Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor: distribution, imaging features and pattern of metastatic spread

Radiology 2003; 226: 527-532

Os GIST são raros: 0,1-3% de todas as neoplasias gastrointestinais e 5,7% dos sarcomas. Foram classificados como tumores do músculo liso (leiomiomas, leiomioblastomas e leiomiossarcomas) até 1983, altura em que estudos de electromicroscopia e imuno-histoquímica mostraram a ausência de células musculares lisas e de células de Schwann. Hoje são definidos como tumores mesenquimatosos de células fusiformes, epitelióides ou pleomórficas do tracto gastrointestinal, que expressam a proteína KIT (CD117). A definição de GIST engloba ainda os schwanomas e os neurofibromas. Os GIST têm muitas similaridades morfológicas e imunofenotípicas com as células intersticiais de Cajal (rede complexa de células da parede intestinal que têm função pacemaker).

A maioria dos GIST (70-80%) são benignos. Há também formas malignas sendo possível predizer, embora de forma não absoluta, a capacidade maligna pelo tamanho do tumor e frequência mitótica. Além disso, o comportamento do tumor varia conforme a sua localização anatómica: o comportamento benigno é particularmente frequente nos tumores gástricas (3-5:1), sendo muitas vezes detectados acidentalmente. O uso crescente da TC e da EDA constitui também um meio para a detecção destes tumores assintomáticos.

Os GIST podem originar-se em qualquer local do tracto gastrointestinal ou do mesentério ou omento. Tipicamente surgem na parede intestinal entre a muscular própria e a muscularis mucosa.

O objectivo deste trabalho era então descrever a distribuição anatómica, as características imagiológicas e o padrão de disseminação metastática dos GIST malignos, já que, embora muito esteja escrito sobre os aspectos cirúrgicos e patológicos destes tumores, pouca enfase se tem dado aos seus aspectos imagiológicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi feita uma revisão da base de dados dos GIST da nossa instituição. Todos os doentes tinham confirmação histológica do diagnóstico. 67 doentes tinham também TC abdomino-pélvica, realizada na nossa instituição entre Abr 93 e Ago 2001. O número médio de exames por doente foi 5 (2-17). Estudos torácicos estavam também disponíveis em 60 doentes (TC e radiografia – 39; só TC – 12; só radiografia – 9). Imagens de crânio também foram obtidas em 5 doentes: 4 de TC e 1 de RM.

A partir de 96 as TC abdomino-pélvicas foram realizadas em modo espiral (HiSpeed CT/I; GE Medical Systems), após administração oral de água (500 ml) e CIV (100 ml a 3 ml/s), em fase portal com cortes de 10 mm e pitch de 1,5. Alguns doentes da nossa base de dados tinham TC realizadas noutras instituições com algumas variações técnicas nomeadamente com administração oral de contraste iodado.

Os dados clínicos foram também revistos por 3 investigadores registando-se o local do tumor primitivo com base nos relatórios patológicos e cirúrgicos ou na sua ausência com base nos estudos de TC pré-operatórios.

Dois radiologistas fizeram a revisão das TC, avaliando para os 38 tumores primitivos, o seu diâmetro e se o tumor era predominantemente extra ou intraluminal, conforme mais ou menos de metade do tumor estava fora do lúmen intestinal. As margens tumorais foram classificadas como bem definidas (contorno liso ou lobulado sem projecções), irregulares (com projecções) ou claramente invasivas (quando tecidos moles com densidades semelhantes ao tumor invadiam órgãos adjacentes). Foi considerado haver envolvimento vascular quando não existiam planos de gordura e contacto em mais de 180º entre o tumor e a parede do vaso. A presença intratumoral de líquido, gás ou calcificações foi também considerada, bem como a presença de sinais de obstrução intestinal, biliar ou renal e ascite. A localização das metástases, o número e a densidade das metástases hepáticas nos dtes com TC à apresentação foi também registada.

O seguimento incluiu a revisão das TC realizadas após a apresentação ou a cirurgia. Nos dtes com TC antes e após cirurgia, a recidiva local foi também avaliada. Para todos os dtes com imagens do “follow-up” o tempo decorrido para a detecção da recidiva e o seu local foi registado. Ascite e obstrução foram também pesquisas.

RESULTADOS

116 dtes com o diagnóstico histológico de GIST: 76H e 40M, com idade média de 54,6 anos (SD 13,5) com idades a variar entre 19-82 anos. O intestino delgado e o estômago constitutiram a localização primitiva mais frequente, com 49 /108 (45%) e 43/108 (40%) respectivamente. Dos 49 tumores localizados ao intestino delgado, 6 eram duodenais. A localização do tumor primitivo não foi possível em 8/116 tumores, na maior parte das vezes devido à existência de extensas metástases peritoneais.

Dos 38 dtes que tinham TC disponível para revisão da altura da apresentação, a maioria dos tumores primitivos eram predominantemente extra-luminais (n=30), enquanto que 4 eram claramente intraluminais. O tumor primitivo não pode ser identificado em 2 dtes e a relação do tumor com a parede intestinal não foi "categórica" em outros 2.

O diâmetro médio do tumor primitivo foi 13cm±6 (4-31cm). As margens tumorais eram bem definidas (lisas ou lobuladas) em 31dtes; irregulares em 4 e claramente invasivas em 1 com envolvimento renal a partir de um tumor gástrico. 2 tumores com margens irregulares e 7 com margens bem definidas, não tinham claros planos de gordura com 1 ou mais orgãos adjacentes. Em nenhum dos dtes o tumor primitivo condicionava embainhamento dos vasos mesentéricos ou retroperitoneais embora nos casos de grandes tumores houvesse estreitamento dos vasos adjacentes.

Uma zona líquida central foi detectada em 24/36 (67%) tumores enquanto que a presença de gás central foi vista em 5 e calcificações parietais em 1. Em 1 tumor havia um nível líquido-líquido, sugerindo hemorragia intra-tumoral. Heterogeneidade textural verificou-se em 31 tumores, sendo que os 5 tumores que apresentavam textura homogénea tendiam a ser pequenos, diâmetro médio de 6,4cm±2,7 (4-11cm). Na TC após CIV, em fase portal, verificou-se que os tumores apresentavam densidade inferior à do parênquima hepático normal em 31, igual em 4 e superior em apenas 1.

Metástases estavam presentes em 23/38 (61%) dtes submetidos a TC à altura da apresentação. O fígado estava atingido de forma isolada em 13 dtes, enquanto que metástases peritoneais estavam presentes em 8. Em

2 dtes havia metástases nos 2 lados. As metástases hepáticas eram hipodensas em relação ao parênquima em todos os casos, sendo heterogéneas em 9 e homogéneas em 6 dtes. Em 7 dtes as metástases hepáticas apresentavam uma zona central líquida. O nº médio de metástases hepáticas foi de 9±6 (1-21). 1 doente tinha ascite. Não se verificou obstrução em qualquer dos 38 dtes com TC.

Dos 15 dtes que realizaram TC e não apresentavam metástases à apresentação, 12 tinham estudos de "follow-up" para revisão. 11 destes dtes desenvolveram metástases num período médio de 19 meses (4-62). A localização das metásteses foi: fígado + peritoneu em 6, só fígado em 3, só peritoneu em 1 e peritoneu + retroperitoneu + pleura em 1. O outro doente não apresentava metástases aos 24 meses.

8/19 dtes (42%) que tinham estudos de TC antes e após a ressecção do tumor primitivo tiveram recidiva tumoral local, geralmente detectada na mesma altura que o envolvimento metastático.

61 dtes realizaram TC de seguimento (1-385 meses, em média 41). 53 dtes desenvolveram metástases. Em 27 um único local foi envolvido, nomeadamente o fígado (n=18) e o peritoneu (n=9). A maioria dos restantes dtes (23/26) havia 2 locais de disseminação (fígado e peritoneu). Outras localizações metastáticas incluiam: pulmões, pleura, retroperitoneu, osso e os tecidos sub-cutâneos a nível da cicatriz cirúrgica. Nenhum dos 5 dtes que realizaram estudos de TC CE tinha metástases cerebrais. No seguimento, um nível líquido-líquido nas metástases hepáticas foi detectado em 4 dtes. As metástases eram hipodensos em relação ao parênquima em todos os casos excepto num, em que eram hiperdensas em fase portal. 7 dtes desenvolveram ascite. Obstrução visceral foi um achado raro no seguimento, com um caso de obstrução do intestino delgado e outro de obstrução renal unilateral. Não houve casos de obstrução biliar embora houvesse 14 dtes em que o envolvimento peritoneal atingia a "porta hepatis".

DISCUSSÃO

Este estudo é um dos que apresenta uma das maiores séries de GIST malignos até à data, tendo permitido demonstrar que as características imagiológicas e o padrão de disseminação destes tumores é relativamente

constante permitindo ao radiologista sugerir o diagnóstico.

Neste estudo a idade média de apresentação foi de 50 anos, na linha de outros anteriores. A predominância masculina foi também verificada, com uma relação próxima de 2:1.

O estômago e o intestino delgado constituem a grande maioria dos locais primitivos dos GIST, com ligeira predominância do estômago. Multiplicidade de tumores primitivos é rara. Contudo, tumores surgindo fora da parede intestinal constituem 10% dos casos. No nosso estudo o intestino delgado constituiu o local primitivo mais frequente. Uma possível explicação.....

Tumores com origem no intestino delgado tendem a ter comportamento mais agressivo e pior prognóstico quando comparados com outras localizações gastrointestinais. Além da localização anatómica há outros factores de prognóstico. Um pior prognóstico é também conferido por idade avançada, grande tamanho tumoral (>5cm), irressecabilidade, metástases à apresentação, necrose tumoral e alto índice mitótico. Os tumores mitoticamente inactivos podem também metastizar, pelo que um baixo índice mitótico não excluiu necessariamente comportamento maligno.

As características clínicas à apresentação dependem do tamanho do tumor. Os pequenos tumores são geralmente achados cirúrgicos ocasionais enquanto os grandes tumores são geralmente sintomáticos. Os sintomas incluem: hemorragias, dor abdominal, uma massa palpável, perda de peso, náuseas e vómitos. Obstrução do intestino delgado é relatada em 30% das séries clínicas mas representa menos de 10% das apresentações na maior parte dos estudos. Há apenas 1 caso de obstrução do ID durante o seguimento no nosso estudo, no entanto houve um grande número de tumores com localização preferencialmente extraluminal e por isso com menor probabilidade de condicionar obstrução.

Obstruções biliares e renais não são geralmente descritas, excepto para GIST duodenais comprometendo a VBP. Isto é concordante com o presente estudo, que também mostrou que estas obstruções são raras mesmo com doença metastática avançada. As características especificas do tumor justificam isto: os GIST são massas carnudas, lobuladas e flácidas, com estrutura interna heterogénea, com áreas de necrose e degenerescência quística. Mesmo quando o tumor invade

estruturas adjacentes tem bordos lisos e amplos em vez de feixes insinuantes, o que se correlaciona com as características radiológicas observadas. A ocorrência rara de ascite sugere que os tumores não incitam uma reacção inflamatória local.

O predomíneo de grandes tumores primitivos com necrose central na nossa série, mostra a tendência para os GIST malignos. Os tumores detectados acidentalmente, q têm melhor prognóstico, têm um diâmetro médio de 1,5cm. Embora a expansão extraluminal seja a forma mais comum de crescimento tumoral, a grande diferença no número de tumores extra versus intraluminais no nosso estudo é indicativa de um grupo de dtes que tem tumores com tendência para a manifestação tardia. Os tumores endoluminais têm sintomas mais precocemente e por isso maior possibilidade de cirurgia curativa. O padrão tumoral da nossa série justifica também a alta taxa de metástases à apresentação. Contudo, a incidência de metástases à apresentação em séries maiores de GIST malignos aproxima-se dos 50%.

A recidiva local e o desenvolvimento de metástases são uma característica destes tumores. A distribuição metastática é previsível sendo o fígado e o peritoneu os locais mais frequentemente atingidos. O fígado é o local mais frequente, quer na apresentação quer na recidiva. Metástases para o osso e pulmão são raras. O envolvimento ganglionar é mais controverso. Neste estudo não foram detectados gânglios aumentados de acordo com os critérios TDM. Há outros estudos que também não mostraram envolvimento ganglionar. Estudos anátomo-patológicos mostram que metástases ganglionares podem ocorrer mas com frequência insuficiente para justificar linfadenectomia de rotina.

Concorda-se que a excisão cirúrgica completa do tumor primitivo oferece a melhor probabilidade de cura. Na ausência de doença metastática, a ressecção completa é geralmente possível pois o tumor está limitado pela serosa do órgão. Mesmo quando o tumor é invasivo, geralmente os bordos não infiltrativos, o que permite a ressecção em bloco com margens livres. No entanto, a alta taxa de recidiva local e à distância mostra a necessidade de terapêuticas não cirúrgicas efectivas. Até há pouco tempo a QT tinha resultados desapontadores. Há uma droga promissora em estudo que tem mostrado resulatdos encorajadores – STI571 (inibidor da tirosinase).

O diagnóstico de GIST maligno pode ser sugerido pela TC na presença de grandes tumores bem circunscritos com origem gástrica ou no intestino delgado, geralmente de predomínio extraluminal, com realce heterogéneo após CIV, com centro necrótico. Metástases, quando presentes, localizam-se geralmente no fígado ou peritoneu. ADNs não são comuns. O DD com outras neoplasias gastrointestinais malignas primitivas pode ser feito com base nestas características específicas: os linfomas causam espessamento parietal circunferencial com realce homogéneo e/ou ADNs. Os carcinóides localizam-se preferencialmente no ileon terminal e desencadeiam uma reacção desmoplásica, enquanto que os carcinomas mostram mais frequentemente infiltração e obstrução, sobretudo se forem grandes. Metástases para o intestino são tipicamente multifocais, ao contrário dos GIST, havendo habitualmente história prévia de neoplasia primitiva. O DD é mais difícil, radiologica e histopatologicamente com outros tumores dos tecidos moles, nomeadamente leiomiossarcomas, fibromatose da parede intestinal e tumores malignos de origem vascular ou das bainhas nervosas. A biópsia trans-abdominal não é aconselhável nos tumores potencialmente ressecáveis pelo risco de disseminação, o que presumivelmente ocorreu nos 2 casos de metástases nos planos da cicatriz.

Os autores reconhecem limitações neste estudo.

Em conclusão, apesar da sobreposição dos aspectos radiológicos dos GIST e de outros tumores sarcomatosos, os autores acreditam que se as características imagiológicas e/ou o comportamento descritos forem reconhecidos, há um grande grau de suspeição para GIST.

não para s. s.