



**ALBERT EINSTEIN**  
**HOSPITAL ISRAELITA**

## Diretrizes Assistenciais

### TUMORES ESTROMAIS GASTRO-INTESTINAIS (GIST)

---

Versão eletrônica atualizada em  
Março - 2009

Os GIST são tumores relativamente raros, pertencentes ao grupo dos sarcomas e podendo aparecer em qualquer parte do tubo digestivo, mas mais freqüentemente no estômago e intestino delgado.

A realização de biópsias diagnósticas exige experiência e cautela, devido ao risco de sangramento e disseminação tumoral. Havendo necessidade (dúvida diagnóstica, tratamento neoadjuvante planejado, cirurgia não indicada), deve-se preferir a ultrasonografia endoscópica. Além disso, o diagnóstico histológico pode exigir experiência da parte do patologista, devendo-se considerar revisão de lâminas sempre que necessário.

O estadiamento consiste em tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdômen e pelve e/ou ressonância nuclear magnética, podendo o PET-FDG ser bastante útil (mas não deve substituir a TC). Os sítios de disseminação mais comuns são o fígado e a cavidade peritoneal.

### **Princípios do tratamento**

Pacientes com diagnóstico ou suspeita de GIST devem ser referidos a centros especializados. O único tratamento curativo do GIST é a cirurgia, seguida ou não de tratamento adjuvante com imatinib.

### ***Doença localizada/potencialmente ressecável***

O tratamento de escolha é a cirurgia, que também permitirá a confirmação diagnóstica e uma melhor avaliação do grau de malignidade (atividade proliferativa) e outros fatores prognósticos. Quando a suspeita de GIST for grande, a biópsia pré-operatória pode não ser necessária.

Em vista da eficácia clínica do imatinib, o tratamento neoadjuvante deve ser preferido nos casos de ressecabilidade limítrofe ou quando for julgado que uma eventual regressão tumoral poderia reduzir a morbidade cirúrgica. Nestes casos, o PET-FDG pode ser um indicador precoce de resposta ao imatinib, se realizado 2 – 4 semanas após início do tratamento.

Pode haver indicação de tratamento adjuvante com imatinib (ver 'tratamento sistêmico').

### ***Doença irresssecável e/ou metastática***

Após confirmação histológica, o tratamento com imatinib está indicado na maioria dos casos (ver 'tratamento sistêmico'). No entanto, estes pacientes podem necessitar de reavaliações cirúrgicas, especialmente nos casos de resposta ao tratamento sistêmico (regressão ou estabilização do tumor). Em pacientes com doença sistêmica controlada, focos isolados de desenvolvimento de resistência ao tratamento podem ser passíveis de ressecção cirúrgica.

No caso de uma eventual ressecção cirúrgica, o tratamento sistêmico deve ser continuado no pós-operatório.

### **Tratamento sistêmico**

#### ***Doença irresssecável/metastática***

Os GIST são tradicionalmente resistentes à quimioterapia citotóxica convencional. A ativação do proto-oncogene KIT acontece na maioria dos casos, e aproximadamente 90% dos GIST expressam KIT (CD117) por imunistoquímica. O imatinib (inibidor seletivo das tirosino-quinases KIT, PDGFR $\alpha$ , ABL, e BCR-ABL) revolucionou o tratamento dos GIST metastáticos, induzindo respostas objetivas em mais de 50% dos pacientes tratados e prolongando a sobrevida média de 18 meses (na era pré-imatinib) a 60 meses [1].

As análises moleculares (do tipo de mutação do KIT) podem ser úteis, no sentido de prever a probabilidade de resposta ao imatinib (ou, possivelmente, ao sunitinib), embora pacientes com menor chance de resposta ainda possam se beneficiar substancialmente do tratamento. Também há dados sugerindo

que pacientes com mutações do KIT exon 9 possam de beneficiar de uma dose inicial mais alta de imatinib (800 mg) [2]. Os raros pacientes KIT negativos também merecem uma tentativa de tratamento com imatinib.

A dose inicial recomendada é de 400 mg / dia [3,4], mas até 1/3 dos pacientes apresentando progressão de doença nessa dose podem ter a doença controlada pelo aumento da dose a 800 mg / dia [3]. Em pacientes com doença controlada, o tratamento com imatinib deve ser continuado indefinidamente, salvo problemas de tolerância.

Os efeitos adversos são freqüentes, incluindo retenção hídrica (edema periférico e peri-orbitário), câimbras, fadiga, náuseas, dor abdominal e rash.

#### *Falha do imatinib*

Ocasionalmente, pode haver resistência primária ao tratamento (em geral, associadas a mutações do KIT exon 9 e PDGFRA exon 18). Além disso, a maioria dos pacientes terminarão desenvolvendo resistência secundária após terem inicialmente respondido (em geral, associadas a mutações secundárias do KIT exon 11). Nestes casos, as opções são o aumento da dose do imatinib ou a mudança para o sunitinib.

Em um estudo de fase III realizado numa população de pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinib, o sunitinib (inibidor do PDGF-R, VEGF-R, KIT, RET, CSF-1R e flt3) mostrou-se superior ao placebo em termos de controle de doença, sobrevida livre de progressão e sobrevida global [5]. Os efeitos adversos são relativamente freqüentes, incluindo fadiga, náuseas, vômitos, mucosite, hipertensão, cardiotoxicidade, hipotireoidismo, síndrome mão-pé e outras toxicidades cutâneas.

#### ***Tratamento pós operatório***

Em um estudo randomizado, a administração de imatinib adjuvante por 1 ano em pacientes com GIST macroscopicamente ressecado, KIT positivo, de médio ou alto risco (neste estudo, definido como  $\geq 3$ cm) prolongou a sobrevida livre de recorrência (98% [95% CI 96–100] vs 83% [78–88] em 1 ano; [HR] 0.35

[0.22–0.53]; “*p*” unicaudado <0.0001). Após um seguimento médio de 19.7 meses, houve 30 (8%) recorrências e/ou óbitos no grupo imatinib contra 70 (20%) no grupo placebo. O seguimento não é suficientemente longo para avaliar-se o efeito do imatinib sobre a sobrevida. Além disso, existe certa preocupação quanto à duração do tratamento de somente 1 ano (e, conseqüentemente, quanto à durabilidade do efeito observado). Com essas ressalvas em mente, o uso de imatinib adjuvante nessa população (por ao menos 1 ano) é atualmente justificável.

Em ocasionais pacientes com doença metastática completamente ressecada (ou tratada por técnicas ablativas), a tendência atual é a utilização indefinida do imatinib (como na doença metastática), embora os dados para justificar esta recomendação sejam muito escassos.

### **Seguimento**

TC cada 3 – 6 meses. O PET-FDG pode ser proposto em casos selecionados.

### **Referências**

[1] C.D. Blanke, G.D. Demetri and M. von Mehren et al., Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT, *J Clin Oncol* **26** (2008), pp. 620–625.

[2] Debiec-Rychter M., Sciot R. and Le Cesne A. et al., KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours, *Eur J Cancer* 42 (8) (2006), pp. 1093–1103.

[3] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):626-32.

[4] Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005 Aug;41(12):1751-7.

[5] Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. *Lancet*. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.