



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Resposta Terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no Tratamento do Sarcoma do Trato Gastrointestinal: Revisão sistemática de literatura

Salvador (Bahia), 15 de março de 2017

FICHA CATALOGRÁFICA

(Elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Biblioteca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Almeida, Daniela dos Anjos Costa

Resposta Terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no Tratamento do Sarcoma do Trato Gastrointestinal: Revisão sistemática de literatura/Daniela dos Anjos Costa Almeida. (Salvador, Bahia): DAC, Almeida, 2017.

34f. : il.

Número de páginas: 35

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Junior

Palavras chaves: 1. Gastrointestinal Stromal Tumors. 2. Sarcoma do trato gastrointestinal. 3. Imatinib. I. Neves, Murilo Pedreira Junior. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Resposta Terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no Tratamento do Sarcoma do Trato Gastrointestinal: Revisão sistemática de literatura

Daniela dos Anjos Costa Almeida

Prof. Orientador: **Dr. Murilo Pedreira Neves Junior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia), 15 de março de 2017

Monografia: Resposta Terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no Tratamento do Sarcoma do Trato Gastrointestinal: Revisão sistemática de literatura de Daniela dos Anjos Costa Almeida.

Professor orientador: **Dr. Murilo Pedreira Neves Junior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Telma Sumie Masuko:** Professora adjunta do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

- **Isabel Carmen Fonseca Freitas:** Professora adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia.

- **Adson Roberto Santos Neves:** Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 15 de março de 2017.

*“Palavras são, na minha nada humilde opinião,
nossa inesgotável fonte de magia.
Capazes de formar grandes sofrimentos
e também de remediá-los.”*

Alvo Dumbledore

(Harry Potter e as relíquias da morte – JK Rowling)

Dedicatória

Dedico aos meus pais **Edson Barbosa Costa** e **Marinalva dos Anjos Costa** e a **Hélio Ferreira de Almeida Neto** (*in memoriam*), que tornaram tudo isso realidade.

EQUIPE

- Daniela dos Anjos Costa Almeida, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Email: anjos.daniela000@gmail.com
- Professor orientador: Dr. Murilo Pedreira Neves Junior. Professor do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia/ UFBA. Email: murilo.neves@hotmail.com
- Telma Sumie Masuko: Professora adjunto do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA. Email: tsmasuko@yahoo.com.br.
- Isabel Carmen Fonseca Freitas: Professora adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Email: wicfreitas@uol.com.br.
- Adson Roberto Santos Neves: Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Email: adsonneves@ufba.br.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Deus que me deu a vida e que vem me ajudando até aqui.

Agradeço aos meus pais, Edson Barbosa Costa e Marinalva dos Anjos Costa, pelo apoio e amor incondicional.

Agradeço ao meu orientador Dr. Murilo Pedreira Neves Junior, pela ajuda e disponibilidade.

Agradeço aos professores da comissão revisora, Telma Sumie Masuko, Isabel Carmen Fonseca Freitas e Adson Roberto Santos Neves por prestigiarem esse trabalho.

Agradeço aos meus amigos e futuros médicos Caroline Fernandes, Fabricio Sampaio, Uenderson Araújo e Erika Nigél por me auxiliarem na construção deste trabalho e na minha aprovação até aqui.

SUMÁRIO

	RESUMO	1
1.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	2
2.	OBJETIVOS DA PESQUISA	5
3.	JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA	6
4.	METODOLOGIA	7
5.	RESULTADOS	9
6.	DISCUSSÃO	17
7.	CONCLUSÕES	21
	SUMMARY	22
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1:	Estratégia de busca informatizada.	8
Quadro 2:	Tipos de estudo, total de participantes e local do estudo dos artigos selecionados	10
Quadro 3:	Critérios de inclusão dos participantes de cada artigo	11
Tabela 1:	Características gerais dos pacientes dos estudos	13
Tabela 2:	Sobrevida livre de recidiva e sobrevida global	15
Tabela 3:	Principais efeitos colaterais do tratamento com mesilato de imatinib	16

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GIST	Sarcoma do Trato Gastrointestinal
KIT	Tirosina kinase
PDGFRA	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
TC	Tomografia Computadorizada
RM	Ressonância Magnética
USG	Ultrassonografia
ABL	Abelson Murine Leukemia
BCR	breakpoint cluster region protein
ABL/BCR-	Ttranslocação do Cromossomo Philadelphia
ACOSOG Z9001	ACOSOG American College of Surgeons Oncology Group Z9001
SSGX-VIII / AIO	Scandinavian Sarcoma Group and Sarcoma Group of the AIO
EORTC-ISG- AGITG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Italian Sarcoma Group/Australasian Gastro-Intestinal Trials Group
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CAPES	Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
ECOG	Escala de Estado de Performance
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
MD	Doctor of Medicine
ET AL	E Outros

RESUMO

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA. GIST é um sarcoma do trato gastrointestinal. **OBJETIVO.** Revisar a literatura sobre a eficácia da resposta terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no tratamento do Tumor do Estroma Gastrintestinal (GIST). **METODOLOGIA DA PESQUISA.** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Realizou-se uma busca eletrônica no banco de dados PUBMED por ensaios clínicos publicados de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, que tenham avaliado a eficácia da resposta terapêutica do Imatinib no tratamento do GIST. **RESULTADOS.** Foram selecionados 8 ensaios clínicos de fase II. Os artigos demonstraram um aumento significativo na Sobrevida global, na sobrevida livre de doença e na sobrevida livre de progressão com o uso de terapia adjuvante com mesilato de imatinib no GIST. **DISCUSSÃO.** Mesilato de Imatinib foi relacionado com o aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de recidivas. Seus efeitos colaterais são em sua maioria leves e podem ser tratados com medicamentos sintomáticos, sem a necessidade de interrupção do tratamento. O tratamento paliativo não foi relacionado com a seleção de linhagens tumorais resistentes ao fármaco. **CONCLUSÕES.** O Mesilato de Imatinib é a melhor escolha no tratamento adjuvante, neoadjuvante e paliativo da maioria dos pacientes com GIST.

Palavras-chave: GIST; Mesilato de Imatinib; Tratamento.

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

GIST é uma sigla derivada do inglês “gastrointestinal stromal tumors” que significa sarcoma do trato gastrointestinal. Trata-se, portanto, de um sarcoma de “partes moles”.

Esta neoplasia se diferencia dos outros tipos de tumores por iniciar-se na parede dos órgãos, junto às camadas musculares do trato gastrointestinal, mais especificamente, nas células do plexo miontérico, chamadas células de Cajal. Tais células são responsáveis pela motilidade intestinal, consideradas como o marca-passo do trato gastrointestinal.^{1,2,3}

O GIST é causado principalmente pelas mutações nos genes codificadores da proteína inibidora da tirosina kinase (KIT) e do Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA).^{1,2}

O GIST é encontrado primariamente no estômago em 60% dos casos, intestino delgado, jejuno e íleo em 30%, duodeno em 5%, reto em 2-3%, cólon em 1-2% e no esôfago em menos de 1% dos casos. Em menor proporção, são encontrados tumores disseminados com tumor primário desconhecido e a origem do tumor no omento, mesentério e retroperitônio. As metástases intra-abdominais geralmente envolvem o peritônio e o fígado e as extra-abdominais envolvem pele, ossos e tecidos moles.²

As tirosinas kinase são importantes mediadores da cascata de sinalização da célula, exercendo papéis-chave em diversos processos biológicos como o crescimento, a diferenciação, o metabolismo, e a resposta apoptótica a estímulos externos e internos. A desregulação do papel das proteínas kinase vem se revelando como atores centrais na patogênese dos cânceres.⁴

O diagnóstico radiológico do GIST é semelhante ao de outros tumores do TGI. A Tomografia computadorizada (TC) e a Ressonância magnética (RM) são os exames de escolha para o estudo da localização e extensão da doença. Na Ultrassonografia (USG) pode ser vista uma massa hipocogênica com áreas císticas, necróticas ou hemorrágicas, podendo também deslocar estruturas vizinhas.²

As técnicas utilizadas para a colheita de material tumoral são a biopsia guiada por USG endoscópico e a biopsia percutânea guiada por TC.

Em mais de 95% dos casos de GIST há a expressão de CD117 (c-kit) na imunohistoquímica, 70-90% também expressam CD34, 20-30% expressão actina, 8-10% expressão S-100 e 2-4% expressão desmina.²

Podemos diferenciar, de acordo com a aparência celular, em três tipos histológicos: células fusiformes (77%), células epiteliais (8%) e células mistas (15%). Os principais diagnósticos diferenciais do GIST com células fusiformes compreendem tumores de músculo liso (Leiomioma e Leiomiossarcoma); Schwannoma e Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico; Tumor Inflamatório do Miofibroblasto; Tumor Fibroso Solitário, Carcinoma Sarcomatóide; Pólipo Fibróide Inflamatório e Fibromatose Desmóide.²

O diagnóstico diferencial do GIST com morfologia epitelial inclui Carcinomas pouco diferenciados; Cânceres Endócrinos, variantes de Leiomiossarcoma Epitelióide e Tumor Maligno da Bainha dos Nervos Periféricos.²

Os principais tipos de mutações encontrados nos exons que codificam os receptores KIT e PDGFRA são: deleções, mutações pontuais, duplicações, inserções e mutações complexas.

As mutações primárias (antes do uso de Mesilato de Imatinib) afetam os exons 11, 9, 13 e 17 do c-KIT e nos exons 18, 22 e 14 da proteína PDGFRA. As mutações encontradas durante o tratamento responsáveis pela resistência ao mesilato de imatinib (mutações secundárias) surgem nos exons 13, 14 e 17 do c-KIT e no exon 18 do PDGFRA.²

O tratamento padrão para o GIST localizado é a ressecção cirúrgica em monobloco com cápsula intacta e bordas livres de doença. Os critérios de irresssecabilidade são: infiltração do tronco celíaco, artéria mesentérica superior, veias mesentéricas e plexo portal. A linfadenectomia é desnecessária dada a baixa frequência de metástases em linfonodos. O inventário da superfície peritoneal e hepática deve ser feito de forma cuidadosa por laparotomia para descartar disseminação tumoral.^{2,4}

O número de mitoses por campo, localização anatômica e o tamanho do tumor primário são as variáveis com pior significado prognóstico para o risco de recorrência segundo a classificação dos grupos de risco proposta por Miettinen.²

O papel do mesilato de imatinib na adjuvância vem sendo avaliado por diversos ensaios clínicos de fase III. Dentre estes estudos, destacam-se o ACOSOG Z9001⁵ e o SSGX-VIII / AIO⁶ que demonstraram um benefício de sobrevida livre de recidiva com mesilato de imatinib.

O estudo SSGX VIII / AIO demonstrou, também, aumento da sobrevivência global em mais de 1 ano em pacientes de alto risco com 3 anos de administração de mesilato de imatinib.^{5,6}

É recomendado que a duração do tratamento neoadjuvante com mesilato de imatinib seja de 3 anos em pacientes de alto risco. O tratamento adjuvante para pacientes de baixo risco não é indicada. No entanto, atualmente não há evidência científica suficiente para apoiar o tratamento adjuvante com mesilato de imatinib em pacientes de risco intermediário. Para pacientes com margem cirúrgica comprometida é recomendado reabordagem cirúrgica, pois não há provas que confirmem o benefício da quimioterapia adjuvante.^{1,2}

Mesilato de Imatinib é um inibidor seletivo da tirosina kinase, cujos alvos incluem as proteínas ABL, BCR-ABL, KIT e PDGFRA. Ele é um medicamento extremamente eficaz no tratamento de doença avançada, metastática ou irressecável.^{2,4}

A dose padrão de imatinib de 400 mg/m² por dia foi estabelecido a partir de dois ensaios clínicos diferentes de fase III, com pacientes com GIST metastático e imunohistoquímica positiva para c-kit (EORTC-ISG-AGITG e NASG-S0033). Em ambos os ensaios existiram dois braços terapêuticos. O primeiro braço era composto de pacientes que recebiam 400mg/m² do medicamento enquanto que os pacientes do segundo braço recebiam uma dose de 800 mg/m². Não houve diferença com significado estatístico na sobrevida global e na sobrevida livre de doença nos dois braços e os efeitos colaterais foram mais proeminentes no braço que recebeu 800mg/m².^{7,8}

2. OBJETIVOS DA PESQUISA

2.1 OBJETIVO GERAL:

Revisar a literatura sobre a eficácia da resposta terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no tratamento do Sarcoma do trato Gastrointestinal (GIST).

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

Identificar a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes com Sarcoma do trato gastrointestinal em uso de Mesilato de Imatinib.

3. JUSTIFICATIVA PARA A PESQUISA

O uso do mesilato de imatinib no tratamento do GIST tanto na adjuvância quanto no tumor metastático abre um leque de possibilidades e raciocínios no tratamento de tumores sólidos. O imatinib é a primeira terapia alvo realmente eficaz em tumores sólidos. Diante disso, estudar uma terapia alvo tão eficaz pode abrir possibilidades tanto para o uso deste medicamento em outros tipos de câncer quanto para a descoberta de outros tratamentos tão eficazes quanto este.

4. METODOLOGIA

Realizou-se uma busca eletrônica no banco de dados PUBMED por artigos publicados de janeiro de 2011 a dezembro de 2015, que tenham avaliado a eficácia da resposta terapêutica do uso de Mesilato de Imatinib no tratamento do GIST.

Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática de literatura. As palavras-chave utilizadas foram baseadas nos termos MeSH “Medical Subject Headings” da United States National Library of Medicine, usados na indexação (descrição de assuntos) e recuperação dos registros ingressados nas bases de dados e/ou retirado do vocabulário controlado do “DeCS - Descritores em Ciências da Saúde” publicação da BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde.

As palavras-chave (descritores) utilizadas foram: (Gastrointestinal Stromal Tumors – “Sarcoma do Trato Gastrointestinal”, imatinib mesylate – “mesilato de imatinib”, treatment – “tratamento”).

Utilizou-se como limites: ensaios clínicos realizados com humanos e artigos escritos em língua inglesa, espanhol e português. A partir dos títulos dos artigos encontrados, foram excluídos aqueles que claramente não estavam relacionados ao assunto, e os resumos dos estudos restantes foram lidos, de forma a excluir aqueles que não se enquadraram no tema. Após esta etapa, foram selecionados para leitura na íntegra os artigos que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão adicionais pré-definidos: amostra constituída de indivíduos diagnosticados com GIST que estejam fazendo uso de Mesilato de Imatinib como droga quimioterápica e estudos realizados com seres humanos. As referências desses artigos lidos na íntegra também foram analisadas na busca por publicações elegíveis para análise que poderiam não ter aparecido na estratégia de busca eletrônica.

Foram excluídos os artigos com amostra insatisfatória, publicados de forma incompleta, que não atendiam ao tema proposto, que avaliavam outras terapias alvo e que não se tratavam de ensaios clínicos.

Endereço eletrônico do banco de dados:

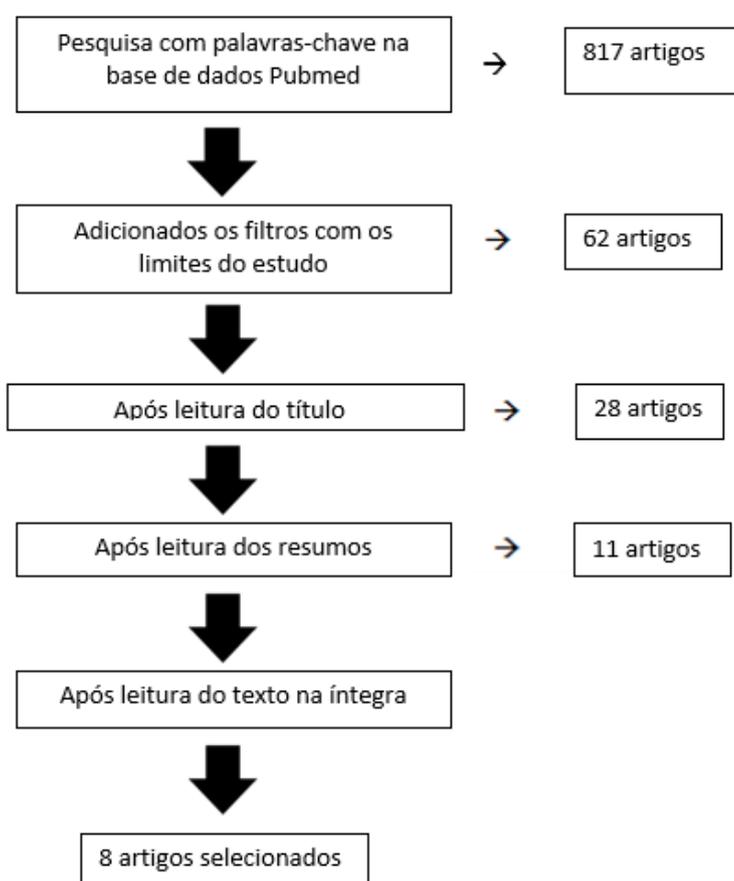
Medline <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>> e <http://igm.nlm.nih.gov/>

Quadro 1: Estratégia de busca informatizada.

Base	MEDLINE
Período	2011 a dez/2015
Recurso	Rede UFBA
Palavras-chave/ Keywords	Mesh Terms “Gastrointestinal Stromal Tumors” and “imatinib mesylate” and “treatment”
Limites	“humans” “clinical trial” Artigos escritos em inglês, espanhol ou português

5. RESULTADOS

Pesquisando-se as palavras-chave na base de dados Pubmed foram encontrados 817 artigos. Após adicionarmos os filtros com os limites do estudo, foram encontrados 62 artigos. Após a leitura do título, foram selecionados 28 artigos. Após a leitura dos resumos foram selecionados 11 artigos. Os 11 artigos foram lidos na íntegra, sendo selecionados 8 artigos para a revisão. Os artigos que não apresentavam texto completo foram obtidos através do Portal da CAPES utilizando a rede de internet da Universidade Federal da Bahia (UFBA). O fluxograma abaixo ilustra as fases da seleção dos artigos utilizados nessa monografia.



O quadro 2 mostra os artigos selecionados para o estudo, descrevendo o tipo de estudo, o total de participantes e o local do estudo.

Quadro 2: Tipos de estudo, total de participantes e local do estudo dos artigos selecionados

Artigo	Delineamento	Total participantes de	Local do estudo
Schlemmer et al. (2011) ⁹	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	95 pacientes	13 centros da Alemanha
Kanda et al. (2013) ¹⁰	Estudo multicêntrico	64 pacientes	17 hospitais no Japão.
Wang et al. (2013) ¹¹	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	53 pacientes	18 instituições RTOG
Li et al. (2012) ¹²	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	52 pacientes	China
Joensuu et al. (2012) ¹³	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	400 pacientes	24 hospitais na Finlândia, Alemanha, Noruega e Suécia
Kang et al. (2013) ¹⁴	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	47 pacientes	4 centros na Coreia
DeMatteo et al. (2013) ¹⁵	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	106 pacientes	Grupo do Colégio Americano de Cirurgiões Oncológicos
Casali et al. (2015) ¹⁶	Ensaio clínico multicêntrico de fase II	908 pacientes	Grupo Europeu de Sarcoma, Grupo Australiano de Sarcoma, Grupo UNICANCER, Grupo Francês de Sarcoma, Grupo Italiano de Sarcoma e Grupo Espanhol de sarcoma.

O quadro 3 mostra os critérios de inclusão dos participantes de cada estudo. Todos os artigos utilizaram como critério de inclusão aos participantes as características histológicas compatíveis com GIST e a imunohistoquímica expressando a proteína Kit. Schlemmer et al. (2011) ⁹ utilizou como critério de inclusão pacientes com idade superior a 18 anos e com doença irresssecável ou metastática. Kanda et al. (2013) ¹⁰ selecionou pacientes com idade entre 20 e 75 anos e que conseguiram a completa ressecção cirúrgica. Wang et al. (2013) ¹¹ selecionou no grupo A pacientes com doença primária ressecável com diâmetro menor ou igual a 5cm e no grupo B pacientes com doença metastática ou recidivante irresssecável. Li et al. (2012) ¹² selecionou pacientes com doença metastática ou irresssecável. Joensuu et al. (2012) ¹³ selecionou pacientes com mutação no exon 11, idade superior a 18 anos e ECOG

maior ou igual a 2. Kang et al. (2013)¹⁴, DeMatteo et al. (2013)¹⁵ e Casali et al. (2015)¹⁶ selecionaram pacientes que obtiveram ressecção completa da doença, mas que possuem alto risco de recidiva após a cirurgia.

Quadro 3. Critérios de inclusão dos participantes de cada artigo

Schlemmer et al. (2011) ⁹	Idade superior a 18 anos Doença irressecável ou metastática Diagnóstico histológico de GIST com expressão da proteína Kit por imunohistoquímica
Kanda et al. (2013) ¹⁰	Idade entre 20 e 75 anos Diagnóstico histológico de GIST de alto grau com expressão de proteína KIT por imunohistoquímica Completa ressecção cirúrgica
Dian Wang et al. (2013) ¹¹	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit Estratificado em: Grupo A: doença primária ressecável com diâmetro menor ou igual a 5 cm Grupo B doença recidivante ou metastática irressecável
Li et al. (2012) ¹²	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit Doença irressecável ou metastática
Joensuu et al. (2012) ¹³	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit com mutação no exon 11. Idade > 18. ECOG < ou = 2
Kang et al. (2013) ¹⁴	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit com alto risco de recidiva após cirurgia.
DeMatteo et al. (2013) ¹⁵	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit com alto risco de recidiva após cirurgia.
Casali et al. (2015) ¹⁶	Diagnóstico histológico de GIST e por imunohistoquímica a expressão da proteína Kit com alto risco de recidiva após cirurgia.

A tabela 1 descreve as características gerais dos participantes dos estudos. A média de idade variou entre 51,5 e 63 anos. Houve uma predominância do sexo masculino em 7 dos 8 artigos selecionados. Houve uma maior predominância de pacientes com ECOG 0 e 1 em

todos os estudos. O principal sítio tumoral foi o estômago, seguido do intestino delgado. A maioria dos tumores possuía diâmetro entre 5 e 10 cm, seguido de tumores com mais de 10 cm de diâmetro.

Tabela 1. Características gerais dos pacientes dos estudos

	Schlemmer et al. (2011) ⁹	Kanda et al. (2013) ¹⁰	Wang et al. (2013) ¹¹		Li et al. (2012) ¹²	Joensuu et al. (2012) ¹³	Kang et al. (2013) ¹⁴		DeMatteo et al. (2013) ¹⁵	Casali et al. (2015) ¹⁶	
Idade (anos)			Doença primária	Doença metastática ou recidiva			Braço observacional	Braço imatinib		1 ano	3 anos
Média	59	59,5	63	51,5	53,8	57	58	59	58	62	60
Variação	18 - 80	27 - 74	42-84	24-77	+/- 14,0	36 - 74	20 - 89	18 - 86	19 - 79	23 - 84	22 - 81
Sexo											
Masculino	56	41	16	13	34	24	234	232	60	104	97
Feminino	39	23	15	9	18	23	220	222	46	95	101
ECOG											
0	36	56	10	19	...	24	380	399	75	169	170
I	40	8	18	3	...	23	74	54	31	26	27
II	17	-	3	-	...	-	-	1	-	2	-
III	2	-	-	-	...	-	-	-	-	-	-
Sítio do tumor											
Estômago	33	40	16	9	18	31	253	250	53	97	105

Fígado	28	-	-	6	-	-	-	-	-	-	-
Intestino delgado	23	16	1	-	20	15	-	-	45	74	62
Peritônio	5	-	-	1	9	-	-	-	-	-	-
Reto	5	5	1	-	2	1	-	-	1	16	19
Cólon	4	2	1	-	2	-	-	-	-	-	-
Esôfago	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pâncreas	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Outros	-	-	-	-	-	-	201	204	7	11	11
Tamanho do tumor (cm)											
<2	...	-	-	-	2	1	...	29	18
>2, < ou = 5	...	13	-	22	43	53	...		
>5, < ou = 10	...	25	31		290	283	...	91	81
> 10	...	26			119	117	...	78	98
Média	...	9	8,7	5,5	...	7,5	13	9	10
Variação	...	2,8 - 30	5 - 24,5	2 - 15,5	...	3,5 - 23	3 - 42	2-35	2 - 40

A tabela 2 descreve a sobrevida livre de recidiva e a sobrevida global alcançada com uso de mesilato de imatinib. A sobrevida livre de recidiva em 5 anos variou de 40% a 69%. A sobrevida global em 5 anos variou de 68,2% a 100%.

Tabela 2. Sobrevida livre de recidiva e sobrevida global

	Kanda et al. (2013) ¹⁰	Wang et al. (2013) ¹¹		Li et al. (2012) ¹²	Joensuu et al. (2012) ¹³	Kang et al. (2013) ¹⁴		DeMatteo et al. (2013) ¹⁵	Casali et al. (2015) ¹⁶	
Sobrevida livre de recidiva		Grupo A	Grupo B		58,9 meses	Imatinib	Observacional		1 ano	3 anos
1 ano	94,7%	...	-	51 semanas	97,9%	96%
2 anos	71,1%	83,9%	-	...	93,6%
3 anos	57,3%	...	-	...	78,7%	84%	66%	60%
4 anos	-	...	62,1%
5 anos	...	56,7%	-	...	46,0%	69%	63%	40%	47,9%	65,6%
Sobrevida global										
1 ano	96,8%	81 semanas	99%
2 anos	93,7%	93,5%	90,9%
3 anos	87,1%	97%
5 anos	...	76,9%	68,2%	...	97,9%	100%	99%	83%	92%	81,7%

A resposta completa foi obtida em 4 pacientes no trabalho de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 5 no trabalho de Li et al. (2012)¹². A resposta parcial foi obtida em 26 pacientes no artigo de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 27 no trabalho de Li et al. (2012)¹². A estabilização da doença foi obtida em 41 pacientes na pesquisa de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 18 no trabalho de Li et al. (2012)¹². A progressão ocorreu em 16 pacientes na pesquisa de Schlemmer et al

(2011)⁹ e em 2 pacientes no trabalho de Li et al (2012)¹². A sobrevida livre de progressão de 17 semanas no trabalho de Li et al. (2012)¹². Schlemmer et al (2011)⁹ não revelou o tempo de sobrevida livre de progressão.

Tabela 3: Principais efeitos colaterais do tratamento com Mesilato de Imatinib

	M Schlemmer, et al	Kanda T, et al	Li J, et al	Joensuu H, et al	DeMatteo RP, et al	Casali PG, et al
Diarreia	20%	21%	-	20%	54%	43,8%
Astenia	13%		32%	20%	55%	48,5%
Edema periférico	8%	24%	42%	37%	60%	–
Náuseas	27%	25%	11%	22%	52%	44,8%
Dor abdominal	27%	–	11%	13%	29%	–

A tabela 3 mostra os principais efeitos colaterais experimentados pelos participantes dos estudos foram: diarreia, astenia, edema periférico, náuseas e dor abdominal que variaram, respectivamente, de 20-54%, 13-55%, 8-60%, 11-52% e 11-29%.

Wang et al. (2013)¹¹ e Kang et al. (2013)¹⁴ não informaram os efeitos colaterais dos pacientes do estudo com o uso da terapêutica.

6. DISCUSSÃO

Todos os artigos selecionados nesta revisão sistemática são Ensaios Clínicos de Fase II com um total de 1725 participantes de diversos hospitais de diversos países.

Os trabalhos de Kanda et al. (2013)¹⁰, Wang et al. (2013)¹¹, o grupo A, do estudo de Kang et al. (2013)¹⁴, DeMatteo et al. (2013)¹⁵, Casali et al. (2015)¹⁶ estudaram a eficácia do tratamento adjuvante com mesilato de imatinib após ressecção cirúrgica completa, totalizando 1156 pacientes.

O tamanho do tumor, a existência de doença peritoneal limitada e o rompimento da capsula tumoral foram relatados como fatores de risco para recidiva.^{11, 15, 16} O número de mitoses por campo foi visto como o preditor patológico dominante no desfecho de pacientes tratados apenas cirurgicamente.^{11, 15}

Um bom desempenho funcional (ECOG) foi relacionado com um melhor desfecho, um aumento da sobrevida global e uma melhor tolerância do tratamento paliativo nos pacientes com doença metastática irresssecável.⁹

No grupo de pacientes com resposta parcial constatou-se que o tempo de doença e o regime de dose (dose estável vs. escalada) não fizeram diferença no controle da doença.⁹

O tratamento adjuvante com duração de 1 ano foi visto como insuficiente devido ao aumento expressivo de recorrências após 6 meses do término do tratamento.^{15,16}

Já os trabalhos de Schlemmer et al. (2011)⁹, Li et al. (2012)¹² e o grupo B do estudo de Wang et al. (2013)¹¹ estudaram a eficácia do tratamento paliativo com mesilato de imatinib, totalizando 169 participantes.

O trabalho de Jensuu et al.¹³ estudou a eficácia do tratamento em pacientes que expressavam o exon 11, com um total de 400 participantes.

O tratamento adjuvante parece não induzir a seleção de linhagens tumorais resistentes ao tratamento.^{11, 16}

Os pacientes com mutação do exon 11 tem maior benefício no tratamento se comparado aos outros grupos. Já a mutação do exon 18 do PDGFRA é insensível ao tratamento.¹⁴

Nos estudos comparativos entre o tratamento de 1 ano e 3 anos, foi verificado um aumento da incidência de efeitos colaterais com o aumento do tempo de tratamento. Cada participante experimentou pelo menos 1 tipo de efeito colateral, na sua grande maioria leve, sendo, na sua maioria, contornados com uso de medicamentos sintomáticos sem a necessidade de interrupção do tratamento.^{9, 10, 11, 13}

A partir dos resultados observados, é notório o benefício na sobrevida global e sobrevida livre de recidivas do tratamento com Mesilato de Imatinib no GIST. Ele é o tratamento padrão na doença localmente avançada inoperável ou metastática e também é a droga de escolha na neoadjuvância e adjuvância de lesões potencialmente operáveis.

Em um estudo multicêntrico em 17 hospitais japoneses, Kanda et al. (2013)¹⁰ analisou a sobrevida de 64 pacientes que realizaram ressecção cirúrgica completa das lesões obtendo sobrevida livre de recidiva de 94,7%, 71,1% e 57,3% em 1, 2 e 3 anos após a cirurgia, respectivamente e a sobrevida global de 96,8%, 93,7 e 87,1% em 1, 2 e 3 anos, respectivamente.

O tratamento adjuvante de 1 ano aumenta a sobrevida livre de recorrência e a sobrevida global em 5 anos, 83% comparada a 35% nos controles históricos, no entanto a parada do uso do fármaco coincide com o aumento do número de recorrências.¹⁵

Nos trabalhos que compararam 1 ano e 3 anos de tratamento, no geral a sobrevida livre de recorrência foi maior com 3 anos com efeitos adversos bem tolerados, o que sugere benefícios no prolongamento do tratamento adjuvante.^{10, 11, 13, 15}

O tratamento cirúrgico da doença metastática está restrito a um número limitado de casos, visto que a grande maioria dos pacientes com doença metastática apresenta disseminação extensa, impossibilitando a ressecção tumoral.¹⁸ A descoberta da terapia alvo com Mesilato de Imatinib revolucionou o tratamento do câncer, por ser a primeira droga a agir especificamente na mutação responsável pelo surgimento destes tumores. Ele alterou o prognóstico dos tumores irresssecáveis, tornando-os muitas vezes ressecáveis com a terapia neoadjuvante, dos tumores com alto risco de recidiva após ressecção cirúrgica com a terapia adjuvante.

Schlemmer et al. (2011)⁹ e Li et al. (2012)¹² realizaram, respectivamente, estudos multicêntricos em 95 pacientes de 13 hospitais na Alemanha e em 52 pacientes de hospitais na China analisando a resposta do fármaco na doença irresssecável ou metastática. A resposta

completa foi obtida em 4 pacientes no trabalho de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 5 no trabalho de Li et al. (2012).¹² A resposta parcial foi obtida em 26 pacientes no artigo de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 27 no trabalho de Li et al. (2012).¹² A estabilização da doença foi obtida em 41 pacientes na pesquisa de Schlemmer et al. (2011).⁹ e em 18 no trabalho de Li et al. (2012).¹² A progressão ocorreu em 16 pacientes na pesquisa de Schlemmer et al. (2011)⁹ e em 2 pacientes no trabalho de Li et al. (2012).¹² A sobrevida livre de progressão de 17 semanas no trabalho de Li et al. (2012).¹² Schlemmer et al. (2011)⁹ não revelou o tempo de sobrevida livre de progressão.

O aumento da sobrevida global foi visto com o tratamento paliativo, no entanto foi relatado que uma parcela da população do estudo adquiriu resistência ao uso do fármaco e progressão da doença.^{11,12}

O aumento da dose de 400mg para 800mg, após a progressão da doença devido a seleção de linhagens tumorais resistentes, se mostrou eficaz. No entanto o número e a intensidade de efeitos colaterais aumentaram com o aumento da dose, não deixando claro o real benefício desse escalonamento para alguns pacientes.^{12,9} Li et al. (2012)¹² demonstrou que devido a menor superfície corporal dos pacientes chineses, eles se beneficiariam mais do escalonamento para uma dose diária de 600mg, por possuir efeitos colaterais toleráveis e melhorar a sobrevida global.¹²

Antes da descoberta desse fármaco, a ressecção cirúrgica era a única forma de tratamento eficaz. A casuística desse período do *MD Anderson Cancer Center* mostra que somente 10% dos pacientes submetidos a ressecção cirúrgica completa da doença não tiveram recidivas após 10 anos de acompanhamento, a média do intervalo livre de doença foi de 18 meses e 60% das recidivas ocorriam antes de 2 anos após a cirurgia.¹⁸

Kang et al. (2013)¹⁴, DeMatteo et al. (2013)¹⁵ e Casali et al. (2015)¹⁶ realizaram, respectivamente, estudos com 47 pacientes em 4 hospitais coreanos, com 106 pacientes de Hospitais dos EUA do Grupo do Colégio Americano de Cirurgiões oncológicos e com 908 pacientes de centros ligados ao Grupo Europeu de Sarcoma, ao Grupo Australiano de Sarcoma, ao Grupo UNICANCER, ao Grupo Francês de Sarcoma, ao Grupo Italiano de Sarcoma e ao Grupo Espanhol de Sarcoma. Esses estudos analisaram a resposta do fármaco em doentes com alto risco de recidiva após ressecção cirúrgica. A sobrevida livre de recidiva em 5 anos foi de 40, 47,9 e 65,6% respectivamente e a sobrevida global em 5 anos foi de 83,

92 e 81,7%, respectivamente, mostrando um aumento significativo nesses parâmetros se comparados a resposta da ressecção cirúrgica como única forma de tratamento nesses casos.

7. CONCLUSÕES

- Mesilato de Imatinib é o padrão ouro no tratamento adjuvante, neoadjuvante e paliativo de pacientes com GIST.
- Este tratamento foi relacionado com o aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de recidivas.
- Seus efeitos colaterais são em sua maioria leves e podem ser tratados com medicamentos sintomáticos, sem a necessidade de interrupção do tratamento.
- O tratamento adjuvante por 3 anos demonstrou maior benefício comparado ao tratamento com 1 e 2 anos.
- O tamanho do tumor, o ECOG, a cirurgia R0 e a mutação do exon 11 foram relacionados com melhor prognóstico.
- O tratamento paliativo não foi relacionado com a seleção de linhagens tumorais resistentes ao fármaco.
- O escalonamento da dosagem mostrou benefício nos pacientes com progressão da doença, no entanto os efeitos colaterais aumentaram com o aumento da dose.

8. SUMMARY

Theoretical basis: GIST is a sarcoma of the gastrointestinal tract. **AIM:** Review a literature on the efficacy of the therapeutic response of the use of Imatinib Mesylate in the treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). **Methods:** This is a systematic review of the literature. An electronic search was performed without PUBMED database by published clinical trials from January 2011 to December 2015, which has evaluated a therapeutic response of Imatinib in the treatment of GIST. **RESULTS:** Eight phase II clinical trials were selected. The articles demonstrated a significant increase in overall survival, disease-free survival, and progression-free survival with adjunctive therapy with non-GIST imatinib mesylate. **DISCUSSION:** Imatinib mesylate was associated with increased overall survival and relapse - free survival. Its side effects are for the most part and can be treated with symptomatic medications without a need to discontinue treatment. Palliative treatment was not related to a selection of drug resistant tumor lines. **CONCLUSION:** Imatinib mesylate is the treatment standard with neoadjuvant and palliative treatment of patients with GIST.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinod P. Balachandran, MD, Ronald P. DeMatteo, MD, FACS GIST tumors: Who should get imatinib and for how long? (2014) *Adv Surg.* 2014 September; 48(1): 165–183.
2. Poveda A, Muro XGD, Lopez-Guerrero JÁ, Martínez V, Romero I, Valverde C, Cubedo R, Martin-Broto J (2014) GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol* 74:883–898.
3. ROBBINS, SL; COTRAN, RS; KUMAR, V *Patologia: bases patológicas das doenças.* 8 ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2010. 1458 p.
4. N. Iqbal, N. Iqbal (2014) Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemotherapy Research and Practice.* 2014: 357027.
5. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD et al (2009) Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 28;373(9669):1097–1104.
6. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J et al (2012) One versus three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 28;307(12):1265–1272.
7. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY et al (2004) Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 25- Oct 1;364(9440):1127–1134.
8. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS et al (2008) 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* 1; 26(4):626–632.
9. Schlemmer M, Bauer S, Schütte R, et al. Activity and side effects of imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: data from a german multicenter trial. *European Journal of Medical Research.* 2011;16(5):206-212.
10. Kanda T, Nishida T, Wada N, Kobayashi O, Yamamoto M, Sawaki A, Boku N, Koseki M, Doi T, Toh Y, Kakeji Y, Sugiyama T, Komatsu Y, Kikuchi S, Ogoshi K, Katai H, Miyachi K, Hirota S, Ohtsu A. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. *Int J Clin Oncol.* 2013 Feb;18(1):38-45.
11. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant/adjuvant Imatinib Mesylate for Advanced Primary and Metastatic/recurrent Operable Gastrointestinal Stromal

Tumors: Long-term Follow-up Results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(4):1074-1080.

12. Li J, Gong J-F, Li J, Gao J, Sun N-P, Shen L. Efficacy of imatinib dose escalation in Chinese gastrointestinal stromal tumor patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2012;18(7):698-703. doi:10.3748/wjg.v18.i7.698.

13. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1265-72.

14. Kang YK, Kang BW, Im SA, Lee JL, Park SR, Kang WK, Chang HM, Kim TW, Oh DY, Jung KH, Ryu MH. Two-year adjuvant imatinib mesylate after complete resection of localized, high-risk GIST with KIT exon 11 mutation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Jan;71(1):43-51.

15. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Corless C, Kolesnikova V, von Mehren M, McCarter MD, Norton J, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Brennan MF, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*. 2013 Sep;258(3):422-9.

16. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, Kotasek D, Rutkowski P, Hohenberger P, Fumagalli E, Judson IR, Italiano A, Gelderblom H, Adenis A, Hartmann JT, Duffaud F, Goldstein D, Broto JM, Gronchi A, Dei Tos AP, Marnéaud S, van der Graaf WT, Zalberg JR, Litière S, Blay JY. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 20;33(36):4276-83.

17. BIBLIOTECA Virtual em Saúde. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde.

18. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkison EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg*. 1992;215:68-77.