

Tumores estromais do trato gastrointestinal: avaliação prognóstica e sobrevida em relação às margens cirúrgicas ressecadas

Gastrointestinal stromal tumors - prognosis and survival according to surgically resected margins

JEFERSON LUIS MATTANA,¹ EDUARDO LINHARES,² RINALDO GONÇALVES,³ MARCUS VALADÃO,⁴ CINTIA RAMOS,⁵ JOSE PAULO DE JESUS⁶

RESUMO

Introdução: O tratamento cirúrgico do GIST para fins curativos baseia-se na ressecção completa do tumor com margens livres, sem ruptura tumoral com linfadenectomia de amostragem. **Objetivo:** Análise e comparação do impacto na sobrevida dos pacientes tratados por cirurgia que tiveram margens livres (R0) e margens microscopicamente comprometidas (R1). **Material e Métodos:** Análise retrospectiva de todos os casos de GIST tratados no INCA (Instituto Nacional do Câncer) no período de 1997 a 2010, com ênfase na margem cirúrgica definida como R1, doença residual microscópica e R0 sem comprometimento de margens. **Resultados:** Estudamos 190 pacientes e encontramos comprometimento microscópico das margens em 4 casos vs. 129 com margens livres. A sobrevida global média dos casos R0 foi de 48 meses, enquanto a do grupo R1 foi de 46 meses. Não encontramos diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** Este estudo sugere que a margem cirúrgica microscopicamente comprometida não é um fator prognóstico adverso.

Unitermos: GIST, Cirurgia, Margem Cirúrgica.

SUMMARY

Introduction: Surgical treatment of GIST for curative purposes is based on complete tumor resection with free

margins, without rupturing the tumor, with lymph node sampling. **Objective:** Analysis and comparison of the impact on survival of patients treated by surgery who had clear margins (R0) and margins microscopically involved (R1). **Methods:** Retrospective analysis of all cases of GIST treated at INCA for the period 1997 to 2010 with emphasis on surgical margin defined as R1, and R0 microscopic residual disease without compromising margins. **Results:** We studied 190 patients and found microscopic involvement of margins in cases vs 4. 129 with free margins. The median overall survival of cases R0 was 48 months while the R1 group was 46 months. We found no significant difference. **Conclusion:** This study suggests that surgical margins microscopically committed is not as adverse prognostic factor.

Keywords: GIST, Surgery, Surgical Margin.

INTRODUÇÃO

Os tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) - termo utilizado pela primeira vez em 1983 por Mazur e Clark para descreverem neoplasias não epiteliais gastrointestinais - embora raros, são os mais frequentes tumores malignos mesenquimais.¹ Inicialmente generalizados como oriundos da musculatura lisa, os termos leiomioma, leiomiossarcoma e leiomioblastoma foram largamente usados para descrever tais tumores.

1. Médico Residente do Hospital Erasto Gaertner, Residente Estagiário do INCA (Instituto Nacional do Câncer). **2.** Doutor em Cirurgia, Cirurgião do Serviço de Cirurgia Abdomino-pélvica do INCA. **3.** Mestre em Cirurgia, Cirurgião do Serviço de Cirurgia Abdomino-pélvica do INCA. **4.** Mestre e Doutor em Cirurgia, Cirurgião do Serviço de Cirurgia Abdomino-pélvica do INCA. **5.** Gerente de Dados do Grupo TNE/GIST do INCA. **6.** Chefe do Serviço de Cirurgia Abdomino-pélvica do INCA. **Endereço para correspondência:** Eduardo Linhares. Praça Cruz Vermelha, 23 - Centro - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - e-mail: eduardolinhares@globo.com. **Recebido em:** 01/11/2012. **Aprovado em:** 12/11/2012.

Com o auxílio da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica, foram descobertas características de diferenciação da musculatura lisa, como as expressam no receptor kit (CD117), servindo de marcador diagnóstico e contribuindo recentemente para adoção da identidade mais bem definida como GIST.

Neste tumor a mutação do gene kit é responsável pela ativação constitutiva na proteína Kit, que causa estímulo sem oposição para proliferação celular, estando implicada na sua gênese. Eventualmente, também podem ser secundários à mutação do gene PDGFRA.²

O tratamento cirúrgico padrão é a ressecção completa do tumor com margens livres sem ruptura tumoral e linfadenectomia de amostragem.³⁻⁷ Existem na literatura poucos trabalhos que tratam especificamente da relação das margens cirúrgicas do GIST e seu valor como fator prognóstico. Neste estudo visamos analisar o impacto da margem cirúrgica microscopicamente comprometida na sobrevida global dos pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Procedemos análise retrospectiva do banco de dados do Centro de Referência GIST/TNE do Instituto Nacional do Câncer (INCA), referente aos pacientes diagnosticados e tratados com GIST no período de 01 janeiro de 1997 até 31 dezembro de 2010.

Os dados reportados incluem as seguintes variáveis: idade, sexo, localização tumoral, margens cirúrgicas da ressecção e sobrevida global. O diagnóstico histológico de todos os tumores foi confirmado por estudo imunohistoquímico, aqueles os quais não expressavam a proteína Kit na imunohistoquímica foram submetidos à análise mutacional, visando caracterizar mutação do gene PDGFRA para confirmação diagnóstica.

Ressecção completa R0 foi definida como a remoção de todo o tumor sem evidência de doença residual macro ou microscópica. A ressecção incompleta R1 foi definida como aquela com comprometimento microscópico das margens cirúrgicas. Quando houve presença de doença residual macroscópica definimos como R2, contudo não será motivo desta análise. Analisamos o valor prognóstico das margens R0 *versus* R1 na sobrevida global de todos os pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica, a qual visou sempre à ressecção completa de toda doença.

RESULTADOS

A análise dos prontuários identificou 190 pacientes com diagnóstico confirmado de GIST. A predominância foi do sexo feminino com 61% e a idade do grupo teve, como média, 58 anos.

A localização mais frequente foi estômago 53%, seguida do intestino delgado com 26,6%. Do total, 173 pacientes foram submetidos à cirurgia, sendo que 129 pacientes tiveram margem de ressecção R0, 04 pacientes com ressecção do tipo R1 e 40 pacientes do tipo R2. Os outros 17 pacientes apenas fizeram biópsia, não sendo operados por diversos fatores como baixa performance de *status* para cirurgia.

As características básicas dos casos R1 são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Casos de margem comprometida (R1)

	1	2	3	4
Sexo	F	F	F	M
Localização	Delgado	Estômago	Estômago	Delgado
Índice Mitótico	NR	NR	<5	<5
Tamanho Tumor	7,0	20,0	6,5	7,6
Sobrevida Global	26,9 meses	60,9 meses	73,2 meses	26,8 meses

A sobrevida livre de doença média dos pacientes classificados como R0 foi de 36 meses. A sobrevida global média dos casos com margem R0 foi de 48 meses, enquanto a dos pacientes R1 foi de 46 meses, dados que não evidenciam diferença significativa.

DISCUSSÃO

Geralmente ocorrem com igual frequência entre homens e mulheres e com idades acima de 50 anos. São mais comuns no estômago, em torno de 65% dos casos, infrequentes no esôfago, no intestino delgado (25%), e no cólon e reto, a frequência aproximada é de 10% dos casos.⁶ Diferentemente da literatura mundial, na nossa experiência é mais frequente em mulheres com idade mediana acima dos 50 anos. Apresentam-se com grande

espectro no que concerne ao comportamento biológico, podendo ir desde tumores indolentes até com alto grau de agressividade.^{7,8}

A predição do comportamento biológico do GIST não é um consenso na literatura. Diante disto, tem-se evitado o termo “benigno” e classifica-se o GIST de acordo com o potencial de malignidade com base nos dois fatores prognósticos mais relevantes reconhecidos na literatura, o tamanho e índice mitótico.^{9,10}

Mais recentemente, a localização tumoral também mostrou importante influência na taxa de recidiva.⁵ Porém, o comprometimento de margens cirúrgicas na microscopia até agora não tem sido mostrado com impacto para alterar a sobrevida,³ embora a ressecção completa com margens livres tem sido associada com melhor resultado.³⁻⁸

Na doença localizada, a ressecção cirúrgica completa é o tratamento padrão para o GIST, pois é a única modalidade capaz de proporcionar a cura.^{7,9-14} Os princípios propostos para a cirurgia do GIST têm mudado em função de um maior conhecimento desta patologia. Em 2004, a Conferência de Consenso para GIST definiu o objetivo do tratamento cirúrgico do GIST como a ressecção completa (R0), embora admitindo que margens microscópicas positivas não tenha sido definitivamente mostrado alterar a sobrevida.³

Na revisão de 2007, o *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) redefiniu as metas de ressecção cirúrgica ao incluir margens microscópicas negativas como tratamento padrão;¹⁵ apesar disto, o NCCN não relatou nenhuma evidência da necessidade de re-excisão em casos R1 pelo fato das amostras, por vezes, retratarem resultados falso-positivos. No entanto, a re-excisão deve ser considerada em casos de tumores intramurais e em tumores ressecados de forma intralesional, que não mostram evidências de infiltração da superfície serosa.³

Outros autores propuseram a cirurgia revisional para pacientes com boas condições clínicas que estejam com a classificação de alto risco de recidiva se não tratada.¹³

Historicamente, os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa têm uma taxa de recorrência de aproximadamente 50%, com tempo médio do aparecimento aos 24 meses e sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 50%. As recorrências tendem a envolver a superfície peritoneal, o fígado, ou ambos.¹⁶

É universalmente aceito que margens livres macroscópicas são importantes para um bom resultado da cirurgia no GIST.⁴ A ressecção R0 representa uma das influências mais importantes para o resultado do tratamento (sobrevida livre de recorrência e sobrevida global).^{3-8,14,15} No entanto, o estado das margens microscopicamente positivas tem uma influência ainda incerta nos resultados.^{3,6,15}

Não está estabelecida qual a extensão ideal da margem cirúrgica, porém há consenso de que não é necessária margem ampla para ressecção completa da lesão. É necessária uma técnica cirúrgica meticulosa, visando a prevenir a ruptura tumoral durante o ato cirúrgico pois a ruptura do tumor antes ou durante a ressecção tem sido correlacionada com resultados piores e, muitas vezes, leva à disseminação peritoneal.^{3-7,13-15}

As ressecções incompletas só devem ser indicadas como terapia paliativa no caso de sangramentos, dor ou sintomas intratáveis secundários ao efeito de massa.⁶ Metástase nodal é um evento infrequente, não havendo subsídio na literatura que corrobore a realização de linfadenectomia de rotina salvo na presença de linfonodos macroscopicamente suspeitos.⁶

Assim, nossos dados sugerem e concordam com a literatura quanto à ausência de impacto na sobrevida global das margens microscopicamente comprometidas. Contudo, entendemos que o ideal são margens cirúrgicas livres.

CONCLUSÃO

Este estudo sugere que a margem cirúrgica microscopicamente comprometida não é um fator prognóstico adverso, conforme a literatura em questão.

REFERÊNCIAS

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
2. 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: 577-580.
3. Everett M, Gutman H. Surgical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: Analysis of Outcome With Respect to Surgical Margins and Technique. *Journal of Surgical Oncology* 2008; 98: 588-593.
4. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J. Gastroin-

- testinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 20 (Supplement 4): iv64-iv67, 2009.
5. Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of Resectable Gastrointestinal Stromal Tumor. *Hematol Oncol Clin N Am* 23 (2009) 79-96 doi:10.1016.
 6. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2006; 33(1): 51-54.
 7. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2004;28(9): 870-875.
 8. Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Lugão R, Quadros C, et al. GIST gástrico-Experiência do INCA. *Rev Bras Cancerol* 2004; 50(2): 121-126.
 9. Wong NACS, Young R, Malconson 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. *Histopathol* 2003;43: 118-126.
 10. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000;10: 19-23.
 11. 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: 459-465.
 12. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480.
 13. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1098.
 14. Ahmed I, Welch NT, Parsons SL: Gastrointestinal stromal tumours (GIST)—17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom). *Eur J Surg Oncol* 2008;34:445-449.
 15. Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al.: NCCN Task Force report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—Update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:S1-S29.
 16. De Matteo 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: 51-58.