

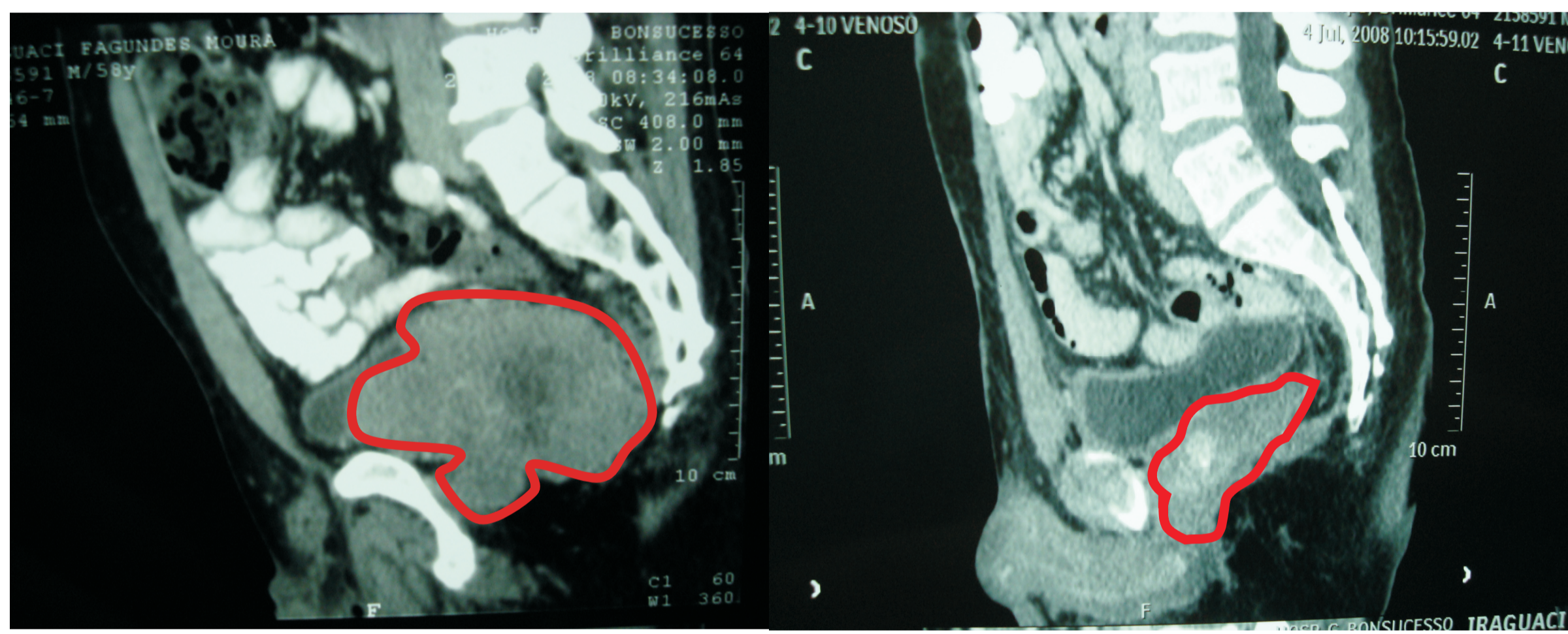
# ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE PKC , IGF1R E DA PERDA DE HETEROZIGOSE DO GENE *KIT* COMO PREDITORES DE BENEFÍCIO CLÍNICO AO MESILATO DE IMATINIBE E DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO EM PORTADORES DE GIST METASTÁTICO

Marcus Valadão (Doutorado)<sup>1</sup>, Denise Guimarães<sup>1</sup>, Danielle Braggio<sup>1</sup>, Isabelle A. Small<sup>1</sup>, Sérgio Romano<sup>2</sup>, Bruno Vilhena<sup>1</sup>, Eduardo Linhares<sup>3</sup>, Carlos Gil Ferreira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Coordenação de Pesquisa Clínica; <sup>2</sup>Divisão de Patologia; <sup>3</sup>Serviço de Cirurgia Abdômino-pélvica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brasil

## INTRODUÇÃO

A introdução do mesilato de imatinibe no tratamento do GIST metastático foi responsável pela mudança da história natural dessa doença, proporcionando resultados até então não alcançados por nenhuma modalidade terapêutica. Essa mudança de paradigma se traduziu em benefício clínico (aumento considerável da sobrevida e taxas elevadas de resposta clínica) para maioria dos pacientes tratados. Embora o mesilato de imatinibe seja efetivo para maioria dos pacientes com GIST avançado, o desenvolvimento de resistência à droga tem se tornado um problema crescente, visto que uma grande proporção de pacientes irá evoluir com progressão de doença durante seu tratamento. É assim, fundamental a identificação de marcadores que possam identificar aqueles pacientes que apresentam resistência ao imatinibe e que, portanto, não se beneficiarão desse tratamento.



TC pré-tratamento

TC pós 3 meses de tratamento

Figura 1- Exemplo ilustrativo de um GIST metastático apresentando boa resposta ao imatinibe definida pela TC.

## OBJETIVO

Avaliar a correlação entre a expressão de PKC , IGF1R e da perda de heterozigose do gene *KIT* com o tipo de resposta ao imatinibe e com o benefício clínico (sobrevida livre de progressão). Também serão analisadas as mutações dos genes *KIT* e *PDGFRA*.

## METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, multicêntrico, que incluirá pacientes portadores de GIST metastático tratados com o mesilato de imatinibe. O INCA será o centro coordenador do protocolo e contará com a participação de centros de referência nacional no tratamento dessa neoplasia, sendo previsto a inclusão de 200 pacientes no estudo. O estudo foi aprovado pelo CEP do INCA. A expressão da proteína PKC e do receptor IGF1R serão pesquisados por imunohistoquímica em blocos de "Tissue microarray" (TMA) a partir das secções de tecido tumoral provenientes dos blocos de parafina. Análise de perda de heterozigose do gene *KIT* serão realizadas pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir do DNA extraído dos blocos de parafina. Criado um banco de dados por meio do preenchimento de uma ficha clínica, contendo os dados relativos a evolução e características dos pacientes. A avaliação de resposta será por meio de tomografia computadorizada, utilizando-se os critérios de Choi.

## RESULTADOS ALCANÇADOS

Foram incluídos no estudo, até o momento, 38 pacientes , sendo a maioria do sexo feminino (60,5%) e com média de idade de 56,7 anos (Desvio-padrão:16,7). Os sítios mais frequentes foram estômago (44,7%) e delgado (39,5%). A mediana de acompanhamento foi de 24 meses. Treze pacientes (34,2 %) apresentaram progressão de doença. Foram extraídos DNA dos blocos de parafina e analisados mutação do exon 11 do gene *KIT* em 14 pacientes, sendo evidenciado presença de mutação em 8 dos 14 pacientes analisados. O sequenciamento genético das demais amostras está em andamento.

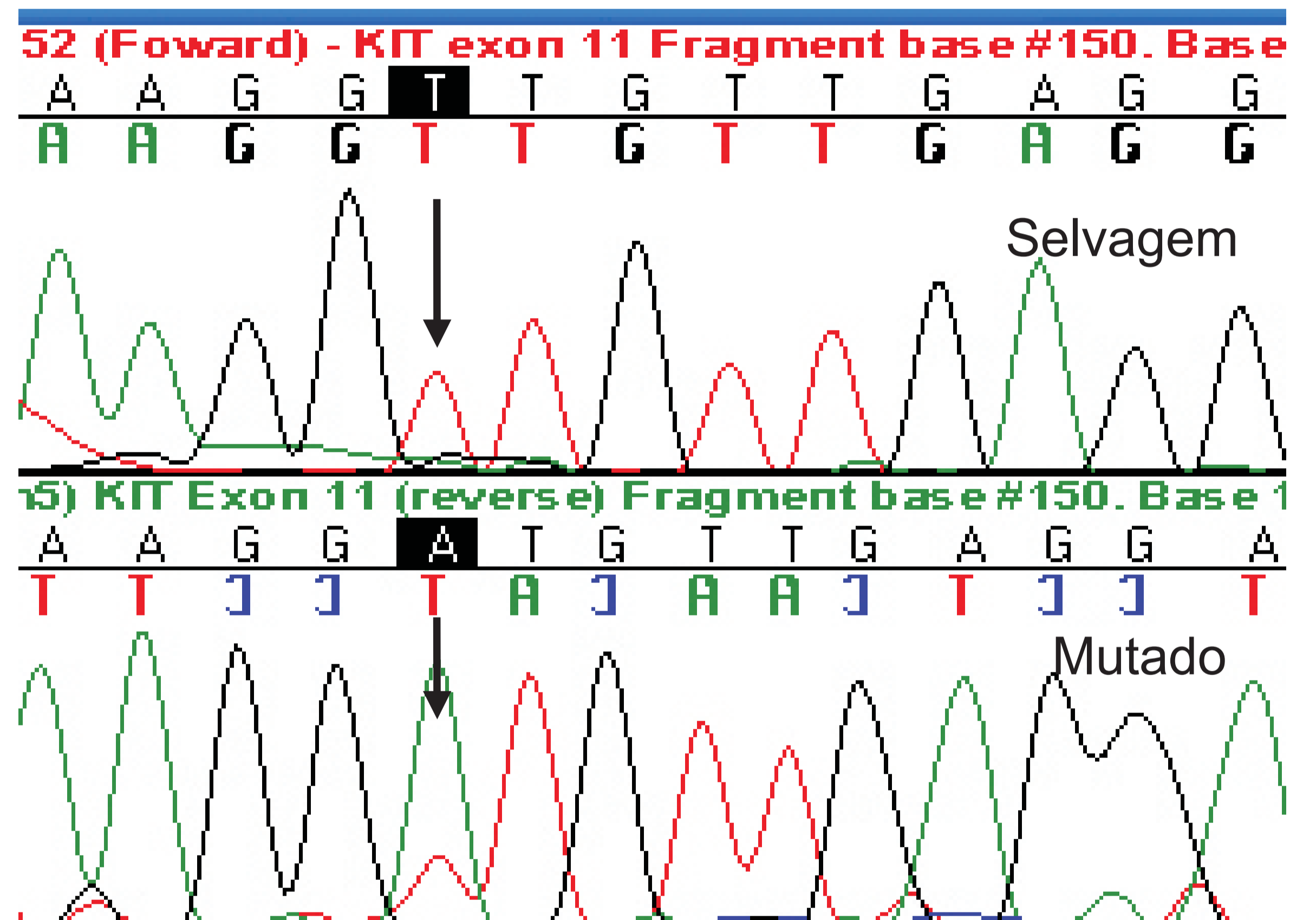


Figura 2- Eletroferograma parcial da sequência do DNA de um dos pacientes com GIST mostrando uma mutação no exon 11 do gene *KIT* (V559D)

Tabela 1-Descrição das mutações e do tempo de sobrevida livre de progressão dos pacientes com GIST

Paciente	Tipo de Mutação	Sobrevida Livre de Progressão (meses)
A	Exon 11/Q556__L576del	31,2
B	Exon 11/W557_V560del	34,0
C	Exon 11/K550_W557del	29,8
D	Exon 11/ L576P	14,6
E	Exon 11/Q556_I571del	34,4
F	Exon 11/ W557_K558del	25
G	Exon 11/Y569_L576del	10,6
H	Exon 11/V559D	15

## CONCLUSÃO

Esperamos, com a inclusão dos casos previstos, contribuir na identificação de preditores de resposta mais confiáveis ao imatinibe, beneficiando, dessa forma, os portadores de GIST metastático.