



**Revista Portuguesa
de**

irurgia

II Série • N.º 1 • Junho 2007

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

EDITORIAL

Tumores do estroma gastrointestinal (GIST): a lição surpreendente da técnica...

Luis Costa

Serviço de Oncologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa.
Instituto de Medicina Molecular – IMM
Faculdade de Medicina de Lisboa

Não houve até ao momento, na história da oncologia clínica, uma descoberta “molecular” que reunisse tanto interesse pelos diferentes especialistas que são intervenientes no tratamento do cancro. Cirurgião, anátomo-patologista, oncologista médico, radiologista, especialista de medicina nuclear. Todos têm tido um papel activo na descoberta de melhores estratégias para tratar uma doença maligna que passou a ter uma caracterização molecular e a ser alvo de uma terapêutica mais específica e revolucionariamente mais eficaz.

Quando em 1998, um grupo de investigadores Japoneses (1), revelou ao mundo científico que neste tipo de sarcomas as mutações do c-kit (proteína transmembranar com actividade tirosina cinase) eram frequentes e poderiam comportar-se como a principal oncoproteína nesta doença, duvido que tal anúncio tenha atraído a atenção de investigadores clínicos, ou mesmo da indústria farmacêutica. Era certamente uma minúcia científica oriental...

Paralelamente, um verdadeiro nome da investigação aplicada – Brian Druker – a partir de Oregon, desafiava uma companhia a desenvolver um inibidor da tirosina cinase BCR-ABL que veio a constituir uma

revolução no tratamento da leucemia mieloide crónica, falamos do Imatinib.

Curiosamente, na Finlândia, um familiar de uma doente com GIST metastizado informado pelas pesquisas na Internet, desafia a equipa médica que tratava a sua mulher e a companhia que detinha o Imatinib a verificar se o mesmo fármaco não poderia ser útil para aquele caso. O fármaco, o Imatinib, é também um inibidor potente da actividade tirosina cinase que existe na oncoproteína c-kit (particularmente para a mutação mais frequentemente descrita anteriormente). O sucesso extraordinário que se obteve naquele caso, justificou a sua publicação como *case report* no *New England Journal of Medicine* em Abril de 2001 (2).

Começámos todos a descobrir que afinal tínhamos vários casos destes e que, em fase metastizada, tínhamos desistido de os tratar porque eram resistentes a tudo, quimioterapia, radioterapia...os clássicos. A partir de então, melhorámos o diagnóstico porque conduzia a um tratamento. Para doentes sem esperança, conseguimos agora melhorar a esperança de vida com uma probabilidade de controlo da progressão da doença acima dos 80%. E, o acesso rápido a esta nova



oferta terapêutica, criou uma expectativa sem precedentes na descoberta de novos tratamentos e veio mesmo a ser um comparador padrão sempre que se procurava desenvolver novos inibidores de tirosina cinase no tratamento do cancro.

Curiosamente, o impacto que esta descoberta teve sobre o GIST está ainda em pleno desenvolvimento. Não me refiro à expectativa dos resultados de uma intervenção farmacológica mais precoce, em adjuvante, após cirurgia, para tumores GIST de risco intermédio ou elevado de recidiva – os primeiros resultados nesta indicação serão reportados na próxima reunião anual da sociedade americana de oncologia clínica, a ASCO, em Chicago – refiro-me ao facto de que, mesmo para a doença em estadio avançado, a forma como seleccionamos a estratégia, medimos os resultados, acertamos doses e descobrimos as vantagens de uma colaboração multidisciplinar constitui uma inovação relativamente aos conceitos clássicos do tratamento de cancros metastizados.

A título de exemplos, entre outros, citamos: no GIST temos de saber aliar a interpretação da resposta funcional aos critérios morfológicos; a caracterização molecular pode permitir antever o sucesso dos tratamentos; a resistência farmacológica é abordada através

da interpretação do comportamento clonal da doença. A cirurgia é apontada como intervenção muito útil sobre uma progressão localizada, que corresponde muito provavelmente a um novo clone, sem que se suspenda ou modifique a intervenção farmacológica para controlo da restante doença. Este facto constitui uma revolução na estratégia mental com que conduzíamos o tratamento da doença metastizado – a cirurgia vem em auxílio da intervenção farmacológica que se apoia numa interpretação molecular - e representa um avanço enorme na aplicação prática do conceito de heterogeneidade tumoral.

Contamos já com novos fármacos, o Sunitinib, para os casos de progressão generalizada da doença sob tratamento óptimo com Imatinib. Em breve, teremos evidência científica da maior valia que é a estratégia adjuvante com Imatinib para GIST operado e com risco de recidiva – refiro-me aos resultados que serão apresentados na próxima ASCO. Isto é, teremos mais e melhores razões para continuar a mudar a história natural desta doença.

Com este exemplo da inovação terapêutica do GIST estamos a aprender que a introdução das novas armas biológicas na terapêutica do cancro exigem, pelo menos, uma maior aproximação de especialidades.

1. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-580.
2. 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;344:1052-1056.

