

## MESILATO DE IMATINIBE PARA QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL

**Demandante:** Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS

### 1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

### 2. INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (“*gastrointestinal stromal tumors*” – GIST) são neoplasias raras, tipicamente subepiteliais. Compreendem vários subtipos molecularmente distintos de sarcomas que coletivamente representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal. Afetam, em 75% dos casos, o estômago e o intestino delgado proximal, mas podem ocorrer em qualquer parte do trato digestivo, como cólon e reto e apêndice. Os GIST extra-gastrointestinais são raros e podem se originar no omento, mesentério ou retroperitônio (1)

Os GIST ocorrem em ambos os sexos e em qualquer faixa etária; entretanto, mais comumente afetam pessoas acima de 40-50 anos, com média de idade ao diagnóstico de 58-63

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

anos. Esses tumores correspondem a aproximadamente 1% das neoplasias primárias do trato digestivo, e se estima que a incidência anual seja de 7 a 20 casos por milhão de pessoas. (1,2) Em faixas etárias mais jovens, estima-se que a incidência seja de 0,06 a cada 100.000 pessoas entre 20-29 anos e 0,02 por milhão de crianças menores de 14 anos. (3)

A maioria dos casos de GIST parece ser esporádica já que fatores de risco epidemiológicos não foram identificados até o momento. Entretanto, há uma predisposição à ocorrência de GIST em crianças e adultos jovens com certas síndromes hereditárias, tais como o GIST familiar (múltiplos GIST no estômago e no intestino delgado), a neurofibromatose tipo 1, a tríade de Carney (GIST gástrico, paraganglioma extra-adrenal e condroma pulmonar) e a síndrome de *Carney-Stratakis* (GIST gástrico e paraganglioma). (2,3)

A etiologia do GIST parece estar relacionada às células intersticiais de Cajal (CICs) do plexo mioentérico envolvidas na peristalse. As CIC e as células do GIST apresentam similaridades ultraestruturais, como a expressão em comum do receptor transmembrana tirosina quinase KIT (receptor KIT). (4)

Normalmente este receptor desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na manutenção das CICs sendo um produto do protooncogene c-KIT. Um experimento chave para a compreensão molecular da patogênese da doença foi realizado em 1998 e confirmou a teoria vigente que, no GIST, certas mutações do c-KIT induzem uma ativação não controlada do receptor KIT com consequente proliferação e aumento da sobrevivência celular (isto é, crescimento neoplásico). (4)

A identificação por imuno-histoquímica do antígeno CD117, que constitui parte do receptor KIT e, portanto, funciona como um marcador de sua presença, representou um passo essencial no diagnóstico diferencial do GIST em relação aos outros sarcomas do trato gastrointestinal.

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117

Embora a maioria dos GIST (90% ou mais) seja positiva para a expressão do receptor KIT (isto é, CD117 positivos), alguns subtipos de GIST podem sofrer mutações em outros genes. Por exemplo, mutações no gene de outra tirosinoquinase, como o receptor alfa do fator de crescimento derivado das plaquetas (platelet-derived growth factor receptor alpha-PDGFR $\alpha$ ), são encontradas em menos de 5% dos GIST CD117 negativos.

Em geral, 5% dos GIST não apresentam quinases com mutações detectáveis e são chamados GIST de tipo selvagem (“wild type”). Nessa situação, até um terço dos GIST KIT/PDGFR $\alpha$  tipo selvagem podem apresentar mutações em outras vias moleculares não relacionadas com as tirosinoquinases. (5)

### 3. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

#### a. Diagnóstico clínico e laboratorial

A maioria dos GIST (70%) se apresenta com sintomas inespecíficos, que podem incluir sangramento, perfuração e, menos frequentemente, obstrução. Cerca de 20% dos casos são assintomáticos, sendo encontrados fortuitamente durante endoscopias, exames de imagem do abdômen (ex. ecografias) ou procedimentos cirúrgicos, como gastrectomias.

Em estágios avançados, os tumores mais agressivos costumam metastatizar para o fígado e peritônio. Metástases para linfonodos são raras em adultos, mas frequentes no GIST pediátrico. Outros sítios de metástases incluem ossos, pulmões, partes moles ou pele. (2,6) No estadiamento inicial de GIST, TC de tórax e abdômen são indicados. Devido ao fato que metástases pulmonares são raras, cerca de 2%, inexistindo evidência de doença pulmonar, uma nova TC de tórax é indicada se houver progressão de doença abdominal.

Em casos iniciais de doença localizada e ressecável, um alto grau de suspeita e a familiaridade com a aparência radiológica do tumor bastam para o diagnóstico pré-operatório. Nessa situação, pode-se dispensar a biópsia antes da cirurgia. No entanto, uma biópsia é necessária para confirmação de GIST se há suspeita de metástase ou se a quimioterapia com mesilato de imatinibe é indicada para tumor localmente avançado. (1,6,7)

Morfologicamente, os GIST podem ser divididos em três categorias: fusiforme (70%) epitelióide (20%) e misto (10%). De modo geral, alguns estudos mostram que o subtipo histológico não apresenta impacto no prognóstico, mas sim em relação a particularidades de localização da neoplasia. Por exemplo, as lesões epitelióides ocorrem mais comumente no estômago do que nos demais sítios. As demais não há localização específica.

A avaliação imuno-histoquímica complementar é recomendada em todos os casos suspeitos de GIST. Um painel de imuno-histoquímica apropriado geralmente é suficiente para estabelecer o diagnóstico definitivo. A expressão de KIT (CD117), presente em 95% dos casos, é a mais específica e sensível característica do GIST, considerando um painel de diagnóstico diferencial padronizado. Outros marcadores, com sua respectiva positividade, utilizados comumente nos painéis incluem: CD34 (60%-70%), ACAT2 (30%-40%), S100 (5%), desmina (1%-2%) e queratina (1%-2%).

O comportamento clínico dos GIST é bastante variável e diversas classificações na literatura tentam estratificar os subtipos com pior prognóstico. Conforme consenso estabelecido em 2002, o tamanho do tumor, a atividade mitótica e a localização anatômica são as principais informações na estratificação do risco de recidiva e de desenvolvimento de metástases. (Tabela 1). Os estudos mostram que GIST gástricos menores que 2 cm com atividade mitótica baixa (menos de 5 mitoses por 50 campos de grande aumento) têm risco muito baixo de recidiva. Todavia, em conjunto, os GIST maiores de 2 cm apresentam algum risco de recidivar. Segundo a atividade mitótica tumoral,

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

esta estratificação divide os tumores em menos de 5 ou mais de 5 mitoses/ 50 campos de grande aumento. Quanto menor o número de mitoses, menor o risco. O risco final deve ser avaliado em conjunto com o tamanho do tumor em todos os casos de GIST após a ressecção cirúrgica ou a biópsia (nos casos de tumores não ressecáveis ou metastáticos). (1,2,10-13)

**Tabela 1: Proposta para definir risco da agressividade do comportamento dos GIST:**

	Tamanho em cm*	Taxa mitótica por campos de grande aumento°
Muito baixo risco	Menor de 2 cm	Menos de 5/50
Baixo risco	2 – 5 cm	Menos de 5/50
Risco intermediário	Menor de 5 cm	6–10/50
	5-10 cm	Menos de 5/50
Alto risco	Maior de 5 cm	Maior de 5/50
	Maior de 10 cm	Qualquer taxa mitótica
	Qualquer tamanho	Maior de 10/50

\*Tamanho representa a dimensão isolada maior. Admite-se que varie antes e depois da fixação e entre observadores. Existe consenso geral, embora insatisfatório, de que talvez o limiar para o comportamento agressivo deva ser menor de 1-2 cm para o intestino delgado do que para outros locais.

°Idealmente a contagem de mitoses deve ser padronizada de acordo com a superfície examinada (baseada no tamanho dos campos de grande aumento (HPF)), mas não existem acordos definidos sobre isto. Apesar da subjetividade no reconhecimento das mitoses e da variabilidade das áreas de HPF, estas contagens são úteis. (12)

Além dos fatores mencionados para prever prognóstico, a localização anatômica também afeta o risco de recidiva da doença. Em geral, GIST intestinais são muito mais agressivos do que os

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

localizados na região gástrica. Em algumas séries mostram que a mortalidade de GIST de intestino delgado foi maior que o dobro do que na série com tumores gástricos, conforme descrito na Tabela 2. (13)

**Tabela 2: Taxas de sobrevida livre de progressão dos GIST para estômago, intestino delgado e reto agrupados pelas taxas de mitoses e pelo tamanho do tumor\*:**

Tamanho Tumor em cm.	Taxa Mitose/campos de grande aumento	Percentagem de pacientes livres de progressão durante longo acompanhamento – Sítio primário			
		Estômago	Jejuno-íleo	Duodeno	Reto
Menor ou igual a 2.	Menor ou igual a 5/50	100	100	100	100
2 a 5	Menor ou igual a 5/50	98,1	95,7	91,7	91,7
5 a 10	Menor ou igual a 5/50	96,4	76	66*	43*
Maior que 10	Menor ou igual a 5/50	88	48		
Menor ou igual a 2	Maior que 5/50	100°	50°	-	46
2 a 5	Maior que 5/50	84	27	50	48
5 a 10	Maior que 5/50	45	15	14*	29*
10	Maior que 5/50	14	10		

*Baseado em estudos ao longo prazo de 1.055 cânceres gástricos, 629 de intestino delgado, 144 de duodeno e 111 de reto. \*Dados combinados para tumores maiores de 5 cm. Pequeno número de casos. (13)*

*Estes estudos tiveram seguimentos variáveis de 2,5 até 40 anos com tempo médio de 17 anos.*

**b. Diagnóstico por imagem**

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

A tomografia computadorizada de abdômen ou pelve é o exame de escolha inicial para a avaliação do tumor primário e estadiamento da doença.

A endoscopia digestiva alta geralmente é realizada e pode ser uma ferramenta útil para caracterizar melhor as lesões gástricas, que podem demonstrar eventualmente ulcerações associadas. Durante o procedimento podem ser realizadas biópsias das áreas suspeitas ou ulceradas. Como o GIST é um tumor submucoso e de crescimento mais endofítico, a aspiração endoscópica por agulha fina guiada permite a biópsia de um material mais adequado para o diagnóstico do tumor primário, assim como a diferenciação de lesões semelhantes, como o leiomioma. (15)

Cabe ressaltar que as lesões dos GIST são frágeis e procedimentos com biópsia podem causar hemorragias e mesmo disseminação tumoral. (6) Por isso, há necessidade de haver cirurgiões ou endoscopistas experientes para que realizem o procedimento sem que haja disseminação ou ruptura de cápsulas do tumor para outros sítios.

### **Estadiamento**

O estadiamento do GIST é determinado pela classificação internacional AJCC (American Joint Committee on Cancer) e UICC (União Internacional Contra o Câncer). (Tabelas 3a e 3b). (16)

#### **Tabela 3a: Estadiamento TNM para GIST (16)**

Para GIST em todos os locais:

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

<b>Tumor primário (T)</b>	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor com 2 cm ou menos
T2	Tumor com mais de 2 cm e com até 5 cm em sua maior
T3	dimensão
T4	Tumor com mais de 5 cm e até com 10 cm em sua maior
	dimensão
	Tumor com mais de 10 cm em sua maior dimensão
<b>Linfonodos Regionais (N)</b>	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados*
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástases em linfonodos regionais
<b>Metástases à distância (M)</b>	
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância

\*NX: o envolvimento de linfonodos regionais nos GIST é raro, assim, os casos nos quais os linfonodos regionais não podem ser avaliados, pela clínica ou pela patologia, devem ser considerados N0, ao invés de NX ou pNX.

**G – gradação histopatológica:** A gradação para os GIST depende da atividade mitótica. Baixa atividade mitótica: até cinco mitoses por 50 campos de grande aumento. Alta atividade mitótica: mais de cinco mitoses por 50 campos de grande aumento.

**Nota:** A atividade mitótica no GIST é melhor expressada como o número de mitoses por 50 campos de grande aumento usando a objetiva de 40x (área total 5 mm<sup>2</sup> em 50 campos).

## Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117

Tabela 3b: Grupamento por estádios (16)

Estádio	T	N	M	Atividade mitótica
<b><u>GIST gástrico</u></b>				
IA	T1, T2	N0	M0	Baixa
IB	T3	N0	M0	Baixa
II	T1, T2	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baixa
IIIA	T3	N0	M0	Alta
IIIB	T4	N0	M0	Alta
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer
<b><u>GIST de intestino delgado</u></b>				
I	T1 ou T2	N0	M0	Baixa
II	T3	N0	M0	Baixa
IIIA	T1	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baixa
IIIB	T2, T3, T4	N0	M0	Alta
IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

\* Os critérios utilizados para estadiamento de GIST gástricos também podem ser aplicados para GIST solitários primários de omento. Os critérios utilizados para estadiamento de GIST intestinais também podem ser aplicados para localizações anatômicas menos comuns como esôfago, cólon, reto e mesentério.

#### **4. TRATAMENTO**

O GIST é raro em crianças e adultos jovens (1,4%). Na falta de estudos prospectivos e, portanto, de um consenso quanto ao tratamento padrão, a conduta em caso GIST pediátrico deve ser feita por uma equipe multidisciplinar em serviços especializados em oncologia pediátrica.

As opções terapêuticas descritas para o GIST no adulto envolvem a ressecção cirúrgica, a radioterapia e a utilização de inibidor da tirosinquinase, o mesilato de imatinibe. As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença ao diagnóstico e os grupos prognósticos (tabelas 3a e 3b). (17)

##### **a. Cirurgia**

Embora exista consenso de que GIST maiores que 2 cm devam ser ressecados, a ressecção de tumores menores que 2 cm é controverso, e não há consenso na literatura internacional. Na ausência de achados de alto risco à endoscopia (foco ecogênico, ulceração, margens irregulares), sugere-se que estes pacientes sejam acompanhados com imagens e endoscopias de controle.

O tratamento de escolha para a doença localizada é a ressecção cirúrgica completa, sem violação da pseudocápsula a fim de reduzir o risco de disseminação tumoral local. O objetivo da cirurgia é ressecção total da lesão com margens livres, sem necessidade de linfadenectomia, uma vez que o GIST raramente apresenta envolvimento de linfonodos. (2,8,10-12,18,19) Reintervenção cirúrgica geralmente não é indicada quando as margens são positivas microscopicamente ao exame

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

anatomopatológico definitivo. (6) Apesar da ressecção cirúrgica completa, somente metade dos pacientes permanecem livres de recidiva em 5 anos ou mais (1,2) . Portanto, um cuidado meticuloso do cirurgião é mandatório uma vez que a ressecção incompleta do tumor ou sua ruptura parecem ser preditores independentes de pior prognóstico quanto à recidiva. (18,20)

GIST localmente avançados, mesmo que ressecados, apresentam altas taxas de recidiva, independente da técnica cirúrgica utilizada. Portanto, ressecções cirúrgicas complexas (multiviscerais) devem ser evitadas a favor de procedimentos com mínima morbidade. Quimioterapia com mesilato de imatinibe deve ser considerada em casos de maior risco cirúrgico ou com baixa probabilidade de obtenção de margens negativas. (6) Por exemplo, cirurgias mutilantes podem ser evitadas nos casos de GIST primários do reto e da junção gastroesofágica que mostrem regressão com imatinibe pré-operatório.

O fígado e o peritônio são os locais de metástases mais comuns e cerca de 30% dos pacientes com doença recidivada ou metastática se apresentam com doença potencialmente ressecável. Mesmo na ausência de estudos randomizados, a cirurgia em pacientes selecionados com doença metastática parece aumentar o controle da doença em longo prazo quando há resposta ao tratamento inicial com imatinibe (isto é, resposta parcial, doença estável ou somente progressão focal). Nesses casos, o imatinibe deve ser mantido após a ressecção mesmo se esta for completa.

**b. Radioterapia**

A radioterapia localizada é uma opção de tratamento para aqueles pacientes não candidatos à cirurgia por quaisquer motivos, nos quais se deseja controlar localmente a progressão da doença. Entretanto, não foi capaz de comprovar benefício em termos de sobrevida geral. (21)

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

O emprego da radioterapia também pode ser considerado nos casos de intolerância ou resistência a inibidor de tirosinaquinases assim como no tratamento paliativo de pacientes sintomáticos. (22)

**c. Quimioterapia**

A terapia medicamentosa do GIST, com mesilato de imatinibe, abrange: a) a quimioterapia da doença avançada primariamente irresssecável (que pode, ou não, tornar-se ressecável e operável) e b) a quimioterapia adjuvante, após a cirurgia com ou sem ressecção microscópica completa do tumor primário.

a) Quimioterapia da doença avançada

a.1) Quimioterapia da doença primariamente irresssecável

Embora não existam estudos randomizados, o uso de imatinibe pode tornar ressecável ou operável doença primariamente irresssecável ou com risco de morbidade significativa.(10) Por exemplo, como mencionado anteriormente, GIST primários do reto ou da junção gastroesofágica podem responder ao imatinibe e, assim, possibilitar cirurgias mais conservadoras. (30)

a.2) Quimioterapia da doença recidivada ou metastática

Dois estudos randomizados, incluindo cerca de 1.700 pacientes com GIST avançado, demonstraram uma taxa de resposta em torno de 50% com o uso paliativo de imatinibe, não havendo diferença significativa entre os dois níveis de dose testados (400mg versus 800mg/dia). Depois de 3 anos de acompanhamento, a sobrevida livre de doença e a sobrevida geral não foram maiores no grupo que usou a dose maior. Estes dados, associados a uma menor toxicidade, confirmaram a dose de 400 mg por dia como a dose inicial apropriada para a maioria dos pacientes. O aumento da dose padrão para 400mg duas vezes ao dia pode ser prescrito, se houver progressão

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

da doença em pacientes com boa tolerância ao tratamento (ausência de reações adversas graves ao imatinibe). (6,30,31)

A manutenção do imatinibe faz-se necessária nos de GIST que não apresentam progressão tumoral, já que a maioria desses pacientes apresenta recidiva da doença após a interrupção do medicamento. Também se aplica, com o intuito de manter a intensidade de dose e o controle excelente dos sintomas relacionados aos efeitos adversos do imatinibe antes de se considerar uma redução da dose diária padrão (400mg/dia). (33)

b) Quimioterapia adjuvante (profilática ou pós-operatória)

O fundamento da quimioterapia adjuvante do GIST com mesilato de imatinibe inclui o fato de que a taxa de recidiva do tumor, independente da obtenção de margens negativas com a cirurgia, é cerca de 50%. Além disso, a terapia adjuvante com outros antineoplásicos ou a radioterapia não são efetivas no GIST. (12,23)

Na expectativa de que mais estudos venham corroborar as conclusões iniciais de dois estudos randomizados recentes, o uso de imatinibe adjuvante por três anos pode ser considerado para pacientes com alto risco de recidiva. (24-26)

O primeiro estudo controlado *versus* placebo envolveu 713 pacientes, demonstrou um aumento da sobrevida livre de doença em 1 ano de 15% (98% *versus* 83%) no grupo de doentes de alto risco tratados com imatinibe adjuvante (400mg/dia).(24) Este foi um estudo randomizado de fase III, que alocou pacientes adultos com diagnóstico de GIST primário localizado, com ao menos 3 cm de diâmetro, positivos para proteína KIT (CD 117) por imuno-histoquímica, para receber de forma duplo-cega imatinibe 400 mg/dia ou placebo durante 1 ano. A alocação foi feita de forma a distribuir igualmente entre os grupos pacientes com diferentes tamanhos de tumor. Dos 778

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

pacientes registrados, 713 foram randomizados. A intervenção foi iniciada até 84 dias após a ressecção cirúrgica, independente de comprometimento microscópico de margem cirúrgica. Havendo recidiva tumoral, o cegamento foi quebrado, permitindo-se a troca de braço para imatinibe no caso de pacientes que vinham recebendo placebo ou que já haviam terminado o tempo de tratamento com imatinibe, ou aumento de dose para 400mg/dia no grupo em tratamento com imatinibe. O desfecho primário, originalmente a sobrevida total, foi modificado durante o estudo para sobrevida livre de doença, uma vez que o desenho, permitindo a troca de braço no caso de recidiva e exposição de ambos os grupos ao agente em estudo, não favoreceria a demonstração de diferença na sobrevida total. A recidiva foi definida como recidiva tumoral (não detalhados critérios ou óbito por qualquer causa). Análise interina determinou interrupção da inclusão de novos pacientes antes de completar o tempo de seguimento previsto, por ter sido atingido o limiar de eficácia pré-estabelecido. Com um seguimento médio de 19,7 meses, a sobrevida livre de doença foi de 98% no grupo imatinibe e 83% no grupo placebo. Não foi verificada diferença na sobrevida total, tendo sido observadas 8 mortes (2,3%) no grupo placebo (5 destas atribuídas ao GIST) e 5 mortes no grupo imatinibe (nenhuma atribuída ao GIST). Análise de eficácia foi estratificada pelo tamanho do tumor, tendo demonstrado benefício em tumores maiores que 6 cm.

O estudo apresentou vários e graves problemas metodológicos, iniciando com problemas na randomização. Entre os 713 randomizados, no entanto, houve ainda 65 (9,1%) pacientes considerados inelegíveis (33 no grupo placebo e 32 no grupo imatinibe), mas que tiveram dados incluídos na análise por intenção de tratar. A ocorrência de cruzamento entre os grupo prejudicou a avaliação da evolução do grupo placebo em termos de sobrevida. A interrupção do estudo também não permitiu avaliar a evolução em longo prazo, bem como a ocorrência de possíveis falhas tardias ao imatinibe. O estudo não foi capaz de demonstrar diferença na sobrevida total entre o esquema que empregou imatinibe logo após a ressecção cirúrgica com o esquema que usou após a recidiva. Outra limitação foi a falta de avaliação de possíveis diferenças na qualidade de vida ou demanda

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

por serviços assistenciais nos dois grupos. O desfecho “sobrevida livre de doença”, cada vez mais usado em estudos oncológicos, tem relevância clínica relativa, na medida em que pode não ser acompanhado de melhora da qualidade de vida, ou redução significativa na morbidade (hospitalizações, complicações infecciosas, demanda por serviços assistenciais, etc.). Considerando-se o número cinco vezes maior de retirada do estudo no grupo tratado por efeitos adversos, e a ocorrência de eventos adversos de grau 3 ou 4 em 30% dos casos tratados, o perfil de toxicidade do imatinibe deve ser considerado na decisão de tratar. Curiosamente, as causas de óbito não são descritas, e, apesar de os autores afirmarem que não houve óbitos relacionados ao GIST no grupo imatinibe, a tabela de efeitos adversos aponta 3 casos de efeitos adversos grau 5 (óbito diretamente causado pelo tratamento). Pode-se argumentar que, mesmo tendo causado diretamente a morte de 3 pacientes, isso não repercutiu em redução da mortalidade total, mas esse dado levanta sérios questionamentos, principalmente se essas mortes ocorreram no grupo de baixo risco. Apesar destes dados, esta é a melhor evidência disponível e que justifica o uso de imatinibe nos pacientes classificados como de alto risco. (25,26)

O estudo mais recente (SSG XVIII/AIO), com cerca de 400 pacientes, comparou o uso de imatinibe adjuvante (400mg/dia) por 1 ou 3 anos de duração. Os resultados confirmaram o benefício do imatinibe em relação à sobrevida livre de doença e, pela primeira vez, foi demonstrado um aumento da sobrevida geral. Os pacientes com alto risco de recidiva da doença tratados por 36 meses comparados aos que utilizaram o fármaco por 12 meses apresentaram uma sobrevida geral em 5 anos de 92% e 81,7%, respectivamente. (27)

Em suma, conforme a evidência disponível, ao considerar-se a quimioterapia adjuvante com imatinibe é essencial a seleção adequada de pacientes com *alto risco* de recidiva baseada no especificado na Tabela 1, que é um dos três esquemas de estratificação de risco validados. (12,13,28)

## **5. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA**

Para revisão da literatura foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed e Embase em 02/04/2013.

No Medline/Pubmed foi utilizada a seguinte estratégia: termos "Gastrointestinal Stromal Tumors"[Mesh]; Limites Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase III, Systematic Reviews resultando em 110 artigos.

No Embase foi utilizada a seguinte estratégia: termos 'gastrointestinal stromal tumors'/exp AND 'therapy'/exp AND [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim, resultando em 159 artigos.

Primeiramente foram selecionadas meta-análises e revisões sistemáticas relativas a opções de tratamento do tumor do estroma gastrointestinal, excluindo artigos não relacionados ao assunto e estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica. Após, foram selecionados os estudos de fase III publicados após as meta-análises e revisões sistemáticas selecionadas.

Foi utilizada ainda a base de dados UpToDate 2013, com o termo GIST, e diretrizes clínicas de sociedades internacionais de especialistas.

### **a. Efeitos adversos do Mesilato de Imatinibe**

O imatinibe é razoavelmente tolerado e os efeitos adversos geralmente são de intensidade leve a moderada, melhorando com a continuação do tratamento. Os mais comuns são retenção hídrica, diarreia, náuseas, fadiga, câimbras, dor abdominal e rash.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

A retenção hídrica com edema periférico e, ocasionalmente, derrame pleural e ascite é comum nos pacientes mais idosos e naqueles com comprometimento cardíaco. Edema periorbital é mais frequente e não responde a diuréticos. É mais acentuado pela manhã e melhora ao longo do dia. As câimbras musculares são o efeito colateral mais desagradável, afetando as panturrilhas, pés e mãos. Náusea, vômitos e dispepsia são amenizados com a ingestão do imatinibe com alimentos de baixo teor de gordura, o que não diminui a absorção. Podem ser utilizados antiácidos e bloqueadores da bomba de prótons. Dor abdominal e diarreia são comuns e tratadas sintomaticamente. Rash cutâneo é usualmente maculopapular, leve e resolve com a continuação do tratamento. (49)

A toxicidade hematológica compreende anemia grau 3 em até 42% e grau 4 em até 11% dos pacientes. Macrocitose pode ocorrer e o mecanismo é desconhecido. Neutropenia e plaquetopenia podem ocorrer em menos de 10%, com duração média de 3 semanas. Para a continuação do medicamento o número absoluto de neutrófilos deve estar acima de 1.000 células/microL. Ginecomastia, toxicidade hepática, pulmonar e cardíaca foram relatadas ocasionalmente. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer em 5% dos pacientes com tumores grandes, não associados à trombocitopenia. Uma queda da hemoglobina maior ou igual a 2 g/dL deve levar à suspensão do imatinibe e imediata avaliação do paciente quanto a possibilidade de sangramento. (49)

## **6. IMPACTO FINANCEIRO**

Na Tabela do SUS, existe o procedimento 03.04.02.031-1 (código de origem: 29.021.10-3) – Quimioterapia Paliativa do Tumor do Estroma Gastrintestinal avançado (com marcador positivo, doença irresssecável primária ou metastática ou recidivada), no valor atual de R\$ 17,00. Isso porque, pela Portaria SAS 90, de 15/03/2011, o Ministério da Saúde passou a comprar centralizadamente,

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

por meio do DAF/SCTIE, e fornecer, via secretarias estaduais de saúde, o Mesilato de Imatinibe, inclusive para o GIST, hoje no valor de R\$ 16,63/100mg e R\$66,54/400mg desse medicamento.

A criação do procedimento de quimioterapia adjuvante do GIST de alto risco admitiria as seguintes premissas:

PARÂMETROS/ANO	2014	2015	2016
Base em 2014 (frequência estimada de procedimentos) = 15% a mais de 2013	16.264	18.704	21.510
35% dos doentes sobrevivem em 5 anos	5.693	6.546	7.528
50% dos operados não metastatizam pós-cirurgia	2.846	3.273	3.764
Valor mensal do procedimento no MAC	17,00	17,00	17,00
Dose de imatinibe adjuvante = R\$ 400mg/dia = R\$ 66,54 (preço da compra centralizada – DAF/SCTIE/MS)	66,54	66,54	66,54
Média de dias em um mês = 30,4 dias	2.022,82	2.022,82	2.022,82

Assim, considerando que os doentes que não metastatizam recebam 12 meses de imatinibe em 2014 e, em 2015 e 2016, os doentes estimados para quimioterapia adjuvante a recebam por 8 meses anuais (pois doentes recairão mais do que doentes entrarão na quimioterapia em diferentes meses do ano), tem-se o seguinte, em termos de procedimentos e impactos anuais:

IMPACTO ANUAL	FREQ.	VALOR MAC	VALOR DAF	TOTAL
Estimativa para 2014 (metade dos 35% do total de 2014 x 12 meses)	2.846	48.386,74	5.757.498,20	5.805.884,93
Estimativa para 2015 (metade dos 35% do total de 2015 x 8 meses)	3.273	37.096,50	4.414.081,95	4.451.178,45
Estimativa para 2016 (metade dos 35% do total de 2016 x 8 meses)	3.764	42.660,97	5.076.194,24	5.118.855,22

**7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

Os membros da CONITEC presentes na 22ª reunião ordinária do plenário do dia 06/02/2014 recomendaram a incorporação do mesilato de imatinibe para a quimioterapia adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal (GIST).

**8. DECISÃO**

**PORTARIA Nº 27, DE 4 DE JULHO DE 2014**

Torna pública a decisão de incorporar o  
mesilato de imatinibe para quimioterapia  
adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal  
no Sistema Único de Saúde -  
SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o mesilato de imatinibe para quimioterapia adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:  
<http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 127, de 7 de julho de 2014, pág. 30.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Demetri GD, Morgan J, Rault Cp. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastro-intestinal mesenchymal neoplasms including GIST. UpToDate [Internet]. 2012; Fev 2012.
2. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-41.
3. Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: A comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1171-9.
4. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, al e. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumours. *Science*. 1998;279:577.
5. Janeway K, Kim S, Lodish M, al. e. Succinate dehydrogenase in KIT/PDGFR $\alpha$  wild type gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(suppl):15s.
6. Guidelines NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Soft Tissue Sarcoma.: nccn.org; 2012.
7. Avritscher R, Gupta S. Gastrointestinal stromal tumor: role of interventional radiology in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(1):129-37, ix.
10. Samelis GF, Ekmektzoglou KA, Zografos GC. Gastrointestinal stromal tumours: clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(8):942-50.
11. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;20:818-24.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

12. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
14. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98(5):384-92.
15. Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(4):342-50.
16. União Internacional Contra o Câncer. TNM – Classificação de Tumores Malignos. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Câncer, 2012. xxv, 325p. (7ª Edição).
17. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(6):557-65.
18. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2018-27.
19. Loong HH. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. *Hong Kong Med J.* 2007;13(1):61-5.
20. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Ströbel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg.* 2010;97(12):1854-9.
21. Raut CP, George S, Demetri GD. Surgical treatment and other localized therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *UpToDate [Internet].* 2012; 2012.
22. Knowlton CA, Brady LW, Heintzelman RC. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Rare Tumors.* 2011;3(4):e35.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

23. Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, Cavaliere D, Avenia N, Verdecchia GM, et al. Efficacy of surgery and imatinib mesylate in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: a systematic review. *Tumori*. 2010;96(3):392-9.
24. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097-104.
25. CK, Lee EJ, Kim M, Lim HY, Choi DI, Noh JH, et al. Prognostic stratification of high-risk gastrointestinal tumours in the era of targeted therapy. *Ann Surg* 2008;**247**:1011–18.
26. US National Institutes of Health. *Imatinib mesylate or observation only in treating patients who have undergone surgery for localised gastrointestinal stromal tumor*; 2010. URL: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168?term=62024&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103168?term=62024&rank=1).
27. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-72.
28. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):890-6.
30. Bamboat ZM, Dematteo RP. Updates on the management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(2):301-16.
31. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626-32.
37. Benjamin RS, Debiec-Rychter M, Le Cesne A, Sleijfer S, Demetri GD, Joensuu H, et al. Gastrointestinal stromal tumors II: medical oncology and tumor response assessment. *Semin Oncol*. 2009;36(4):302-11.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

38. Oncology M-ASoC. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: A Meta-analysis of 1640 patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1247-53.
39. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41(12):1751-7.
40. Patel S, Zalberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2008;44(4):501-9.
41. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329-38.
42. Rutkowski P, Przybył J, Zdzienicki M. Extended Adjuvant Therapy with Imatinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors. Recommendations for Patient Selection, Risk Assessment, and Molecular Response Monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2013;17(1):9–19.
43. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2007;20;25(9):1107-13.
44. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. ;2010 Oct;11(10):942-9.x)
45. George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1959-68.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 117**

46. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007;12(1):107-13.
47. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Silva A, Salinas-Escudero G, Villasís-Keever MA, Granados-García V, et al. A pharmaco-economic analysis of second-line treatment with imatinib or sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Br J Cancer*. 2008;98(11):1762-8.
48. Younus J, Verma S, Franek J, Coakley N, Sacroma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Sunitinib malate for gastrointestinal stromal tumour in imatinib mesylate-resistant patients: recommendations and evidence. *Curr Oncol*. 2010;17(4):4-10.
49. Demetri GD, Morgan J. Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors. *UpToDate [Internet]*. 2012; Jun 2012.