

GIST Gástrico - Experiência do INCA

Gastric Stromal Tumors- the Experience of the Brazilian National Cancer Institute

Marcus Valadão,¹ Eduardo Linhares,² Leonaldson Castro,³ Carlos Eduardo Pinto,³ Rodrigo Lugão,⁴ Cláudio Quadros,⁵ Ivanir Martins⁶

Resumo

Introdução: Tumor estromal gastrointestinal (GIST) é uma doença relativamente rara e a cirurgia se constitui no tratamento principal deste tumor. Existem apenas poucos centros com experiência no tratamento desta neoplasia. O objetivo do trabalho é analisar os resultados do tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de GIST gástrico operados em uma mesma instituição.

Métodos: Estudo retrospectivo baseado na análise de 20 pacientes com diagnóstico confirmado de GIST gástrico operados no Instituto Nacional do Câncer (INCA- Rio de Janeiro) entre 1986 e 2000. Todos os dados foram revisados, enfocando-se as características histopatológicas (localização, número de mitoses e tamanho do tumor), as características dos pacientes (idade, sexo e apresentação clínica) e os resultados cirúrgicos (tipos de cirurgia, morbidade, mortalidade e sobrevida de acordo com a classificação proposta por Shiu).

Resultados: Onze pacientes eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. A mediana de idade foi de 57 anos. O tamanho médio do tumor foi de 14,7 cm. Setenta por cento dos pacientes tinham tumor de alto grau e 65% dos tumores se localizavam na porção proximal do estômago. Gastrectomia subtotal foi realizada em 50% dos casos, gastrectomia total em 35% e gastrectomia atípica em 10%. Ressecção gástrica isolada foi realizada em seis casos (grupo 1), ressecção de dois órgãos foi feita em cinco casos (grupo 2) e ressecção de mais de dois órgãos em oito casos (grupo 3). A morbidade operatória global foi de 35%. O grupo 1 não teve morbidade, o grupo 2 teve morbidade de 20% e o grupo 3, de 70%. A mortalidade operatória foi de 10% (2 pacientes). Dez por cento dos pacientes foram classificados como estágio 0, 25% como estágio I e 65%, estágio II de acordo com a classificação de Shiu. A sobrevida em 5 anos para o estágio 0 foi de 100% enquanto que o estágio II apresentou sobrevida nula em 5 anos.

Conclusão: A alta morbi-mortalidade desta casuística é devido à presença de doença avançada ao diagnóstico, havendo necessidade de ressecções multiorgânicas a fim de se obter cirurgia R0. A cirurgia é o tratamento principal, porém isolada é insuficiente para se atingir sobrevida longa em doença avançada.

Palavras-chave: tumor estromal gastrointestinal; GIST gástrico; neoplasias gástricas; gastrectomia; mortalidade; morbidade.

¹ Ex-Residente de cirurgia oncológica da Seção de Cirurgia Abdomino-Pélvica- INCA.

² Chefe da Seção de Cirurgia Abdomino-Pélvica- INCA, Mestre e Doutor em Cirurgia Abdominal.

³ Mestre e Doutor em Cirurgia Abdominal; Staff da Seção de Cirurgia Abdomino-Pélvica- INCA.

⁴ Ex-Residente de cirurgia oncológica da Seção de Cirurgia Abdomino-Pélvica- INCA.

⁵ Ex-Residente de cirurgia oncológica da Seção de Cirurgia Abdomino-Pélvica- INCA.

⁶ Médica do Serviço de Anatomia Patológica- INCA.

Endereço para correspondência: e-mail: eduardol@inca.gov.br ou abdomehc@inca.gov.br

Abstract

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) is a relative rare disease and surgery is the cornerstone in the treatment of these tumors. There are few medical centers with experience in the treatment of this neoplasm. The objective of this article is to analyze the results of the surgical treatment of patients with gastric GIST operated on at a particular medical facility.

Methods: Retrospective analysis of 20 patients with proven diagnosis of gastric GIST who had been operated at the Brazilian National Cancer Institute (INCA- Rio de Janeiro) from 1986 to 2000. All data were reviewed and focus was given on the histopathology features (localization, number of mitoses and size), patients features (age, gender and clinical presentation), and the surgical outcomes (types of surgery, morbidity, mortality, and survival according to Shiu classification).

Results: Eleven patients were males and 9 were females. The median age was 57 years. The median size of the tumor was 14,7cm. Seventy percent of the patients had high-grade tumors, and 65% had tumors localized at the proximal stomach. Fifty percent were submitted to subtotal gastrectomy, 35% to total gastrectomy, and 10% to atypical gastrectomy. Gastric resection alone was performed in 6 cases (group 1), two organs resection was performed in 5 cases (group 2), and resection of more than two organs was performed in 8 cases (group 3). The overall operative morbidity was 35%. Group 1 had no morbidity, group 2 had 20% morbidity and group 3, 70%. The operative mortality was 10% (2 patients). Ten percent of the patients were classified as stage 0, 25% were stage I and 65% were stage II, according to the Shiu classification. The 5-year survival of stage 0 was 100%, and there was no 5-year survival in the stage II group.

Conclusion: The high morbidity and mortality reported in this article are due to advanced disease at diagnosis, requiring multiorgan resections in order to reach R0 surgery. Surgery is the main treatment, but alone it is insufficient to achieve long-term survival in advanced disease.

Key words: gastrointestinal stromal tumors; gastric GIST; stomach neoplasms; gastrectomy; morbidity; mortality.

INTRODUÇÃO

Embora relativamente raros, os tumores estomiais do trato gastrointestinal (GIST, sigla em inglês *para gastrointestinal stromal tumors*) compreendem a maioria dos tumores mesenquimais do trato digestivo¹ e constituem 5% de todos os sarcomas.²

Os GIST são derivados das células intersticiais de Cajal, localizadas ao nível do plexo mioentérico, entre a camada muscular longitudinal e a circular do trato gastrointestinal. As células de Cajal são responsáveis pela motilidade intestinal,³ sendo chamadas de células marcapasso do trato gastrointestinal. Essas células apresentam características imunofenotípicas e ultra-estruturais tanto de músculo liso quanto de diferenciação neural, e expressam o receptor Kit (CD117), semelhante ao tumor estromal gastrointestinal (GIST).^{4,5}

O Kit é um receptor tirosina quinase transmembrana, responsável por várias funções celulares, dentre as quais proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular.⁶ No GIST, a mutação no gene Kit leva a uma ativação constitutiva na proteína Kit, causando um estímulo sem oposição para proliferação celular.

Os GIST podem se originar em qualquer local do trato gastrointestinal, do esôfago ao ânus. Em relação à distribuição, 50% a 60% das lesões são provenientes

do estômago, 20% a 30% do intestino delgado, 10% do intestino grosso, 5% do esôfago e 5% de outros locais da cavidade abdominal.⁷

O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, pois oferece a maior chance de cura. O tratamento com imatinib (STI571) é utilizado para doença metastática ou irresssecável.

O objetivo do estudo é analisar os resultados do tratamento cirúrgico de 20 pacientes portadores de GIST gástrico, operados em uma mesma instituição.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente, através da revisão de prontuários, 20 pacientes portadores de GIST gástrico operados no Instituto Nacional do Câncer (INCA), no período de 1986 a 2000.

Todos os blocos de parafina e lâminas foram revisados e submetidos a estudo imunoistoquímico. O diagnóstico de GIST foi confirmado pela presença do c-Kit positivo à imunoistoquímica.

Algumas características relacionadas ao tumor, como tamanho, localização e número de mitoses, foram consideradas para efeito de análise. Tomamos como padrão o número de mitoses por 50 campos de grande

aumento (CGA), estabelecendo a seguinte classificação: alto grau (mais de 5 mitoses por 50 CGA) e baixo grau (menor ou igual a 5 mitoses por 50 CGA).

Dados demográficos tais como distribuição entre os sexos e idade mediana ao diagnóstico, informações relativas à apresentação clínica, diagnóstico por endoscopia, tipo de cirurgia realizada e número de órgãos ressecados por cirurgia foram igualmente considerados em nossa análise.

Todos os pacientes foram submetidos à linfadenectomia D1 (segundo a classificação da *Japanese Gastric Cancer Association*⁸), tendo a gastrectomia obedecido ao princípio de 2cm de margem.

Analisamos a morbidade e a mortalidade, estratificando a morbidade por tipo de cirurgia realizada.

Utilizamos o estadiamento descrito por Shiu e cols.⁹ que consiste na divisão em grupos baseado na presença de três fatores prognósticos desfavoráveis: tumor maior que 5cm, alto grau de diferenciação e invasão de órgãos adjacentes. No estágio 0 não há nenhum dos três fatores desfavoráveis. No estágio I está presente apenas 1 fator prognóstico desfavorável, e no II, estão presentes dois ou três fatores prognósticos. A sobrevida foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e a diferença das curvas de sobrevida foi analisada pelo teste de log-rank.

RESULTADOS

Em relação aos dados demográficos, 11 pacientes eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. A idade mediana foi de 57 anos, variando entre 34 e 81 anos (Tabela 1).

Quatorze pacientes apresentavam tumores de alto grau e 6 pacientes, de baixo grau (Tabela 1). O tamanho médio dos tumores foi de 14,7cm e apenas dois pacientes tinham tumores menores que 5 cm (Tabela 1). A localização mais freqüente foi no terço proximal do estômago, ocorrendo em 65%. No terço distal ocorreu em 25% e em 10% a localização não pode ser definida devido à grande extensão da lesão (Tabela 1).

Quanto à apresentação clínica, os sintomas mais comuns foram dor (presente em 70% da casuística) e massa palpável (presente em 70%), seguidos de hemorragia digestiva (50%) e perda de peso (15%).

A endoscopia digestiva alta foi realizada em 80% da casuística e apenas 18% dos casos tiveram o diagnóstico de GIST no pré-operatório.

Tabela 1 - Características dos pacientes

Características dos pacientes	
Sexo	
Masculino	11 casos
Feminino	9 casos
Idade mediana	57 anos
Tamanho do tumor (média)	14,7cm
Grau de diferenciação	
Alto grau (>5 mit por 50CGA)	14casos (70%)
Baixo grau(<=5 mit por 50CGA)	6casos (30%)
Localização	
Estômago proximal	13casos (65%)
Estômago distal	5casos (25%)
Não definido	2casos (10%)

Das cirurgias realizadas, 50% foram gastrectomias subtotais, 35% foram gastrectomias totais, 10% de gastrectomias atípicas e em 5% (1 caso) a lesão foi irressecável. Todas as ressecções tiveram intuito curativo, correspondendo a cirurgias R0.

Durante a laparotomia, quatro pacientes apresentavam metástase hepática e dois pacientes tinham implante peritoneal (todas as lesões foram ressecadas). Havia invasão de cólon em dois pacientes e de pâncreas em outros dois.

As cirurgias foram estratificadas em três grupos: cirurgia com ressecção apenas do estômago (6 casos), cirurgia com ressecção de dois órgãos (5 casos) e cirurgia com ressecção de mais de dois órgãos (8 casos).

Os órgãos mais comumente ressecados foram o baço e o fígado (metastases) (Tabela2).

Tabela 2 - Órgãos ressecados

Órgãos ressecados	Nº de pacientes
Baço	6
Fígado	3
Pâncreas	2
Cólon	2
Vesícula	2
Esôfago	1
Útero	1

Foram ressecados 195 linfonodos, correspondendo a uma média de 11 linfonodos por ressecção e todos foram negativos para malignidade.

A morbidade operatória foi de 35%, sendo a infecção do sítio cirúrgico a complicação mais freqüente (Tabela 3). Quando se estratifica a morbidade operatória por grupos de ressecção, observa-se que o grupo apenas com ressecção do estômago não apresenta morbidade, ao passo que o grupo com ressecção de dois órgãos tem morbidade de 20%, e o grupo com ressecção de mais de dois órgãos apresenta morbidade de 70%.

A mortalidade operatória foi de 10% (2 casos), sendo um caso relacionado a distúrbio de coagulação e sangramento no pós-operatório, e o outro devido à sepse abdominal em consequência de fistula anastomótica.

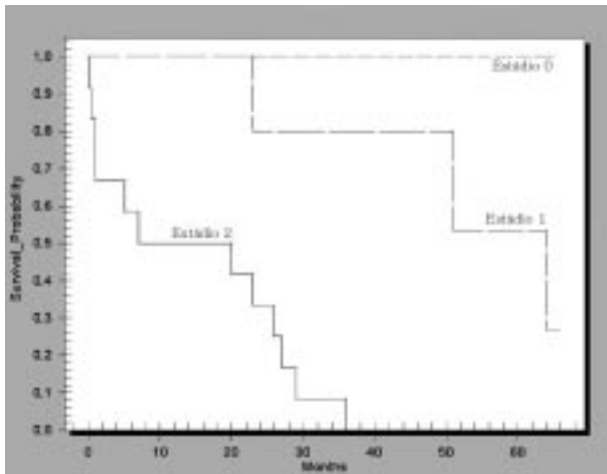
Em relação à distribuição por estadiamento de Shiu, observou-se que 10% dos pacientes eram estágio 0, 25% estágio I e 65% estágio II.

Tabela 3 - Morbidade operatória

Complicações	Nº de pacientes
Infecção do sítio cirúrgico	3 casos
Infecção respiratória	1 caso
Infecção urinária	1 caso
Fístula	1 caso
Sangramento	1 caso

A análise da sobrevida estratificada por estadiamento segundo Shiu e cols.9 revelou que a sobrevida em 5 anos (estimada pelo método de Kaplan-Meier) para o estágio 0 foi de 100%, para o estágio I foi de 60% e para o estágio II foi nula (Figura 1). Houve diferença estatisticamente significativa entre os estádios quando utilizado o teste de log-rank ($p < 0,01$).

Figura 1- Tempo de sobrevida conforme o estadiamento de Shiu



DISCUSSÃO

Nossos dados corroboram os achados da literatura no que diz respeito aos dados demográficos. Os GIST ocorrem predominantemente entre 40 e 80 anos, sendo a idade média ao diagnóstico em torno dos 60 anos.² A incidência entre os sexos é praticamente semelhante.¹⁰

A apresentação clínica dos pacientes portadores de GIST é variável e se correlaciona principalmente com o

tamanho da lesão. Lesões pequenas são geralmente achadas incidentalmente à laparotomia para tratamento de outras condições clínicas. Lesões maiores podem ser detectadas por achado radiológico incidental. Assim como outros sarcomas, os GIST tendem, inicialmente, a deslocar estruturas adjacentes sem invadí-las. Conseqüentemente, o tumor pode se manter sem a presença de sintomas até se tornar grande o bastante para ser notado como massa palpável e causar desconforto abdominal (70% em nossa casuística). Além disso, a lesão pode erodir para dentro do trato gastrointestinal e causar hemorragia importante (50% em nossa casuística).

O diagnóstico pré-operatório por endoscopia não é freqüente, pois o aspecto radiológico das lesões muito grandes se assemelha com sarcomas retroperitoneais e não sinaliza ao médico a possibilidade de o tumor se originar no próprio trato digestivo. Além disso, as lesões que erodem o estômago apresentam extensa área de necrose, tornando a biópsia por endoscopia insuficiente para o diagnóstico.

O tratamento padrão para pacientes com GIST não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, sendo necessária uma técnica cirúrgica meticulosa, visando prevenir a rotura tumoral durante a ressecção, o que teria impacto adverso no prognóstico.^{11,12,13} A cápsula tumoral se rompe facilmente e pode resultar em sangramento.

Quando possível, uma ressecção marginal do estômago (com margens de 1 a 2cm checadas por congelação) se constitui em um tratamento adequado, não havendo benefício aparente de ressecção alargada de tecidos não envolvidos.⁹

Nossa casuística não evidenciou metástase nodal, evento de natureza rara,² corroborando a posição dos autores quanto à dispensa da linfadenectomia.

A morbimortalidade operatória elevada em nossa casuística, obtida a partir da coleta rigorosa de dados, revela a presença de doença avançada ao diagnóstico (tamanho médio do tumor de 14,7cm, 65% da casuística em estágio II de Shiu) e a necessidade de ressecções multiorgânicas para se obter cirurgia R0 (sem doença residual).

Em nossa casuística, a sobrevida dos pacientes com doença avançada foi ruim (nula em 5 anos para os pacientes em estágio II de Shiu). A experiência do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, com 200 pacientes com GIST tratados e seguidos prospectivamente, evidenciou que 80 deles, sem doença metastática, foram submetidos à ressecção cirúrgica completa, tendo sobrevida em 5 anos de 54%.² A sobrevida média dos pacientes com doença metastática foi de 19 meses, e com doença recidivada, de 12 meses.²

A conduta padrão após a ressecção completa do tumor tem sido a observação. Isso, em parte, reflete o

não benefício da radioterapia e da quimioterapia convencional como tratamento adjuvante ou mesmo no tratamento de doença metastática.

Muitos pacientes apresentam recidiva apesar da ressecção cirúrgica completa do tumor primário. Na experiência do MD Anderson Cancer Center, somente 10% dos pacientes estavam livres de doença após longo acompanhamento.¹¹ O padrão inicial de recidiva envolve, predominantemente, o peritônio e o fígado. A sobrevida média após o resgate cirúrgico da recidiva é de 15 meses.¹⁴

A recidiva isolada para a cavidade peritoneal pode ser tratada por cirurgia, porém todos os pacientes irão desenvolver recidivas subseqüentes, apesar da ressecção macroscópica completa das lesões. A doença metastática hepática geralmente se apresenta como doença difusa intra-hepática, impedindo a ressecção cirúrgica. Alguns tipos de tratamento foram utilizados para controlar a doença metastática, como a quimioterapia sistêmica ou intraperitoneal e a embolização da artéria hepática, porém não se constatou benefício.

A descoberta do STI571 (imatinib) revolucionou o tratamento do câncer, por ser a primeira terapia a agir especificamente na alteração molecular responsável pela etiologia da doença. O conhecimento de mutações (com ganho de função do gene Kit) na gênese e progressão dos GIST proporcionou o desenvolvimento de uma droga com alvo molecular definido, que interfere na atividade tirosina quinase dos receptores Kit.¹⁵ Inicialmente utilizada no tratamento da leucemia mielóide crônica com grande sucesso, o inibidor da atividade da proteína quinase STI571 (imatinib) começou a ser utilizada no tratamento dos GIST.

Estudos fase I e II evidenciaram a eficácia do imatinib no tratamento de pacientes portadores de GIST metastático ou irresssecável.^{16,17} Há estudos fase III em andamento nos Estados Unidos.

Recentemente, o imatinib passou a ser considerado para terapia adjuvante após ressecção completa do tumor primário. O esperado é que o risco de recidiva após ressecção cirúrgica isolada seja alto devido à doença microscópica residual oculta, impossível de prevenir ou tratar por quimioterapia convencional. Supõe-se que o tratamento adjuvante após ressecção completa do GIST com o imatinib pode prevenir ou retardar a recidiva e conseqüentemente prolongar a sobrevida.

CONCLUSÃO

O conhecimento da biologia tumoral e da história natural desta patologia está a cada dia sendo desvendada a partir da compilação cada vez maior de publicações sobre o tema. A difusão do conhecimento tem sido importante na medida em que novos casos são

identificados, possibilitando a formação de uma casuística expressiva.

Muitas questões ainda precisam ser respondidas, porém, à luz do conhecimento atual, sabe-se que a ressecção cirúrgica é o principal tratamento do GIST e que a cirurgia isolada é um tratamento insuficiente para lesões avançadas. É necessária a realização de estudos que respondam qual o possível benefício do tratamento adjuvante em pacientes portadores de GIST de mau prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graadt JF, Van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Pathol* 2001;54:96-102.
2. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
3. Isozaki K, Hirota S, Nakama A. Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-Kit expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology* 1995;109:456-64.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
5. Li A, Nordberg ML, Herrera GA. Gastrointestinal stromal tumors: current concepts and controversies. *Pathol Case Rev* 2002;7:226-33.
6. Huizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/Kit gene required for intestinal cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995;373:347-9.
7. Saund M, Demetri G, Ashley S. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:89-94.
8. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1981;5:242.
9. Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hadju SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
10. 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.
11. Ng EH, Pollock RE, Munsell ME, Atikson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical manage-

- ment and staging. *Ann Surg* 1992;215:68-77.
12. Connolly EM, Graffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003;90:1178-86.
 13. Yan H, Marchettini P, Acherman YI, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003;26:221-8.
 14. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff J, Lewis J, Brennan MF. Salvage surgery in recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* 2000;88:66-74.
 15. DeMatteo RP, Maki RG, Antonescu C, Brennan MF. Targeted molecular therapy for cancer: the application of STI571 to gastrointestinal stromal tumor. *Curr Probl Surg* 2003;40(3):133-93.
 16. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, di Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
 17. 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;347:472-80.