

Imunodeficiência comum variável: importante, porém pouco conhecido fator de risco para o câncer gástrico

Common variable immunodeficiency: an important but little-known risk factor for gastric cancer

PAULA KREIN¹; GUSTAVO GONÇALVES YOGOLARE²; MARINA ALESSANDRA PEREIRA²; OCTAVIO GRECCO³; MYRTHES ANNA MARAGNA TOLEDO BARROS³; ANDRE RONCON DIAS²; ANA KAROLINA BARRETO BERSELLI MARINHO³; BRUNO ZILBERSTEIN²; CRISTINA MARIA KOKRON³; ULYSSES RIBEIRO-JÚNIOR²; JORGE KALIL³; SERGIO CARLOS NAHAS²; MARCUS FERNANDO KODAMA PERTILLE RAMOS² 

R E S U M O

Introdução: embora seja uma doença rara, a imunodeficiência comum variável (IDCV) destaca-se como a imunodeficiência primária sintomática mais frequente. Os portadores são propensos a uma série de infecções bacterianas recorrentes, além do risco de desenvolver doenças autoimunes e neoplasias incluindo o câncer gástrico (CG). Apesar do risco reconhecido, não existem protocolos específicos padronizados para o manejo do CG nesses pacientes, de modo que os resultados oncológicos relatados são variados. Assim, esse estudo tem como objetivo descrever as características clinicopatológicas e prognóstico de pacientes com IDCV submetidos ao tratamento cirúrgico do CG. **Métodos:** foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes com CG submetidos a tratamento cirúrgico entre 2009 e 2020. Posteriormente foram identificados pacientes com diagnóstico de IDCV e esse grupo foi comparado com o restante dos pacientes sem nenhuma imunodeficiência. **Resultados:** dentre os 1101 pacientes com CG avaliados no período, 10 apresentavam algum tipo de imunodeficiência e 5 foram diagnosticados com IDCV. Os pacientes com IDCV apresentaram idade menos avançada, menor IMC e lesões com menor diâmetro em comparação aqueles sem IDCV. Quatro pacientes foram submetidos à gastrectomia curativa e um paciente realizou jejunostomia. Dois pacientes foram a óbito (1 paliativo e 1 curativo) e um paciente apresentou recidiva da doença. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de complicações pós-operatórias e sobrevida entre os grupos avaliados. **Conclusão:** a incidência IDCV nos pacientes com CG submetidos à tratamento cirúrgico foi de 0,5% ocorrendo em idade menos avançada mas sem diferença com relação aos resultados cirúrgicos e oncológicos.

Palavras-chave: Neoplasias Gástricas. Imunodeficiência de Variável Comum. Epidemiologia. Fatores de Risco. Oncologia Cirúrgica.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é globalmente distribuído, sendo o 5º câncer mais comum e a 3ª maior causa de mortalidade relacionada às neoplasias, com mais de 1.033.701 casos novos e cerca de 780 mil mortes, por ano, mundialmente¹. No Brasil, estima-se que ocorreram 21.290 novos casos de câncer gástrico em 2018, sendo o 4º tumor de maior incidência no sexo masculino e o 6º no sexo feminino².

Fatores de risco comumente relacionados com o desenvolvimento do câncer gástrico incluem a infecção crônica pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), baixa ingestão de frutas e vegetais, consumo de sal elevado, tabagismo e consumo de álcool³⁻⁵. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o *H. pylori* como um carcinógeno do grupo 1 para humanos. É uma das infecções mais comuns no mundo, com prevalência estimada de 50%, chegando a

90% nos países em desenvolvimento. Entretanto, apenas pequena parcela dos indivíduos infectados por *H. pylori* desenvolve CG, indicando a necessidade de interação de fatores ambientais - como tabagismo e consumo de álcool - em indivíduos com susceptibilidade genética além da variação da cepa da bactéria^{6,7}.

Outro fator de risco conhecido, porém pouco citado, é a presença de imunodeficiências primárias (IDP), que além de aumentar o risco de desenvolvimento de CG ocasiona o surgimento em idades mais precoces do que na população geral⁸. As IDP são conjunto de doenças que abrangem mais de 300 defeitos inatos da imunidade, sendo a maioria de causa desconhecida. Portadores de IDP apresentam risco aumentado de infecções recorrentes e crônicas, doenças autoimunes e neoplasias ao longo da vida. Seguida das infecções, a ocorrência de neoplasias é a segunda causa mais comum de morte nessa população. Estima-se que entre 4 e 25% dos portadores de IDP

1 - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Curso de Medicina - São Paulo - SP - Brasil 2 - Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Gastroenterologia - São Paulo - SP - Brasil 3 - Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Clínica Médica - Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia - São Paulo - SP - Brasil

desenvolverão alguma neoplasia⁹. Especificamente, o risco de desenvolver CG é em torno de três a quatro vezes maior nessa população¹⁰.

Entre as IDP, a Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é uma das mais comuns associadas à deficiência de anticorpos. Pacientes com IDCV apresentam risco ainda maior de desenvolver CG, podendo este ser até 10 vezes maior do que a população geral¹¹. Pacientes com IDCV apresentam maior incidência de lesões pré-malignas (gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia) em comparação com a população geral, com evolução mais rápida para lesões malignas¹². Entretanto, apesar do maior risco de desenvolvimento neoplásico atribuído à estes pacientes, não existem protocolos específicos padronizados para o tratamento do CG em portadores de IDCV, de modo que os resultados oncológicos relatados variam de acordo com as diferentes populações analisadas.

Deste modo, o presente estudo tem como objetivo descrever as características clinicopatológicas de pacientes com CG portadores de IDCV submetidos a tratamento cirúrgico junto aos resultados cirúrgicos e oncológicos.

MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente todos os pacientes com CG submetidos a tratamento cirúrgico no período de 2009 a 2020. Os dados foram obtidos a partir de Banco de Dados do Serviço, que é mantido de forma prospectiva. Foram elegíveis para o estudo os pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico. O diagnóstico da imunodeficiência foi estabelecido no Ambulatório de Imunodeficiências, do Serviço de Imunologia do Departamento de Clínica Médica. Foram excluídos pacientes com imunodeficiências adquiridas e outros tipos de imunodeficiências congênitas diferentes da IDCV. Os pacientes com adenocarcinoma gástrico submetidos a tratamento cirúrgico no mesmo período, sem a presença de qualquer imunodeficiência, foram utilizados como grupo de comparação.

Sexo, idade, índice de massa corporal (IMC), nível de hemoglobina, dosagem de albumina, razão neutrófilo-linfócito (NLR), classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) e presença de comorbidades, de acordo com a classificação de

Charlson-Deyo¹³, compreenderam as características clínicas examinadas. As complicações pós-operatórias foram avaliadas utilizando-se a classificação de Clavien-Dindo¹⁴, sendo as complicações pós-operatórias maiores definidas como complicações graus III a V.

O estadiamento pré-operatório foi realizado por meio de tomografia computadorizada de abdome e pelve, endoscopia e exames laboratoriais. Realizou-se o estadiamento dos pacientes de acordo com a 8ª edição do TNM. Todos os pacientes foram operados por cirurgiões com experiência, de acordo com as recomendações atuais^{15,16}.

O seguimento pós-operatório ocorreu de modo trimestral no primeiro ano, e a cada seis meses nos anos seguintes. Os exames de acompanhamento para detecção de recorrência foram realizados com base na presença de sintomas. Ausência às consultas por mais de 12 meses foi considerada como perda de seguimento. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética do hospital (Plataforma Brasil, CAAE:3934192020000068).

Análise estatística

A estatística descritiva incluiu análise de frequências com porcentagem para variáveis nominais, e médias com desvio-padrão para variáveis contínuas. O teste *t* e o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliação de variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. A sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida geral (SG) foram estimadas por meio do método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre as curvas foram examinadas usando-se o teste Log-Rank. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data da operação até a data do óbito ou recorrência da doença. Os pacientes vivos foram censurados na data da última consulta. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas no software SPSS, versão 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Dentre os 1.101 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por CG no período referenciado, 10 (0,9%) eram portadores de alguma imunodeficiência.

Destes, 5 pacientes apresentavam IDCV e foram incluídos no estudo. Dentre os casos excluídos pela presença de outra imunodeficiência, 2 eram portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), 2 de gamopatia monoclonal, e um paciente não apresentava diagnóstico da imunodeficiência definido.

Todos os pacientes com IDCV realizavam endoscopias regularmente dentro de programa de rastreamento: 4 deles de modo anual e um bianual. Quatro pacientes tinham biópsia gástrica prévia com

metaplasia intestinal. A pesquisa para *H. pylori* foi negativa em todos os casos. Em relação aos sintomas, diarreia crônica foi referida por 4 pacientes.

As características clínicas dos 5 pacientes com IDCV em relação a todos os pacientes com CG sem imunodeficiências tratados no período são apresentadas na Tabela 1. Os pacientes com IDCV apresentaram idade menos avançada (50,8 anos vs. 62,9 anos; $p=0,030$) e menor IMC (18,5 vs. 23,7kg/m²; $p=0,019$) em comparação aqueles sem IDCV.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes com IDCV e pacientes com adenocarcinoma sem imunodeficiência.

Variáveis	Adenocarcinoma sem IDCV n=1096	IDCV n=5 (%)	p
Sexo			1
Feminino	409 (37,3)	2 (40)	
Masculino	687 (62,7)	3 (60)	
Idade (anos)			0,03
Média (DP)	62,9 (12,7)	50,8 (10,9)	
Índice de massa corporal (Kg/m ²)			0,019
Média (DP)	23,7 (4,9)	18,5 (1,7)	
Hemoglobina (g/dL)			0,44
Média (DP)	11,8 (4,4)	13,3 (1,25)	
Albumina (g/dL)			0,617
Média (DP)	3,86 (1,15)	4,12 (0,6)	
Razão neutrófilo-linfócito (NLR)			0,691
Média (DP)	3,48 (3,97)	2,77 (1,27)	
Índice de comorbidades de Charlson–Deyo			0,658
0	745 (68)	3 (60)	
≥1	351 (32)	2 (40)	
Classificação ASA (American Society of Anesthesiologists)			0,656
I / II	748 (68,2)	3 (60)	
III / IV	348 (31,8)	2 (40)	
cTNM			0,656
I / II	467 (42,6)	3 (60)	
III / IV	629 (57,4)	2 (40)	

Entre os 5 pacientes com IDCV, 4 foram submetidos a gastrectomia com intenção curativa e um submetido à jejunostomia paliativa devido à presença de metástases hepáticas. As características patológicas

dos pacientes com e sem IDCV submetidos a tratamento curativo são demonstradas na Tabela 2. Pacientes com IDCV apresentaram tumores de menor diâmetro em relação ao grupo sem IDCV (1,4cm vs. 4,7cm; $p=0,025$).

Tabela 2. Características patológicas dos pacientes com IDCV submetidos a ressecção cirúrgica.

Variáveis	Gastrectomias sem IDCV n=596 (%)	IDCV ressecados n=4 (%)	p
Tamanho do tumor			0,025
Média (DP)	4,7 (2,9)	1,4 (0,94)	
Tipo de gastrectomia			1
Subtotal	386 (64,8)	3 (75)	
Total	210 (35,2)	1 (25)	
Linfadenectomia			0,61
D1	102 (17,1)	0 (0)	
D2	494 (82,9)	4 (100)	
Tipo histológico de Lauren			0,63
Intestinal	325 (54,5)	3 (75)	
Difuso/Misto	271 (45,5)	1 (25)	
Grau de diferenciação			0,05
G1/G2	281 (47,1)	4 (100)	
G3	315 (52,9)	0 (0)	
Invasão Linfática			0,624
Não	306 (51,3)	3 (75)	
Sim	290 (48,7)	1 (25)	
Invasão Venosa			0,309
Não	399 (66,9)	4 (100)	
Sim	197 (33,1)	0 (0)	
Invasão perineural			0,627
Não	316 (53)	3 (75)	
Sim	280 (47)	1 (25)	
pT			0,315
pT1/T2	249 (41,8)	3 (75)	
pT3/T4	347 (58,2)	1 (25)	
Número de LN dissecados			0,7
Média (DP)	40,7 (18,1)	37,3 (19,4)	
LNM			0,324
pN0	260 (43,6)	3 (75)	
pN+	336 (56,4)	1 (25)	
pTNM			0,637
I / II	337 (56,5)	3 (75)	
III / IV	259 (43,5)	1 (25)	

O tempo médio da internação dos pacientes foi de 8,3 dias e 12,1 dias nos grupos com IDCV e sem IDCV, respectivamente ($p=0,417$). Nenhum paciente

com IDCV apresentou complicações pós-operatórias maiores. Do mesmo modo, não houve mortalidade pós-operatória em 30 e 90 dias (Tabela 3).

Tabela 3. Resultados cirúrgicos e oncológicos dos pacientes com IDCV submetidos a ressecção cirúrgica.

Variáveis	Gastrectomias sem IDCV n=596 (%)	IDCV ressecados n=4 (%)	p
Duração da internação (dias)			0,417
Média (DP)	12,1 (9,5)	8,3 (2,4)	
Grau de complicação pós-operatória			0,642
0 - I - II	512 (85,9)	4 (100)	
III - IV - V	84 (14,1)	0 (0)	
Mortalidade 30 dias			1
Não	575 (96,5)	4 (100)	
Sim	21 (3,5)	0 (0)	
Mortalidade 90 dias			1
Não	553 (92,8)	4 (100)	
Sim	43 (7,2)	0 (0)	
Quimioterapia Adjuvante			0,054
Não	286 (48)	4 (100)	
Sim	310 (52)	0 (0)	
Sobrevida			
SLD (%)	71,40%	75%	0,733*
SG (%)	56,70%	75%	0,795*

SLD, sobrevida livre de doença; SG, sobrevida global. *Log Rank Test.

Durante o período de seguimento, dos 4 pacientes tratados com intenção curativa, um faleceu sem evidência de doença, e um doente apresentou recidiva. O paciente submetido à jejunostomia faleceu após 12,3 meses da operação.

Em relação à sobrevida dos pacientes submetidos à operação potencialmente curativa, a taxa de SLD foi de

56,7% e 75,0% para o grupo sem IDCV e com IDCV, respectivamente (p=0,795). A taxa de SG foi similar entre os grupos, sendo de 71,4% nos pacientes sem IDCV e de 75,0% nos que apresentavam IDCV (p=0,733).

Na Tabela 4 são apresentadas as características resumidas de cada um dos 5 pacientes com IDCV analisados no estudo.

Tabela 4. Resumo das características dos pacientes com IDCV incluídos no estudo.

Caso	Idade	Sexo	IMC	Hb	Alb	H.pylori	GA*	MI*	Diarreia	Cirurgia	Localização	Lauren	Tamanho	pTNM	EC	SLD	SG
1	63	F	16,9	11,8	3,2	Negativo	Não	Não	Sim	Jejunostomia	Corpo	—	—	—	IVB	0,0	12,3
2	51	F	20,0	13,9	4,6	Negativo	Não	Sim	Sim	Subtotal D2	Corpo	Intestinal	0,2	T1a N0 M0	IA	55,6	55,6
3	42	M	19,4	14,3	3,8	Negativo	Não	Sim	Sim	Subtotal D2	Antro	Intestinal	2,5	T2 N0 M0	IB	47,8	47,8

4	38	M	16,6	12,1	4,3	Negativo	Não	Sim	Sim	Subtotal D2	Antro	Misto	1,4	T1a NO M0	IA	7,1	7,1
5	60	M	19,8	14,4	4,7	Negativo	Não	Sim	Não	Total D2	Antro	Intestinal	1,5	T4a N3a M0	IIIC	4,1	14,6

*GA: gastrite atrófica; MI: metaplasia intestinal.

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi avaliada série de casos de pacientes com CG que apresentavam IDCV, e foram submetidos a tratamento cirúrgico em um único centro de referência. Comparados àqueles sem IDCV, verificou-se que os tumores em pacientes com IDCV ocorreram em idade mais precoce, entretanto não se observaram diferenças nos resultados patológicos e de sobrevida entre os grupos. As complicações cirúrgicas, que são a grande preocupação em pacientes imunodeprimidos, também não foram distintas entre os grupos avaliados.

Com relação aos pacientes com IDP, a presença de distúrbios gastrointestinais é bastante frequente, podendo ocorrer entre 5% e 50% dos casos. Isto ocorre, em parte, porque o intestino é o maior órgão linfóide do corpo humano, contendo a maioria dos linfócitos e produzindo grandes quantidades de imunoglobulinas. Manifestações gastrointestinais podem ser relacionadas com infecção, inflamação, doenças autoimunes e neoplasias¹⁷. Em comparação à população de mesma idade, pacientes com IDCV têm maior risco de desenvolver câncer, particularmente linfomas não-Hodgkin, leucemia e câncer gástrico¹⁸.

A imunodeficiência comum variável (IDCV) é a forma mais comum das IDP, e a prevalência é estimada em 1 a cada 25.000 a 50.000 pessoas. A patogênese ainda não foi totalmente esclarecida, entretanto mutações de diversos genes relacionados com o desenvolvimento de células B em plasmócitos produtores de imunoglobulinas e células B de memória foram descritos¹⁹. Indivíduos afetados comumente apresentam infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório superior e inferior, doenças autoimunes,

doença infiltrativa granulomatosa e neoplasias. Os tumores mais comuns são o linfoma, o câncer gástrico e o câncer de mama²⁰. O diagnóstico é baseado na redução significativa dos níveis séricos de IgG, IgA e/ou IgM, além da produção reduzida de anticorpos após a aplicação de vacinas. A maioria dos pacientes é diagnosticado entre os 20 e 40 anos, e o tratamento consiste na administração mensal de imunoglobulina¹⁹.

O aumento do risco de CG em pacientes com IDCV é variável de acordo com a própria taxa de incidência de CG em pacientes sem IDCV no país avaliado. Nesse sentido, estudo escandinavo estimou risco aumentado em 10 vezes¹¹, enquanto estudo australiano demonstrou risco aumentado de 7,23 vezes¹⁸. Embora não haja evidência conclusiva, o mecanismo mais aceito para o aumento do risco do CG na presença de IDCV deve-se à redução da produção de IgA gástrica e de ácido clorídrico-fatores que propiciam gastrite crônica e facilitam a colonização por *H. pylori*, desencadeando o processo de carcinogênese. Esse mecanismo é suportado pela constatação de que pacientes com anemia perniciosa, que também apresentam acloridria e gastrite crônica, têm risco três vezes maior de desenvolver CG¹⁹. A diminuição da resposta imunológica local também é fator que pode desempenhar papel no desenvolvimento neoplásico, devido a menor presença de células B na mucosa gástrica de pacientes com IDCV.

A idade do diagnóstico do câncer em pacientes com IDCV costuma ser mais precoce, em média 15 anos mais cedo do que na população geral, característica esta que foi também verificada em nosso estudo. Em relação ao diagnóstico histológico do tumor, o tipo Intestinal de Lauren costuma ser o mais frequente, apresentando grau de diferenciação moderado ou

pouco diferenciado, contendo alto número de linfócitos intra-tumorais. Além disso, pangastrite atrófica com pouca presença de plasmócitos, agregados linfóides nodulares e atividade apoptótica costumam estar presentes devido ao quadro de gastrite autoimune associada¹⁹.

Frente às evidências de maior risco de desenvolvimento de CG, é importante que os pacientes com IDCV sejam incluídos em programas de rastreamento precoce^{12,19,21}. Dados holandeses demonstraram que há incidência alta de lesões histológicas e/ou endoscópicas pré-malignas em pacientes com IDCV, tais como gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia, mesmo naqueles assintomáticos. Até 88% dos pacientes com IDCV sem história gastrointestinal prévia podem apresentar lesões pré-malignas na endoscopia. As taxas de progressão dessas lesões para o CG variam entre 0 e 1,8% por ano na gastrite atrófica; de 0 a 10% por ano para metaplasia intestinal; e de 0 a 73% por ano quando já existe presença de displasia¹².

Recomenda-se que pacientes com gastrite crônica atrófica sejam submetidos a endoscopia a cada três anos, enquanto para aqueles com metaplasia intestinal o exame pode ser indicado a cada um a três anos, reduzindo para a frequência de seis a 12 meses nos casos de displasia²¹. Entretanto, esses intervalos podem não ser apropriados para pacientes com IDCV, uma vez que o desenvolvimento do CG pode ocorrer de modo mais rápido. De fato, não existe protocolo de rastreamento padronizado, e o emprego deve levar em consideração a incidência de CG regional.

Pacientes com IDCV podem desenvolver neoplasia de 12 a 14 meses após endoscopia sem sinais de displasia. Isso justifica a proposta de realizar EDA em todos os pacientes com IDCV no momento do diagnóstico; repeti-la a cada 24 meses em pacientes com histologia normal; a cada 12 meses em pacientes com gastrite atrófica ou metaplasia intestinal; e a cada seis meses em pacientes com displasia. Recomenda-se ainda a erradicação do *H. pylori* de rotina^{19,21}. No presente estudo, vale ressaltar que todos os pacientes incluídos realizavam endoscopias regularmente e não apresentavam infecção por *H. pylori*. Deste modo, a efetividade do rastreamento pode ser evidenciada em

parte pela menor dimensão dos tumores no grupo com IDCV, embora não tenha sido observadas diferenças em relação ao estadiamento e sobrevida entre os grupos – o que também pode ser devido ao pequeno número de pacientes avaliados com IDCV.

Não existem protocolos específicos para o tratamento do câncer em pacientes com IDCV. Uma vez realizado o diagnóstico de CG, estes pacientes devem ser submetidos ao tratamento padrão - o mesmo oferecido à população imunocompetente^{19,22}. Terapia nutricional pré-operatória e administração de imunoglobulina são medidas recomendadas. Pacientes com IDCV podem receber os mesmos protocolos de quimioterapia utilizados em pacientes imunocompetentes²³. Porém, protocolos de curta duração são preferíveis a regimes de longa duração, com atenção especial ao controle de infecção e profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*^{22,23}. Quando possível, o regime de quimioterapia deve ser adaptado conforme os fatores de risco e tolerância individuais²³.

O presente estudo apresenta algumas limitações, em especial, o número pequeno de pacientes com IDCV, fato este que limita algumas análises e tornam os resultados com caráter mais descritivo. Entretanto, mesmo com casuísticas pequenas, destacar características e aspectos relacionados aos pacientes com CG que apresentam IDCV é importante para ampliar o conhecimento acerca desse tipo de imunodeficiência como fator de risco para o CG, além de reforçar a importância da adoção de protocolos de rastreamento rigoroso nesses pacientes.

CONCLUSÃO

A incidência de imunodeficiência comum variável nos pacientes com CG submetidos a tratamento cirúrgico foi de 0,5%. Pacientes com IDCV apresentaram diagnóstico de CG em idade menos avançada, em média 12 anos antes da população controle. Estádio do tumor, resultados cirúrgicos e sobrevida foram semelhantes entre os grupos. Deste modo, recomenda-se a inclusão de pacientes com IDCV precocemente em programas de rastreamento para detecção do CG em estádios iniciais.

ABSTRACT

Introduction: although it is a rare disease, common variable immunodeficiency (CVID) stands out as the most frequent primary symptomatic immunodeficiency. Carriers are prone to a variety of recurrent bacterial infections, in addition to the risk of developing autoimmune diseases and neoplasms including gastric cancer (GC). Despite the recognized risk, there are no specific standardized protocols for the management of GC in these patients, so the reported oncological results are varied. Thus, this study aims to describe the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with CVID undergoing surgical treatment of GC. **Methods:** all patients with GC undergoing surgical treatment between 2009 and 2020 were retrospectively evaluated. Later, patients diagnosed with CVID were identified and this group was compared with the remaining patients without any immunodeficiency. **Results:** among the 1101 patients with GC evaluated in the period, 10 had some type of immunodeficiency, and 5 were diagnosed with CVID. Patients with CVID had younger age, lower BMI, and smaller lesions compared to those without CVID. Four patients underwent curative gastrectomy and one patient underwent jejunostomy. Two patients died (1 palliative and 1 curative) and one patient had disease recurrence. There was no statistically significant difference regarding the incidence of postoperative complications and survival between the evaluated groups. **Conclusion:** the CVID incidence in patients with GC undergoing surgical treatment was 0.5%, occurring at a less advanced age, but with no difference regarding surgical and oncological results.

Keywords: Stomach Neoplasms. Common Variable Immunodeficiency. Epidemiology. Risk Factors. Surgical Oncology.

REFERÊNCIAS

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. In: INCA INdCJAGdS, ed. Rio de Janeiro, Brazil, 2019.
- Ramos M, Ribeiro Júnior U, Viscondi JKY, et al. Risk factors associated with the development of gastric cancer - case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018;64(7):611-9. doi: 10.1590/1806-9282.64.07.611.
- Correa P. Gastric neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(6):463-70. doi: 10.1007/s11894-002-0022-2.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-40.
- Bosman TF, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on cancer. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
- Hauck F, Voss R, Urban C, et al. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):59-68.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.009.
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, et al. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52(19 Suppl):5465s-5467s.
- Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1028-35. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.024.
- Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(3):495-500. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.02004.x.
- van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G, et al. Gastric Cancer Screening in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2018;38(7):768-77. doi: 10.1007/s10875-018-0546-3.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J*

- Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
 15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y.
 16. Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, et al. II Brazilian consensus on gastric cancer by the Brazilian gastric cancer association. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2020;33(2):e1514. doi: 10.1590/0102-672020190001e1514.
 17. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1050-63. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.024.
 18. Vajdic CM, Mao L, van Leeuwen MT, et al. Are antibody deficiency disorders associated with a narrower range of cancers than other forms of immunodeficiency? *Blood*. 2010;116(11):1228-34. doi: 10.1182/blood-2010-03-272351.
 19. Leone P, Vacca A, Dammacco F, et al. Common Variable Immunodeficiency and Gastric Malignancies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):451. doi: 10.3390/ijms19020451.
 20. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1105-13. doi: 10.1080/1744666X.2019.1658523.
 21. Pulvirenti F, Pecoraro A, Cinetto F, et al. Gastric Cancer Is the Leading Cause of Death in Italian Adult Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;9:2546. doi: 10.3389/fimmu.2018.02546.
 22. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol*. 2011;86(1):48-55. doi: 10.1002/ajh.21903.
 23. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, et al. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1263-9.

Recebido em: 23/07/2021

Aceito para publicação em: 24/09/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: não.

Endereço para correspondência:

Marcus Fernando Kodama Pertille Ramos

E-mail: marcus.kodama@hc.fm.usp.br

