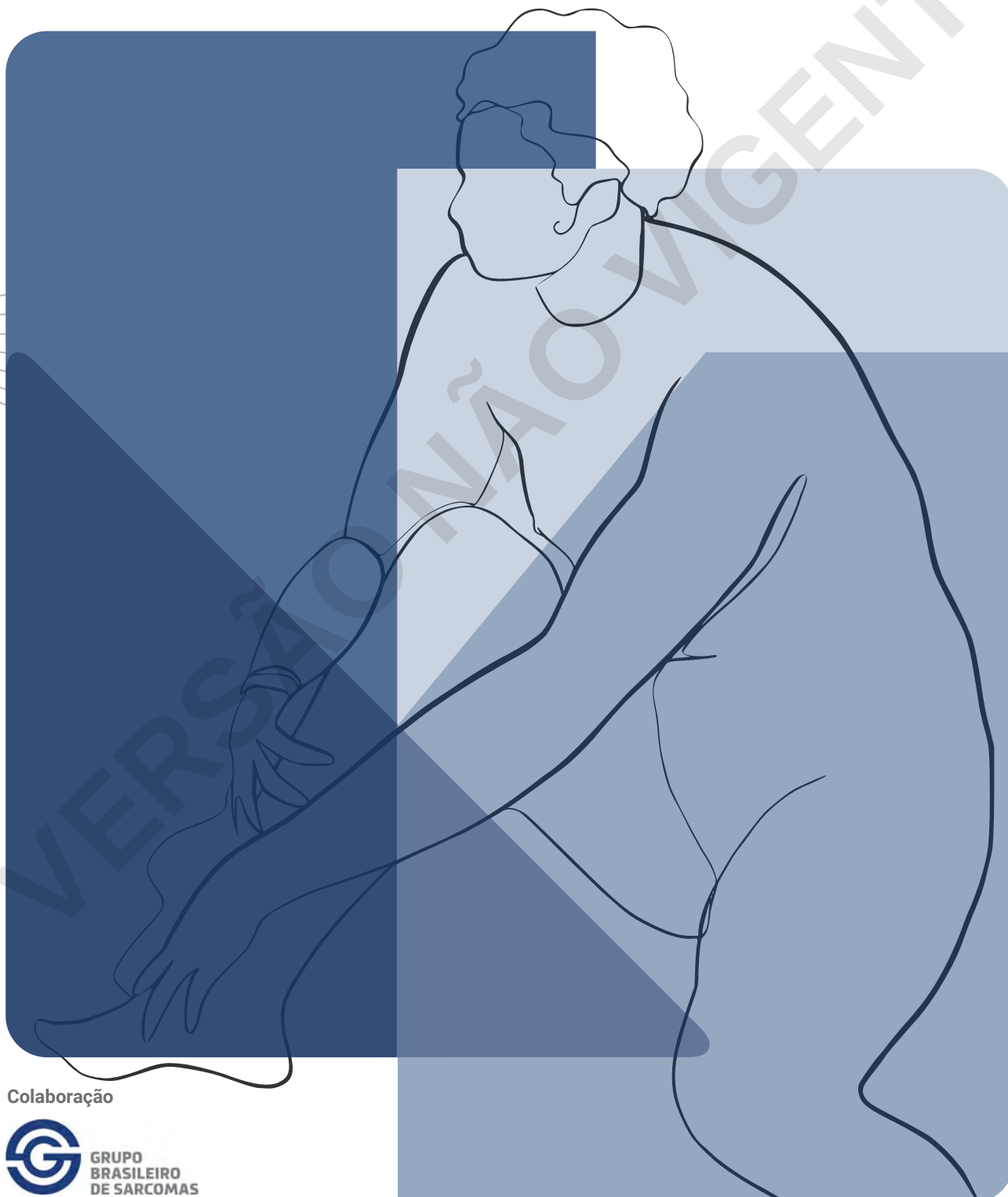


Diretrizes de tratamentos oncológicos

GIST

(Tumor estromal gastrointestinal)



Colaboração



GRUPO
BRASILEIRO
DE SARCOMAS

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de GIST (Tumor estromal gastrointestinal). As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Sarcomas SBOC

Dra. Veridiana Pires de Camargo
Dra. Bruna Bianca Lopes David
Dr. Fernando Moraes de Moura
Dr. Gustavo Fernandes Godoy Almeida
Dr. Rafael Aron Schmerling
Dr. Roberto Carmagnani Pestana
Dr. Rodrigo Guedes

Colaboração

Grupo Brasileiro de Sarcomas (GBS)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "GIST (Tumor estromal gastrointestinal)" DATA DE PUBLICAÇÃO 28/05/2025 PRESIDENTE Dra. Angélica Nogueira PRESIDENTE ELEITA Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE DE HONRA Dra. Anelisa Coutinho DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Aline Lauda, Dr. Cristiano Resende, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Duílio Rocha Filho, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso e Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dr. Fábio Franke e Dr. Fernando Meton ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) ILUSTRAÇÕES Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Susana e os anciãos" de Tintoretto, 1555) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRAF	Gene B-raf
CD117	<i>Cluster differentiation 117</i> (proteína quinase KIT)
CGA	Campo de grande aumento
DOG-1	Proteína de membrana DOG-1
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
GIST	Tumor estromal gastrointestinal
KIT	Gene KIT
LFN	Linfonodo(s)
NE	Nível de evidência
NF1	Gene da neurofibromatose tipo 1
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NTRK	Gene <i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
PDGFRA	Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
RM	Ressonância magnética
SDH	Succinato desidrogenase
TC	Tomografia computadorizada
USG	Ultrassonografia
VO	Via oral

Estadiamento

A classificação de estádios do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)¹ é raramente usada, dada a história natural dos GISTs. Ao contrário, várias classificações de risco foram propostas para avaliar o risco de recidiva de uma doença localizada.

Estratificação de risco^{2,3}

Risco	Tamanho (cm)	Índice Mitótico	Sítio primário
Muito Baixo	< 2	≤ 5	Qualquer
Baixo	2 a 5	≤ 5	Qualquer
Intermediário	2 a 5	> 5	Gástrico
	5 a 10	≤ 5	Gástrico
	≤ 5	6 a 10	Qualquer
Alto	Qualquer	Qualquer	Ruptura tumoral
	> 10	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	> 10	Qualquer
	> 5	> 5	Qualquer
	2 a 5	> 5	Gástrico
	5 a 10	≤ 5	Gástrico

Nota: Os *heat maps* representam um nomograma de avaliação de risco a partir de variáveis contínuas, que pode ser mais preciso na tomada de decisão terapêutica. Em geral, risco de recorrência acima de 40% são aplicáveis à adjuvância com Imatinibe.³

Classificação e patologia molecular⁴

Mutação *KIT* (80% dos tumores): éxon 11 (70%), 9 (12-15%), 13, 17 (raros)

Mutação *PDGFRA* (cerca de 5% dos tumores): destaque para exon 18 (D842V)

***KIT/PDGFRA wild-type* (cerca de 9% dos tumores):** 66% SDHX, 22% SDHC; SDH eficiente (*NF1*, *BRAF V600E*, outros)

VERSÃO NÃO VIGENTE

Exames para estadiamento

Exames recomendados⁵

TC de abdome e pelve com contraste é o exame mais importante como estudo inicial para localização de sítio primário e extensão de doença **NE BAIXO/FR FORTE**.

RM pode ser considerada no caso de GIST retal **NE BAIXO/FR FORTE**.

PET/CT pode ser útil nos casos de doença localmente avançada e/ou irreversível, além de avaliação à terapia instituída **NE BAIXO/FR FRACA**.⁶

A USG endoscópica tem papel na avaliação de lesões gástricas menores de 2 cm em que se planeja seguimento exclusivo **NE BAIXO/FR FORTE**.

Diagnóstico

Lesões suspeitas > 2 cm devem ser submetidas a biópsia por agulha. Em casos de tumores de elevada suspeita, cabe a discussão para ressecção primária **NE BAIXO/FR FORTE**.

Realizar biópsia por agulha grossa guiada por imagem (USG, TC ou USG endoscópica) em caso de dúvida diagnóstica ou tratamento sistêmico neoadjuvante **NE BAIXO/FR FRACA**.

Em pacientes com doença metastática, pode ser realizada a biópsia do foco metastático, caso seja de menor complexidade **NE BAIXO/FR FRACA**.

Nota: os procedimentos diagnósticos devem ser realizados em centros com experiência, sobretudo em casos com maior risco de rotura ou disseminação local.

Patologia^{7,8}

O diagnóstico de GIST reside na morfologia associada à imuno-histoquímica com positividade para CD117 e/ou Dog-1 em mais de 90% dos casos **NE ALTO/FR FORTE**.

A contagem de mitoses tem valor prognóstico e deve ser relatada em 50 CGA para evitar variabilidade no laudo **NE ALTO/FR FORTE**.

A não expressão de KIT e/ou DOG-1 não exclui mutação em *KIT/PDGFRA*. A alteração molecular pode estar presente em até 10% dos tumores não reagentes. O teste molecular é fundamental para elucidação desses casos.

O relatório anátomo patológico deve incluir informações para avaliação de risco (localização anatômica, tamanho do tumor, atividade mitótica, ruptura do tumor e *status* da margem) **NE MODERADO/FR FORTE**.

A análise molecular sistemática (sequenciamento *KIT/PDGFRA* a ou NGS) durante a investigação diagnóstica é recomendada para todos os GIST, em virtude das informações prognósticas e de impacto terapêutico obtidas **NE MODERADO/FR FRACA**.

Em pacientes com tumores sem mutação em *KIT/PDGFRA*, realizar a pesquisa de SDHB por imuno-histoquímica para diagnóstico de GIST com deficiência SDH **NE MODERADO/FR FORTE**.

Em pacientes com tumores sem mutação em *KIT/PDGFRA* e SDH preservado, realizar o sequenciamento genético NGS amplo **NE BAIXO/FR FRACA**.

Tratamento

Doença localizada

Ressecção completa da lesão primária sem dissecação linfonodal [NE MODERADO/FR FORTE](#).

GIST de baixo risco submetido a ressecção com comprometimento microscópico de margens e exames pós-operatórios sem evidência de neoplasia residual não tem recomendação de reabordagem cirúrgica ou tratamento adjuvante. A observação vigilante é aceitável nesses casos [NE BAIXO/FR FRACA](#).

No caso de pacientes de alto risco, o perfil molecular de *KIT* e *PDGFRA* é recomendado antes do início do tratamento adjuvante com imatinibe [NE ALTO/FR FORTE](#).⁹

Pacientes com GIST de alto risco com mutação *KIT*/*PDGFRA* sensível a imatinibe devem receber pelo menos 3 anos de tratamento adjuvante, na dose de 400 mg VO 1x por dia. A indicação de tratamento adjuvante em paciente com risco intermediário deve ser discutida em reunião multidisciplinar [NE ALTO/FR FORTE](#).¹⁰

Em casos de risco muito elevado (por exemplo, ruptura) e boa tolerância, considerar estender o período após discussão multidisciplinar [NE ALTO/FR FORTE](#).

Tratamento adjuvante não é recomendado para os portadores de GIST com mutação D842V do *PDGFRA*, independentemente do risco [NE ALTO/FR FORTE](#).⁹

Pacientes com GIST sem mutação em *KIT*/*PDGFRA* são somente acompanhados com exames de imagem [NE ALTO/FR FORTE](#).⁹

Doença localmente avançada

O uso de imatinibe neoadjuvante na dose de 400 mg VO 1x por dia por 6 a 12 meses pode ser considerado em pacientes cuja cirurgia é considerada de alta morbidade. Esta estratégia é restrita a pacientes cujo tumor apresente mutação de sensibilidade [NE MODERADO/FR FORTE](#).¹¹

O tratamento adjuvante com imatinibe é recomendado no pós-operatório até, no mínimo, 3 anos de tratamento no total [NE ALTO/FR FORTE](#).

Não há papel para reavaliação de risco após o uso de terapia neoadjuvante.

A confirmação molecular de subtipo sensível ao imatinibe é imprescindível quando considerado o tratamento neoadjuvante [NE ALTO/FR FORTE](#).

Doença metastática

Pacientes com diagnóstico de GIST localmente avançado ou metastático com mutação de *KIT/PDGFR* (exceto D842V) devem receber imatinibe 400 mg VO 1x por dia até progressão de doença ou toxicidade limitante **NE ALTO/FR FORTE**.¹²⁻¹⁴

Em pacientes com mutação do éxon 9, a dose de 800 mg VO 1x por dia deve ser considerada, em vista da melhor taxa de resposta e SLP **NE MODERADO/FR FRACA**.¹³

A recidiva metastática após o término do imatinibe adjuvante, geralmente, não está associada à resistência adquirida. Portanto, recomenda-se reintroduzir o imatinibe utilizando doses de 1ª linha **NE BAIXO/FR FORTE**.¹⁵

Recidivas precoces, entre 3-6 meses do término da terapia inicial, devem ter a troca de tratamento discutida **NE BAIXO/FR FORTE**.

Imatinibe não deve ser a primeira linha em GIST SDH deficiente. Sunitinibe e regorafenibe são alternativas aceitáveis **NE BAIXO/FR FRACA**.^{16,17}

Cirurgia ou tratamentos locais na doença metastática devem ser discutidos individualmente podendo ser considerados em casos com progressão limitada. Rotineiramente, a terapia sistêmica vigente é mantida após a cirurgia **NE BAIXO/FR FRACA**.¹⁸

No caso de progressão tumoral com 400 mg VO 1x por dia de imatinibe, a dose pode ser aumentada para 800 mg VO 1x por dia **NE MODERADO/FR FORTE**.¹³

No caso de progressão confirmada ou intolerância ao imatinibe, o tratamento padrão de 2ª linha é sunitinibe 50 mg VO 1x por dia por 4 semanas consecutivas seguidas de um período de 2 semanas de descanso **NE ALTO/FR FORTE**.¹⁷ Alternativamente, o sunitinibe, na dose de 37,5 mg VO 1x por dia continuamente, pode ser utilizado **NE MODERADO/FR FORTE**.¹⁹

O regorafenibe, na dose de 160 mg VO 1x por dia durante 3 semanas a cada 4 semanas, é a terapia padrão de 3ª linha para pacientes que progridem ou não respondem ao imatinibe e ao sunitinibe **NE ALTO/FR FORTE**. Nota: invariavelmente, a dose de 160 mg por dia é mal tolerada. É usual iniciar com 80 mg VO 1x por dia e, conforme a tolerância, aumentar a dose.¹⁶

GIST com rearranjo de *NTRK* é sensível a tratamento com inibidores de *NTRK* (larotrectinibe 100 mg VO 2x por dia) **NE ALTO/FR FORTE**.²⁰

GIST com mutação de *BRAF* se beneficiam de inibidores de BRAF e MEK (dabrafenibe 150 mg VO 2x por dia e trametinibe 2 mg por dia) **NE MODERADO/FR FORTE**.²¹

Notas:

1. Ainda que o benefício das drogas de linhas subsequentes seja claro, consideramos que, qualquer oportunidade de estudo clínico para pacientes que tiveram progressão com imatinibe deve ser considerada.

2. GIST com mutação de *PDGFRA D842V* não tem tratamento dedicado disponível no Brasil.^{22,23}

3. Além da avaliação da resposta por RECIST, os critérios de Choi podem ser utilizados. A resposta parcial é definida por redução de 10% no tamanho ou redução de 15% na atenuação durante a fase de contraste venoso portal. Ainda que haja redução da atenuação, o crescimento de superior a 10% da soma das dimensões das lesões selecionadas caracteriza progressão de doença.²⁴

Seguimento

Pacientes de alto risco

TC ou RM de abdome total a cada 3 a 6 meses durante a terapia adjuvante. Após a interrupção da terapia adjuvante a cada 3 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses até 5 anos NE BAIXO/FR FRACA²⁵⁻²⁷

Paciente de baixo risco

TC ou RM de abdome total a cada 6 a 12 meses por 5 anos NE BAIXO/FR FRACA²⁵⁻²⁷

Referências

1. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, organizadores. AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others] ; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p.
2. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol. outubro de 2008;39(10):1411–9.
3. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol. março de 2012;13(3):265–74.
4. Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, organizadores. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. Geneva: OMS; 2020. (World health organization classification of tumours).
5. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. novembro de 2021;32(11):1348–65.
6. Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). Eur J Cancer. setembro de 2003;39(14):2012–20.
7. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, Dematteo RP, Fletcher CDM, Goldblum JR, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. Arch Pathol Lab Med. fevereiro de 2010;134(2):165–70.
8. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. Histopathology. agosto de 2010;57(2):259–70.
9. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1o de maio de 2017;3(5):602–9.
10. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PWT, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 28 de março de 2009;373(9669):1097–104.

- 11.** Vilhena Pereira BDS. Preoperative imatinib for locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): CONVERT trial. J Clin Oncol. 20 de janeiro de 2015;33(3_suppl):130–130.
- 12.** Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. J Clin Oncol. 1o de março de 2010;28(7):1247–53.
- 13.** Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, 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. agosto de 2005;41(12):1751–7.
- 14.** Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. outubro de 2010;11(10):942–9.
- 15.** Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. novembro de 2013;14(12):1175–82.
- 16.** Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 26 de janeiro de 2013;381(9863):295–302.
- 17.** Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 14 de outubro de 2006;368(9544):1329–38.
- 18.** Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, Tamborini E, Reichardt P, Casali PG, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? Ann Oncol. fevereiro de 2010;21(2):403–8.
- 19.** George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer. julho de 2009;45(11):1959–68.
- 20.** Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.

21. Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, Beadling C, Patterson J, Bastida CC, et al. BRAF mutant gastrointestinal stromal tumor: first report of regression with BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired resistance. *Oncotarget*. fevereiro de 2013;4(2):310–5.

22. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. julho de 2020;21(7):935–46.

23. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcborg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. julho de 2020;21(7):923–34.

24. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*. 1o de maio de 2007;25(13):1753–9.

25. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. *Eur J Cancer*. agosto de 2015;51(12):1611–7.

26. D'Ambrosio L, Palesandro E, Boccone P, Tolomeo F, Miano S, Galizia D, et al. Impact of a risk-based follow-up in patients affected by gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. junho de 2017;78:122–32.

27. Serrano C, Martín-Broto J, Asencio-Pascual JM, López-Guerrero JA, Rubió-Casadevall J, Bagué S, et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231192388.

É profissional da saúde?

Conheça os benefícios de ser associado SBOC:



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de 50% nos primeiros lotes



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a aproximadamente 900 periódicos, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Participação nas atividades da Escola Brasileira de Oncologia, como programas educacionais e de atualização



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Valores reduzidos para realização do exame de obtenção do Título de Especialista em Oncologia Clínica



Acesso às pesquisas clínicas em andamento no país cadastradas no site da SBOC, com possibilidade de encaminhar pacientes



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito a gratuidade na entidade europeia)

Residentes em Oncologia Clínica não pagam anuidade!

Acesse o site
e associe-se:

