



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:

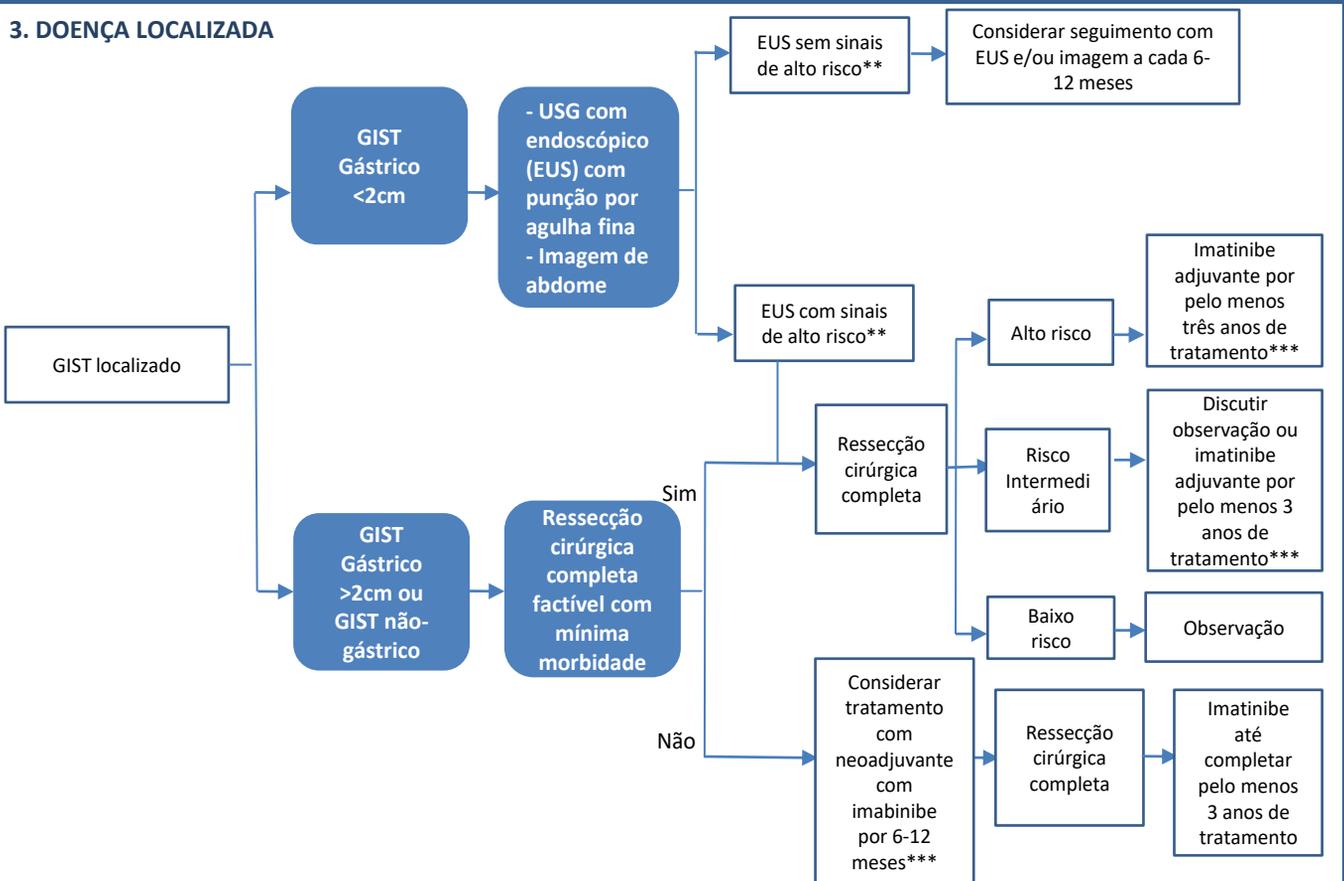
- Anamnese dirigida com histórico familiar de neoplasias
- Exame físico completo
- Exames laboratoriais incluindo perfil hepático
- TC ou RNM de abdome com contraste
- Biópsia para confirmação diagnóstica - Evitar biópsia percutânea por agulha em lesões abdominais ressecáveis
- Considerar referenciamento 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
- O estadiamento do GIST é estabelecido pela AJCC 8a edição e pode ser encontrado no **apêndice A**.

### 3. DOENÇA LOCALIZADA



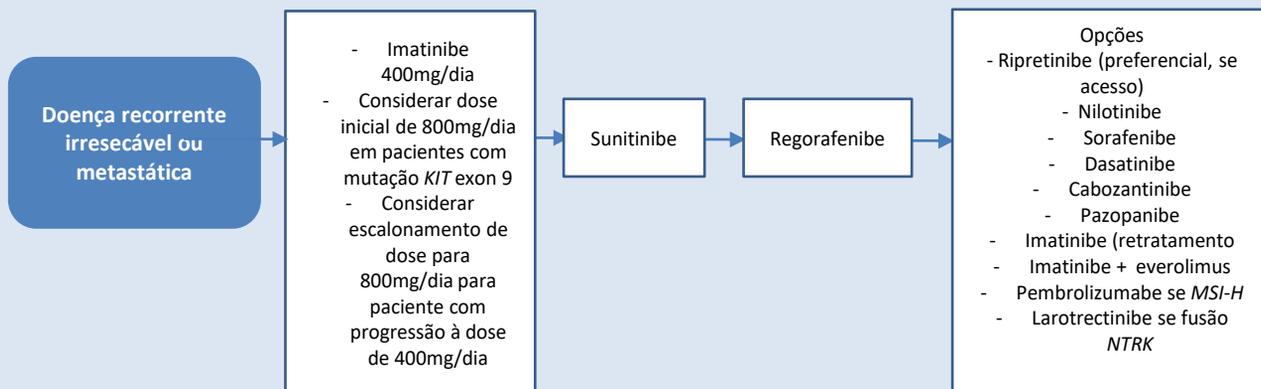
\* Todos pacientes considerados para terapia sistêmica neoadjuvante ou adjuvante devem ter tumor submetido a teste molecular para mutações *KIT* e *PDGFRA*. O benefício da terapia (neo)adjuvante pode variar de acordo com diferentes mutações driver presentes.

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

\*\*\* Pode-se considerar tratamento neoadjuvante com avapritinibe em pacientes com mutação *PDGFRA* exon 18 D842V e doença localizada e indicação de neoadjuvância, caso seja possível acesso a essa medicação

#### 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 *PDGFRA*. Tumores sem mutações *KIT* e *PDGFRA* devem ser submetidos a testes moleculares adicionais para identificação de mutações driver alternativas.
- Pode-se considerar tratamento com avapritinibe na primeira linha, em pacientes com mutação *PDGFRA* exon 18 D842V, caso seja possível acesso a essa medicação



#### 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

#### 6. AVALIAÇÃO DE RISCO HEREDITÁRIO

As manifestações clínicas do GIST familiar hereditário são geralmente de início precoce e envolvem múltiplos tumores, com alguns casos acompanhados por melanose cutânea e mastocitose. Aproximadamente 80% dos GISTs têm uma mutação no gene que codifica o receptor tirosina quinase *KIT*; outros 5% a 10% dos GISTs têm uma mutação no gene que codifica o receptor de tirosina quinase relacionado ao *PDGFRA*. Cerca de 10% a 15% dos GISTs não apresentam mutações em *KIT* ou *PDGFRA*. A grande maioria desses GISTs apresenta inativação funcional do complexo SDH (Succinato desidrogenase), que pode ser detectado pela falta de expressão do gene *SDHB* em Imunohistoquímica (IHC). A inativação do complexo *SDH* pode resultar de uma mutação em um dos genes desse complexo ou de silenciamento epigenético. Algumas síndromes de predisposição hereditária ao cancer, com fenótipos específicos, podem cursar como maior risco de GIST, como Neurofibromatose, por exemplo.

##### 6.1. SUSPEITA DE PREDISPOSIÇÃO HEREDIÁRIA AO CÂNCER



Idealmente, o paciente deve ser encaminhado para a avaliação no Ambulatório de Oncogenética.

#### Nota Importante

Caso o médico titular opte por realizar a avaliação de risco hereditário de câncer, deve estar seguro de conseguir realizar o aconselhamento genético pré-teste, escolher o teste adequadamente e realizar o aconselhamento pós-teste com interpretação do resultado dentro do contexto da história pessoal e familiar de câncer, discussão dos riscos e manejo do paciente, investigação complementar se necessário e testagem em cascata de familiares.

## 6.2. TESTAGEM MOLECULAR

- Solicitar o painel que contempla todas as hipóteses diagnósticas de predisposição hereditária ao câncer na família (p. Ex: PAINEL NGS MULTICÂNCER TOTAL [709345]), com especial cuidado àquelas síndromes cujos genes contêm pseudogenes, inversões e variantes na região promotora.
- Solicitar painel que realize pesquisa de variantes de ponto e de número de cópias, com cobertura de 100%, com leitura por base  $\geq 30x$ , com classificação de variantes baseada nos critérios do American College of Medical Genetics and Genomics and Association of Molecular Pathology (Richards et al., 2015).

Caso a testagem seja conduzida por profissionais sem experiência em oncogenética e/ou sem aconselhamento pré-teste, encaminhar para o Ambulatório de Oncogenética se:

- Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas detectadas
- Resultados negativos com diagnóstico ou hipótese clínica forte de doença hereditária
- Variantes de significado incerto que traz dúvida para o titular se deve ser utilizada para manejo
- Variantes de interpretações discrepantes
- Resultados de testes diretos ao consumidor
- Suspeita de mosaïcismo

## 6.3. SEGUIMENTO DE PACIENTES COM ALTERAÇÕES NOS GENES *KIT* E *PDGFRA*

Os cronogramas ideais de acompanhamento não são conhecidos. Por exemplo, em algumas instituições, pacientes de alto risco são submetidos a um acompanhamento de rotina com tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética a cada 3-6 meses durante 3 anos durante a terapia adjuvante (com um quadro clínico mais rigoroso acompanhamento devido à necessidade de controlar os efeitos colaterais da terapia adjuvante), a menos que contraindicado, então na interrupção da terapia adjuvante a cada 3 meses por 2 anos, depois a cada 6 meses até 5 anos após a interrupção da terapia adjuvante e anualmente por um período adicional 5 anos. Para tumores de baixo risco, a utilidade de um acompanhamento de rotina não é conhecida; se selecionado, isso pode ser realizado com tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética, por exemplo, a cada 6-12 meses por 5 anos.

## 6.4. SEGUIMENTO DE PACIENTES COM ALTERAÇÕES EM OUTROS GENES

Para familiares com mutação em um dos dois principais genes relacionados ao GIST (*KIT* e *PDGFRA*) não há um guideline de acompanhamento e os casos devem ser individualizados após discussão com equipe multidisciplinar e o paciente. Para outros genes, como Neurofibromatose tipo 1 por exemplo, o seguimento deve ser relacionado ao próprio quadro de Neurofibromatose tipo 1, ou de Paraganglioma /Feocromocitoma nos casos em que a variante ocorreu em um dos genes do complexo *SDH*.

## APÊNDICE A

Estadiamento pela AJCC 8th edition

### A) GIST

#### 1. Estadiamento do tumor primário

- T1:  $\leq 2$  cm;
- T2:  $> 2$  e  $\leq 5$  cm;
- T3:  $> 5$  e  $\leq 10$  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  $\leq 5$  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

## APÊNDICE B – Regime de terapia sistêmica

#### Pembrolizumabe

- Pembrolizumabe 200 mg ou 2 mg/kg IV no D1
- Repetir a cada 21 dias

#### Larotrectinibe

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

## II. HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão 3: inclusão da avaliação genética

## III. GLOSSÁRIO

TC: Tomografia Computadorizada

RNM: Ressonância Magnética

NGS: *Next Generation Sequencing*

VO: Via Oral

AJCC – American Joint Committee on Cancer

## 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, Espot 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] Schuetze 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.
- [21] Ge, Q.; Liu, Y.; Yang, F.; Sun, G.; Guo, J.; Sun, S. Chinese Pedigree with Hereditary Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report and Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 830. <https://doi.org/10.3390/ijms24010830>
- [22] Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Miah AB, Mir O, Montemurro M, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss S, Strauss SJ, Hall KS, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Gronchi A, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560242.
- [23] Version 2.2022, 09/01/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), All rights reserved
- Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, Ilie M, Enache V, Constantinescu G, Bungau S, Diaconu CC. Gastrointestinal Stromal Tumors-A Mini Review. *J Pers Med.* 2021 Jul 22;11(8):694. doi: 10.3390/jpm11080694. PMID: 34442339; PMCID: PMC8400825.
- [24] Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Blay JY, Bolle S, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Boye K, Brennan B, Brodowicz T, Buonadonna A, De Álava E, Del Muro XG, Dufresne A, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Frezza AM, Gasperoni S, Gelderblom H, Gouin F, Grignani G, Haas R, Hassan AB, Hecker-Nolting S, Hindi N, Hohenberger P, Joensuu H, Jones RL, Jungels C, Jutte P, Kager L, Kasper B, Kawai A, Kopeckova K, Krákorová DA, Le Cesne A, Le Grange F, Legius E, Leithner A, Lopez-Pousa A, Martin-Broto J, Merimsky O, Messiou C, Mir O, Montemurro M, Morland B, Morosi C, Palmerini E, Pantaleo MA, Piana R, Piperno-Neumann S, Reichardt P, Rutkowski P, Safwat AA, Sangalli C, Sbaraglia M, Scheipl S, Schöffski P, Sleijfer S, Strauss D, Strauss S, Sundby Hall K, Trama A, Unk M, van de Sande MAJ, van der Graaf WTA, van Houdt WJ, Frebourg T, Casali PG, Stacchiotti S; ESMO Guidelines Committee, EURACAN and GENTURIS. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol.* 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.

<b>Código Documento:</b>	<b>Elaborador:</b>	<b>Revisor:</b>	<b>Aprovador:</b>	<b>Data de Elaboração:</b>	<b>Data de Aprovação:</b>
CPTW243.3	Roberto Carmagnani Pestana Patrícia Taranto Marcelo Szeremeta Fernanda Teresa de Lima	Juliana Todaro	Giancarlo Colombo	23/02/2021  Data da atualização: 07/03/2023	23/02/2021