



Tumor Estromal Gastrointestinal de Localização Esofágica: Relato de Caso

Gastrointestinal Stromal Tumor Location Esophageal: Case Report

Daniele Ribeiro Matsumoto¹
Carolina Luíza Marques Pereira¹
Thalita Amaral Amaro Adami²

1. Acadêmica do 6º ano de Medicina, Faculdade de Medicina de Itajubá, MG.
2. Médica, especialista em Gastroenterologia. Professora Adjunta da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Itajubá, MG.

Instituição: Hospital Escola de Itajubá.

Recebido em fevereiro de 2013

Aceito em março de 2013

Correspondência:

Daniele Ribeiro Matsumoto
Rua Professora Márcia Wood, 53 (24).
Itajubá/MG
CEP: 37502-094
E-mail: danimatsumoto@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são considerados as neoplasias mesenquimatosas mais comuns do trato gastrointestinal (TGI). São derivados das células intersticiais de Cajal, localizadas ao nível do plexo mioentérico e responsáveis pela motilidade gastrointestinal. Podem se originar em qualquer região do TGI, sendo apenas 5% provenientes do esôfago. **Casuística:** Foi relatado um caso de GIST de localização esofágica em um paciente que iniciou quadro de disfagia para alimentos sólidos e odinofagia, de caráter intermitente, acompanhado de náuseas e vômitos. Foram realizadas Seriografia contrastada de esôfago, Endoscopia Digestiva Alta, Tomografia Computadorizada de Abdome, o resultado histopatológico da biópsia da lesão foi inconclusivo e o diagnóstico foi confirmado pela imunohistoquímica que expressou CD117 (KIT) pelas células neoplásicas. O serviço de oncologia de referência orientou a realização de cirurgia para ressecção tumoral, porém o paciente optou pela utilização do Mesilato de Imatinib (MI), tendo apresentado melhora progressiva do quadro clínico inicial. **Discussão:** O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção completa da lesão, pois oferece a maior chance de cura. Entretanto, o paciente optou somente pelo tratamento com o MI. **Conclusão:** Concluimos que o GIST deve ser considerado nas lesões exofíticas esofágicas e que o tratamento somente com o MI pode ser considerado, mesmo sabendo que o tratamento preconizado nestes casos é a ressecção cirúrgica, associada ao MI como terapia adjuvante, com melhora da sobrevida.

Palavras chave: tumor estromal gastrointestinal, dor abdominal, imunohistoquímica.

ABSTRACT

Introduction: The gastrointestinal stromal tumor (GIST) is considered the most common mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract (GIT). It is formed from interstitial cells of Cajal, which are located at the myenteric plexus and are responsible for gastrointestinal motility. It can raise anywhere in the GI tract, and only 5% come from the esophagus. **Casuistry:** We present a case of esophageal GIST found in a patient presenting dysphagia for solid food and an intermittent character odynophagia, followed by nausea and vomiting. Serioscopy contrasted esophagus, Upper endoscopy, and CT scan of abdomen were performed. The histopathological analysis of biopsy was inconclusive and the diagnosis was confirmed by immunohistochemistry that expressed CD117 (KIT) by neoplastic cells. The oncology service reference directed the completion of surgery for tumor resection, but the patient opted for the use of Imatinib mesylate (IM), having presented progressive improvement of clinical picture. **Discussion:** The standard treatment for patients with non-metastatic GIST is complete resection of the lesion, as it offers the greatest chance for cure. However, the patient decided for the treatment with MI only. **Conclusion:** We conclude that GIST should be considered in exophytic esophageal and that treatment with MI only should be considered, even though the recommended treatment in these cases is surgical resection, associated with MI as adjunctive therapy with improved survival.

Keywords: gastrointestinal stromal tumor, abdominal pain, immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO

Em 1983, o termo “tumores estromais” foi introduzido por Marzur e Clark,¹ que sugeriram que estas neoplasias teriam sua origem de células do plexo mioentérico, provavelmente das células intersticiais de Cajal. Esta hipótese se fortaleceu na década de 90, quando foi demonstrado que a maioria desses tumores era imunorreativa para CD34.² As células intersticiais de Cajal, localizadas ao nível do plexo mioentérico, são responsáveis pela motilidade intestinal.³ Elas apresentam características imuno-fenotípicas e ultraestruturais, tanto de músculo liso, quanto de diferenciação neural e expressam o receptor Kit (CD117) semelhante ao tumor estromal gastrointestinal.⁴

Os GIST são raros e com uma incidência de aproximadamente 1,5 casos/100.000 habitantes/ano. Afetam preferencialmente os adultos, tipicamente por volta dos 60 anos, podendo ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, porém sua localização mais comum é no estômago, em 60% dos casos, e secundariamente, no intestino delgado proximal (30%). O acometimento do peritônio (5% a 10%), do esôfago (< 5%) e do cólon retal (5% a 10%) são mais raros.^{2,5-6}

A sintomatologia depende do tamanho, localização e comportamento biológico da neoplasia. Cerca de 70% destes tumores se manifestam de maneira assintomática. Os sintomas mais comuns de apresentação de GIST são: hemorragia gastrointestinal, desconforto abdominal, massa palpável, alterações da motilidade do trato gastrointestinal e, menos frequentemente, quadros obstrutivos. A prevalência de dor abdominal gira em torno de 19%, a presença de massa palpável no abdome

ocorre em 6,9%, a disfagia em 3%, enquanto que a suboclusão intestinal e a perda de peso giram em torno de 4%.⁷

Atualmente, o diagnóstico de GIST é sugerido em exame anatomopatológico convencional e confirmado por imunohistoquímica. O diagnóstico por imagem pode ser feito através de ecografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou tomografia com emissão de pósitrons,⁸ e tem como objetivo avaliar invasão local ou detectar metástases à distância. A proteína KIT (CD117) é o principal marcador diagnóstico, sendo positivo em 90 a 95% dos casos. Ela atua como fator regulador do crescimento celular e formação de colônia,⁹ é um receptor tipo tirosina quinase, codificado pelo proto-oncogene c-Kit, mapeado no cromossomo 4. O CD34, marcador de células endoteliais, é uma proteína transmembrana glicosilada, codificada no cromossomo 1, com função de adesão celular e apresenta positividade em cerca de 80 a 85% dos GIST gástricos, 50% quando localizado no intestino delgado e 90 a 100%, nos GIST esofágico e retal.¹⁰

O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, pois oferece a maior chance de cura, visto que os GIST não respondem bem à radioterapia ou à quimioterapia convencional. A descoberta de mutações na gênese e progressão dos GIST permitiu o uso de drogas específicas para essas neoplasias.¹¹ O MI é um inibidor da tirosina quinase, portanto, atua na proteína KIT e demonstra boa resposta terapêutica contra GIST CD117 positivos, principalmente aqueles não responsivos ao tratamento convencional. Terapia neoadjuvante com MI deve ser considerada em pacientes localmente

avançados, a fim de se reduzir o tamanho primário da lesão para uma posterior ressecção.¹² O tempo sugerido para a terapia pode variar entre 6 a 12 meses. Em pacientes inoperáveis ou com doença metastática, o MI é o tratamento padrão na dose de 400 mg por dia, podendo esta ser aumentada para 800mg/dia, se houver progressão durante tratamento.

CASUÍSTICA

Paciente, 69 anos, branco, masculino, casado, natural e procedente de Itajubá. Foi admitido no serviço de gastroenterologia do Hospital Escola de Itajubá, relatando quadro de

disfagia para alimentos sólidos e odinofagia, de caráter intermitente, acompanhado de náuseas e vômitos, com início há dois meses. Negava febre, epigastralgia, eructações e perda ponderal. Ao exame físico, apresentava-se eutrófico, em bom estado geral e ausência de massas palpáveis e linfonodomegalias. A seriografia contrastada do esôfago mostrou afilamento abrupto e irregular do segmento médio e distal do esôfago, apresentando extensão longitudinal aproximada de 10 cm, sugerindo lesão parietal expansiva (Figura 1).

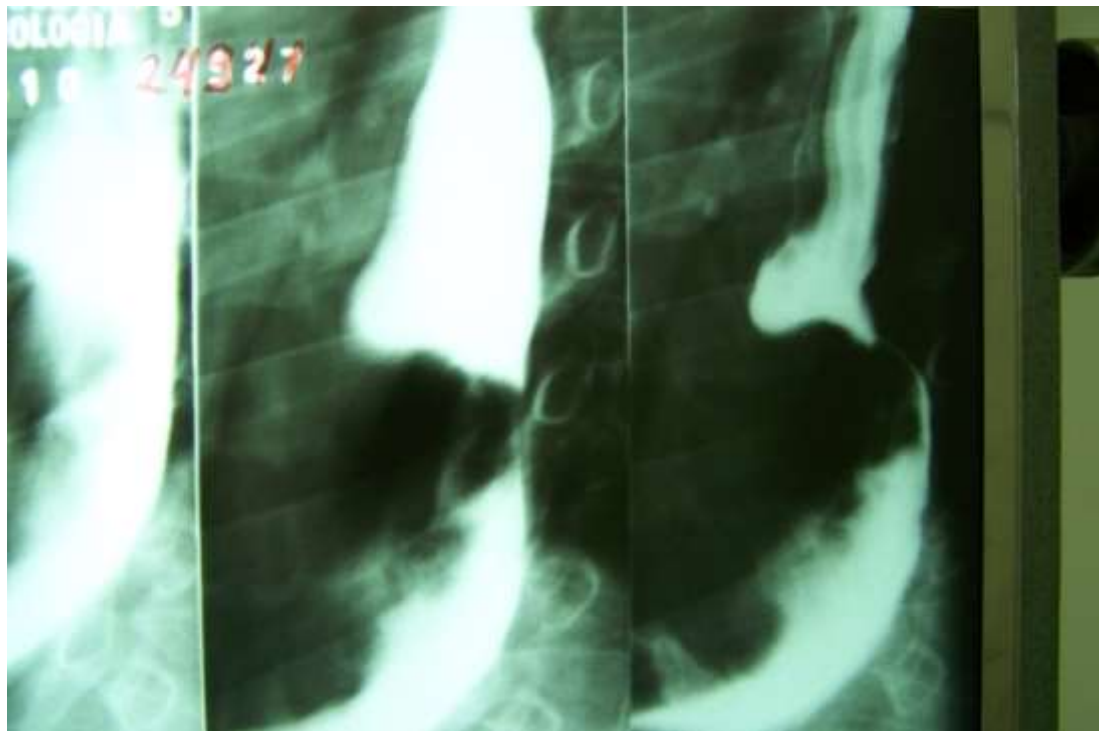


Figura 1 - Afilamento abrupto e irregular do segmento médio e distal do esôfago

A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) evidenciou, em terço médio e distal do esôfago, a presença de lesão exofítica, de superfície

irregular, que ocupava cerca de 70% da circunferência do órgão, ricamente vascularizada (Figura 2).



Figura 2 - Lesão exofítica, de superfície irregular, no terço médio e distal do esôfago.

A Tomografia Computadorizada (TC) de tórax detectou espondilose dorsal, calcificação parietal do arco aórtico, cardiomegalia, acentuado espessamento parietal irregular do segmento distal do esôfago,

granuloma calcificado no lobo inferior do pulmão direito e diminuta opacidade justapleural inespecífica no lobo superior do pulmão direito (Figura 3).



Figura 3 – TC de tórax: espessamento parietal irregular do segmento distal do esôfago.

Além disso, o paciente realizou radiografia de tórax e TC de abdome e pelve, para rastreio de metástases, e ambas não apresentaram alterações. O resultado histopatológico da biópsia da lesão foi inconclusivo e a imunohistoquímica revelou a expressão de CD117 (KIT) pelas células neoplásicas, o que confirma o diagnóstico de GIST de esôfago. O paciente foi encaminhado ao serviço de oncologia de referência, o qual orientou uma terapêutica neoadjuvante com MI e posteriormente, a realização de cirurgia para ressecção completa da lesão. Entretanto, o paciente optou apenas pelo tratamento clínico, com o MI, por ser uma opção não invasiva. O esquema terapêutico utilizado foi de 600mg da

droga, diariamente, por via oral, durante 6 meses. Ao fim deste período, observou-se a regressão total do tumor e a melhora progressiva do quadro clínico inicial.

O paciente realizou acompanhamento regular, segundo orientação da equipe oncológica, por meio da realização de EDA anuais e TC de abdome semestrais. Todos os exames mostraram ausência de recidiva. A última EDA, com data de 15/02/2012, evidencia esôfago com boa permeabilidade e recoberto por mucosa de aspecto endoscópico normal em toda a sua extensão. Atualmente, o paciente encontra-se em seguimento ambulatorial e sem evidência de doença em atividade (Figura 4).



Figura 4 – Esôfago de aspecto normal em toda a sua extensão

DISCUSSÃO

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é considerado a neoplasia mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal.^{13,14} Pode se originar em qualquer local do trato gastrointestinal, do esôfago ao ânus.¹⁵

Os GISTs são geralmente assintomáticos em 70% dos casos.¹⁶ No paciente

do presente caso, portador de GIST de localização esofágica, os sintomas que o levou a procurar atendimento médico foram um quadro de disfagia para alimentos sólidos e odinofagia, de caráter intermitente, acompanhado de náuseas e vômitos, com início há dois meses. Portanto, sintomas inespecíficos.

Estes tumores apresentam comportamento biológico incerto, por isso,

critérios que diferenciam GIST malignos de benignos, ou pelo menos que identifiquem a capacidade de metastatização, não foram ainda claramente definidos.

Atualmente, o diagnóstico de GIST é sugerido em exame anatomopatológico convencional e confirmado por imunohistoquímica. A realização do painel imunohistoquímico se baseia na dosagem de marcadores específicos, como CD117 e CD34. Quanto ao diagnóstico por imagem, a radiografia simples de tórax pode identificar massa nas partes moles abaixo de 1/3 do mediastino, que pode sugerir tumor no esôfago. A tomografia computadorizada (TC) com contraste oral e venoso é ideal para definir a extensão exofítica e intramural do tumor. Ocasionalmente, pode apresentar calcificação focal. A TC também é essencial para o diagnóstico de metástases no fígado, pulmão, peritônio e lesões ósseas. Na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) o GIST pode aparecer como uma massa heterogênea com áreas císticas ou necróticas. A massa tende a ser isoíntensa em relação ao músculo esquelético.¹⁷ Na ultrassonografia, o GIST possui uma aparência hipoeoica, geralmente se apresentam como massa ovoide ou em formato elíptico e pode ser multilobular ou pediculado. Além disso, o diagnóstico endoscópico representa uma imprescindível modalidade de exame de imagem para o diagnóstico clínico do GIST e sua diferenciação das outras neoplasias submucosas. Sendo assim, no caso descrito, realizou-se seriografia contrastada do esôfago, que mostrou afilamento abrupto e irregular do segmento médio e distal do esôfago, EDA que evidenciou lesão exofítica de superfície irregular, biópsia da lesão, que se mostrou inconclusiva, e tomografia computadorizada de

tórax, abdome e pelve, para rastreio de metástases e demais alterações. Entretanto, o diagnóstico de GIST só foi confirmado com a realização da imunohistoquímica, que se mostrou positiva para a proteína Kit (CD117).

O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, pois oferece a maior chance de cura. Entretanto, acompanhamento a longo prazo de portadores de GIST de alto risco submetidos a ressecção cirúrgica, indica que a cirurgia isolada geralmente não é capaz de proporcionar cura, pois 85% a 90% desses casos irão desenvolver algum evento adverso (recidiva, metástase ou morte).

O MI é um inibidor da tirosina quinase, portanto atua na proteína KIT e demonstra boa resposta terapêutica contra GIST CD117 positivos, principalmente aqueles não responsivos ao tratamento convencional. É utilizado para doença metastática ou irrissecável,¹⁸ de forma contínua, exceto quando houver franca progressão da doença ou a presença de efeitos indesejáveis que comprometam o estado geral do paciente.^{19,20} Em relação ao paciente do caso, sua escolha foi optar somente pelo tratamento com o MI e, surpreendentemente, o tumor regrediu totalmente e o paciente obteve melhora progressiva do seu quadro clínico.

Segundo a literatura, o tempo sugerido para a terapia pode variar entre 6-12 meses. Em pacientes inoperáveis ou com doença metastática, o MI é o tratamento padrão na dose de 400 mg por dia, podendo esta ser aumentada para 800mg/dia se houver progressão durante tratamento. Nesses casos, o tratamento deve ser continuado indefinidamente, uma vez que a interrupção do tratamento é geralmente seguida

por progressão do tumor em praticamente todos os casos, mesmo quando as lesões tenham sido previamente ressecadas.²⁰ O paciente em questão usou o esquema terapêutico de 600mg da droga, diariamente, por via oral, durante 6 meses, não enfrentou nenhum tipo de resistência; ao contrário, obteve uma resposta de sucesso quanto a escolha do tratamento, sendo que, até o último momento em que o paciente esteve em retorno ao ambulatório, nenhum indício de recorrência tinha sido sugerido.

A recorrência esperada em GIST é em torno de 29 a 54%^{16,21,22} nos primeiros cinco anos, e em geral, está relacionada com a presença de necrose tumoral, ulceração, invasão da mucosa, tipo histológico sarcomatóide, ruptura tumoral e margens cirúrgicas comprometidas como fator de mau prognóstico.^{3,23} O tempo médio de recorrência é de 1,5 a 2 anos, e os principais locais de recidiva são o peritônio e o fígado, e nestes pacientes a chance de cura com nova cirurgia é extremamente baixa, cerca de menos de 10%.²⁴ Segundo Valadão *et al*, somente 10% dos pacientes estavam livres de doença após 10 anos de acompanhamento.¹⁸

Ainda não existe consenso para seguimento deste pacientes. No caso relatado, o paciente mantém acompanhamento endoscópico regular, e até o presente momento, não apresentou sinais de recidivas.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de GIST deve ser considerado na vigência de lesão exofítica esofágica e quadro clínico compatível. Neste

caso, torna-se imprescindível a realização do painel imunohistoquímico para esclarecer dúvidas em relação aos principais diagnósticos diferenciais. No caso clínico relatado, o diagnóstico só pôde ser feito após a realização da imunohistoquímica, mostrando positividade do c-Kit, o que confirma a importância deste meio diagnóstico, e o coloca como um importante fator de implicação no prognóstico, baseado na sua mutação.

O tratamento preconizado é a ressecção cirúrgica e o uso do MI está indicado apenas como terapia adjuvante em caso de recorrência e metástase, com melhora da sobrevida. Entretanto, no caso exposto, a terapêutica aplicada se baseou apenas no tratamento clínico, apesar da ausência de irressecabilidade tumoral. Sendo assim, outros trabalhos deveriam ser realizados na tentativa de criar novos protocolos em relação ao tratamento, visando estabelecer a terapêutica clínica em casos selecionados, por exemplo, quando se tratar de tumor não metastático, de baixo grau de malignidade e responsivo ao MI, já que este apresenta boa resposta terapêutica contra GIST CD117 positivo.

Isto se torna extremamente relevante quando se considera a cirurgia como um tratamento invasivo, de alto custo e com elevada morbimortalidade, visto que, neste caso, a maioria dos procedimentos é de alta complexidade. Assim, a escolha do tratamento deve ser cautelosamente analisada, tanto do ponto de vista terapêutico, como global, pois além de efetivo, este deve propiciar melhores condições clínicas e de sobrevida para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
2. Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, Chiaravalli AM, Serio G, Capella C, et al. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer*. 2001;92(3):657-62
3. Isozaki K, Hirota S, Nakama A. Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-Kit expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology*. 1995;109:456-64.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of ckit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
5. Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, Garber JE, Sallan SE, Curiel-Lewandrowski C, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2735-43.
6. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germlineactivating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000; 157(5):1581-5.
7. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2008;98(5):384-92.
8. Quek R, George S. Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):69-78.
9. Tabone S, Théou N, Wozniak A, Saffroy R, Deville L, Julié C, et al. KIT overexpression and amplification in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Biochim Biophys Acta*. 2005;1741(1-2):165-72.
10. Hopkins TG, Marples M, Stark D. Sunitinib in the management of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(8):844-50.
11. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet*. 2001;358(9291):1421-3.
12. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99(1):42-7.
13. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):52-68.
14. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol*. 2005;40(8):775-80.
15. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-8.
16. Biasco G, Velo D, Angriman I, Astorino M, Baldan A, Baseggio M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: report of an audit and review of the literature. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18(2):106-16.
17. Silva FE, Ascoly MH, Scofano V, Arakaki JRN, Reis O, Sá M. Tumores estromais gastrointestinais – gist: relato de um caso. *Rev Bras Coloproct*. 2004;24(2):159-64.
18. Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Lugão R, Quadros C, et al. Gastric stromal tumors- the experience of the Brazilian National Cancer Institute. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(2):121-6.

19. Din OS, Woll PJ. Treatment of gastrointestinal stromal tumor: focus on imatinib mesylate. *Clin Risk Manag.* 2008;4(1):149-62.
20. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer.* 2005;41(12):1751-7.
21. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84.
22. Hou YY, Grabelus F, Weber F, Zhou Y, Tan YS, Li J, et al. Impact of KIT and PDGFRA gene mutations on prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors after complete primary tumor resection. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(9):1583-92.
23. Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L, et al. Gastrointestinal stromal tumors-frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathol Res Pract.* 2008;204(4):219-33.
24. Shen EF. Endoscopy ultrasonography in the diagnosis and management of suspected upper gastrointestinal submucosal tumors. *Br J Surg.* 2002;89:231-5.

Correspondência: Daniele Ribeiro Matsumoto - Rua Professora Márcia Wood, 53 (24). Itajubá/MG - CEP:37502-094 – E-mail: danimatsumoto@hotmail.com