

ANEXO

PORTARIA Nº xx, de xx de xxxxxxxxx de 2014.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se /atualizarem parâmetros sobre o tumor do Estroma Gastrointestinal no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública nº xx/SAS/MS, de xx de xxxxxxx de 2014; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) e da Assessoria Técnica da SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Tumor do Estroma Gastrointestinal.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral de tumor do estroma gastrointestinal, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, são de caráter nacional e devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento do tumor do estroma gastrointestinal.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL (GIST)

IMETODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

Para revisão da literatura foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed e Embase em 02/04/213.

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.

2INTRODUÇÃO

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 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 imunohistoquímica 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.

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 α), 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 α tipo selvagem podem apresentar mutações em outras vias moleculares não relacionadas com as tirosinoquinases.(5)

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

C15.0 Neoplasia maligna da porção cervical do esôfago (esôfago cervical)

C15.1 Neoplasia maligna da porção torácica do esôfago (esôfago torácico)

C15.2 Neoplasia maligna da porção abdominal do esôfago (esôfago abdominal)

C15.3 Neoplasia maligna do terço superior do esôfago

C15.4 Neoplasia maligna do terço médio do esôfago

C15.5 Neoplasia maligna do terço inferior do esôfago

C15.8 Neoplasia maligna do esôfago com lesão invasiva

C16.0 Neoplasia maligna da cárdia

C16.1 Neoplasia maligna do fundo do estômago

C16.2 Neoplasia maligna do corpo do estômago

C16.3 Neoplasia maligna do antro pilórico

C16.4 Neoplasia maligna do piloro

C16.5 Neoplasia maligna da pequena curvatura do estômago, não especificada

C16.6 Neoplasia maligna da grande curvatura do estômago, não especificada

C16.8 Neoplasia maligna do estômago com lesão invasiva

C17.0 Neoplasia maligna do duodeno

C17.1 Neoplasia maligna do jejuno

C17.2 Neoplasia maligna do íleo

C17.3 Neoplasia maligna do divertículo de Meckel

C17.8 Neoplasia maligna do intestino delgado com lesão invasiva

C18.0 Neoplasia maligna do ceco

C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme)

C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente

C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o)

C18.4 Neoplasia maligna do cólon transversal

C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o)

C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente

C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide

C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva

C19 Neoplasia maligna da junção reto-sigmoide

C20 Neoplasia maligna do reto

C47.4 Neoplasia maligna dos nervos periféricos do abdome

C48.1 Neoplasia maligna de partes especificadas do peritônio

C49.3 Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles do tórax

4DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1 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 do tratamento cirúrgico. 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 imunohistoquímica 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%). A genotipagem dos GIST KIT-positivos não é recomendada de rotina. (1,2,8) DOG1 ("discovered on GIST1") representa um novo e promissor marcador, pois é expresso em cerca de um terço dos GIST KIT-negativos. A proteína transmembrana DOG1 foi identificada recentemente e tem se mostrado tanto sensível quanto específica para GIST e independe das expressões do c-KIT ou PDGFR. Atualmente o verdadeiro papel desse novo marcador de GIST permanece desconhecido. De modo geral é recomendado utilizar o CD117 para a confirmação diagnóstica de GIST.(9)

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, 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

Risco	Tamanho do tumor 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 tamanho	Qualquer taxa mitótica 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 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 do tumor em cm.	Taxa Mito-se/campos de grande aumento	Porcentagem de pacientes livres de progressão durante longo acompanhamento - Sítio primário			
		Estômago	Jejunilo-ileo	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.

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A tomografia computadorizada de abdômen ou pelve é o exame de escolha inicial para a avaliação do tumor primário e estadiamento da doença.(14)

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.

4.3 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:

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

(*) NX: o acometimento 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 mm² em 50 campos).

Tabela 3B - Grupamento por estádios (16)

Estádio	T	N	M	Atividade mitótica
GIST GÁSTRICO (*)				
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
GIST DE INTESTINO DELGADO (**)				
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 também podem ser aplicados para GIST solitários primários de omento.

(**) Os critérios utilizados também podem ser aplicados para localizações anatômicas menos comuns como esôfago, cólon, reto e mesentério.

5CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no tratamento com mesilato de imatinibe os pacientes com diagnóstico confirmado de GIST:

- GIST irressecável;
- GIST metastático ou recidivado após tratamento cirúrgico;

ou

- GIST de alto risco de recidiva pós-operatória.

6CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do tratamento com mesilato de imatinibe os pacientes que apresentarem muito baixo ou baixo risco de recidiva pós-operatória e puderem ser tratados cirúrgica ou conservadoramente.

Além disto, serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

7TRATAMENTO

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. Na minoria dos pacientes (menos de 15%) com mutações dos proto-oncogenes KIT ou PDGFRA, sugere-se que a conduta terapêutica siga as mesmas condutas para o GIST em adultos.

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)

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 do tratamento cirúrgico é a 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 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 metuculoso 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.

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)

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)

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

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

a) 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) Taxas de resposta ao redor de 5% têm sido observadas com a quimioterapia com outros antineoplásicos. A radioterapia é raramente utilizada face à dificuldade de proteger os tecidos normais adjacentes.

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 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 ineligiáveis (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 grupos 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 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 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)

Adicionalmente, um nomograma prognóstico recentemente validado pode ser utilizado para avaliar a sobrevida livre de doença em 2 e 5 anos de pacientes com GIST primário localizado e completamente ressecado (29)

A indicação de tratamento adjuvante para pacientes com risco intermediário é mais controversa. Entretanto, para fins da prática clínica, esta questão geralmente é contornável. Com a utilização da classificação modificada do Instituto Nacional de Saúde dos EUA

(critérios de Joensuu), pode-se re-estratificar a maioria dos pacientes com risco intermediário para baixo ou alto risco e, assim, auxiliar no problema de quando tratar estes pacientes com risco intermediário.(28)

b) Quimioterapia da doença avançada

b.1) Quimioterapia da doença primariamente irressecável

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

b.2) Quimioterapia da doença metastática ou recidivada

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

A manutenção do imatinibe faz-se necessária nos casos 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 de 400mg/dia(33), para uma dose mínima de 200mg/dia.

A presença e o local da mutação de c-KIT ou PDGFRA são fatores preditivos de resposta ao imatinibe em doença avançada ou metastática.(34,35) O imatinibe tem seu papel principal estabelecido no tratamento do GIST avançado, mas alguns pacientes podem desenvolver resistência a este medicamento.(36)

A resistência primária é definida como a presença de progressão da doença durante os primeiros 6 meses de tratamento com imatinibe e é mais frequentemente encontrada naqueles pacientes com as mutações em c-KIT exons 9, 13, 17, em PDGFRA exon 18 e com GIST tipo selvagem.(6, 37)

A resistência secundária é detectada quando há progressão da doença após 6 meses de tratamento com imatinibe, depois de uma resposta inicial, e ocorre mais frequentemente pela aquisição de novas mutações em c-KIT. Nesses casos, diversos estudos na literatura avaliaram se o aumento da dose de imatinibe de 400 mg/dia para 800 mg/dia era seguro e eficaz. Em um deles, o aumento da dose proporcionou estabilização da doença em 27% dos pacientes avaliados e 18,1% de sobrevida geral ao final do primeiro ano, à custa de maior toxicidade.(38-40)

O maleato de sunitinibe, um inibidor da fosforilação de múltiplas tirosinaquinases, tem sido testado no tratamento de segunda linha do GIST metastático ou recorrente para aqueles pacientes que demonstrem intolerância ou resistência ao imatinibe (incluindo progressão da doença após o aumento da dose até 800 mg ao dia). O único estudo randomizado identificado na literatura comparou sunitinibe com placebo em 312 pacientes com GIST avançado, intolerantes ou resistentes a imatinibe. Nesse estudo, o cegamento foi suspenso precocemente após análise interina ter demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos no desfecho primário, definido por tempo até progressão radiológica. O tempo até progressão de doença foi significativamente maior no grupo tratado (27,3 semanas, IC 95% 16-32,1 semanas versus 6,4 semanas, IC 95% 4,4-10 semanas; HR 0,33, IC 95% 0,23-0,47; p<0,0001). A sobrevida total foi descrita como sendo superior no grupo inicialmente tratado com sunitinibe, no entanto valores absolutos não são relatados; como mais da metade dos pacientes estavam vivos no momento da análise, a sobrevida mediana não pode ser calculada. Taxas de resposta objetiva (redução do tumor) foram baixas em ambos os grupos (7% no grupo sunitinibe versus 0% com placebo; CI 95% 3,7-11,1; p=0,006). Eventos adversos graves foram observados mais frequentemente no grupo sunitinibe (20% versus 5%). O delineamento, permitindo suspensão do cegamento e troca do grupo placebo para o grupo intervenção, uma vez identificada a progressão, não é adequado para mostrar efeito da intervenção na sobrevida. Qualidade de vida não foi avaliada, sendo o critério de progressão basicamente radiológico. A principal crítica e este estudo consiste no fato de que há evidências que a suspensão do imatinibe está associada a aumento do risco de progressão acelerada da doença, o que pode ter impactado negativamente nos desfechos observados no grupo placebo. De fato, a sobrevida livre de progressão no grupo placebo foi de 6 semanas, enquanto a sobrevida livre de doença estimada com escalonamento de dose de imatinibe é de cerca de 11,6 semanas. Este dado aponta para um aspecto que pode ser criticável do ponto de vista ético em relação a esse estudo. Não foi descrito quantos pacientes entre os definidos como resistentes tinham espaço para este escalonamento. Assim, a duração de estabilidade da doença apontada como superior no grupo do sunitinibe, como igual ou superior a 22 semanas observada em 17% dos pacientes que receberam sunitinibe e em 2% do grupo placebo, não pode ser aceita como verdadeira.(41-44)

Os efeitos adversos comuns do sunitinibe incluem diarreia (40%), astenia (37%), fadiga (33%), hipertensão (28%) e náuseas (27%). Hipotireoidismo, anemia, neutropenia, trombocitopenia, linfocitopenia e diminuição da fração de ejeção ventricular.(41, 45)

Complementarmente, face à natureza da evidência disponível, recomenda-se aguardar novos e mais adequados estudos para que este medicamento possa ser devidamente avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), inclusive quanto ao custo-efetividade de se considerar terapia de segunda linha para GIST(45-48).

Por estas razões o sunitinibe não está indicado neste Protocolo.

7.1 FÁRMACO

- Mesilato de Imatinibe: comprimidos de 100 e 400 mg

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Mesilato de Imatinibe: 400 mg/dia por via oral, em dose única diária. A dose pode ser aumentada para 600 mg ou 800 mg/dia, na ausência de reações adversas e se houver resposta insuficiente à terapia com dose padrão. Deve ser ingerido durante refeições com baixo teor de gordura para minimizar o risco de efeitos gastrointestinais, com um copo grande de água. Doses de 400 ou 600 mg devem ser administradas em dose única diária, enquanto a dose de 800 mg deve ser dividida em duas administrações diárias, pela manhã e à noite.

Os comprimidos podem ser dissolvidos em um copo d'água ou suco de maçã para pacientes com dificuldade de deglutição. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado em um volume apropriado de bebida (aproximadamente 50 ml para um comprimido de 100 mg e 200 ml para um comprimido de 400 mg) e misturando com auxílio de uma colher. A suspensão deve ser administrada imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

7.3 EFEITOS ADVERSOS

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 cutâneo.

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, sendo mais acentuado pela manhã e melhorando ao longo do dia. As câimbras musculares são o efeito colateral mais desagradável, afetando as panturrilhas, pés e mãos. Náusea, vômitos e dispesia 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 continuidade do uso do medicamento o número absoluto de neutrófilos deve estar acima de 1.000 células/microL. Ginecomastia e toxicidade hepática, pulmonar e cardíaca foram relatadas ocasionalmente. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer em 5% dos pacientes com tumores grandes, não associado 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)

7.4 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deverá ser interrompido em casos de falta ou falha de resposta, toxicidade ou progressão da doença, evidenciadas pelo acompanhamento clínico e por imagem.

A interrupção do imatinibe resulta em progressão rápida da doença na maioria dos pacientes com GIST avançado e não deve ser recomendada, a menos que haja toxicidade intolerável. Em estudo comparativo com sunitinibe, a intolerância ao imatinibe foi definida como qualquer grau 4 de toxicidade ou toxicidade inaceitável induzida por dose padrão (400 mg diários).(46)

Conforme a evidência atual é recomendada a quimioterapia paliativa contínua até a progressão da doença em casos de GIST avançado (metastático ou recidivado) e por 3 anos se a finalidade da quimioterapia for adjuvante.(49)

Durante o tratamento medicamentoso, o paciente deve ser avaliado com relação a sintomas e sinais de toxicidade e ser submetido regularmente a exames laboratoriais (hemograma e plaquetas e dosagens de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), ureia, creatinina, sódio e potássio), a cada 1-2 meses.

Deve-se buscar exaustivamente possíveis interações de quaisquer medicamentos a serem administrados concomitantemente ao imatinibe. Não se recomenda a prescrição concomitante de medicamentos que utilizam as enzimas CYP para seu metabolismo (por ex., acetaminofeno ou paracetamol, warfarina, derivados azólicos, etc.).

8 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

8.1 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Preferencialmente, devem ser selecionadas para avaliação as lesões fixas, bem definidas e não confluentes (até duas por órgão).

A tomografia computadorizada (TC) com contraste é o método de imagem padrão em pacientes com GIST. A resposta ao imatinibe pode ser definida pela ausência de recidiva ou progressão da doença na primeira avaliação por TC após o início do tratamento (em torno de 3 meses), devendo ser repetida a cada 2-3 meses. Diferentemente de outros quimioterápicos antineoplásicos, para a avaliação da resposta aos inibidores de tirosinaquinase se têm utilizado os critérios introduzidos por Choi, que considera a redução da densidade do tumor além da diminuição do volume de doença mensurável (RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Assim, a evidência sugere que uma diminuição de pelo menos 10% do tamanho ou de pelo menos 15% da densidade do tumor seja considerada uma resposta parcial ao tratamento com imatinibe.(50)

Notavelmente, a máxima redução do tamanho do tumor pode ocorrer após 6 a 12 meses de tratamento.

Além do aparecimento de novas lesões ou aumento do tamanho de alguma lesão, ocasionalmente pode ocorrer a formação de novo(s) nódulo(s) hiperatenuado(s) dentro de uma massa aparentemente estável. Estas formas de progressão real no GIST devem ser diferenciadas de uma pseudo-progressão que ocorre, por exemplo, quando uma lesão aumenta devido à hemorragia intratumoral ou degeneração mixóide.

Dado a sua melhor sensibilidade para avaliar lesões pequenas, a ressonância magnética do abdômen é indicada se houver intenção de ressecção de metástase(s) hepática(s).

Deteção de progressão da doença a despeito do tratamento indica resistência primária e deteção de progressão após uma resposta clínica inicial indica resistência secundária.(51)

9 ACOMPANHAMENTO APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO E QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE

Depois da suspensão da quimioterapia adjuvante, é indicada TC de 3/3 meses por 2 anos, a cada 6 meses por mais 3 anos e anualmente até o 10º ano pós tratamento. Depois disto a recorrência é rara e não há mais benefício no controle de exames de imagem.(52)

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com diagnóstico de GIST devem ser atendidos em hospitais habilitados em oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, tratar e realizar o seu acompanhamento.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento, o manejo das doses e o controle dos efeitos adversos, eles têm toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios necessária para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos); a verificação dos percentuais das frequências dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente - primeira maior do que segunda maior do que terceira - sinaliza a efetividade terapêutica), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou protocolo adotados no hospital; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses); compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e capacidade funcional (escala de Zubrod); a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Exceto pela Talidomida para o tratamento do Mieloma Múltiplo, pelo Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), da Leucemia Mieloide Crônica e Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo e pelo Trastuzumabe para a quimioterapia do carcinoma de mama inicial e localmente avançado, o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. Os procedimentos quimioterápicos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento e são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas. Ou seja, os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Os procedimentos radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 04) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS podem ser acessados, por código do procedimento ou nome do procedimento e por código da CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - para a respectiva neoplasia maligna, no SIG-TAP-Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensal disponibilizada.

São os seguintes os procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia de adultos com GIST, com o Mesilato de Imatinibe:

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO

03.04.02.031-1 - Quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal

QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PÓS-OPERATÓRIA, PROFILÁTICA) - ADULTO

03.04.05.xxx-x - Quimioterapia do tumor do estroma gastrointestinal (procedimento a ser criado com a publicação do Protocolo).

NOTA - o Mesilato de Imatinibe é adquirido pelo Ministério da Saúde e fornecido pelas respectivas secretarias estaduais de saúde aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia. Em caso de crianças e adolescentes, não pode ser autorizada APAC com procedimento de quimioterapia de tumores na infância e adolescência, para o uso isolado de Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia paliativa ou adjuvante de GIST. Neste caso, o atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo.

12REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 tumor. *Lancet*. 2007;369(9574):1731-41.

3. Benesh 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, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumours. *Science*. 1998;279:577.

5. Janeway K, Kim S, Lodish M, et al. Succinate dehydrogenase in KIT/PDGFRα 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.

8. Ploner F, Zacherl J, Wrba F, Längle F, Bareck E, Eisterer W, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Recommendations on diagnosis, therapy and follow-up care in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(23-24):780-90.

9. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(3):437-46.

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.

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 epidemiology, 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, Wozniak 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, Ronellenfitch 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.

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 localized, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, 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 observation only in treating patients who have undergone surgery for localized gastrointestinal stromal tumor; 2010. URL: 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.

29. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1045-52.

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.

32. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364(9440):1127-34.

33. Eisenberg B, Pipas J. Gastrointestinal Stromal Tumor-Background, Pathology, Treatment. *Clin N Am*. 2012;26:1239-59.

34. Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2008;53(3):245-66.

35. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4342-9.

36. Chen P, Zong L, Zhao W, Shi L. Efficacy evaluation of imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16(33):4227-32.

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.

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. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal 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, Zalcberg 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, I 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.

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 pharmacoeconomic 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.

50. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor treated at a single Institution with Imatinib mesylate: Proposal of a new Computed Tomography Response Criteria. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(13):1753-9.

51. Le Cesne A, Van Glabbeke JV, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, Issels R, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(24):3969-74.

52. Verweij J. Adjuvant Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor: The Proof, The Pro, and the Practice. American Society of Clinical Oncology. 2012:659-62.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE MESILATO DE IMATINIBE

Eu _____

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do mesilato de imatinibe, indicado para o tratamento do Tumor do estroma Gastrointestinal (GIST).

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode contribuir para trazer as seguintes melhoras:

- ausência de progressão da doença,
- redução do tamanho do tumor e
- redução do aparecimento de novas lesões ou aumento do tamanho de alguma lesão.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- risco de uso do imatinibe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- interação do imatinibe com outros medicamentos, por exemplo anticonvulsivantes, antidepressivos, alguns antitérmicos, remédios contra fungos e outros, o que exige a leitura detalhada das recomendações descritas pelo fabricante;
- efeitos adversos mais comumente relatados: diminuição da produção dos glóbulos brancos do sangue, glóbulos vermelhos e plaquetas, problemas no fígado e ossos, dores articulares e musculares, náusea, vômitos, alteração do metabolismo ósseo, certa diminuição da velocidade do crescimento, problemas respiratórios e cardíacos;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao remédio; e
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou também ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento do Mesilato de Imatinibe e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada no prontuário e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Nota: O Mesilato de Imatinibe é comprado pelo Ministério da Saúde e fornecido aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia pelas respectivas secretarias estaduais de saúde.