

REDUÇÃO TUMORAL PRÉ-OPERATÓRIA DO GIST GÁSTRICO: A IMPORTÂNCIA DA TERAPIA NEOADJUVANTE

Pre-operative gastric GIST downsizing: the importance of neoadjuvant therapy

João Bernardo Sancio Rocha **RODRIGUES**¹ Renato Gomes **CAMPANATI**¹ Francisco **NOLASCO**¹,
Athos Miranda **BERNARDES**¹ Soraya Rodrigues de Almeida **SANCHES**¹ Paulo Roberto **SAVASSI-ROCHA**¹

Como citar este artigo: Rodrigues JBSR, Campanati RG, Nolasco F, Bernardes AM, Sanches SRA, Savassi-Rocha PR. Redução tumoral pré-operatória do gíst gástrico: a importância da terapia neoadjuvante. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(1):e1427. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1427

Trabalho realizado no ¹Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Belo Horizonte, MG, Brasil

DESCRITORES - Tumores do estroma gastrointestinal. Terapia neoadjuvante. Mesilato de imatinib. Terapia de alvo molecular. Quimioterapia adjuvante

Correspondência:

João Bernardo Sancio Rocha Rodrigues
E-mail: joaosancio@ufmg.br;
joao.sancio@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 17/05/2018
Aceito para publicação: 07/08/2018

HEADINGS - Gastrointestinal stromal tumors. Neoadjuvant therapy. Imatinib Mesylate. Molecular targeted therapy. Chemotherapy, adjuvant

RESUMO - Introdução: O tumor estromal gastrointestinal (GIST) gástrico é neoplasia que cursa, por vezes, com apresentação assintomática, se manifestando como massa abdominal, relacionada a casos mais avançados. Esses, por sua vez, exigem tratamento com operações maiores e que cursam com mais alta morbimortalidade. **Objetivo:** Revisar e atualizar o tratamento do GIST gástrico, com enfoque na relevância do tratamento neoadjuvante. **Método:** Revisão da literatura utilizando a base de dados Medline/PubMed. Utilizaram-se os seguintes descritores: gastrointestinal stromal tumors, neoadjuvant therapy, imatinib mesylate e molecular targeted therapy. Dos artigos selecionados, 20 foram incluídos. **Resultados:** O tratamento cirúrgico é pilar fundamental para a cura do GIST. Entretanto, após a introdução do mesilato de imatinib, classicamente utilizado como terapia adjuvante, houve mudança no manejo do GIST, permitindo aumento da sobrevida e diminuição da recorrência. A aplicação como terapia neoadjuvante é mais recente, e visa evitar procedimentos maiores sem, no entanto, prejudicar o resultado oncológico. **Conclusão:** A ressecção cirúrgica possui papel bem estabelecido no tratamento do GIST, inclusive com abordagem laparoscópica. O tratamento adjuvante com mesilato de imatinib, durante os primeiros três anos após a operação, mostra-se como opção segura para casos com elevado risco de recidiva. A terapia neoadjuvante é opção promissora para casos de tumor localmente avançado, permitindo ressecções menores e com menor morbimortalidade operatória.

ABSTRACT - Introduction: Gastric gastrointestinal tumors (GIST) are a rare and usually asymptomatic neoplasm that can present as abdominal mass in more advanced scenarios. Since surgical resection is the main aspect of the treatment, locally advanced tumors require multivisceral resection and, therefore, higher postoperative morbidity and mortality. **Objective:** To perform a review the literature on the topic, with emphasis on the neoadjuvant therapy. **Methods:** Literature review on the Medline database using the following descriptors: gastrointestinal stromal tumors, neoadjuvant therapy, imatinib mesylate and molecular targeted therapy. **Results:** Surgical resection remains the cornerstone for the treatment of GISTs; however, tyrosine kinase inhibitors have improved survival as an adjuvant therapy. More recently, neoadjuvant therapy have been described in the treatment of locally advanced tumors in order to avoid multivisceral resection. **Conclusion:** Despite surgical resection remains as the most important aspect of the treatment of GISTs, adjuvant and neoadjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors have shown to both improve survival and resectability, respectively.

INTRODUÇÃO

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é o tumor de origem mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal, com incidência mundial estimada de 1-1,5 por cada 100 mil habitantes/ano¹⁶. Origina-se na camada muscular do aparelho digestório, sendo formado por células semelhantes às intestinais de Cajal, responsáveis pela coordenação do peristaltismo gastrointestinal¹⁰. A idade média ao diagnóstico é de 60 anos, não havendo predileção por gênero. Apesar de serem descritas localizações fora do trato digestório, a localização mais comum é o estômago (60%), seguido do intestino delgado (20-30%)^{15,16}. Por vezes de apresentação assintomática, 10-30% dos GISTs são diagnosticados incidentalmente durante procedimentos cirúrgicos, endoscópicos ou estudos de imagem com outros fins¹⁷. Hemorragia digestiva, saciedade precoce, aumento do volume abdominal, além de dor abdominal podem estar presentes nos casos sintomáticos, geralmente relacionados aos casos mais avançados^{16,17}. O principal fator definidor do diagnóstico, encontrado em 95% dos casos, é a positividade à imunistoquímica para o proto-oncogene receptor de proteína quinase KIT (CD117), associado aos achados morfológicos característicos ao estudo anatomopatológico¹⁶.

Apesar de a ressecção cirúrgica permanecer sendo pilar fundamental para a cura do tumor, a introdução das terapias-alvo revolucionou o manejo desta condição por meio dos inibidores de tirosina quinase, em especial, o mesilato de imatinib^{1,16}. Seu uso como terapia adjuvante é estabelecido na literatura com comprovado aumento da sobrevida e de anos livre de doença^{4,7,11,16}. Quando do seu uso, os testes mutacionais se tornam de fundamental

importância de modo a avaliar o prognóstico e a resposta tumoral ao agente quimioterápico¹⁶. Sua utilização pré-operatória é de aplicação recente e tem como objetivo substituir procedimentos mais radicais associados com elevada morbidade, favorecendo operações mais conservadoras, sem diminuir, entretanto, os resultados oncológicos e funcionais¹.

MÉTODOS

Este estudo foi avaliado pelo Comitê de Ética da instituição e foi aprovado pelo paciente a utilização dos exames de imagem ilustrados.

Foi realizada revisão da literatura utilizando a base de dados Medline/PubMed. Utilizaram-se os descritores gastrointestinal stromal tumors, neoadjuvant therapy, imatinib mesylate e molecular targeted therapy, sendo incluídos artigos em português e inglês. Dos artigos selecionados, 20 foram incluídos.

RESULTADOS

O mesilato de imatinib é inibidor da tirosina quinase, sendo considerado primeira linha no tratamento de GIST inoperável, recidivado ou metastático^{4,16}. Nos casos de GIST primário, a abordagem cirúrgica se mantém como única opção terapêutica com chance de cura, devendo-se sempre buscar a ressecção tumoral completa com margens micro e macroscópicas livres (R0), evitando-se a ruptura tumoral que é, comprovadamente, fator independente de pior prognóstico^{3,4,11,16}. Dado à rara ocorrência de disseminação linfonodal, a linfadenectomia não é preconizada neste tipo de tumor¹⁶. A cirurgia laparoscópica também tem seu espaço na abordagem do GIST, sobretudo nos casos precoces de localização gástrica (usualmente para tumores menores que 5 cm)^{4,11,16}. Em tumores maiores, de acordo com os principais consensos internacionais, ainda há certa resistência e não se recomenda a laparoscopia pelo maior risco de ruptura e disseminação tumoral e, conseqüentemente, comprometimento do prognóstico^{4,11}. Apesar disso, publicações recentes demonstram que a ressecção laparoscópica para tumores de maior tamanho pode ser considerada procedimento seguro e exequível^{9,12}.

Mesmo após ressecção R0, somente cerca de 60% dos pacientes estarão completamente curados por meio da intervenção cirúrgica isolada. Os demais pertencem ao grupo que apresentará recidiva e progressão da doença, necessitando de terapia adjuvante¹⁶. Desde 2008, o uso do imatinib foi liberado também para esta finalidade, tendo como base uma série de estudos que demonstrou redução significativa da recidiva da doença nos pacientes operados que receberam o medicamento no pós-operatório²⁰. Um desses estudos foi publicado por DeMatteo *et al.*², e consta de ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado e multicêntrico. Nesse estudo, pacientes submetidos à ressecção R0 de GIST com pelo menos 3 cm foram distribuídos em dois grupos: um recebeu 400 mg/dia de imatinib, enquanto o outro recebeu placebo. Observou-se aumento significativo na sobrevida livre de doença no grupo imatinib quando comparado ao placebo (98% vs. 83% em um ano, respectivamente, com $p < 0,0001$). Durante o período de acompanhamento, no entanto, a sobrevida global dos grupos analisados foi similar, muito provavelmente devido ao curto período de acompanhamento. O medicamento demonstrou ser seguro, de boa tolerância e baixo índice de efeitos adversos.

Definidos o benefício e a segurança da terapia adjuvante, resta estabelecer quais doentes apresentam maior chance de recorrência da doença e, por conseguinte, quais podem se beneficiar com o uso pós-operatório da droga. Os principais fatores prognósticos que estabelecem o risco de recorrência incluem o índice mitótico, tamanho do tumor e sítio primário de origem no trato gastrointestinal⁴. Além desses, como já citado, o rompimento do tumor durante a manipulação cirúrgica é, isoladamente, fator de pior prognóstico. Inúmeras classificações prognósticas foram propostas, sendo a

mais amplamente difundida a publicada por Miettinen e Lasota¹³, na qual os pacientes foram estratificados de acordo com o risco (muito baixo, baixo, intermediário e elevado risco de recidiva e progressão pós-operatória), considerando índice mitótico, tamanho do tumor e sítio primário^{3-5,13,14}. O consenso asiático, publicado em junho de 2016¹¹, adota, no entanto, o sistema de estratificação de risco proposto, em 2008, por Joensuu⁸, considerado, até o momento, a mais completa classificação de risco utilizada para definição do emprego da terapia adjuvante em pacientes submetidos à ressecção de GIST. De acordo com esta classificação, os pacientes estratificados como elevado risco devem receber tratamento com mesilato de imatinib no pós-operatório (Tabela 1).

TABELA 1 - Classificação prognóstica de risco de recorrência para seleção de terapia adjuvante em pacientes portadores de GIST*

Risco	Tamanho do tumor	Índice mitótico (por 50 CGA [§])	Sítio primário
Muito baixo	<2 cm	≤5	Qualquer
Baixo	>2 e ≤5 cm	≤5	Qualquer
	>2 e ≤5 cm	>5	Gástrico
Intermediário	<5 cm	>5 e ≤10	Qualquer
	>5 e ≤10 cm	≤5	Gástrico
Elevado	Ruptura tumoral		
	>10 cm	Qualquer	Qualquer
	Qualquer	>10	Qualquer
	>5 cm	>5	Qualquer
	>2 e ≤5 cm	>5	Não-gástrico
	>5 e ≤10 cm	≤5	Não-gástrico

* Adaptado de Joensuu⁸; § número de mitoses por 50 campos de grande aumento

Assim sendo, está definido que os GISTs, de localização gástrica, que deverão receber terapia adjuvante com mesilato de imatinib, na dose de 400 mg/dia, são aqueles em que houve ruptura do tumor no intraoperatório, tumores maiores que 10 cm ou com índice mitótico superior a 10 mitoses por 50 CGA, bem como os maiores que 5 cm associados a índice mitótico superior a cinco mitoses por 50 CGA¹¹.

Quanto ao tempo de terapia pós-operatória, Joensuu *et al.*⁶ compararam, em estudo randomizado multicêntrico, pacientes que após a 12ª semana da operação fizeram uso de imatinib 400 mg/dia durante um ano, com um segundo grupo que recebeu a medicação pelo período de três anos. Observou-se que o grupo que recebeu a terapia durante maior tempo apresentou maior sobrevida livre de doença quando comparado ao outro grupo (taxa de sobrevida livre de doença, em cinco anos de, respectivamente, 65,6% vs. 47,9%, $p < 0,001$), além de aumento da sobrevida global em cinco anos (92,0% vs. 81,7%, respectivamente, $p = 0,02$)⁶. Logo, definida a indicação de terapia adjuvante, ela deverá ter duração de três anos e, conforme orientam os principais consensos atuais, seu início deverá se dar o mais breve possível após a operação, assim que o paciente tenha ingestão oral normalizada^{4,11}.

De aplicação recente, a terapia neoadjuvante com mesilato de imatinib no GIST deve ser considerada para casos de doença localmente avançada em que a ressecção com margens livres pode não ser factível inicialmente, havendo elevado risco de ruptura tumoral e/ou sangramento intraoperatório. Outro objetivo é evitar grandes ressecções, por vezes multiviscerais e que possam elevar a morbidade dependendo da localização do tumor como, por exemplo, casos de GIST duodenal ou retal, evitando-se, dessa maneira, grandes operações como duodenopancreatocetomia ou ressecções abdominoperineais, respectivamente^{14,11,19,20}.

A realização da genotipagem é recomendável quando é proposta terapia com inibidores de tirosina quinase. Esta análise fornece importantes informações prognósticas de modo a predizer a resposta ao tratamento medicamentoso. A mutação mais comum ocorre no gene KIT, em cerca de 80% dos casos de GIST, sendo mais frequente no exon 11 (65%), seguido do exon 9 (8%). GISTs com mutações nos exons 11 e 13 do gene KIT são associados à boa resposta ao tratamento sistêmico, enquanto que mutações no exon 9, desse mesmo gene, associa-se à evolução agressiva de lesão

de localização não-gástrica e com baixa resposta ao imatinib¹⁶. A mutação mais comum no gene PDGFRA (D842V), bem como os demais 10% dos GISTs que são negativos para mutações nos genes KIT e PDGFRA (subtipo selvagem), apresentam baixa ou nenhuma resposta à terapia com inibidores de tirosina quinase, comprovando a relevância da genotipagem¹⁶.

A duração do tratamento neoadjuvante varia de 4-12 meses, não sendo necessária, na ausência de maiores efeitos adversos, a suspensão do medicamento muitos dias antes da intervenção cirúrgica, haja vista que, até o momento, o quimioterápico não mostrou qualquer efeito negativo conhecido na cicatrização ou segurança cirúrgicas^{4,11}. A avaliação precoce da resposta tumoral ao imatinib, após o primeiro mês de terapia, por meio de exame de imagem, é recomendada, tendo como principal objetivo a detecção precoce da progressão tumoral secundária à possível resistência primária ao medicamento¹¹. Isso se faz ainda mais necessário nos casos em que não são disponíveis testes de genotipagem para avaliação da presença de mutações indutoras de resistência ao imatinib, quando o tempo dispensado com a terapia neoadjuvante pode ser crucial para a progressão tumoral e o desenvolvimento de metástases à distância (Figura 1)^{4,11}.

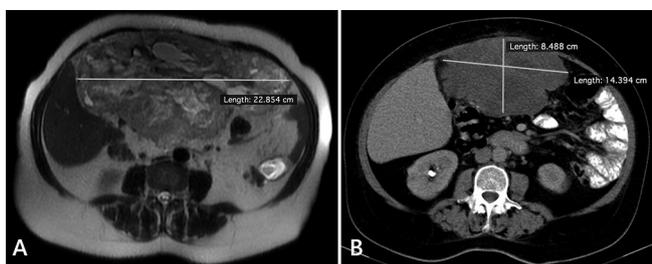


FIGURA 1 – A) Imagem de ressonância magnética de abdome antes da neoadjuvância evidenciando grande massa medindo 22,8 cm em seu maior diâmetro; B) controle tomográfico após terapia neoadjuvante, com diminuição importante do volume tumoral.

Não existe, até o momento, critério específico bem definido para avaliar, por método de imagem, a resposta do GIST ao quimioterápico. Acredita-se que um dos próximos passos nessa área seja o desenvolvimento de um critério específico para avaliação da resposta tumoral à neoadjuvância, muito provavelmente levando em conta variações no tamanho e na densidade tumoral, permitindo, com isso, prever o comportamento biológico da neoplasia.

Outro dado que, apesar de controverso, tem despertado a atenção em publicações recentes é a boa resposta observada em alguns grupos de doentes com doença metastática não tão extensa, mas, a princípio, inoperável, demonstrando tendência de que estes doentes poderiam se beneficiar da operação após terapia com imatinib¹⁸.

Não existem, na literatura, publicações que indiquem de forma clara o acompanhamento ideal dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de GIST. Muitas vezes, os próprios consensos baseiam-se na opinião de especialistas e na rotina dos grandes centros. Assim como durante a decisão da aplicabilidade da terapia adjuvante, a classificação de risco de recorrência é útil durante a definição da rotina de acompanhamento pós-operatório^{4,16}. Uma vez que a disseminação metastática extra-abdominal é bastante incomum nos tumores estromais gastrintestinais, tomografia computadorizada de abdome e pelve parece ser suficiente como método de imagem durante o seguimento, podendo ser substituída pela ressonância magnética em pacientes mais jovens, com a finalidade de diminuir a exposição à radiação excessiva. Para pacientes estratificados como risco intermediário ou baixo, um exame tomográfico anual, durante os primeiros cinco anos após a intervenção, é considerado suficiente. O risco de recorrência da doença é maior durante os primeiros anos após a intervenção cirúrgica e após a suspensão da adjuvância. Logo, para pacientes com elevado risco de recorrência, em uso de terapia adjuvante, o controle de imagem deverá ser realizado

a cada seis meses enquanto em uso de imatinib pós-operatório, a cada três a quatro meses durante os primeiros dois anos após a suspensão da terapia adjuvante, passando para cada 6-12 meses até 10 anos após a operação^{4,11,16}.

CONCLUSÃO

A ressecção cirúrgica possui papel bem estabelecido no tratamento do GIST gástrico, inclusive pela abordagem laparoscópica. O tratamento adjuvante com mesilato de imatinib, durante os primeiros três anos após a operação, mostra-se como opção segura para casos com elevado risco de recidiva, permitindo aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global. De aplicação mais recente, a terapia neoadjuvante se apresenta como opção promissora para casos de tumor localmente avançado, permitindo ressecções menores e com menor morbimortalidade operatória.

REFERÊNCIAS

- Asif S, Gupta N, Gupta G, Mehta A, Singh S. Effective Downsizing of a Gastroesophageal GIST Using Neoadjuvant Imatinib Mesylate: a Case Report. *J Gastrointest Cancer*. 2017 Jun;48(2):198-200.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet*. 2009;373(9669):1097-1104.
- Eisenberg BL, Trent JC. Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer*. 2011 Dec 1;129(11):2533-42.
- ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii21-6. doi: 10.1093/annonc/mdl255. Erratum in: *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and Validation of a Prognostic Nomogram for Recurrence-Free Survival after Complete Surgical Resection of Localized, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): A Retrospective Analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(11):1045-1052.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs Three Years of Adjuvant Imatinib for Operable Gastrointestinal Stromal Tumor: A Randomized Trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-1272.
- 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*. 2015 Aug;51(12):1611-7.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008 Oct;39(10):1411-9.
- Kim JJ, Lim JY, Nguyen SQ. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: Does laparoscopic surgery provide an adequate oncologic resection? *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;9(9):448-455.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *The American Journal of Pathology*. 1998;152(5):1259-69.
- Koo D-H, Ryu M-H, Kim K-M, et al. Asian Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Stromal Tumor. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*. 2016;48(4):1155-1166.
- Loureiro M de P, de Almeida RAA, Claus CMP, et al. Laparoscopic Resection Of Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva: ABCD*. 2016;29(1):1-4.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006 May;23(2):70-83.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Oct;130(10):1466-78.
- Navarrete A, Momblán D, Almenara R, Lacy A. Giant Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *J Gastrointest Surg*. 2017 Jan;21(1):202-4.
- Nishida T, Blay J-Y, Hirota S, Kitagawa Y, Kang Y-K. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):3-14.
- Patil S, Jain S, Kaza RCM, Chamberlain RS. Giant Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as a Palpable Abdominal Mass: An Unusual Presentation. *ISRN Surgery*. 2011;2011:894829.
- Ramaswamy A, Jain D, Sahu A, et al. Neoadjuvant imatinib: longer the better, need to modify risk stratification for adjuvant imatinib. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;7(4):624-631.
- Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol*. 2013 Sep;20(9):2937-43.
- Rutkowski P, Hompes D. Combined Therapy of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Oct;25(4):735-59.