

RESSECÇÃO LAPAROSCÓPICA DE TUMORES ESTROMAIS GASTRINTESTINAIS (GIST)

Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Marcelo de Paula **LOUREIRO**^{1,2}, Rômulo Augusto Andrade de **ALMEIDA**², Christiano Marlo Paggi **CLAUS**^{1,2}, Eduardo Aimoré **BONIN**^{1,2}, Antônio Moris **CURY-FILHO**¹, Daniellson **DIMBARRE**¹, Marco Aurélio Raeder da **COSTA**¹, Marcílio Lisboa **VITAL**^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Instituto Jacques Perissat e ²Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil

RESUMO - Racional: Os tumores estromais ou mesenquimais gastrointestinais (GIST) são lesões originárias da parede do tubo digestivo cujo tratamento requer remoção cirúrgica. Diversas técnicas por via laparoscópica - gastrectomias e ressecções segmentares - têm sido empregadas com sucesso. **Objetivo:** Apresentar a experiência de um serviço de cirurgia com ressecção laparoscópica de GIST. **Métodos:** Foram avaliados 15 pacientes com GIST operados revisados retrospectivamente. Treze tiveram lesões gástricas, das quais 10 eram subepiteliais entre 2-8 cm. Três eram lesões exofíticas puras. Dois apresentavam lesões no intestino delgado. O tratamento cirúrgico por laparoscopia consistiu de duas gastrectomias distais; 11 ressecções gástricas em cunha e duas enterectomias segmentares. Sutura mecânica foi utilizada na maioria dos doentes, exceto em seis com suturas absorvíveis manuais. Não houve conversões para laparotomia. **Resultados:** O tempo médio das operações foi de 89±92 min (40-420). A hospitalização média foi de três dias (2-6). Não houve fístula, sangramento pós-operatório ou necessidade de reintervenção por complicação cirúrgica. O seguimento médio pós-operatório foi de 38±17 meses (6-60). Três pacientes foram encaminhados para terapia adjuvante com mesilato de imatinib, um deles por recidiva precoce aos cinco meses, e os outros dois por apresentarem risco moderado para recidiva. **Conclusão:** A ressecção laparoscópica de GIST, mesmo os maiores de 5 cm, é procedimento factível e seguro.

DESCRITORES: Laparoscopia. GIST. Cirurgia. Gastrectomia. Enterectomia..

Correspondência:

Rômulo Augusto Andrade de Almeida
E-mail: romulo763@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 20/08/2015
Aceito para publicação: 19/11/2015

HEADINGS - Laparoscopy. GIST. Surgery. Gastrectomy. Enterectomy.

ABSTRACT – Background: Gastrointestinal mesenchymal or stromal tumors (GIST) are lesions originated on digestive tract walls, which are treated by surgical resection. Several laparoscopic techniques, from gastrectomies to segmental resections, have been used successfully. **Aim:** Describe a single center experience on laparoscopic GIST resection. **Method:** Charts of 15 operated patients were retrospectively reviewed. Thirteen had gastric lesions, of which ten were sub epithelial, ranging from 2-8 cm; and three were pure exofitic growing lesions. The remaining two patients had small bowel lesions. Surgical laparoscopic treatment consisted of two distal gastrectomies, 11 wedge gastric resections and two segmental enterectomies. Mechanical suture was used in the majority of patients except on six, which underwent resection and closure using manual absorbable sutures. There were no conversions to open technique. **Results:** Mean operative time was 1h 29 min±92 (40-420 min). Average length of hospital stay was three days (2-6 days). There were no leaks, postoperative bleeding or need for reintervention. Mean postoperative follow-up was 38±17 months (6-60 months). Three patients underwent adjuvant Imatinib treatment, one for recurrence five months postoperatively and two for tumors with moderate risk for recurrence. **Conclusion:** Laparoscopic GIST resection, not only for small lesions but also for tumors above 5 cm, is safe and acceptable technique.

INTRODUÇÃO

Os tumores estromais ou mesenquimais gastrointestinais (GIST) são lesões originárias da parede do tubo digestivo que ocorrem na faixa etária média dos 60 anos e incidem anualmente em 10 casos por milhão de habitantes^{12,17}. Eles se formam a partir da mutação do receptor de membrana C-Kit das células precursoras da chamada célula de Cajal, também conhecida como célula do marca-passo intestinal¹⁵. Tal mutação desregula diretamente a proliferação e a morte celular. O diagnóstico definitivo de GIST só é possível através de confirmação imunoistoquímica pelo marcador CD117 (C-KIT), positivo em 95% dos casos²⁶. Os GISTs são lesões de crescimento intramural, o que dificulta sua biópsia. Apresentam comportamento biológico incerto, pois podem ter evolução benigna ou ser clinicamente malignos em até 30% dos casos⁸. Seu tratamento curativo é fundamentalmente cirúrgico. Quimioterapia neoadjuvante pode ser indicada em lesões iniciais grandes e adjuvante em casos de recidiva ou metástases^{16,24}.

As ressecções cirúrgicas de GIST abdominais podem ser realizadas tanto por laparotomia como laparoscopia^{1,28}. No entanto, ainda não existem estudos randomizados comparativos entre as duas vias de acesso. Séries de casos, ou estudos de caso-controle são, portanto, ainda a melhor fonte para tentar-se compreender o papel da via de acesso cirúrgica no tratamento desta doença.

Este estudo visa descrever a experiência de um serviço de cirurgia com a ressecção laparoscópica de GIST.

MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo, não comparativo, de revisão dos casos confirmados de GIST operados por um mesmo grupo de cirurgiões. Pacientes com lesões submucosas gástricas, com mais de 2 cm eram encaminhados para avaliação ecoendoscópica quando disponível; caso contrário, recomendava-se a ressecção ou acompanhamento clínico. Lesões suspeitas em pacientes considerados para cirurgia bariátrica eram ressecadas antes ou durante o procedimento bariátrico, conforme a localização. Lesões não gástricas foram incluídas quando se provaram tratar de tumores estomais.

Todos os pacientes com suspeita de GIST gástrico primário, independente da localização ou do tamanho, foram inicialmente preparados para ressecção laparoscópica.

As técnicas de ressecção utilizadas variaram conforme a localização da doença no estômago ou no outro órgão digestivo afetado. Desta forma realizaram-se tanto as ressecções localizadas, ou em cunha, como hemigastrectomias. Lesões entéricas foram submetidas à enterectomia segmentar. Conforme a preferência do cirurgião, as ressecções gástricas em cunha foram realizadas com ou sem sutura mecânica. A técnica laparoscópica de acesso à cavidade abdominal seguiu preceitos já classicamente descritos. Houve cuidado especial na manipulação e retirada da peça cirúrgica para não haver ruptura da cápsula tumoral. Para a retirada, a peça era colocada em um invólucro especial impermeável (Endocatch, Covidien).

Foram coletados os dados de base incluindo sexo, idade, índice de massa corporal, sinais e sintomas da doença, achados endoscópicos e dos outros exames de imagem, presença de operações abdominais prévias, tempo da operação, hospitalização, complicações operatórias, reintervenções durante hospitalização e novas hospitalizações em seis meses. Os pacientes foram categorizados seguindo os critérios prognósticos de estratificação de risco de recidiva ou morte (Tabela 1). Os em acompanhamento foram encorajados a atualizar seu seguimento com controles clínico e laboratorial da doença operada. Foram excluídos os operados de lesões suspeitas, mas sem confirmação para GIST e pacientes com lesão metastática no momento da primeira intervenção.

TABELA 1 - Estratificação do risco de GIST primário por índice mitótico, tamanho do tumor e localização

Taxa mitótica	Tamanho do tumor	Risco por localização*		
		Gástrico	Intestino delgado	Reto
≤5 por CGA	≤ 2 cm	Muito baixo	Muito baixo	Muito baixo
	> 2cm e ≤ 5cm	Baixo	Baixo	Baixo
	> 5 cm e ≤ 10 cm	Baixo	Moderado	Dados insuficientes
	> 10 cm	-	Alto	Alto
>5 por CGA	≤ 2 cm	Baixo	Alto	Alto
	> 2 cm e ≤ 5 cm	Moderado	Alto	Alto
	> 5 cm e ≤ 10cm	Alto	Alto	Dados insuficientes
	> 10 cm	Alto	Alto	Alto

CGA=campos de grande aumento em segmentos de tecido; *=definido por metástase e morte relacionada ao tumor; adaptado de Miettinen e Lasota

RESULTADOS

Entre janeiro de 2009 e outubro de 2013, 15 pacientes com diagnóstico de GIST foram operados pelo serviço de cirurgia do Instituto Jacques Perissat de Curitiba,PR, Brasil. As características de base são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2 - Características de base dos pacientes e local da lesão

Característica	GIST(n=15)
Idade média± DP (variação), anos	54±12 (50-79)
Gênero: mulher/homem, n (%)	9 (66%)/6 (33%)
IMC* média±DP (variação), kg/m2	26±12 (20-40)
Local da lesão gástrica/intestinal n (%)	12 (80%)/ 3 (20%)

*IMC=índice de massa corporal

Sete pacientes (46%) eram assintomáticos apresentando o diagnóstico de GIST em exames de rotina, em pré ou mesmo per-operatório de outra operação gástrica (bariátrica e funduplicatura). Entre os sintomáticos, duas pacientes referiam melena como principal queixa, três se queixavam de dor epigástrica, um de disfagia, um com vômitos pós-prandiais e uma com tenesmo.

Todos os pacientes, independentemente da localização da lesão haviam sido sistematicamente submetidos à endoscopia digestiva alta. Por ocasião do exame foram identificadas 10 lesões submucosas gástricas entre 2-8 cm, sendo uma delas com ulceração central. Destas 10, quatro eram de pequena curvatura, duas de fundo, três de antro e uma de corpo distal. As outras cinco não foram vistas na endoscopia, três delas por se tratarem de lesões gástricas de crescimento puramente exofítico e as outras duas por serem lesões de jejuno ou íleo. Tais lesões foram inicialmente identificadas por tomografia em três casos (dois tumores intestinais e um dos tumores gástricos exofíticos). As demais foram descobertas incidentais por ocasião de outras operações gástricas (bariátrica e funduplicatura).

Ecoendoscopia com punção biópsia foi realizada em apenas três casos de lesão gástrica. A biópsia foi conclusiva em um único paciente.

Nove pacientes apresentavam antecedente de operação abdominal prévia. Apenas um foi com operação de maior porte e realizada por laparotomia para tratamento prévio de pancreatite aguda. Tais intervenções não tiveram impacto sobre a via de acesso laparoscópica.

Todos os pacientes foram submetidos à ressecção laparoscópica das lesões. Foram duas gastrectomias distais, 11 ressecções em cunha e duas ressecções segmentares de delgado. Sutura mecânica foi utilizada na maior parte das ressecções; porém, em seis optou-se pela gastrotomia e gastrorrafia manual com fio absorvível (Figura 1). Não houve conversão para laparotomia. O tempo médio operatório foi de 89±92 min (40-420).

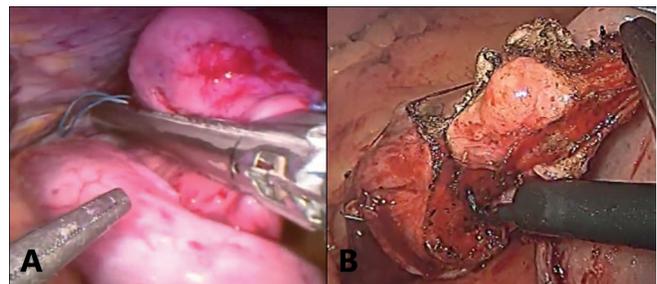


FIGURA 1 - A) GIST de parede gástrica posterior abordado por gastrotomia anterior e ressecção em cunha posterior por aplicação de grampeador linear laparoscópico; B) GIST de parede gástrica anterior ressecado em cunha com aplicação de energia monopolar, seguida de gastrorrafia

As margens cirúrgicas das peças congeladas no momento da operação foram todas negativas. Em um dos pacientes, porém, não foi possível fazer a congelação no momento da primeira operação. Justamente neste caso, a margem cirúrgica no material emblocado estava comprometida. Ele foi então submetido à nova laparoscopia com ressecção da margem cirúrgica seis semanas após (Figura 2).

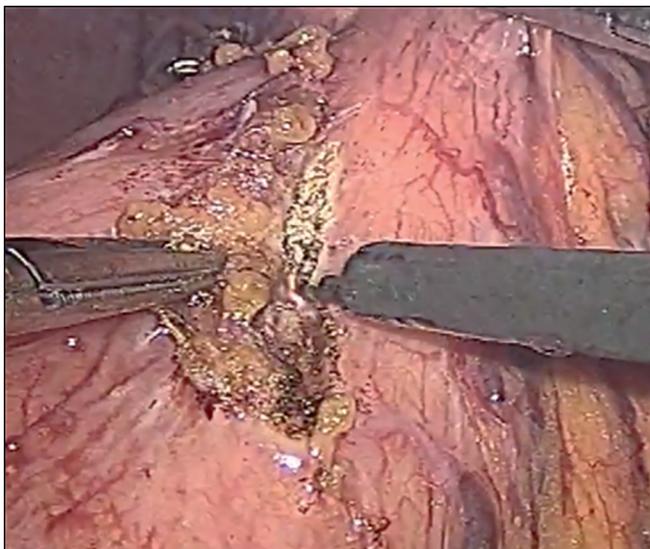


FIGURA 2 - Ressecção de margem cirúrgica, após confirmação de seu comprometimento

O tipo histológico predominante foi o fusiforme, presente em 14 (93%) pacientes, seguido do epitelióide em apenas um (7%). Em relação ao painel imunoistoquímico observou-se que em 14 pacientes (93%), ele era positivo para CD117 e CD34. O KI67 estava presente em oito (53%) e a desmina em cinco (33%).

A hospitalização média foi de três dias (2-6). Não houve fístula, reintervenção cirúrgica precoce ou sangramento pós-operatório. Uma das operações demorou 7 h e o paciente permaneceu mais tempo internado devido ao íleo prolongado. Em intervalo de seis meses nenhum necessitou ser reoperado por qualquer motivo relacionado à operação ou ao GIST.

A Tabela 3 relaciona os pacientes conforme sua classificação prognóstica.

TABELA 3 - Risco de recidiva ou morte conforme características tumorais

Paciente	n Mitoses CGA	Tu cm	Localização	Risco
1	0	< 2	Estômago	Muito Baixo
2	0	> 5	Estômago	Baixo
3	0	< 2	Estômago	Muito Baixo
4	5	2 a 5	Estômago	Baixo
5	0	2 a 5	Estômago	Baixo
6	2	2 a 5	Estômago	Baixo
7	0	< 2	Estômago	Muito Baixo
8	0	2 a 5	Íleo	Baixo
9	5	2 a 5	Estômago	Baixo
10	5	> 5	Estômago	Baixo
11	10	2 a 5	Estômago	Moderado
12	5	2 a 5	Estômago	Baixo
13	5	> 5	Estômago	Baixo
14	> 50	2 a 5	Estômago	Moderado
15	5	2 a 5	Jejuno	Baixo

O seguimento médio pós-operatório foi de 38±17 meses (6-60). Atualmente três pacientes estão em terapia adjuvante com mesilato de imatinib, um deles por recidiva precoce aos cinco meses, e os outros dois por apresentarem risco moderado para recidiva.

DISCUSSÃO

Os GISTs são doenças complexas desde sua caracterização, diagnóstico, conduta e acompanhamento.

As características gerais de base desta amostra, assim como a caracterização imunoistoquímica (CD117 e CD34) dos tumores ressecados, idade e sexo são as comumente

encontradas nesta doença tanto na população brasileira como a de fora do país^{14,23}. Espera-se que cerca de 5% dos tumores sejam CD117 negativos, semelhante à encontrada também nesta amostra (um caso, 7%).

Os pacientes normalmente são assintomáticos ou se apresentam com sintomas gastrointestinais vagos, como hemorragia digestiva alta^{4,23}. Por esta mesma razão os GIST são muitas vezes descobertos em endoscopias de rotina, tomografias ou mesmo no decorrer de outras operações²³.

De acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Oncologia Clínica (ESMO)³, tumores maiores que 2 cm devem ser excisados e os menores submetidos à avaliação ecoendoscópica com eventual biópsia, seguida de acompanhamento e ressecção em caso de aumento do tumor. Nesta casuística, poucos deles foram avaliados por ecoendoscopia por sua baixa disponibilidade no meio à época.

Espera-se que em torno de 70% dos GIST sejam de histologia predominantemente fusiforme, 20% epitelióide e 10% mista^{13,23}. Nestes pacientes foi predominantemente fusiforme ou "spindle cell" (93%).

O tratamento do GIST atualmente tornou-se multimodal com cirurgia²⁷, nos casos primários, terapia de alvo molecular, até a radioterapia em situações de exceção. Reoperações com grandes ressecções para doença recidivada com intenção de citoredução, também podem eventualmente ser indicadas.

A ressecção laparoscópica de GIST primário pode e deve ser considerada por cirurgiões experientes em laparoscopia avançada^{7,21}. As vantagens da laparoscopia em relação laparotomia já comprovadas em outras doenças abdominais podem potencializar o resultado cirúrgico das ressecções de GIST, proporcionando procedimentos mais precisos, com menor trauma cirúrgico e consequente melhor performance imunológica, o que parece evidente, mas ainda carece de confirmação científica.

A grande variação nas técnicas cirúrgicas laparoscópicas aplicadas nesta série reflete a heterogeneidade das lesões cujas ressecções variaram de procedimentos mais simples, como a ressecção em cunha de parede anterior com aplicação de grampeador linear cortante, até gastrectomias distais.

Os princípios oncológicos se aplicam e podem ser eficientemente respeitados na abordagem laparoscópica. Inclusive lesões maiores que 5 cm, como foi o caso em três pacientes desta série, também podem ser consideradas para esta via de acesso. Deve-se procurar fundamentalmente a ressecção com margens livres, ampliando-as caso a biópsia de congelação seja positiva ou mesmo reoperando quando o comprometimento é detectado na análise da peça. A preservação da cápsula tumoral também é fundamental para evitar-se metástases no sítio do trocarte. Para tal evita-se o contato direto das pinças com a lesão, manipulando apenas a parede gástrica adjacente. A reoperação, quando necessária, também pode ser realizada pela via minimamente invasiva, a exemplo do que ocorreu em nesta série. Han acredita que a ruptura do tumor, ou seja, o comprometimento da margem cirúrgica, deveria ser também considerado como um dos fatores de piora do prognóstico. Recomenda que para estes pacientes terapia adjuvante de rotina^{9,10}.

Séries de casos com resultados semelhantes a estes foram publicadas por outros autores^{5,19,20,25}. Novitsky relatou casuística com 50 ressecções laparoscópicas, com lesões de 4 cm de média e com recidiva após 36 meses de apenas 8%, sobretudo hepática²⁵. Assim como nesta série, seus pacientes não apresentaram recidiva local nem tampouco metástase nos sítios de implantação dos trocárteres. O autor considera a abordagem laparoscópica preferível para esta doença, especialmente quando localizada no estômago, opinião da qual estes autores compartilham totalmente.

Dentre os critérios prognósticos, o índice mitótico é sem dúvida o que norteia o risco de recidiva^{2,22}. Foi justamente um destes pacientes, com maior número de mitoses por 50

campos de grande aumento (40x) que apresentou recidiva precoce da doença nesta série.

A aplicação de quimioterapia adjuvante continuada em pacientes de risco sem doença recidivada ou metastática comprovada, permanece sujeito a discussão ainda sem definição^{6,8,11,18}. Estudos mostram sua eficácia com aumento do intervalo livre de doença^{6,11}. Esta porém é escolha a ser ponderada entre o oncologista clínico e o paciente em questão.

CONCLUSÃO

A ressecção laparoscópica de GIST, mesmo os maiores de 5 cm, é procedimento factível e seguro.

REFERÊNCIAS

- Barros F, Nahoum, Guilherme PA, Bruno J. Treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) during bariatric surgery. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42(1): 67 - 68.
- Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman DK, Riddell R, Soulières D, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(3): 157 - 163
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20: 64 - 67.
- Cruz Júnior RJ, Glyniadakis N, Cavalcante RN, Cepeda LA, Vincenzi R. Hemorragia digestiva provocada por tumor estromal gastrointestinal avançado de duodeno. *Arq Bras Cir Dig* 2007; 20(4): 290 - 292.
- DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112 (3): 608 - 615.
- Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer* 2011; 128 (9): 2202 - 2214.
- Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98(8): 588 - 93.
- Grotz TE, Donohue JH. Surveillance strategies for Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Sur Oncol* 2011; 104(8): 921 - 927.
- Han D, Deneve J, Gonzalez RJ. Recurrence risk after resection of Gastrointestinal Stromal Tumors: size is not all that matters... the consequences of tumor rupture. *Am Surg* 2012; 78(1): 74 - 79.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39(10): 1411 - 1419.
- Joensuu H, Eriksson M, Hall KS. One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. *JAMA* 2012; 307(12): 1265 - 1272.
- Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Clin N Am* 2009; 89(1): 217 - 233.
- Linhares E, Gonçalves R, Valadão M, Vilhena B, Herchenhorn D, Romano S, et al. Tumor estromal gastrointestinal: análise de 146 casos do centro de referência do Instituto Nacional do Câncer - INCA. *Re. Col Bras Cir* 2011; 38(6): 398 - 406.
- Lopes LF, Ojopi EB, Bacchi CE. Gastrointestinal stromal tumor in Brazil: clinicopathology, immunohistochemistry, and molecular genetics of 513 cases. *Pathol Int* 2008; 58(6): 344 - 352.
- Lorincz A, Redelman D, Horvath VJ, et al. Progenitors of interstitial cells of Cajal in the postnatal murine stomach. *Gastroenterology* 2008; 134(4): 1083 - 93.
- Lourenço LG, Caponero R. Tratamento adjuvante nos GISTs. *Arq Bras Cir Dig* 2011; 24(3): 239 - 241.
- Muciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, et al. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors: a population-based study. *BMC Cancer* 2007; 20(7): 230.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft Tissue Sarcoma. Version 2. Fort Washington, Pa: National Comprehensive Cancer Network; 2009.
- Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal tumors. *Surg Endosc* 2006; 20(5): 713 - 6.
- Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Takahashi T, Nishitani A, Ito T, et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc* 2007; 21(6): 875 - 8.
- Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Longterm outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243(6): 738 - 45; discussion 45-7.
- Oliveira RP, Portari Filho PE, Iglesias AC, Oliveira CA, Pannain VL. Comparative study of the different degrees of risk of gastrointestinal stromal tumor. *Rev Col Bras Cir* 2015; 42(1): 32 - 36.
- Patil, DT, Rubin, BP. Gastrointestinal Stromal Tumor Advances in Diagnosis and Management. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(10): 1298 - 1310.
- Pisters PWT, Patel SR. Gastrointestinal Stromal Tumors: current management. *J Surg Oncol* 2010; 102(5): 530 - 538.
- Pucci MJ, Berger AC, Lim PW, Chojnacki KA, Rosato EI, Palazzo F. Laparoscopic approaches to gastric gastrointestinal stromal tumors: an institutional review of 57 cases. *Surg Endosc* 2012; 26(12): 3509 - 3514.
- Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, DeMatteo RP, Fletcher CD, Goldblum JR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(2): 165 - 170.
- Valadão M, Linhares E. O papel atual do cirurgião no tratamento do GIST. *Rev Col Bras Cir* 2009; 36(3): 261 - 265.
- Zia MK, Morris-Stiff G, Luhmann A, Jeffries R, Ehsan O, Hassn A. Safety and application of laparoscopic gastrectomy for benign gastric disease and gastric cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93(1): 17 - 21.