

Perfil dos Portadores de GIST Operados no Estado do Rio de Janeiro: Estudo Multicêntrico SBCO

Profile of GIST's Patients Operated in the State of Rio de Janeiro: SBCO Multi-centric Trial

Marcus Valadao^{1,2}, Eduardo Linhares^{1,2}, Mauro Monteiro^{1,2}, Daniel de S. Fernandes³, Edison Iglesias Vidal⁴, Carlos Fernando Saraiva⁴, José Adalberto^{1,2}, Pedro Basílio^{1,3}, José Humberto Correa^{1,2}, Luiz Antônio Negrão¹, Jurandir de Almeida Dias^{1,2}

Resumo

Objetivo: o presente estudo tem como objetivo conhecer o perfil dos portadores de tumores estromais gastrointestinais (GISTs) tratados pelos cirurgiões no Estado do Rio de Janeiro. **Método:** estudo multicêntrico, retrospectivo, implementado pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO), tendo início em dezembro de 2006 e término em dezembro de 2007. Foram incluídos 47 casos de GIST tratados cirurgicamente. **Resultados:** houve predominância do sexo feminino (29 mulheres e 18 homens) e a idade variou de 10 a 81 anos, com mediana de idade de 62 anos. O estômago foi o sítio mais frequente de localização do tumor (44 casos), seguido do intestino delgado (2 casos) e do reto (1 caso). Os sintomas mais comuns foram dor abdominal (48,9% dos casos), massa palpável (46,8%) e sangramento digestivo (27,6%). O tamanho tumoral variou de 0,8 cm a 28 cm, com mediana de 12 cm. A gastrectomia segmentar foi o procedimento cirúrgico mais empregado (21 casos). A incidência de metástase linfonodal foi de 4,2%. A taxa de recidiva foi de 40,4% (todos os casos classificados como GIST de alto risco). **Conclusão:** a presente casuística revela que o perfil dos portadores de GIST tratados por cirurgiões do Estado do Rio de Janeiro difere em alguns pontos dos relatos da literatura estrangeira, havendo necessidade de estudos nacionais com maior amostragem para confirmação dos dados.

Palavras-chave: Tumores do estroma gastrointestinal; Terapia; Perfil de saúde; Evolução clínica

¹Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO)

²Cirurgião Oncológico do Instituto Nacional de Câncer (INCA)

³Cirurgião do Hospital Central da Polícia Militar

⁴Cirurgião do Hospital Geral de Jacarepaguá

Endereço para correspondência: E-mail: marcusvaladao@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Os Tumores Estromais Gastrointestinais (GISTs) foram recentemente definidos como entidade clínica distinta baseada nos recentes conhecimentos em nível molecular¹. O diagnóstico de GIST é feito por meio da identificação imuno-histoquímica do receptor KIT, além da presença de mutações nos genes *KIT* ou *PDGFRA*. A incidência do GIST tem se elevado nos últimos anos em função do melhor entendimento da neoplasia e a difusão do conhecimento a respeito do diagnóstico. Nos Estados Unidos, a incidência estimada de GIST é de 3.000 a 5.000 novos casos/ano²; porém, no Brasil, não há dados a respeito da real prevalência dessa neoplasia. Diante desse cenário, a Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO) implementou um estudo aberto, retrospectivo, em nível estadual (RJ), com intuito de se conhecer o perfil dos portadores de GIST tratados pelos cirurgiões.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi implementado pela SBCO por meio do *site* da própria sociedade, sendo iniciado em dezembro de 2006 e encerrado em dezembro de 2007. As informações foram incluídas por meio do *site* pelo próprio cirurgião, com preenchimento da planilha com dados demográficos, clínicos, patológicos e terapêuticos. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: casos de GIST (confirmados por estudo imuno-histoquímico positivo para KIT) tratados cirurgicamente e que possuísem informações completas relativas a dados demográficos, clínicos, patológicos e terapêuticos. A inclusão do caso no estudo era confirmada mediante o envio do laudo imuno-histoquímico do tumor (KIT positivo) para a central do estudo. A central do estudo era responsável pela checagem das informações incluídas na planilha, sendo feito contato com o cirurgião que enviou o caso quando havia a necessidade de informações complementares.

RESULTADOS

Foram inscritos 52 casos de GIST (confirmados por estudo imuno-histoquímico positivo para KIT), dos quais, 47 casos foram considerados elegíveis para o estudo (foram excluídos 5 casos por apresentarem informações incompletas). Houve predominância do sexo feminino (29 mulheres e 18 homens) e a idade variou de 10 a 81 anos, com mediana de idade de 62 anos. O estômago foi o sítio mais frequente de localização do tumor (44 casos), seguido do intestino delgado (2 casos) e do reto (1 caso). Os sintomas mais comuns foram dor abdominal (48,9% dos casos), massa palpável (46,8%) e sangramento digestivo (27,6%). Dos 44 portadores de GIST gástrico, apenas 29 (65%) realizaram endoscopia digestiva alta como procedimento diagnóstico. Quanto aos dados anatomopatológicos, o tamanho tumoral variou de 0,8 cm a 28 cm, com mediana de 12 cm. Apenas nove tumores apresentavam diâmetro menor do que 5 cm. O índice mitótico foi reportado em 37 casos e esses pacientes foram estratificados de acordo com a classificação de comportamento biológico proposta por Fletcher *et al.*³ (Tabela 1).

Em relação à análise imuno-histoquímica, todos os casos apresentavam positividade para KIT, condição necessária para a inclusão no estudo. O painel imuno-histoquímico foi realizado em apenas 11 casos, constando dos seguintes antígenos: CD34 positivo nos 11 casos estudados, desmina positivo em 1 caso, vimentina positivo em 3 casos, S-100 positivo em 2 casos e actina de músculo liso positivo em 2 casos. Quanto aos dados referentes ao procedimento cirúrgico, a maioria dos portadores de GIST gástrico foi submetida à gastrectomia segmentar convencional (21 casos), seguido por gastrectomia total (10 casos), gastrectomia subtotal (9 casos) e gastrectomia segmentar videolaparoscópica em 4 casos. Os casos tratados por videolaparoscopia apresentavam tumores de até 3,5 cm (1,5 cm = 2 casos, 2 cm = 1 caso e 3,5 cm = 1 caso). Houve necessidade de ressecção multiorgânica em 16

Tabela 1. Estratificação de risco (comportamento biológico) por sítio primário (n=37)

RISCO	NÚMERO TOTAL DE CASOS	ESTÔMAGO	DELGADO	RETO
Muito baixo	02 (5,4%)	02	-	-
Baixo	02 (5,4%)	02	-	-
Intermediário	02 (5,4%)	02	-	-
Alto	31 (83,7%)	28	02	01

procedimentos, sendo o baço e o fígado os órgãos mais frequentemente englobados durante a ressecção (tabela 2). Foram ressecados em média 7,4 linfonodos por peça cirúrgica, sendo constatado presença de metástase linfonodal em 2 casos (4,2%).

Tabela 2. Órgãos ressecados em concomitância com o tumor primário

ÓRGÃO RESSECADO	NÚMERO DE CASOS
Baço	09
Fígado	07
Pâncreas	06
Cólon	04
Outros	02

Até o encerramento do estudo, 19 pacientes (40,4%) haviam apresentado alguma forma de recidiva (todos os casos se enquadravam na classificação de alto risco). O sítio mais comum de recidiva foi o fígado (10 casos isoladamente) e o peritônio (5 casos isoladamente). Houve recidiva concomitante (fígado e peritônio) em 4 casos. A sobrevida livre de recidiva foi de 25 meses (mediana) (figura 1). A mediana de seguimento foi de 30 meses.

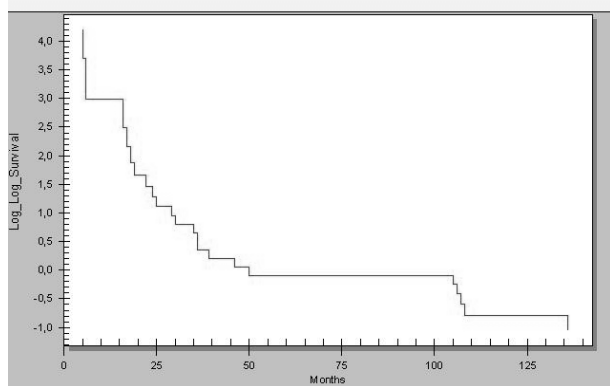


Figura 1. Curva de sobrevida livre de recidiva (Kaplan-Meier)

DISCUSSÃO

Essa foi uma iniciativa pioneira desenvolvida pela SBCO na tentativa de se conhecer o perfil dos portadores de GIST tratados em nosso meio. Foi um estudo inicial e, como tal, foram encontradas dificuldades inerentes ao desenvolvimento de um projeto desse porte e diretamente proporcionais ao seu ineditismo. Enumeram-se alguns obstáculos encontrados para realização do estudo, entre eles a falta de registro adequado dos casos tratados, bem como a falta de consciência da importância que esses dados possam

trazer para comunidade científica brasileira, uma vez que o melhor conhecimento do perfil dos nossos pacientes poderá ter influências no manejo terapêutico. Tal fato é reforçado pela evidência de que o manejo terapêutico seguido no nosso país é baseado em dados provenientes da Europa e dos Estados Unidos. A mudança desse paradigma implicará em condutas terapêuticas individualizadas ao nosso contexto; e, com isso, a otimização dos nossos resultados. Mas, para tal, é necessário registrar e interpretar nossos próprios números.

Em relação aos resultados encontrados, pode-se observar que houve predominância do sexo feminino (61,7%), fato que contraria os achados da literatura^{2,4}, que não evidencia diferença na incidência entre sexos. A mediana de idade ao diagnóstico (62 anos) foi comparável aos dados da literatura⁵. A localização gástrica apresentava incidência superior (93,6%) ao relatado por outros autores (em torno de 70% dos casos)^{5,6}. Essa divergência pode estar relacionada ao número não tão expressivo de casos no presente estudo (viés da amostra) ou constituir a real incidência na nossa população.

A maioria dos doentes apresentava sintomas como dor abdominal e massa palpável. Essa observação pode ser explicada pelo fato de que a maioria da amostra estudada apresentava lesões volumosas (tamanho mediano de 12 cm; apenas 9 pacientes apresentavam tumores menores do que 5 cm), o que contribuiu para o desenvolvimento da sintomatologia. O sintoma mais frequentemente encontrado foi dor abdominal, diferente dos achados de Miettinen *et al.*², que observaram que hemorragia digestiva foi o sintoma mais prevalente, representando mais do que 50% do grupo de sintomáticos, enquanto que dor abdominal e massa palpável estavam presentes em apenas 20% dos casos. Essas divergências de achados podem ser explicadas pelas diferenças das amostras dos estudos em questão, haja vista que no trabalho de Miettinen *et al.*² foi observada uma grande proporção de doentes (220 de 1.765 casos) que tiveram o diagnóstico incidentalmente durante procedimentos cirúrgicos para outros fins, aliado ao fato de que a mediana de tamanho dos tumores encontrada por esses autores foi de apenas 6 cm de diâmetro. Esses achados podem explicar a menor prevalência de sintomas como dor abdominal e massa palpável; porém o entendimento quanto à grande proporção de doentes com hemorragia digestiva evidenciada por esses autores fica prejudicado, pois não há referência de como foi identificado o sangramento (se microscópico ou apenas macroscópico); já que, no presente estudo, a hemorragia digestiva foi reconhecida através da presença de hematêmese ou melena.

O achado de que apenas 65% dos portadores de GIST de localização gástrica foram submetidos à endoscopia digestiva alta pode ser explicado por dois motivos. O primeiro é que alguns casos tiveram o diagnóstico de forma incidental durante o tratamento de outras afecções por serem lesões pequenas e assintomáticas. Por outro lado, algumas lesões eram tão volumosas que não despertavam a possibilidade de serem provenientes do estômago, sendo geralmente confundidas com sarcomas retroperitoniais.

Apesar de a maioria da amostra se constituir de tumores avançados (mediana de tamanho de 12 cm), pode-se observar a incidência considerável de lesões menores do que 5 cm (19,1 %), denotando o melhor conhecimento sobre essa entidade e a possibilidade de diagnóstico em fases mais iniciais da doença. Em relação ao índice mitótico, a análise se restringiu a apenas 37 casos, pois tal variável não havia sido pesquisada em 10 casos. O tamanho tumoral e o índice mitótico têm sido reconhecidos como os fatores prognósticos mais relevantes no GIST^{2,5,7,8}, sendo imprescindíveis na prática clínica, pois são utilizados como norteadores de condutas^{9,10}. Além disso, são variáveis de fácil aquisição por parte do patologista, não sendo necessários equipamentos especiais para sua pesquisa. Dessa forma, o conhecimento por parte do patologista e do cirurgião é fundamental para o manejo otimizado dessa neoplasia. Fica clara a necessidade de Programas de Educação Continuada Multidisciplinar, na medida em que a difusão do conhecimento poderá melhorar acentuadamente os resultados desses pacientes.

Além da pesquisa do antígeno CD117 (KIT) por imuno-histoquímica, foram estudados alguns outros marcadores em 11 casos. Não há necessidade para realização do perfil imuno-histoquímico completo, salvo em situações de dúvida diagnóstica (KIT negativo). Com a maior disponibilidade por parte dos laboratórios de patologia para realização da pesquisa de KIT, tem-se cada vez menos a necessidade de identificação de outros antígenos. É possível que esses 11 casos tenham realizado o estudo do painel imuno-histoquímico por não disporem inicialmente do estudo de KIT.

Quanto aos procedimentos cirúrgicos, os achados do presente estudo (gastrectomia segmentar convencional em 47% dos casos de GIST gástrico) corroboram os dados da literatura^{2,8}, reforçando o papel da cirurgia conservadora no GIST gástrico como uma prática factível e oncológicamente adequada. Além disso, pode-se destacar a aplicação da videolaparoscopia no manejo dos GISTs pequenos como modalidade terapêutica já estabelecida^{11,12}. Em relação às ressecções multiorgânicas, desprende-se que sua indicação está

relacionada à presença de doença avançada ao diagnóstico (mediana de tamanho tumoral de 12 cm). A incidência de metástase linfonodal foi de 4,2%, condizente com a faixa que tem sido relatada na literatura (4% a 10%)^{5,8,13}.

A taxa de recorrência (40,4%) foi comparável aos achados das maiores séries publicadas na literatura^{5,14-16}, confirmando os resultados insatisfatórios com a utilização da cirurgia como terapêutica isolada nos portadores de GIST de alto risco.

Esse foi o passo inicial dado pela SBCO com o intuito não só de promover o conhecimento científico brasileiro em oncologia, como também contribuir para mudanças de antigos paradigmas. Dessa forma, estudos semelhantes (em fase de planejamento) terão continuidade na SBCO, reforçando o seu papel como entidade promotora de avanços da oncologia brasileira.

Potencial Conflito de Interesses: Nada a Declarar

REFERÊNCIAS

1. 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: 577-80.
2. 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 : 52-68.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
4. Chan JKC. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT). Implication of c-Kit in genesis, and yet another of the emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Adv Anat Pathol* 1999;6:19-40.
5. DeMatteo 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: 51-8.
6. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23 :82-7.
7. Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Lugão R, Quadros C, et al. GIST gástrico-Experiência do INCA. *Revista brasileira de cancerologia* 2004;50(2):121-6.

8. 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. *Revista do Cole'gio Brasileiro de Cirurgio-es* 2006; 33 (5):298-304.
9. DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, You YN, McCall L, Maki A, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol*, 2005 June 1, 23(16S, Part I of II). 9009
10. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Revista do Cole'gio Brasileiro de Cirurgio-es* 2006;33 (1): 51-4.
11. Gutierrez J, Oliveira L, Perez E, Rocha-Lima C, Livingstone A, Koniaris L. Optimizing diagnosis, staging, and management of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2007;205(3); 479-91.
12. Kosmadakis N, Visvardis E, Kartsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, et al.. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol* 2005;14:75-84.
13. Valadão M, Linhares M, Lourenço L, Vilhena B, Romano S, Castro L. What is the prognostic significance of metastatic lymph node in GIST? *Hepatogastroenterology* 2008;55: 471-4.
14. 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: 68-77.
15. Wong NACS, Young R, Malcomson RDG, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003; 43: 118-26.
16. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982; 49: 177-87.

Abstract

Purpose: this study aims to understand the profile of patients with gastrointestinal stromal tumors (GISTs) treated by surgeons in the state of Rio de Janeiro. **Method:** a retrospective, multicenter study, implemented by the Brazilian Society of Surgical Oncology (SBCO), beginning in December 2006 and ending in December 2007, including 47 cases of GIST surgically treated. **Results:** it was predominantly female (29 women and 18 men) and the ages ranged from 10 to 81 years with an average age of 62 years. The stomach was the most common site of location of the tumor (44 cases), followed by small intestine (2 cases) and rectum (1 case). The most common symptoms were abdominal pain (48.9% of cases), palpable mass (46.8%) and digestive tract bleeding (27.6%). The tumor size ranged from 0.8 cm to 28 cm, with an average of 12 cm. The segmental gastrectomy was the procedure most frequently used (21 cases). The incidence of lymph node metastasis was 4.2%. The rate of recurrence was 40.4% (all cases classified as high risk GIST). **Conclusion:** this case shows that the profile of patients with GIST treated by surgeons in the state of Rio de Janeiro differs with some points of the reports of foreign literature, there is, however, a need for national studies with larger samples to confirm the data.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors; Therapy; Health profile; Clinical evolution