólipos fibroide inflamatório. Para os *GIST* com morfologia epitelioides são diagnósticos diferenciais carcinomas indiferenciados ou variantes epitelioides de *shwannoma* ou leiomiossarcoma. Na esmagadora maioria dos casos, contudo, as características morfológicas e imunohistoquímicas são bem-sucedidas no diagnóstico correto do *GIST*.<sup>27</sup>

## 3.5. Abordagem Terapêutica

### 3.5.1. Doença Localizada

A ressecção cirúrgica é a terapêutica de primeira linha no *GIST* não metastático, sendo a única modalidade com potencial curativo. A cirurgia procura, por um lado, a ressecção completa do tumor, definida por margens microscópicas negativas, bem como a preservação funcional da estrutura, tentando, por outro lado, a ausência de ruptura ou lesão da peça operatória.<sup>39</sup> É interessante verificar que *McCarter et al*, contrapondo ressecções R0 (margens microscópicas negativas) e ressecções R1 (margens microscópicas positivas) constataram que, retirando a terapêutica adjuvante da equação, a taxa de sobrevivência livre de recorrência foi igual nos dois tipos de ressecção.<sup>40</sup>

Do ponto de vista da cirurgia, uma diferenciação relevante na escolha da abordagem relaciona-se com a relação do tumor com a parede digestiva: tumores restritos à *muscularis propria* beneficiam de técnicas de enucleação endoscópica enquanto tumores que ultrapassam esta camada necessitam de uma abordagem que vai além da anteriormente referida.<sup>41</sup>

Enucleação endoscópica pode ser feita através da disseção ao nível da submucosa através da *endoscopic submucosal dissection* – ESD – ou *endoscopic submucosal tunnel dissection* – ESTD – assim como através de disseção ao nível da *muscularis propria* pela *endoscopic muscularis dissection* – EMD. No que concerne à *performance* das diferentes técnicas, ambas as disseções ao nível da submucosa apresentaram ressecções R0 em cerca de 80% dos casos e complicações ocorreram em cerca de 5%.<sup>35,42</sup> Embora se tenha

verificado um incremento das ressecções R0 na EMD na ordem dos 97%, a taxa de complicações duplicou.<sup>43</sup> As complicações das técnicas endoscópicas prendem-se com o risco de metastização peritoneal associada a perfuração.<sup>35</sup>

Tumores que ultrapassam a *muscularis propria* poderão beneficiar de ressecção de toda a espessura da parede adjacente ao tumor através da *endoscopic full-thickness resection* – EFTR – ou de uma abordagem cooperativa entre endoscopia e laparoscopia, *laparoscopic and endoscopic cooperative surgery* – LECS. Ambas as abordagens apresentaram, nos respetivos estudos, elevadas taxas de ressecção com margens negativas sem qualquer registo de complicações significativas.<sup>44,45</sup>

De acordo com *Miettinen et al*, a Ressecção em Cunha por Laparoscopia é abordagem mais comum nos *GIST* com pequenas ou médias dimensões.<sup>1</sup> Esta técnica beneficia da utilização de um saco de plástico na recolha da peça operatória no intuito de prevenir a extravasão da mesma, estando contraindicado o manuseamento da peça diretamente com fórceps. Por ser irrisória a probabilidade de metastização ganglionar, não se encontra indicada linfadenectomia regional.<sup>46</sup> No caso clínico que incorpora o artigo, o doente beneficia de cirurgia laparoscópica, mais concretamente gastrectomia atípica. Quando comparada a cirurgia laparotómica, a cirurgia laparoscópica foi vantajosa na reiniciação precoce quer da dieta quer da função gastrointestinal, nomeadamente motilidade, duração necessária de analgesia e duração do internamento (de 7 para 4 dias). Com perdas hemáticas apenas ligeiramente menores e morbidade no primeiro mês pós-operatório semelhante, a principal desvantagem da cirurgia laparoscópica é a conversão para cirurgia laparotómica, frequentemente resultado de tumores adjacentes ao cárdia ou pequena curvatura gástrica.<sup>47</sup>

Enquanto as *guidelines* da *ESMO* afirmam que a abordagem laparoscópica é aceitável para pequenos *GIST*, as *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* – *NCCN* – são mais concretas ao preconizar a abordagem laparoscópica apenas se o tumor se localizar no estômago e não ultrapassar os 5 cm.<sup>35,36</sup> A indicação para laparoscopia poderá ainda variar em função do padrão de crescimento tumoral (exofítico vs. endofítico) bem como da experiência da equipa cirúrgica.<sup>35</sup> Curioso verificar que no contexto do caso clínico que incorpora o artigo se verificavam os critérios preconizados por ambas as *guidelines*, tendo a conversão da cirurgia ocorrido no contexto da localização tumoral.

### 3.5.1.2. Terapêutica Adjuvante e Estratificação de Risco

Citando *Joensuu et al*, a localização do tumor, o índice mitótico e a verificação de ruptura tumoral são os indicadores prognósticos independentes mais importantes.<sup>48</sup> Merecem destaque, no contexto da estratificação de risco no contexto do *GIST* os critérios desenvolvidos por *Fletcher* e posteriormente modificados por *Joensuu – National Institutes of Health consensus criteria* – e por *Miettinen – Armed Forces Institute of Pathology criteria*. Os critérios de *Fletcher* estratificam os doentes em risco muito baixo, baixo, intermédio e alto de acordo com as dimensões do tumor e índice mitótico. *Joensuu*, autor da versão modificada destes mesmos critérios, não só alterou os critérios associados aos dois fatores considerados por *Fletcher*, como teve em consideração, além da localização tumoral, um fator adicional: a ruptura do tumor, sendo que a verificar-se a estratificação seria feita automaticamente como sendo de alto risco.<sup>49,50</sup> A peça operatória com 2,5 cm de maior eixo e taxa mitótica correspondente a 1 figura/50 campos de grande ampliação, sem necrose, invasão linfovascular ou perineural foi estratificada utilizando a escala de NIH modificada, na qual foi obtida pontuação 2, correspondendo a um doente de baixo risco.

Apesar do protocolo seguido no IPOLFG, tanto as *guidelines* da *ESMO* como da *NCCN* privilegiam os critérios de *AFIP*, que ao invés dos *NIH* têm mais detalhadamente em consideração, além das dimensões do tumor e índice mitótico, a sua localização, dividida em gástrica vs. não gástrica nos critérios de *NIH*.<sup>27,49,51</sup>

O sistema de classificação TNM, globalmente aclamado na estratificação de risco em diferentes tumores, não se afigura como o mais adequado no caso dos *GIST*. Por um lado, este sistema de classificação valoriza a extensão da invasão de estruturas adjacentes em detrimento do índice mitótico, que melhor se correlaciona com a capacidade de progressão no caso do *GIST*. Por outro lado, o *GIST* caracteristicamente não metastiza por vias linfáticas, aspeto fundamental na estratificação de risco associado a tumores de acordo com a classificação TNM.<sup>51</sup>

Os *GIST* representaram, outrora, o paradigma do tumor quimiorresistente. A descoberta da base fisiopatológica deste tumor permitiu a alteração desse paradigma, estando a alteração patente no *Imatinib*, o inibidor seletivo da tirosina-cinase de primeira geração que tem como alvos os genes *ABL*, *BCR-ABL*, *KIT* e *PDGFR*.<sup>27</sup> Não tendo doses diárias

de 800 mg trazido benefício clínico face a posologia com 400 mg diárias, com a última a ser vantajosa no perfil de toxicidade, foi estabelecida 400 mg como sendo a dose *standard* do *Imatinib*.<sup>52</sup>

Tendo por base a classificação de *Miettinen* em risco baixo, intermédio e alto, as *guidelines* da *ESMO* recomendam terapêutica adjuvante com 400 mg diárias de *Imatinib*, a primeira linha terapêutica na inibição seletiva da tirosina-cinase, nos pacientes de alto risco, nomeadamente no caso de rutura da cápsula tumoral, que para efeitos de estratificação de risco equivalem a doença disseminada. Terapêutica adjuvante não está indicada nos doentes de baixo risco, não sendo esta classificação posta em causa no caso de uma resseção R1. A bibliografia não preconiza indicações concretas para os doentes de risco intermédio.<sup>27</sup>

Além da estratificação de risco com base nas dimensões tumorais, índice mitótico e localização, a decisão de prescrever terapêutica adjuvante deve ainda ter em conta a genotipagem do doente, uma vez que, como abordado previamente, a sensibilidade à terapêutica é menor em certas mutações. Relativamente ao gene produtor do PDGFR $\alpha$ , *Imatinib* não está indicado na existência da substituição D842V, dada a comprovada resistência ao fármaco.<sup>23</sup> Em relação ao oncogene KIT, em conivência com a informação já citada, temos por um lado as mutações no exão 11 maioritariamente sensíveis ao *Imatinib*, sendo as mutações no exão 9 um fator dose-dependente na resposta à terapêutica, sendo lícito nestes casos aumentar a posologia para 800 mg diários. No KIT/PDGFR- $\alpha$  *wild type* não existe consenso no que concerne à terapêutica adjuvante com a exceção dos GIST sindromáticos no contexto de Neurofibromatose tipo 1, nos quais terapêutica adjuvante não está indicada.<sup>27</sup> O doente abordado ao longo do artigo, cuja investigação genética não foi considerada pertinente pelas características da neoplasia, a somar à estratificação em baixo risco de acordo com critérios modificados da NIH, acabou por não ser candidato a terapêutica adjuvante.

Não existe consenso relativamente à duração da terapêutica adjuvante. Sendo o período de 3 anos mencionado nas *guidelines* da *ESMO*, não é claro, de acordo com a mesma fonte bibliográfica, se uma maior duração poderá ser benéfica em função da estratificação de risco.<sup>27,36</sup>

## **3.5.2. Doença Avançada**

### **3.5.2.1. Imatinib e Abordagem cirúrgica**

De acordo com *Le Cesne et al*, um ensaio que contrapôs doentes com diagnóstico de *GIST* que continuaram a terapêutica adjuvante a doentes que a interromperam ao fim de 1, 3 e 5 anos constatou que a interrupção da terapêutica em qualquer altura este associada a maior risco de progressão da doença. Consequentemente, na doença irresecável, o Imatinib deverá ser continuado indefinidamente.<sup>53</sup>

Embora a terapêutica sistémica seja a âncora da abordagem ao *GIST* irresecável, *Raut et al*, num estudo retrospectivo, demonstrou benefício na sobrevivência através de cirurgia citorrredutora. Neste sentido, a abordagem referida poderá ser equacionada em pacientes selecionados, sempre mantendo em mente a importância da continuação de *Imatinib*.<sup>54</sup>

### **3.5.2.2. Segunda Linha Terapêutica**

Na ausência de controlo da doença com primeira linha de terapêutica adjuvante dever-se-á, numa primeira instância, verificar a adesão à terapêutica e possíveis interações medicamentosas através da determinação da concentração plasmática do fármaco. Excluídas as questões acima mencionadas, o passo seguinte será alterar a terapêutica adjuvante.<sup>27</sup>

A alteração deverá passar, numa primeira fase, pela posologia. Citando *Zalcberg et al*, é lícito esperar uma melhoria na resposta terapêutica com 800 mg de Imatinib em 30% dos doentes com resposta precária inicial, sendo que essa melhoria apenas em 18% se verificou por mais de um ano, verificando-se também o aumento da incidência de efeitos adversos como anemia ou astenia.<sup>55</sup> Se apesar da alteração da posologia se verificar resposta precária, o inibidor seletivo da tirosina-cinase da segunda geração está indicado. *Sunitinib*, que atua nos genes KIT, PDGFR, VEGF, CSF e RET, está indicado em caso de resistência/intolerância ao *Imatinib* com esquema posológico de 50 mg diárias durante 4 semanas intercaladas com 2 semanas de interrupção terapêutica, com benefício clínico em 50% dos doentes.<sup>56</sup> Entre os efeitos adversos incluem-se astenia, dermatite, diarreia, hipotiroidismo e hipertensão arterial, correlacionando-se o último com a resposta

terapêutica. Neste sentido, dever-se-á manter o esquema terapêutico com *Sunitinib* e tratar ativamente, quando necessário, a hipertensão arterial.<sup>57</sup>

### 3.5.2.3. Terceira Linha Terapêutica

Atuando através da inibição das proteínas produzidas pelos genes KIT, PDGFR, VEGF, FGF, RET e BRAF, o *Regorafenib* está indicado como terapêutica adjuvante nos *GIST* quando se verifique resistência/intolerância quer ao *Imatinib* quer ao *Sunitinib*. Num esquema posológico de 160 mg diárias por um período de 3 semanas intercalado com 1 semana de interrupção, este fármaco resultou no benefício clínico de aproximadamente 50% dos doentes. Em relação aos efeitos adversos mereceram destaque o aparecimento de hipertensão arterial, dermatite e diarreia, sendo os mesmos infrequentemente motivo de descontinuação terapêutica, que se terá verificado em cerca de 2% dos doentes.<sup>58</sup>

Esgotadas as opções terapêuticas sistémicas aprovadas no *GIST* irresecável, os doentes poderão beneficiar da participação em ensaios clínicos com opções terapêuticas em estudo. Existe evidência de benefício clínico em continuar terapêutica com inibidor seletivo da tirosina-cinase mesmo nos doentes que obtêm controlo precário da doença, tendo-se verificado ainda que a maioria dos doentes cujas opções terapêuticas foram esgotadas beneficiam de reiniciação de *Imatinib*. Neste sentido, a decisão de descontinuar terapêutica adjuvante é bastante complexa, devendo ser tomada num contexto individual e, invariavelmente, mantendo *follow-up*.<sup>36,59</sup>

Entre os inibidores da tirosina-cinase que foram bem-sucedidos em ensaios de fase 2 destacam-se o *Sorafenib*, de acordo com *Rutkowski et al*, uma alternativa viável ao *Regorafenib* no *GIST* resistente ao *Imatinib* e *Sunitinib*, apresentando benefício clínico semelhante.<sup>60</sup> *Pazopanib* apresentou-se no ensaio PAZOGIST, à semelhança do *Sorafenib*, como uma alternativa viável ao *Regorafenib*.<sup>60</sup> *Ponatinib*, eficaz na leucemia mielocítica crónica, mostrou num ensaio de fase 2 a capacidade de atuar perante qualquer mutação descrita como originária do *GIST* á exceção da mutação V654A do gene KIT, apresentando-se como um fármaco promissor na terapêutica adjuvante.<sup>61</sup>

#### **3.5.2.4. Terapêutica Neoadjuvante**

Não existe, em comparação com outros aspetos da abordagem terapêutica ao *GIST*, evidência abundante relativamente ao benefício da terapêutica neoadjuvante, sendo a existente concordante em relação ao possível benefício em pacientes selecionados.<sup>27,36,62</sup> Apoiando-se no ensaio de fase 2 protagonizado por *Eisenberg et al*, as *guidelines* da *ESMO* preconizam terapêutica neoadjuvante nos casos em que uma ressecção R0 não é factível, apontando como vantagens a diminuição da hemorragia e complicações associadas a cirurgia nomeadamente rutura da peça operatória.<sup>62</sup> Devendo a terapêutica estender-se por um período entre os 6 e 12 meses, não existe consenso em relação à antecedência, face à cirurgia, com que a mesma deve ser interrompida, sendo que se verificam resultados satisfatórios com a interrupção da terapêutica no último dia pré-operatório. É crucial a genotipagem do doente no sentido de evitar resistência ao fármaco.<sup>36</sup> *Rutkowski et al* analisaram 161 doentes com *GIST* localmente avançados, sem doença metastática, tendo sido obtida ressecção R0 em aproximadamente 83% dos doentes, resultados coniventes com a informação acima mencionada.<sup>63</sup>

#### **3.6. Avaliação da Resposta e Follow-up**

Não se afigura linear avaliar a resposta à terapêutica no *GIST*. Sendo lícito basear a avaliação na diminuição do volume tumoral visível na TC, alguns tumores cuja resposta é igualmente positiva mostram apenas alterações da densidade, devendo ambos os parâmetros ser tidos em conta.<sup>64</sup> Nesta ordem de ideias, um aumento na densidade tumoral correlaciona-se com resposta precária à terapêutica, surgindo caracteristicamente na TC no padrão “*nodule within the mass*”.<sup>65</sup> A imagiologia com recurso ao 18FDG, essencialmente útil em caso de dúvida, mostrou elevada sensibilidade na avaliação da resposta tumoral precoce. No entanto, Entre 10 e 20% dos *GIST* não metabolizam 18FDG, não sendo o exame útil nestas condições.<sup>39</sup>

Não existe consenso no que concerne ao *follow-up*. De acordo com *Joensuu et al*, poder-se-á submeter o doente a TC abdominopélvica anualmente no caso de doentes classificados como baixo risco se acordo com critérios de estratificação de risco, de 6 em 6 meses para os doentes de alto risco e, no caso de interrupção de terapêutica adjuvante,

a cada 3 a 4 meses durante os primeiros 2 anos com posterior realização anual nos 10 anos seguintes.<sup>66</sup>

### **3.7. Conclusão**

Tomando uma visão generalista do conceito, podemos concluir que Tumor do Estroma Gastrointestinal compreende um conjunto de neoplasias mesenquimais que puderam ser agrupadas de acordo com a sua fisiopatologia no momento em que se descobriu, quer a molécula tirosina-cinase constitutivamente ativa como desbloqueadora da oncogénese, quer a possibilidade de suprimir tal mecanismo através de terapêutica sistémica, sendo, nesse sentido, o surgimento do *Imatinib* um marco na abordagem ao *GIST*. Não obstante tratar-se de um tumor e de, nessa ordem de ideias, a ressecção cirúrgica ser a abordagem óbvia no sentido da remoção da neoplasia maligna, a inibição farmacológica da tirosina-cinase é hoje a pedra basilar na abordagem deste grupo de tumores. Se por um lado se verificaram, nomeadamente na última década, avanços quer na abordagem farmacológica com o desenvolvimento de fármacos de segunda e terceira gerações, quer na abordagem cirúrgica, não se verifica atualmente nem um sistema de estratificação de risco universal, podendo os atualmente existentes vir a convergir no futuro, nem um protocolo de seguimento nos mesmos moldes. O crescente desenvolvimento das áreas médicas e tecnológicas diretamente relacionadas com a abordagem ao *GIST* irá resultar na crescente complexidade da mesma, sendo neste sentido fundamental uma abordagem multidisciplinar no contexto desta patologia.

## **4. AGRADECIMENTOS**

À família, pela presença constante, confiança depositada e apoio incondicional.

À Inês, por ser a companheira de todas as horas, principalmente as difíceis.

Aos amigos, sobretudo aos que me foram mais próximos na vida académica, porque sem amigos este triunfo não seria alcançável.

Ao Dr. Rui Casaca, meu orientador, pelo acompanhamento e incrível disponibilidade revelada na totalidade da realização do trabalho.

Ao Prof. Doutor Mendes Almeida, pela autorização da realização deste trabalho final de mestrado na Clínica Universitária de Cirurgia II, a derradeira tarefa académica no âmbito do curso.

A todos os médicos e colegas com quem tive o privilégio de aprender.

A todos, um sincero obrigado.

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Markku Miettinen, MD and Jerzy Lasota M. GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS. *Natl Inst Heal.* 2014;42(2):399-415.
2. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.
3. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-1269.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-580.
5. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part II: ICC and gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2007;50(2):190-202.
6. Steigen SE, Eide TJ. Trends in incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS.* 2006;114(3):192-200.
7. Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2223-2228.
8. Lv M, Wu C, Zheng Y, Zhao N. Incidence and survival analysis of gastrointestinal stromal tumors in shanghai: A population-based study from 2001 to 2010. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014.
9. Cho MY, Sohn JH, Kim JM, et al. Current trends in the epidemiological and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors in Korea, 2003-2004. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):853-862.
10. P. Brabec , J. Sufliarsky , Z. Linke , L. Plank , M. Mrhalova, T. Pavlik , D. Klimes JG. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the

- Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma*. 2012;59(6):622-630.
11. Yan BM, Kaplan GG, Urbanski S, Nash CL, Beck PL. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in a Defined Canadian Health Region: A Population-Based Study. *Int J Surg Pathol*. 2008;16(3):241-250.
  12. Grace L. Ma, James D. Murphy, Maria E. Martinez , JK, Sicklick. Epidemiology of Gastrointestinal Stromal Tumors in the Era of Histology Codes: Results of a Population-Based Study. *Natl Inst Heal*. 2016;24(1):298-302.
  13. Chiang NJ, Chen LT, Tsai CR, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998-2008: A nation-wide cancer registry-based study. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
  14. Jiang Z-X. Rectal gastrointestinal stromal tumors: Imaging features with clinical and pathological correlation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):3108.
  15. Sorour MA, Kassem MI, Ghazal AEHA, El-Riwini MT, Abu Nasr A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) related emergencies. *Int J Surg*. 2014;12(4):269-280.
  16. Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul KI, et al. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg*. 2014;12(10):1127-1133.
  17. Lin KH, Huang ML, Chang NJ, Liou L ren, Su MS, Tsao MJ. Spontaneous rupture of an extremely large gastrointestinal stromal tumor of the jejunum. *Formos J Surg*. 2016;49(5):196-200.
  18. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231(1):51-58.
  19. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2008;53(3):245-266.
  20. 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.
21. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: A study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6190-6198.
  22. Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, 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):476-484.
  23. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: Frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5357-5364.
  24. Tornillo L. Gastrointestinal Stromal Tumor - An Evolving Concept. *Front Med*. 2014;1(November).
  25. Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) - A review. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;53:514-519.
  26. Lizhi Zhang, Thomas C. Smyrk, William F. Young Jr CA, Stratakis and JAC. Gastric Stromal Tumors in Carney Triad Are Different Clinically, Pathologically, and Behaviorally From Sporadic Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors: Findings in 104 Cases. *Natl Inst Heal*. 2013;292(3):342-351.
  27. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev*. 2017;55:107-119.
  28. Lee HL. Advances in the management of upper gastrointestinal subepithelial tumor: Pathologic diagnosis using endoscopy without endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Clin Endosc*. 2016;49(3):216-219.
  29. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut*. 2000;46(1):88-92.
  30. Valsangkar N, Sehdev A, Misra S, Zimmers TA, O'Neil BH, Koniaris LG. Current management of gastrointestinal stromal tumors: Surgery, current

- biomarkers, mutations, and therapy. *Surg (United States)*. 2015;158(5):1149-1164.
31. Paulsen SR, Huprich JE, Fletcher JG. CT Enterography as a Diagnostic Tool in Evaluating Small Bowel Disorders: Review of Clinical Experience with over 700 Cases. *RadioGraphics*. 2006;26(3):641-657.
  32. Yoshikawa K, Shimada M, Kurita N, et al. The efficacy of PET-CT for predicting the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2013;43(10):1162-1167.
  33. Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med*. 2004;45(1):17-21.
  34. Van den Abbeele AD. The Lessons of GIST--PET and PET/CT: A New Paradigm for Imaging. *Oncologist*. 2008;13(Supplement 2):8-13.
  35. Lanke G, Lee JH. How best to manage gastrointestinal stromal tumor. *World J Clin Oncol*. 2017;8(2):135.
  36. Group TESN. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25(May):iii21-iii26.
  37. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):96-102.
  38. Bernadette Liegl, Jason L. Hornick, Christopher L. Corless CDMF. Monoclonal Antibody DOG1.1 Shows Higher Sensitivity Than KIT in the Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors, Including Unusual Subtypes. 2009;33(3):437-446.
  39. Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3-14.
  40. Mccarter MD, Antonescu CR, Ballman K V, et al. Microscopically Positive

- Margins for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors: Analysis of Risk Factors and Tumor Recurrence. *J Am Coll Surg*. 2012;215(1):53-59.
41. Kim HH. Endoscopic treatment for gastrointestinal stromal tumor: Advantages and hurdles. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(3):192.
  42. Białek A, Wiechowska-Kozłowska A, Pertkiewicz J, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of neoplastic lesions in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1953-1961.
  43. Liu BR, Song JT, Qu B, Wen JF, Yin J Bin, Liu W. Endoscopic muscularis dissection for upper gastrointestinal subepithelial tumors originating from the muscularis propria. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2012;26(11):3141-3148.
  44. Zhou PH, Yao LQ, Qin XY, et al. Endoscopic full-thickness resection without laparoscopic assistance for gastric submucosal tumors originated from the muscularis propria. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2011;25(9):2926-2931.
  45. Tsujimoto H, Yaguchi Y, Kumano I, Takahata R, Ono S, Hase K. Successful gastric submucosal tumor resection using laparoscopic and endoscopic cooperative surgery. *World J Surg*. 2012;36(2):327-330.
  46. Choi SM, Kim MC, Jung GJ, et al. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: Long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):444-447.
  47. Giorgos C. Karakousis, Samuel Singer, Junting Zheng, Mithat Gonen, Daniel Coit, Ronald P. DeMatteo VES. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol*. 2016;70(12):773-779.
  48. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008;39(10):1411-1419.
  49. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265-274.
  50. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - The impact of tumour

- rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):890-896.
51. Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(5):461-471.
  52. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626-632.
  53. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: An open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):942-949.
  54. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2325-2331.
  55. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1751-1757.
  56. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-1338.
  57. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3180-3187.
  58. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.

59. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1175-1182.
60. Rutkowski P, Jagielska B, Andrzejuk J, et al. The analysis of the long-term outcomes of sorafenib therapy in routine practice in imatinib and sunitinib resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST)\*. *Współczesna Onkol.* 2017;21(4):285-289.
61. Kaphingst KA, Persky S, Lachance C. Ponatinib inhibits polyclonal drug-resistant KIT oncoproteins and shows therapeutic potential in heavily pretreated gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Natl Inst Heal.* 2010;14(4):384-399.
62. Eisenberg BL, Harris J, Blanke C, 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. *Natl Inst Heal.* 2010;99(1):42-47.
63. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2937-2943.
64. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-1759.
65. Tirumani SH, Baheti AD, Tirumani H, O'Neill A, Jagannathan JP. Update on gastrointestinal stromal tumors for radiologists. *Korean J Radiol.* 2017;18(1):84-93.
66. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1611-

1617.

## 6. ANEXOS

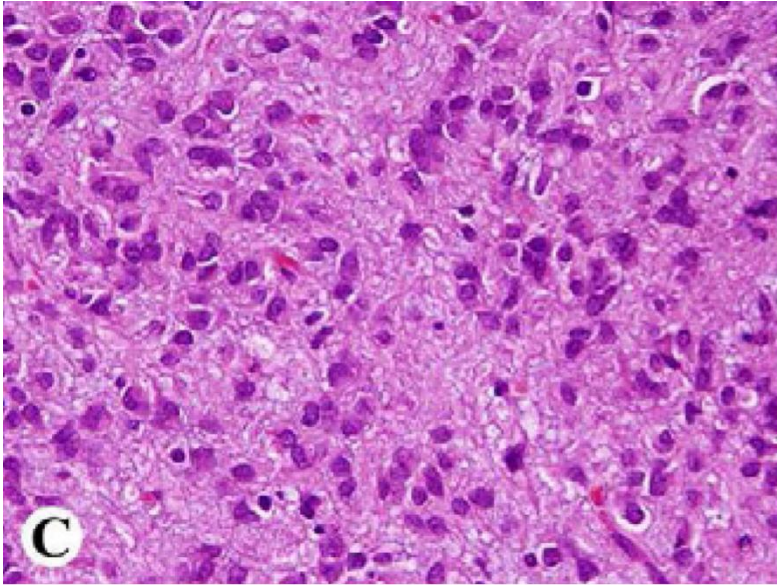


Figura 1 Markku Miettinen, Jerzy Lasota. *GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS*. *Natl Inst Heal.* 2014;42(2):399-415. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.001.GASTROINTESTINAL: epithelioid cytology

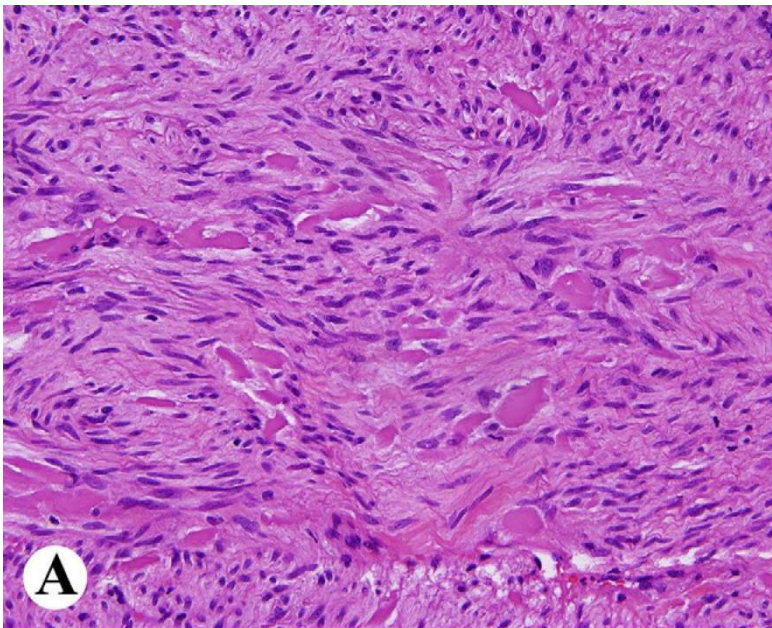


Figura 2 Markku Miettinen, Jerzy Lasota. *GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS*. *Natl Inst Heal.* 2014;42(2):399-415. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.001.GASTROINTESTINAL: spindle cell cytology

**Table 3**  
Group risk in GIST adapted from Miettinen et al.

	Size	Mitotic index (50 HPF) <sup>a</sup>	Location
Very low-risk	2–5 cm	≤5 mitosis	Gastric
Low-risk	>5 y ≤10 cm	≤5 mitosis	Gastric
	2–5 cm	≤5 mitosis	Intestinal
Intermediate-risk	>10 cm	≤5 mitosis	Gastric
	>5 y ≤ 10 cm	≤5 mitosis	Intestinal
	2–5 cm	>5 mitosis	Gastric
High-risk intestinal	2–5 cm	>5 mitosis	Intestinal
	>10 cm	≤5 mitosis	Intestinal
	>5 y ≤ 10 cm	>5 mitosis	Gastric
	>10 cm	>5 mitosis	Gastric
	>5 y ≤ 10 cm	>5 mitosis	Intestinal
	>10 cm	>5 mitosis	Intestinal

<sup>a</sup> 50 HPF represent an area of 5 mm<sup>2</sup> in the optical fields used by Miettinen.

Tabela 1 Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107-119.: AFIP group risk classification

**Table 1**  
Definition of the risk categories in the proposed Joensuu classification.

Risk category	Tumour size (cm)	Mitotic index (per 50 HPF <sup>a</sup> )	Primary tumour site
Very low risk	≤2.0	≤5	Any
Low risk	2.1–5.0	≤5	Any
Intermediate risk	≤5.0	6–10	Gastric
	5.1–10.0	≤5	Gastric
High risk	Any	Any	Tumour rupture
	>10.0	Any	Any
	Any	>10	Any
	>5.0	>5	Any
	≤5.0	>5	Non-gastric
	5.1–10.0	≤5	Non-gastric

<sup>a</sup> HPF, high-power field.

Tabela 2 Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - The impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(10):890-896: NIH modified criteria