

"Cirurgia Adjuvante" no Tratamento do Tumor Estromal Gastrointestinal Metastático: um Novo Conceito

"Adjuvant Surgery" in the Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor's: a New Concept

"Cirugía Adyuvante" en el Tratamiento del Tumor Estromal Gastrointestinal Metastático: un Nuevo Concepto

Marcus Valadão¹, Eduardo Linhares², Bruno Vilhena³, Denise Guimarães⁴, Carlos Gil Ferreira⁵

Resumo

Os recentes avanços no tratamento dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) foram responsáveis pela mudança da história natural da doença. O melhor conhecimento dos mecanismos moleculares foi fundamental para o desenvolvimento de droga alvo-molecular dirigida capaz de obter resultados, até então, não alcançados em nenhum tratamento de tumor sólido. A introdução do imatinibe na prática clínica modificou não só a sobrevida dos portadores de GIST metastático, como também foi responsável por quebras de paradigmas bem estabelecidos; porém, apesar de o tratamento da doença metastática ser baseado na utilização do imatinibe, o papel do cirurgião, nesse contexto, tem sido revisado, havendo alguns indícios de que a cirurgia de resgate na doença metastática possa trazer benefícios a grupos selecionados de pacientes. Dessa forma, um novo conceito se estabelece, o da "cirurgia adjuvante"; ou seja, uma estratégia terapêutica que visa a otimizar os resultados do tratamento do GIST metastático.

Palavras-chave: Neoplasias Gastrointestinais; Tumores do Estroma Gastrointestinal; Cirurgia/Tendências; Biologia Molecular; Revisão

Instituto Nacional do Câncer (INCA)

¹Cirurgião Oncológico do INCA, Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo, Doutorando em Oncologia pelo INCA.

²Chefe da Seção de Cirurgia Abdômino-Pélvica do INCA, Mestre e Doutor em Cirurgia Abdominal pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³Oncologista Clínico do INCA.

⁴Pesquisadora do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA.

⁵Chefe do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA.

INTRODUÇÃO

O melhor conhecimento molecular^{1,2} associado aos recentes avanços no tratamento dos tumores estromais gastrointestinais³⁻⁵ (GIST) foram responsáveis pela mudança da história natural da doença. Até 2001, a ressecção cirúrgica se constituía no único tratamento efetivo do GIST, alcançando taxa de sobrevida em cinco anos em torno de 50%⁶⁻⁸; porém 50% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico desenvolviam doença metastática⁷, cursando com sobrevida mediana de 15 meses⁷. Pouco se podia oferecer, visto que a quimioterapia convencional e a radioterapia eram ineficazes⁹. A introdução do imatinibe na prática clínica (2002) foi responsável pela mudança da história natural do GIST, sendo atingidos resultados bastante animadores (81% de benefício clínico com a utilização do imatinibe na doença metastática, além de ganho considerável de sobrevida^{4,10,11}). Tais resultados relegaram à cirurgia um papel secundário no tratamento da doença metastática, ficando restrita à palição. Embora o imatinibe seja efetivo para maioria dos pacientes com GIST metastático, o desenvolvimento de resistência à droga tem se tornado um problema crescente¹². Estudos clínicos fases II/III demonstraram que dois terços dos pacientes com doença metastática em uso de imatinibe evoluirão com progressão, estando a sobrevida livre de progressão (mediana) em torno de 20 a 24 meses^{3,4,10,11}. Alguns mecanismos moleculares parecem estar envolvidos com desenvolvimento de resistência secundária, destacando-se a aquisição de mutações secundárias e crescimento de clones resistentes¹².

CIRURGIA NO TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA - EVIDÊNCIAS ATUAIS

Diante desse cenário, o impacto do resgate cirúrgico na doença metastática passou a ser investigado¹³⁻¹⁵. O racional para sua utilização seria: redução do volume tumoral, prevenção do desenvolvimento de mutações secundárias, incremento da sobrevida livre de progressão e aumento do número de pacientes com resposta duradoura. Com base nesse racional, três estudos¹³⁻¹⁵ demonstraram ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com a realização do resgate cirúrgico em portadores de GIST metastático em uso de imatinibe.

Raut *et al.*¹³ analisaram 69 portadores de GIST metastático em uso de inibidores de tirosina quinase (imatinibe ou sunitinibe) submetidos a resgate cirúrgico. Os pacientes eram classificados de acordo com o tipo de resposta ao tratamento sistêmico (avaliada por tomografia computadorizada) em doença estabilizada (presença de resposta parcial ou ausência de progressão de doença), progressão limitada (progressão de doença em poucos sítios) e progressão generalizada (progressão

de doença em vários sítios). Após acompanhamento mediano de 14,6 meses, observou-se correlação direta entre o tipo de resposta e a sobrevida (sobrevida livre de progressão em um ano de 80%, 33% e 0%, respectivamente para doença estabilizada, progressão limitada e progressão generalizada; sobrevida global em um ano de 95%, 86% e 0%, respectivamente para doença estabilizada, progressão limitada e progressão generalizada); ou seja, apenas os pacientes que apresentavam doença estabilizada e progressão limitada tiveram benefício clínico (aumento de sobrevida livre de doença e sobrevida global) com o resgate cirúrgico, o mesmo não ocorrendo com o grupo que cursava com progressão generalizada.

DeMatteo *et al.*¹⁴ analisaram os resultados de 40 casos de portadores de GIST metastático em uso de inibidores de tirosina quinase submetidos a resgate cirúrgico (acompanhamento mediano de 15 meses). Da mesma forma que Raut *et al.*¹³, esses autores evidenciaram benefício do resgate cirúrgico apenas nos subgrupos que apresentavam doença estabilizada e progressão limitada (mediana da sobrevida livre de progressão: não atingida, 12 meses e 3 meses, respectivamente para doença estabilizada; progressão limitada e progressão generalizada: sobrevida global em um ano de 100%, 48% e 36%, respectivamente para doença estabilizada, progressão limitada e progressão generalizada).

Gronchi *et al.*¹⁵ analisaram 38 pacientes com doença metastática submetidos a resgate cirúrgico (acompanhamento mediano de 29 meses). Os pacientes foram classificados em dois grupos: respondedores (incluía presença de resposta parcial, resposta completa ou doença estabilizada) e nos que apresentavam progressão (definido como qualquer evidência de progressão avaliada por tomografia computadorizada). Os resultados encontrados demonstraram o benefício da ressecção cirúrgica apenas no grupo dos respondedores (sobrevida livre de progressão em dois anos de 69% e 0%, respectivamente para respondedores e progressão de doença; sobrevida global em dois anos de 100% e 60%, respectivamente para respondedores e progressão de doença).

Mais recentemente, levantou-se a questão de que não só a ressecção completa da doença metastática poderia ser benéfica, mas que a citorredução também poderia desempenhar algum papel. O estudo de Blanke *et al.*¹⁶ evidenciou que o volume tumoral teve influencia na evolução dos pacientes com doença metastática em uso de imatinibe; ou seja, havia relação direta entre volume tumoral e sobrevida. Os pacientes foram divididos em quatro quartis de acordo com a área tumoral (1º quartil: <39,1cm²; 2º quartil: 39,1 a 102,15cm²; 3º quartil: 102,16 a 262,5cm²; 4º quartil: >262,5cm²), sendo constatada diferença estatisticamente

significante entre as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global entre os referidos quartis. Apesar de ser considerada uma evidência indireta do possível benefício da cirurgia no tratamento da doença metastática, o racional teórico para sua utilização é bastante interessante se for pensado que o resgate cirúrgico seria capaz de reduzir o volume tumoral e migrar o paciente para um quartil menor, aumentando sua sobrevida. Essa abordagem teria como analogia o que ocorre no tratamento do câncer de ovário, em que a citorredução está relacionada à melhor chance de resposta à quimioterapia.

Não há consenso quanto ao tempo ideal de utilização do imatinibe pré-resgate cirúrgico. O racional é que a ressecção cirúrgica seja empregada tão logo a doença seja considerada ressecável, não devendo ser aguardada a "melhor resposta" para se indicar a intervenção. Esse racional é baseado no fato de que o desenvolvimento da resistência secundária ocorre na maioria dos casos de progressão de doença e o tempo necessário para sua ocorrência não é sabido. Dessa forma, a resposta inicial pode ser seguida de progressão de doença, o que piora o prognóstico, como demonstrado nos estudos citados¹³⁻¹⁵. Esse questionamento foi aventado por Andtbacka *et al.*¹⁷, em que 46 portadores de GIST metastático em uso de imatinibe foram submetidos a resgate cirúrgico. Esses autores evidenciaram que dos pacientes que apresentavam resposta ao imatinibe, 94% tiveram ressecção completa (R0), enquanto que, no grupo dos pacientes que apresentavam progressão, apenas 4% puderam ter cirurgia R0. Diante disso, foram analisados os pacientes que tiveram cirurgia incompleta, sendo evidenciado que, desses 24 pacientes, 18 tiveram resposta inicial seguida de progressão de doença. Além disso, os pacientes submetidos à ressecção completa e que apresentavam resposta no momento da cirurgia tinham utilizado imatinibe por um período de tempo inferior ao grupo que tinha sido submetido à ressecção incompleta e que apresentara resposta inicial seguida de progressão de doença (mediana 10 meses *versus* mediana de 18 meses, $p=0,04$). Ou seja, é possível que alguns pacientes pudessem ter tido cirurgia R0 se tivessem sido operados no momento em que estavam respondendo ao imatinibe.

CONCLUSÃO

Apesar de não existirem estudos com alto nível de evidência na atualidade e de se reconhecer a necessidade de estudos metodologicamente adequados para responder a essa questão (estudos prospectivos, randomizados, com casuística maior), os indícios atuais sugerem possível benefício clínico (ganho de sobrevida) com a utilização do resgate cirúrgico no tratamento do GIST metastático,

levando-se em conta que a seleção desses pacientes deva ser bem criteriosa. Embora se tenha que aguardar evidência científica mais contundente que responda definitivamente a essa questão, o racional para sua utilização é bastante atrativo, na medida em que se fundamenta em mecanismos moleculares de desenvolvimento de resistência ao imatinibe. Essa nova estratégia deve ser entendida como um novo conceito no tratamento do GIST metastático, em que a base do tratamento se alicerça na utilização do imatinibe, e a cirurgia é empregada de forma "adjuvante", contribuindo para otimização do resultado final.

Declaração de 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. 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.
3. Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *The Lancet* 2001; 358: 1421-3.
4. 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.
5. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Anderson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
6. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Revista do Cole'gio Brasileiro de Cirurgio-es* 2006;33(1):51-4.
7. 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.
8. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38(suppl 5): 537-8.
9. Pridmore I, Chorney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.
10. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *The Lancet* 2004;364: 1127-34.

11. Rakin C, Von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Group Study S0033. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 23: 815. [Abstract].
12. Heinrich MC. Molecular basis for treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Eur J Cancer* 2006; 4 (Suppl 1): S10-8.
13. Raut C, Posner M, Desai J, Morgan J, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325-31.
14. DeMatteo R, Maki R, Singer S, Gonen M, Brennan M, Antonescu C. Results of kinase inhibitors therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245(3):347-52.
15. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro M, Coco P, Messina A, et al.. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245(3): 341-6.
16. Blanke C, Demetri GD, Mehren M, Heinrich M, Eisenberg B, Fletcher J, et al. Efficacy of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) according to tumor bulk. *Proceedings of ASCO Annual Meeting, 2007. Abstract 21.*
17. Andtbacka R, Ng C, Scaife C, Cormier J, Hunt K, Pisters P, et al. Surgical resection of Gastrointestinal Stromal Tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1): 14-24.

Abstract

Recent progress in gastrointestinal stromal tumor's (GIST) treatment was responsible for changing GIST's natural history. Knowledge acquirement on molecular mechanism-based systemic therapy gave rise to the development of targeted antineoplastic drugs capable of reaching outcomes that had never been reached before. The introduction of imatinib in the clinical practice not only changed GIST patients' survival, but also shifted paradigms. However, although imatinib has been considered the standard treatment of metastatic GIST, surgeon's role in this setting is being investigated. There is some evidence that surgery after imatinib treatment would benefit selected patients with metastatic disease. Therefore, a new concept has developed: "adjuvant surgery" as a new strategy to optimize treatment outcome in GIST metastatic scenario.

Key words: Gastrointestinal Neoplasms; Gastrointestinal Stromal Tumors; Surgery /Trends; Molecular Biology; Review

Resumen

Los recientes avances en el tratamiento de tumores estromales gastrointestinales (GIST) fueron responsables de cambiar la historia natural de la enfermedad. El mejor conocimiento de los mecanismos moleculares ha sido fundamental para el desarrollo de la terapia molecular dirigida, capaz de obtener resultados hasta entonces jamás logrados en ningún tratamiento de tumor sólido. La introducción del imatinib en la práctica clínica ha cambiado no sólo la supervivencia de los pacientes con GIST metastático, sino también fue responsable de la quiebra de paradigmas bien establecidos, pero, a pesar del tratamiento de la enfermedad metastásica estar basada en la utilización del imatinib, el papel del cirujano, en este contexto, ha sido revisado, habiendo algunos indicios de que la cirugía de rescate en la enfermedad metastásica puede traer beneficios a grupos seleccionados de pacientes. Por lo tanto, un nuevo concepto se ha establecido, el de la "cirugía adyuvante", es decir, una estrategia terapéutica que apunta a optimizar los resultados del tratamiento del GIST metastático.

Palabras clave: Neoplasias Gastrointestinales; Tumores del Estroma Gastrointestinal; Cirugía /Tendencias; Biología Molecular; Revisión