

EGIST GIGANTE DO MESOCÓLON TRANSVERSO: APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO E REVISÃO DA LITERATURA

GIANT EGIST OF THE TRANSVERSE MESOCOLON: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Daniel Martins Jordão¹; Rui Miguel Martins¹; Henrique Toucedo Ferrão¹; João Santos Pereira¹; Isabel Cristina Ferrão¹.

RESUMO

Os tumores do estroma gastrointestinal (GIST) são tumores raros do trato gastrointestinal. Menos de 5% destes não estão associados ao órgão oco, sendo definidos por EGISTs. Os EGISTs do mesocólon são extremamente raros, com apenas alguns casos descritos na literatura. Apresentamos o caso de uma paciente de 82 anos com quadro de náuseas e vômitos com um mês de evolução, tendo realizado ecografia e tomografia computadorizada (TC) que evidenciou volumosa formação tumoral, que media cerca de 16,8 x 11,2cm. A anatomia patológica revelou tumor do estroma extragastrointestinal maligno. Apresentamos uma breve revisão sobre o diagnóstico e abordagem terapêutica nestes casos.

Descritores: Mesocolo. Proteínas Proto-Oncogênicas c-kit. Mesilato de Imatinib. Cirurgia Geral.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors are rare tumors of the gastrointestinal tract. Less than 5% of these are not associated to the gastrointestinal tract, being designated EGISTs. EGISTs of the mesocolon are extremely rare, with just a few cases reported in the literature. We present the case of an 82-year old female presenting with nausea and vomiting for a month, having had an ultrasound (US) and CT which showed "large tumoral formation, mainly cystic, with significant contrast uptake in the solid component, measuring 16,6 x 11,2cm. Pathological anatomy revealed malignant extra-gastrointestinal stromal tumor. We present a brief review of the diagnosis and therapeutic approach in these cases.

Keywords: Mesocolon. Proto-Oncogene Proteins c-kit. Imatinib Mesylate. General Surgery.

INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (GISTs) são tumores raros que têm origem nas células mesenquimatosas do trato gastrointestinal, com uma incidência estimada de aproximadamente 1:100000/ano. Menos de 5% dos GISTs não estão associados ao trato gastrointestinal, sendo estes designados por EGISTs. A sua localização mais frequente é o epíplon, o mesentério e o retroperitônio¹⁻³. Os EGISTs do mesocolo são extremamente raros, com apenas alguns casos descritos na literatura²⁻⁵. Apresentamos o caso de uma paciente de 82 anos com um EGIST do mesocolo transverso e, uma revisão da literatura.

RELATO DO CASO

Paciente sexo feminino, 82 anos, com antecedentes de doença de Parkinson, que recorre ao seu médico assistente por quadro de náuseas e vômitos com cerca de um mês de evolução, associado a anorexia e

perda ponderal não quantificada. Associadamente referia ainda desconforto abdominal nos quadrantes esquerdos do abdome, sem fatores desencadeantes, de agravamento ou alívio.

Realizou ecografia abdominal superior que descreve: "... massa complexa junto à cauda do pâncreas, independente do baço e do rim, não se podendo afirmar ou excluir a sua origem pancreática. Trata-se de uma formação que mede 9,5x13,9 cm, de conteúdo líquido não homogêneo com vários ecos internos e septação grosseira com nódulos sólidos de dependência parietal...".

Para melhor esclarecimento do quadro, realizou TC de abdome total que revelou: "À esquerda, a nível do hipocôndrio e do flanco, observa-se uma volumosa formação tumoral, em grande parte cística, com significativa realce pelo meio de contraste nas áreas sólidas, que mede cerca de 16,8x11,2cm. Esta formação é aparentemente independente da cauda do pâncreas,

¹ Instituto Português de Oncologia de Coimbra, Departamento de Cirurgia Geral, Coimbra, Portugal.

estando na provável dependência da parede gástrica..." sem outras alterações (Figuras 1 e 2).



Figura 1. TC abdominopélvica.



Figura 2. TC Abdominopélvica.

Neste contexto foi encaminhada ao nosso Hospital onde, ao exame objetivo, apresentava bom estado geral, abdome globoso, mole e depressível, sem defesa ou reação peritoneal, com massa de consistência duro-elástica, não pulsátil, não aderente aos planos superficiais, que ocupava o epigástrico e o hipocôndrio esquerdo. Realizou ecoendoscopia onde se evidenciou "... ao nível da face posterior do corpo distal e antro proximal volumosa área de abaulamento da parede, com cerca de 60 mm, recoberto de mucosa de aspecto endoscópico normal..."; durante o procedimento foi realiza-

da PAAF que, por escassez de material, foi inconclusiva.

O caso foi discutido em reunião de decisão terapêutica multidisciplinar, tendo a doente sido proposta para cirurgia.

Foi realizada laparotomia exploradora que mostrou a presença de volumosa neoplasia em íntimo contacto com a face posterior do estômago e o mesocólon transverso (Figura 3). A doente foi submetida à gastrectomia atípica e excisão parcial do folheto anterior do mesocólon transverso e omentectomia em bloco com o tumor. Teve alta ao sétimo dia de pós-operatório, sem intercorrências. A anatomia patológica evidenciou "...formação tumoral com 1025g, 18,5x15,5x10 cm. Morfologicamente, a neoplasia é constituída por células redondas de aspecto epitelióide, descoesas, com limites citoplasmáticos mal definidos, atipia nuclear e 9 mitoses/50c.g.a. O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade para a Vimentina, DOG1 e c-kit. Segmento do corpo gástrico sem infiltração neoplásica. Presença de dois gânglios sem metástases e grande epíplon sem doença metastática. Tumor do estroma extragastrointestinal maligno, do tipo epitelióide pT4N0" (Figura 4).

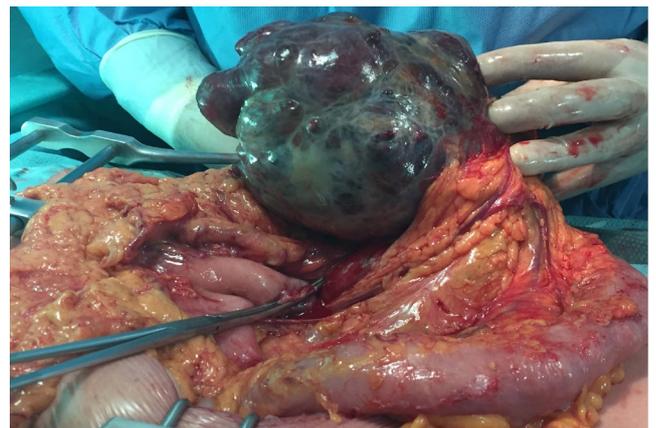


Figura 3. Cirurgia.



Figura 4. Peça cirúrgica.

O estudo genético do tumor detectou a mutação Asp842Val, no exon 18 do gene PDGFRA. Dada a mutação do PDGFRA e a vontade expressa pela doente em não realizar terapêutica adjuvante, manteve-se em vigilância, encontrando-se, neste momento, com *follow-up* de dois anos, sem evidência de recidiva ou metastização à distância.

DISCUSSÃO

Apesar de raros, os GISTs são os tumores mesenquimatosos mais comuns do trato gastrointestinal¹.

A designação de GIST foi proposta por Mazur e Clark em 1983 para definir uma neoplasia intra-abdominal, não epitelial que não possui características estruturais de músculo liso ou tecido nervoso⁶. Os EGISTs são um grupo de tumores com características histológicas e imunohistoquímicas semelhantes aos GISTs, que ocorrem fora do trato gastrointestinal, maioritariamente no epíplon, mesentério e retroperitônio^{1-3,7,8}. Contrariamente ao que acontece nos GISTs, a patogênese, incidência e prognóstico não estão completamente estabelecidos para os EGISTs uma vez que poucos casos estão descritos⁸.

Pensa-se que os EGISTs têm origem nas células de Cajal, pois ambos expressam CD117, a proteína transcrita a partir do gene *c-kit*, sendo que existem duas hipóteses para a sua origem: uma defende que os GISTs e os EGISTs têm ambos origem num precursor comum, enquanto que a segunda hipótese defende que os EGISTs são apenas GISTs com um pronunciado crescimento extramural e que acabam por se libertar da parede das vísceras; esta hipótese é sustentada pelo facto de as células de Cajal não existirem fora do trato gastrointestinal, logo não poderiam originar tumores que não têm contacto com a parede das vísceras que o constituem^{4,9}.

Aproximadamente 95% destes tumores são positivos para o kit, sendo que a maioria dos casos kit-negativos apresenta uma mutação no gene PDGFRA, estando esta associada a uma morfologia epitelióide¹⁰.

A maioria dos GISTs são esporádicos. No entanto, existem alguns associados a doenças hereditárias, como por exemplo no síndrome de Carney-Statakis, a neurofibromatose tipo 1 ou a Tríade de Carney.

Na altura do diagnóstico, os EGISTs normalmente apresentam grandes dimen-

sões (>10cm), enquanto os tumores mais pequenos são encontrados com menor frequência, uma vez que raramente são sintomáticos¹¹.

O exame de eleição para o diagnóstico destes tumores é a tomografia computadorizada (TC). A ecoendoscopia poderá ser uma ferramenta diagnóstica útil, permitindo a biópsia do tumor. Para tumores maiores de 2cm, caso não sejam passíveis de avaliação endoscópica, a excisão por laparotomia/laparoscopia é a abordagem escolhida. No entanto, se a cirurgia previsivelmente necessitar de ressecções multiviscerais, deverá ser realizada core biópsia previamente, de modo a permitir o melhor planeamento cirúrgico, evitar cirurgias desnecessárias ou ponderar terapêutica neoadjuvante³.

O estadiamento TNM tem várias limitações e, como tal, não é recomendada a sua utilização para o estadiamento destes tumores. Os fatores prognósticos dos GISTs são o seu tamanho, o índice mitótico e a localização do tumor³.

As classificações de risco relativamente aos EGISTs têm sido motivo de discordância, sendo que um tamanho >10cm, índice mitótico > a 2 mitoses/50 c.g.a, necrose tumoral, atipia nuclear marcada, Ki-67 > 10% e o tipo epitelióides/misto têm sido descritos como fatores preditivos significativos de sobrevida. No entanto, devido ao reduzido tamanho das amostras e à discrepância metodológica, não é possível, nesta altura, retirar conclusões sólidas sobre os fatores prognósticos dos EGISTs². No que concerne ao tratamento, aplicam-se os mesmos princípios utilizados nos GISTs.

Na doença localizada, a primeira opção terapêutica é a ressecção R0, caso o tumor seja tecnicamente ressecável e com morbidade aceitável, sem necessidade de linfadenectomia exceto em caso de adenopatias clinicamente positivas^{3,10}. A manipulação tumoral deve ser mínima, de modo a evitar a rotura e disseminação da neoplasia. As ressecções R1 podem ser aceitáveis, após discussão multidisciplinar, uma vez que não existe evidência de que uma ressecção R1 tenha impacto na sobrevida global. A re-excisão poderá ser considerada se tecnicamente exequível e com baixa morbidade expectável^{3,10}. Após uma ressecção R0 ou R1, deverá ser ponderada a realização de terapêutica adjuvante nos doentes de alto risco (tumor > 5 cm e índice mitótico

> 5/50 c.g.a)¹². A análise mutacional é essencial para a decisão de realizar terapêutica adjuvante, uma vez que uma mutação D842V no PDGFRA está associada a uma ausência de resposta à adjuvância. O fármaco de primeira linha para a terapêutica do GIST é o Imatinib, na dose de 400 mg/dia ou de 800mg/dia, nos casos em que existe uma mutação no exão 9 do kit, uma vez que nestes doentes, a dose mais elevada está associada a uma maior sobrevida livre de progressão (SLP)^{3,10}. Nos casos em que exista rotura tumoral, estes devem ser considerados como tendo metastização peritoneal oculta e, desta forma, muito alto risco de recidiva, pelo que devem realizar terapêutica adjuvante³. A duração da terapêutica adjuvante continua a ser alvo de alguma controvérsia, sendo a prática mais comum a sua realização durante um período de três anos³. No entanto, alguns grupos defendem que em tumores de maiores dimensões, com alto índice mitótico e em EGISTs, a terapêutica poderá ser prolongada, se tolerada pelo doente¹³.

Nos GISTs localmente avançados, ir- ressecáveis e metastáticos, o tratamento de eleição consiste na quimioterapia com Imatinib, mesmo em doentes com tumores recidivados que tenham previamente realizado terapêutica com este fármaco, sem recidiva durante o tratamento. A biópsia com análise mutacional reveste-se de particular importância neste contexto, por forma a direcionar a terapêutica e a sua dosagem. O Imatinib é benéfico na maioria dos GIST avançados, no entanto, alguns doentes são resistentes ao Imatinib, apresentando progressão da doença durante os primeiros 6 meses de terapêutica (resistência primária), o que se verifica essencialmente em doentes com mutações no exão 9, 18 ou GISTs *wild-type*. Outros doentes adquirem novas mutações (exão 13,14 e 17) que lhes conferem resistência à terapêutica, (resistência secundária). Nos casos de resistência, deverá ser ponderada a terapêutica de segunda linha com Sunitinib ou o aumento de dose do Imatinib^{3,10}. Outros inibidores de Tiro- sina Cinase, como o Regorafenib ou o Sorafenib, poderão ser utilizados, embora os seus benefícios não estejam ainda completamente estabelecidos. Nos tumores avançados, a terapêutica deverá ser continuada indefinidamente. Em doentes que respon- dam favoravelmente à terapêutica, a exci- são cirúrgica da doença metastática resi-

dual está associada a um prognóstico mais favorável, no entanto, o tempo de resposta máxima não está completamente determi- nado, sendo que ocorre normalmente entre os 6-12 meses. A resposta máxima é defini- da como a melhoria estabilizada em duas TCs sucessivas¹⁰.

O *follow-up* não se encontra padroni- zado. Uma proposta para os doentes de alto risco será a realização de TC a cada 3-6 meses, durante o tempo de realização de adjuvância. Está bem estabelecido que o período de maior recidiva são os três pri- meiros anos após o final da terapêutica ad- juvante sendo que, neste período, deverá ser realizada uma TC trimestral nos dois primeiros anos, semestral entre os 2-5 anos e posteriormente com periodicidade anual.

Os EGISTs são tumores extrema- mente raros, sendo a sua localização no mesocólon ainda menos frequente, assim como tratamento não está padronizado, dada a sua raridade, mas dadas as suas semelhanças com os GISTs, os princípios terapêuticos utilizados são os mesmos. O diagnóstico precoce, o tratamento cirúrgico e a terapêutica com inibidores de tirosina cinase adequados são fundamentais para um melhor prognóstico destes tumores.

REFERÊNCIAS

1. Bischof DA, Kim Y, Blazer DG 3rd, Behman R, Karanicolas PJ, Law CH, et al. Surgical management of ad- vanced gastrointestinal stromal tu- mors: an international multi- institutional analysis of 158 patients. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):439-49.
2. Xue D, Chen H, Chen Y. Giant extra gastrointestinal stromal tumor in the transverse mesocolon concomitant with gastric cancer in an elderly pa- tient: Case Report. *Oncol Lett*. 2013;5(2):627-30.
3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3: iii21-6.
4. Terada T. Primary extragastrointesti- nal stromal tumor of the transverse mesocolon without c-ki mutations but with PDGFR mutations. *Med On- col*. 2009;26(2):233-7.
5. Paparelli C, Cavallaro G, Basso L, Polistena A, Mingazzini PL, De Toma

- G. Giant GIST of the mesocolon: report of a case. *Minerva Chir.* 2006; 61(6):537-40.
6. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19.
 7. Sousa D, Allen M, Mateus A, Cruz A, Marinho D, Ferreira A, et al. EGIST: a rare tumor. *J Gastrointest Cancer.* 2018;49(2):182-5.
 8. Dimofte MG, Porumb V, Ferariu D, Bar NC, Luncă S. EGIST of a greater omentum - case study and review of literature. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(1):253-8.
 9. Goukassian ID, Kussman SR, Toribio Y, Rosen JE. Secondary recurrent multiple EGIST of the mesentery: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2012;3(9):463-6.
 10. Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8 Suppl 2:S1-41.
 11. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol.* 2000;13(5):577-85.
 12. Casali PG, Le Cesne A, Poveda A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib as an adjuvant. *Ann Oncol.* 2017;28 (Suppl 5):605-49.
 13. Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Chen Y, et al. Adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2017;7(1): 16834.

Recebido em: 03/09/2019

Aceito para publicação: 09/09/2019

Conflito de interesses: Não

Fonte de financiamento: Não

Endereço para correspondência:

Daniel Martins Jordão

E-mail: dfmjordao@gmail.com