



Guia do Episódio de Cuidado Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)

O GIST é uma neoplasia mesenquimal rara que corresponde a cerca de 1% das neoplasias malignas gastrointestinais diagnosticadas anualmente. Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

I - ASSISTENCIAL

1. DIAGNÓSTICO INICIAL

1.1 A suspeita clínica de GIST por sintomas – dor abdominal, perda de peso, sangramento gastrointestinal, massa abdominal palpável - ou por evidência de massa abdominal visto em exames de imagem deve desencadear investigação diagnóstica dirigida, incluindo:

- Anamnese dirigida com histórico familiar de neoplasias
- Exame físico completo
- Exames laboratoriais incluindo perfil hepático
- TC ou RNM de abdome com contraste
- Biópsia para confirmação diagnóstica - Evitar biópsia percutânea por agulha em lesões abdominais ressecáveis
- Considerar referenciamento para teste genético germinativo a partir de histórico pessoal e familiar

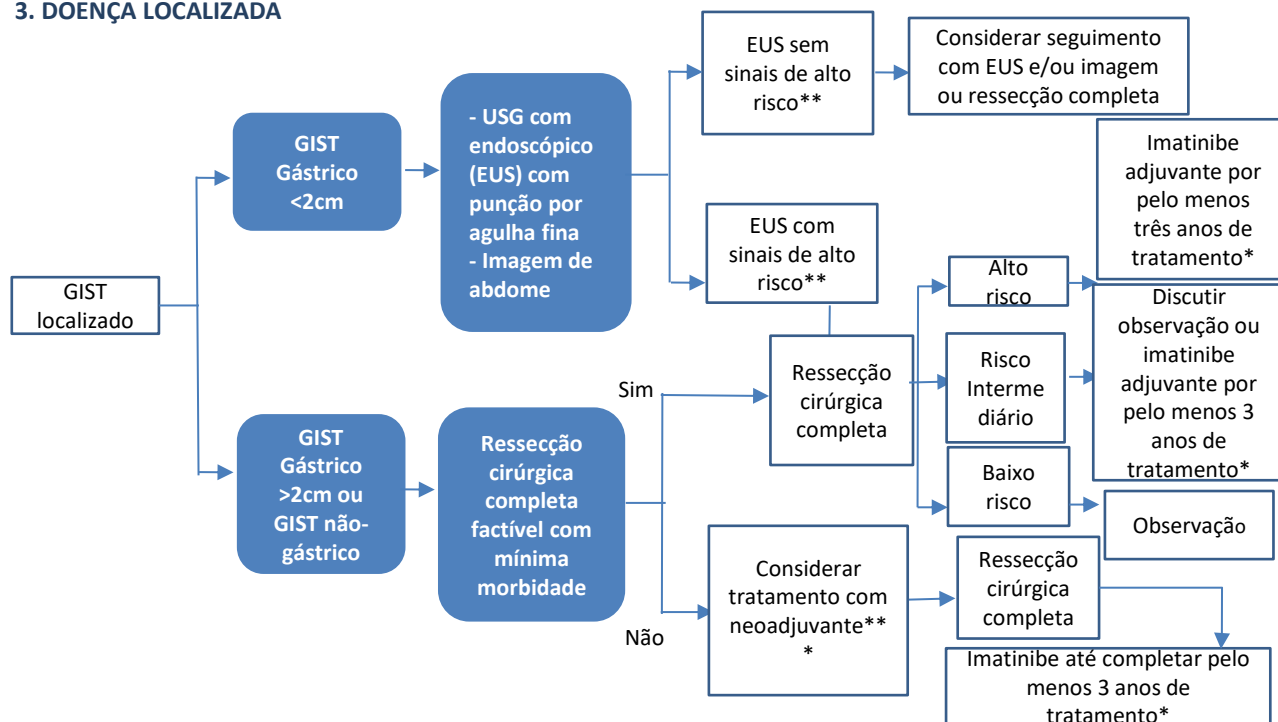
2. ESTADIAMENTO

O estadiamento do GIST deve incluir:

- Radiografia ou TC de tórax
- RNM ou TC de abdome com contraste
- Considerar PET-CT para melhor avaliação de resposta

O estadiamento do GIST é estabelecido pela AJCC 8a edição e pode ser encontrado no **apêndice A**.

3. DOENÇA LOCALIZADA



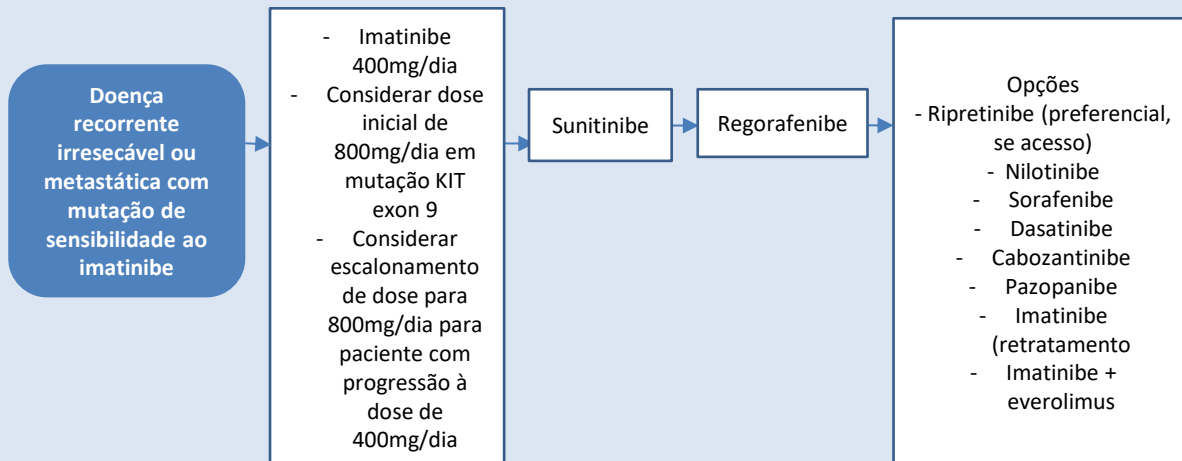
* Todos pacientes considerados para terapia sistêmica neoadjuvante ou adjuvante devem ter tumor submetido a teste molecular para mutações KIT e PDGFRA. O benefício da terapia (neo)adjuvante pode variar de acordo com diferentes mutações driver presentes.

** Critérios de alto risco incluem ulceração, heterogeneidade, bordas irregulares

*** Pode-se considerar tratamento neoadjuvante guiada por alterações moleculares; imatinibe deve ser utilizado preferencialmente para mutações de sensibilidade; considerar avapritinibe em pacientes com mutação PDGFRA exon 18 D842V e doença localizada e indicação de neoadjuvância, caso seja possível acesso a essa medicação; considerar sunitinibe em deficiência de SDH; considerar terapia anti-BRAF em mutação BRAF de sensibilidade.

4. DOENÇA METASTÁTICA

- Deve-se considerar ressecção cirúrgica, especialmente em casos passíveis de ressecção completa
- Considerar terapias locais como ablação, ou embolização, em casos de doença hepática limitada ou de oligoprogressão
- A escolha da terapia sistêmica para pacientes com doença avançada deve levar em conta a idade, performance status, comorbidades, sintomas associados ao tumor, carga tumoral, tempo livre de doença para aqueles com recorrência após tratamento curativo, e aspectos logísticos entre outros.
- A escolha de terapia sistêmica também deve levar em conta o perfil molecular do tumor, e todos os pacientes submetidos a terapia sistêmica devem ser testados para mutações KIT e PDGFR.
- Pode-se considerar tratamento com avapritinibe na primeira linha, em pacientes com mutação PDGFR exon 18 D842V, caso seja possível acesso a essa medicação; também considerar larotrectinibe para tumores com fusão NTRK; considerar sunitinibe para tumores com deficiência de SDH; considerar dabrafenibe + trametinibe em mutação BRAF V600E.



5. ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO

Anos 1-5	Anamnese, exame físico, e TC de abdome e pelve a cada 3-6 meses
Após ano 5	Individualizar acompanhamento

APÊNDICE A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

A) GIST

1. Estadiamento do tumor primário

- T1: ≤ 2 cm;
- T2: > 2 e ≤ 5 cm;
- T3: > 5 e ≤ 10 cm;
- T4: > 10 cm.

2. Estadiamento linfonodal

- N0: sem metástase em linfonodos regionais ou desconhecido;
- N1: presença de metástase linfonodal

3. Estadiamento da doença metastática

- M0: ausência de metástases à distância;
- M1: presença de metástases à distância.

4. Grau

- G1: baixo grau ≤ 5 mitoses por 50 CGA;
- G2: alto grau > 5 mitoses por 50 CGA.

5. Agrupamento por estádios, simplificado

5.1 Sítio primário gástrico

IA: T1-2N0M0 e G1; IB: T3N0M0 e G1; II: T1-2N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1; IIIA: T3N0M0 e G2; IIIB: T4N0M0 e G2; IV: qqTN1M0 e qqG ou qqTqqNM1 e qqG.

5.2 Sítio primário não gástrico

I: T1-2N0M0 e G1; II: T3N0M0 e G1; IIIA: T1N0M0 e G2 ou T4N0M0 e G1; IIIB: T2-4N0M0 e G2; IV: qqTN1M0 e qqG ou qqTqqNM1 e qqG.

Imatinibe

- imatinibe, 400 mg VO/dia (durante a refeição e com copo grande de água), até progressão.
- Se análise mutacional estiver disponível, considerar imatinibe, 800 mg VO/dia, nos pacientes com mutação no éxon 9 com doença metastática. Não há dados prospectivos para guiar escolha de dose para tratamento adjuvante de pacientes com mutação KIT exon 9, e a escolha de dose deve ser considerada caso a caso
- Considerar escalonamento de dose para 800 mg/dia em pacientes com progressão a dose de 400 mg/dia

Sunitinibe

- sunitinibe, 50 mg VO/dia (preferencialmente em jejum), por 4 semanas, a cada 6 semanas ou

- sunitinibe 37,5 mg/dia VO contínuo.

Regorafenibe

- regorafenibe, 160 mg VO/dia, D1-D21 a cada 4 semanas, até progressão

ou

- considerar iniciar com dose de regorafenibe 80 mg/dia, e aumentar gradativamente conforme tolerância

Nilotinibe

- nilotinibe, 400 mg VO 12/12h, contínuo, até progressão

Sorafenibe

- sorafenibe, 400 mg VO 12/12h, contínuo, até progressão

Dasatinibe

- dasatinibe, 70 mg VO 12/12h, contínuo, até progressão

Pazopanibe

- Pazopanibe, 800 mg VO/dia, contínuo, até progressão

Avapritinibe

- avapritinibe, 300 mg VO/dia, contínuo, até progressão

Ripretinibe

- ripretinibe, 150 mg VO/dia, contínuo, até progressão; considerar escalonamento para 150 mg VO 2x/dia se progressão na dose anterior.

APÊNDICE B – Regime de terapia sistêmica

Larotrectinibe

- Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia, até toxicidade ou progressão

5. ALTA HOSPITALAR

Critérios de Alta:

Boa tolerância a terapia antineoplásica, Sintomas controlados e Estabilidade Clínica

II – INDICADORES DE QUALIDADE

- Curva de sobrevida livre de progressão
- Eventos adversos com necessidade de interrupção da terapia antineoplásica

III. GLOSSÁRIO

TC: Tomografia Computadorizada

RNM: Ressonância Magnética

VO: Via oral

IV: Intravenoso

IV. Referências

- [1] Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:363.
- [2] Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007; 141:748.
- [3] Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:1563.
- [4] Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival Outcomes Associated With 3 Years vs 1 Year of Adjuvant Imatinib for Patients With High-Risk Gastrointestinal Stromal Tumors: An Analysis of a Randomized Clinical Trial After 10-Year Follow-up. *JAMA Oncol* 2020; 6:1241.
- [5] Lin JX, Chen QF, Zheng CH, et al. Is 3-years duration of adjuvant imatinib mesylate treatment sufficient for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor? A study based on long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143:727.
- [6] Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor: The PERSIST-5 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4:e184060.
- [7] Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052.
- van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 5:S83.
- [8] Demetri GD, Rankin CJ, Benjamin RS, et al. Long-term disease control of advanced gastrointestinal stromal tumors with imatinib: 10-year outcomes from SWOG phase III intergroup trial S0033 (abstract). *J Clin Oncol* 32:5s (suppl; abstract 10508). Abstract available online at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/134128-144>
- [9] Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017; 3:944.
- [10] Van den Abbeele AD, Gatsonis C, de Vries DJ, et al. ACRIN 6665/RTOG 0132 phase II trial of neoadjuvant imatinib mesylate for operable malignant gastrointestinal stromal tumor: monitoring with 18F-FDG PET and correlation with genotype and GLUT4 expression. *J Nucl Med* 2012; 53:567.
- [11] 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* 2010; 28:1247.
- [12] Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:935.
- [13] Schuetz SM, Bolejack V, Thomas DG, et al. Association of Dasatinib With Progression-Free Survival Among Patients With Advanced [14] Gastrointestinal Stromal Tumors Resistant to Imatinib. *JAMA Oncol* 2018; 4:814.
- [15] Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, 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* 2013; 381:295.
- [16] Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21:923.
- [17] Montemurro M, Gelderblom H, Bitz U, et al. Sorafenib as third- or fourth-line treatment of advanced gastrointestinal stromal tumour and pretreatment including both imatinib and sunitinib, and nilotinib: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49:1027.
- [18] Cauchi C, Somaiah N, Engstrom PF, et al. Evaluation of nilotinib in advanced GIST previously treated with imatinib and sunitinib. [19] *Cancer Chemother Pharmacol* 2012; 69:977.
- [20] Rutkowski P, Bylina E, Klimczak A, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib therapy in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after imatinib failure - one institution study. *BMC Cancer* 2012; 12:107.

Código Documento: CPTW243.4	Elaborador: Roberto Carmagnani Pestana	Revisor: Mauro Dirlando Conte de Oliveira	Aprovador: Andrea Maria Novaes Machado	Data de Elaboração: 23/02/2021 Data de atualização: 23/05/2025	Data de Aprovação: 23/05/2025
---------------------------------------	--	---	--	---	---