

# O papel atual do cirurgião no tratamento do GIST

## *The role of the surgeon in the management of GIST*

MARCUS VALADÃO, TCBC-RJ<sup>1</sup>; EDUARDO LINHARES, TCBC-RJ<sup>2</sup>

### INTRODUÇÃO

Os recentes avanços no tratamento dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) foram responsáveis pela mudança da história natural da doença. O melhor conhecimento dos mecanismos moleculares<sup>1,2</sup> foi fundamental para o desenvolvimento de droga alvo-molecular dirigida capaz de obter resultados, até então, não alcançados<sup>3,4</sup> em nenhum tratamento de tumor sólido. A introdução do imatinibe na prática clínica<sup>5</sup> modificou não só a sobrevida dos portadores de GIST metastático, significou também quebras de paradigmas bem estabelecidos. Porém, apesar dos avanços obtidos e dos resultados animadores com a utilização do imatinibe, o cirurgião continua tendo papel fundamental no manejo dessa neoplasia<sup>6</sup>, tanto na abordagem da lesão primária quanto na doença metastática.

#### Tratamento da doença não metastática

##### *Abordagem da Lesão Primária*

A ressecção cirúrgica completa ainda se constitui no tratamento padrão para o GIST não metastático, pois é a única modalidade capaz de proporcionar cura. A ressecção R0 (ausência de doença residual) representa uma das influências mais importantes para o resultado do tratamento (intervalo livre de doença e sobrevida), sendo alcançada em torno de 40% a 60% de todos os casos de GIST e em mais de 70% nos casos de doença não metastática<sup>7,8</sup>. O objetivo primordial da cirurgia é a ressecção completa do tumor, estando o tipo de ressecção a ser empregada na dependência da localização e do tamanho do tumor. As lesões com suspeita de invasão de órgãos adjacentes devem ser tratadas por cirurgia radical através da ressecção em monobloco dos órgãos acometidos. É mandatório que a ressecção obtenha margens negativas checadas por exame de congelação intra-operatória, pois a presença de doença residual influencia negativamente a sobrevida<sup>9</sup>. Não está estabelecido qual a extensão ideal da margem cirúrgica, porém há consenso de que não é necessária margem ampla para ressecção completa da lesão. Desta forma, a depender da localização e do tamanho tumoral, a ressecção segmentar do órgão de origem da lesão pode ser empregada (geralmente factível no tratamento das lesões de origem gástrica) desde que seja respeitada a premissa da margem negativa (Figura 1). É necessária uma técnica cirúrgica meticulosa visando prevenir

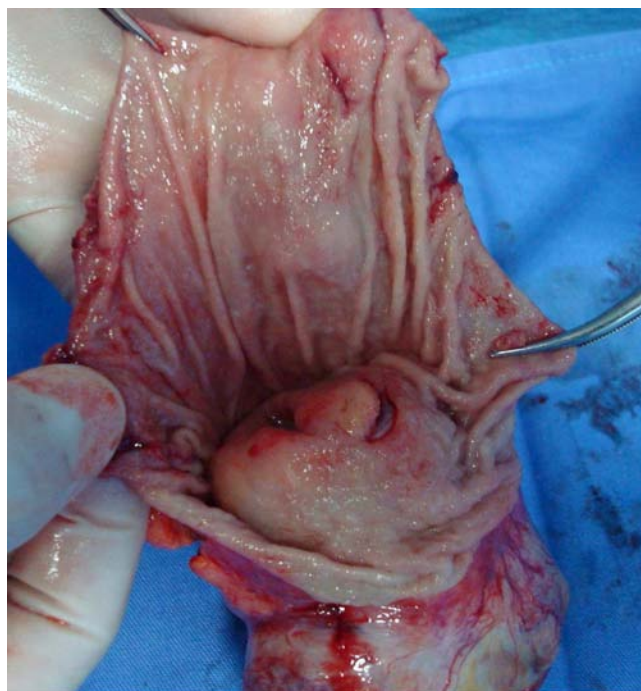
a rotura tumoral durante o ato cirúrgico, pois a cápsula do tumor se rompe com facilidade, podendo resultar em disseminação neoplásica, o que implicaria em aumento da chance de recidiva e redução da sobrevida<sup>10</sup>.

#### Linfadenectomia

A metástase linfonodal é um evento infrequente, sendo descrita incidência entre 4% e 10%<sup>7</sup>. Apesar das limitações referentes a esse tema (subnotificação da metástase nodal devido a não realização de linfadenectomia de rotina; trabalhos com casuística pequena), a presença de metástase linfonodal não tem sido reconhecida como fator prognóstico<sup>11</sup>, não havendo subsídio na literatura que corrobore a realização de linfadenectomia de rotina. Dessa forma, a linfadenectomia deve ser realizada quando houver suspeita macroscópica de comprometimento nodal.

#### Laparoscopia

A ressecção laparoscópica tem sido empregada no tratamento do GIST, sendo descritas pequenas séries de casos no manejo de lesões pequenas (até 5 cm), conferin-



**Figura 1** - Ressecção gástrica segmentar (GIST de grande curvatura gástrica).

Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer-INCA-RJ-BR.

1. Cirurgião oncológico do INCA - RJ - BR; 2. Chefe da Seção de Cirurgia Abdômino-Pélvica-INCA - RJ - BR.

do vantagens como mínima manipulação tumoral e eficácia no diagnóstico e tratamento das lesões incidentais e naquelas que se apresentam com hemorragia digestiva sem foco identificado<sup>12,13</sup>. Apesar da descrição de sucesso oncológico com ressecções laparoscópicas,<sup>14,15</sup> há necessidade de estudos com maior número de casos e acompanhamento a longo prazo para se definir o real papel da laparoscopia no tratamento desta neoplasia. A recomendação atual<sup>16</sup> é que a laparoscopia deva ser restrita ao tratamento de lesões pequenas (de até 5 cm) (Figura 2) devido a possibilidade de rotura tumoral com a manipulação de lesões maiores.

### Abordagem dos tumores gástricos menores de 2 cm

Tem sido cada vez mais frequente o diagnóstico de tumores submucosos do estômago em função da maior disponibilidade do uso da endoscopia (Figuras 3 e 4). O manejo dessas lesões representa um dilema na prática clínica pois, dentro desse espectro, fazem parte diagnósticos diversos (GIST, pâncreas ectópico, tumores neuroendócrinos). Por não existirem estudos epidemiológicos a respeito e não ser conhecida a frequência real que cada uma dessas patologias representam, o diagnóstico de GIST deve ser sempre pesquisado pois, todo GIST é potencialmente maligno. Apesar da existência de fatores prognósticos que estratificam o GIST de acordo com o comportamento biológico<sup>17-19</sup>, há descrições de desenvolvimento de metástases mesmo em lesões de baixo risco (lesões entre 2 e 5 cm com menos de 5 mitoses/50 campos de grande aumento)<sup>7,20</sup>, demonstrando que, até presente momento, não dispomos de fatores prognósticos totalmente confiáveis.

A biópsia endoscópica da lesão pode ajudar, porém nem sempre é possível se obter o diagnóstico devido a quantidade reduzida das amostras. Iwahashi *et al.*<sup>21</sup> demonstraram que utilização da ultrassonografia endoscópica foi capaz de aumentar a acurácia do diagnóstico de GIST e da predição de comportamento biológico por meio da biópsia dirigida com agulha fina, além de parâmetros como tamanho, presença de ulceração e

heterogeneidade da lesão. Porém, essa predição não foi satisfatória nas lesões menores que 3 cm. A explicação é que para a avaliação correta do índice mitótico, deve ser estudada toda lesão devido ao baixo número de mitoses do GIST, havendo a necessidade de se avaliar 50 campos de grande aumento. Isso significa que, diante da possibilidade do diagnóstico de GIST, a lesão deve ser ressecada completamente para que seja possível a estratificação de risco e se evite a chance desenvolvimento de metástase ou crescimento tumoral, mesmo em se tratando de lesões pequenas. O tipo que ressecção (se endoscópica ou laparoscópica vai depender não só do tamanho e localização da lesão, como também da experiência do endoscopista e dos recursos tecnológicos disponíveis). As duas formas terapêuticas são equivalentes, desde que sejam respeitadas as premissas utilizadas no tratamento do GIST (ressecção completa da lesão com margens negativas, evitando rotura da lesão durante a manipulação).

### Tratamento da doença metastática

Até 2001, a ressecção cirúrgica se constituía no único tratamento efetivo do GIST, alcançando taxa de

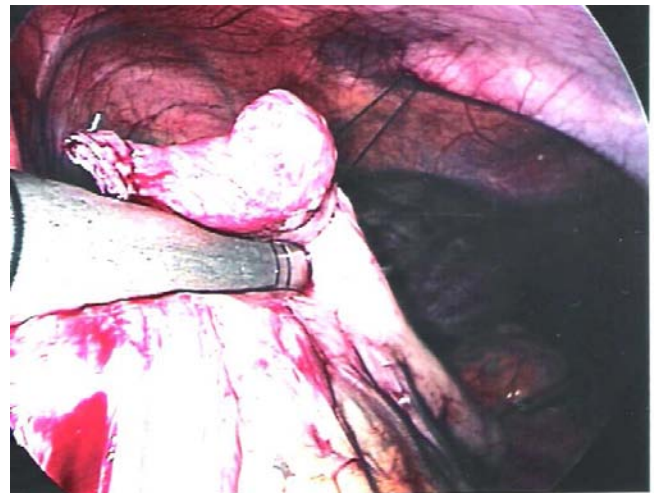


Figura 2 - Ressecção laparoscópica de GIST gástrico de 2 cm.



Figuras 3 e 4 - Aspecto endoscópico GIST gástrico.



sobrevida em cinco anos em torno de 50%<sup>7,10</sup>. Porém, cinquenta por cento dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico desenvolviam doença metastática<sup>7</sup>, cursando com sobrevida mediana de 15 meses<sup>7</sup>. Pouco se podia oferecer, visto que a quimioterapia convencional e a radioterapia eram ineficazes<sup>22</sup>. A introdução do imatinibe na prática clínica em 2002 foi responsável pela mudança da história natural do GIST, sendo atingidos resultados bastante animadores (81% de benefício clínico com a utilização do imatinibe na doença metastática, além de ganho considerável de sobrevida<sup>4,23</sup>). Tais resultados relegaram a cirurgia a um papel secundário no tratamento da doença metastática, ficando restrita à palição. Embora o imatinibe seja efetivo para maioria dos pacientes com GIST metastático, o desenvolvimento de resistência à droga tem se tornado um problema crescente<sup>24</sup>. Estudos clínicos fase II/III demonstraram que dois terços dos pacientes com doença metastática em uso de imatinibe evoluirão com progressão, sendo a sobrevida livre de progressão (mediana) é em torno de 20 a 24 meses<sup>3,4,23,25</sup>. Alguns mecanismos moleculares parecem estar envolvidos com desenvolvimen-

to de resistência secundária, destacando-se a aquisição de mutações secundárias e crescimento de clones resistentes<sup>24</sup>.

Diante desse cenário, o impacto do resgate cirúrgico na doença metastática passou a ser investigado<sup>26-28</sup>. O racional para sua utilização seria: redução do volume tumoral, prevenção do desenvolvimento de mutações secundárias, incremento da sobrevida livre de progressão e aumento do número de pacientes com resposta duradoura. Com base nesse racional, três estudos<sup>26-28</sup> demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com a realização do resgate cirúrgico em portadores de GIST metastático em uso de imatinibe. Porém, esse ganho só foi evidenciado nos casos que apresentavam resposta ao imatinibe (resposta parcial ou doença estabilizada) (Figuras 5,6 e 7- paciente com metástase hepática, apresentando resposta ao imatinibe, sendo submetido a resgate cirúrgico). Os pacientes que apresentavam doença em progressão não se beneficiaram com o resgate cirúrgico. Blanke *et al.*<sup>29</sup> evidenciaram que o volume tumoral teve influência na evolução dos pacientes com doença metastática em uso de imatinibe, ou seja, havia relação direta entre volume tumoral e sobrevida (tanto sobrevida global quanto sobrevida livre de progressão). Os pacientes foram divididos em 4 quartis de acordo com o volume tumoral (1º quartil: <39,1cm<sup>2</sup>; 2º quartil: 39,1 a 102,15cm<sup>2</sup>; 3º quartil: 102,16 a 262,5cm<sup>2</sup>; 4º quartil: >262,5cm<sup>2</sup>). O racional é que o resgate cirúrgico possa reduzir o volume tumoral e migrar para um quartil menor, aumentando a sobrevida. Podemos utilizar o câncer de ovário como analogia, em que a citorredução está relacionada a melhor resposta ao quimioterápico.

Apesar da necessidade de mais estudos (estudos prospectivos, randomizados, com casuística maior), os indícios atuais apontam o benefício clínico (ganho de sobrevida) com a utilização do resgate cirúrgico no tratamento do GIST metastático, levando-se em conta que a seleção desses pacientes deva ser criteriosa.



Figura 5 - TC evidenciando metástase hepática (pré-imatinibe).



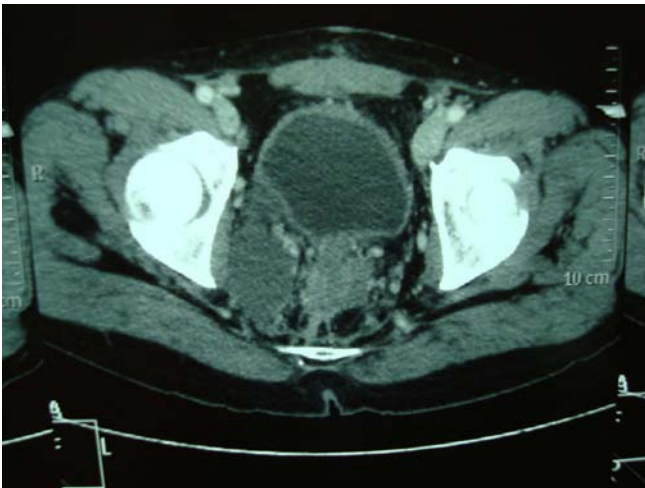
Figura 6 - TC após quatro meses de imatinibe, apresentando critérios de resposta (redução do tamanho e da densidade tumoral).



Figura 7 - Resgate cirúrgico (hepatectomia).



**Figura 8** - Recidiva pélvica após dois anos de ressecção de GIST de reto.



**Figura 9** - TC pós três meses do início de imatinibe (redução tumoral expressiva).

### Tratamento da recidiva

Devido ao comportamento idêntico ao da doença metastática, a recidiva tumoral deve ser tratada de forma semelhante, ou seja, a associação de imatinibe e cirurgia representam os pilares do tratamento<sup>30</sup>. A cirurgia isoladamente não é eficaz no tratamento da recidiva, pois a ressecção completa só é alcançada em menos de 50% das recidivas peritoneais, além disso, a recorrência pós ressecção da recidiva é tida como regra e não exceção<sup>10</sup>. Dessa forma, a associação cirurgia/imatinibe deve ser sempre empregada nesse cenário (Figuras 8, 9 e 10-paciente apresentando recidiva pós-ressecção de GIST de reto. Cirurgia proposta: cistectomia. Iniciado imatinibe na tentativa de redução tumoral e preservação da bexiga. Houve importante regressão tumoral, sendo possível o resgate cirúrgico com preservação da bexiga).



**Figura 10** - Resgate cirúrgico da recidiva pélvica realizado após três meses de imatinibe.

## A B S T R A C T

*Recent progress in gastrointestinal stromal tumor's (GIST) treatment were responsible for changing GIST's natural history. Knowledge acquirement of molecular mechanism-based systemic therapy gave rise to the development of targeted antineoplastic drugs capable of reaching outcomes that had never been reached before. The introduction of imatinib in the clinical practice not only changed GIST's patients survival but also shifted paradigms. However, besides all these new advances and the improved results with imatinib, the surgeon still plays a pivotal role in the management of the primary GIST tumor and even in the metastatic setting.*

**Key words:** *Gastrointestinal stromal tumors/surgery. Gastrointestinal neoplasms/therapy. Stromal cells. Antineoplastic agents. Protein Kinase Inhibitors /therapeutic use. Treatment outcome.*

## REFERÊNCIAS

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279(5350):577-80.
- 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):1259-69.
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet*. 2001; 358(9291):1421-3.
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002; 347(7):472-80.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001; 344(14):1052-6.
- Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev Col Bras Cir*. 2006; 33(1):51-4.

7. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Muddan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000; 231(1):51-8.
  8. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer*. 2002; 38 Suppl 5:537-8.
  9. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20(18):3898-905.
  10. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkison EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg*. 1992; 215(1):68-77.
  11. Valadão M, de Mello EL, Lourenço L, Vilhena B, Romano S, Castro L. What is the prognostic significance of metastatic lymph nodes in GIST? *Hepatogastroenterology*. 2008; 55(82-83):471-4.
  12. Röthlin M, Schöb O. Laparoscopic wedge resection for benign gastric tumors. *Surg Endosc*. 2001; 15(8):893-5. Epub 2001 May 14.
  13. Cueto J, Vázquez-Frias JA, Castañeda-Leeder P, Baquera-Heredia J, Weber-Sánchez A. Laparoscopic-assisted resection of a bleeding gastrointestinal stromal tumor. *JLS*. 1999; 3(3):225-8.
  14. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, Kimata M, Kubota T, Kumai K et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000; 10(1):19-23.
  15. Catena F, Battista M, Fusaroli P, Ansaloni L, Scioscio V, Santini D et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg*. 2008; 12(3):561-8. Epub 2007 Nov 27.
  16. Guitierrez JC, Oliveira LO, Perez EA, Rocha-Lima C, Livingstone AS, Koniaris LG. Optimizing diagnosis, staging, and management of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg*. 2007; 205(3):479-91 (Quiz 524). Epub 2007 Jul 16.
  17. Fletcher CD, Bermen JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002; 33(5):459-65.
  18. Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Lugão R, Quadros C et al. GIST gástrico: experiência do INCa. *Rev Bras Cancerol*. 2004; 50(2): 121-6.
  19. Valadão M, Lourenço L, Linhares E, Romano S, Kesley R, Siqueira D. Fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) de origem gástrica. *Rev Col Bras Cir*. 2006; 33(5):298-304.
  20. Oliveira RPB, Pannain VL, Portari Filho PE, Salomão AR, Iglesias AC, Oliveira CAB. Tumor estromal gastrointestinal: análise de fatores relacionados ao prognóstico. *Rev Col Bras Cir*. 2007; 34(6):374-80.
  21. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*. 2006; 30(1):28-35.
  22. Pithorecky I, Cherney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(9):705-12.
  23. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004; 364(9440):1127-34.
  24. Heinrich MC. Molecular basis for treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 4(3 Suppl 1):S10-8.
  25. Rakin C, Von Mehren M, Blanke C et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004; 23: 815. [Abstract 9005].
  26. Raut C, Posner M, Desai J, Morgan J, George S, Zahrieh D et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(15):2325-31.
  27. DeMatteo R, Maki R, Singer S, Gonen M, Brennan M, Antonescu C. Results of kinase inhibitors therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg*. 2007; 245(3):347-52.
  28. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro M, Coco P, Messina A et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007; 245(3):341-6.
  29. Blanke C, Demetri GD, Mehren M, Heinrich M, Eisenberg B, Fletcher J et al. Efficacy of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) according to tumor bulk. 2007 ASCO Annual Meeting, abstract 21.
  30. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg*. 2006; 244(2):176-84.
- Recebido em 30/05/2008  
Aceito para publicação em 02/08/2008  
Conflito de interesse: nenhum  
Fonte de financiamento: nenhuma
- Como citar este artigo:**  
Valadão M, Linhares E. O papel atual do cirurgião no tratamento do GIST. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2009; 36(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**  
Marcus Valadão  
E-mail: [marcusvaladiao@terra.com.br](mailto:marcusvaladiao@terra.com.br)