

Brasília, DF | Dezembro de 2025

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST)

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE)

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES

TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tumor do Estroma Gastrointestinal (“*gastrointestinal stromal tumors – GIST*”) é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta atualização apresenta informações sobre o uso de sunitinibe, incorporado ao SUS para o tratamento de indivíduos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, por meio da Portaria SECTICS/MS nº 69/2025.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 11 de dezembro de 2025, deliberaram por unanimidade que o PCDT fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL

1. INTRODUÇÃO

Os tumores do estroma gastrointestinal (“*gastrointestinal stromal tumors – GIST*”) são um grupo molecularmente heterogêneo de neoplasias mesenquimais originadas no trato gastrointestinal, em qualquer de suas porções ¹.

A maioria dos casos é iniciada por mutações esporádicas nos proto-oncogenes KIT (receptor transmembrana da tirosina quinase) (60 a 70%) ou no receptor de tirosina quinase relacionado, o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA - *Platelet Derived Growth Factor Receptor- α*) (10 a 15%). Em ambos os casos, ocorre a produção do receptor KIT (c-kit), uma tirosina quinase de membrana, caracterizada pelo ganho de função e que pode ser detectada pela imunohistoquímica (IHQ) pela identificação do antígeno CF117, que é parte do receptor KIT. As mutações do KIT e do PDGFRA geralmente são excludentes entre si ².

Formas pré-clínicas do GIST, caracterizadas como pequenas lesões assintomáticas são conhecidas como microGIST e observadas em até 20% dos indivíduos em séries de autópsias, mas sua história natural ainda não está clara e a maioria não evolui para um câncer abertamente progressivo com risco de vida ^{3,4}. Os micro-GIST e mini-GIST têm sido considerados lesões precursoras para os GISTs maiores. Essas lesões foram identificadas e relatadas em até 30% dos indivíduos idosos, tendo características biológicas semelhantes aos GISTs maiores, mas tamanho inferior a 1cm (micro-GIST) ou de 1 a 2 cm (mini-GIST) e comportamento clínico indolente ⁵.

A incidência anual do GIST varia de 10 a 15 casos por milhão. A maioria dos casos do GIST ocorre em adultos de meia-idade (idade média de 60 a 65 anos), sem predominância de gênero ⁶. Não há fatores de risco conhecidos para os GIST esporádicos ⁷. Mas algumas síndromes hereditárias podem predispor ao GIST, ⁸ a maioria dos quais ocorre principalmente na população pediátrica. As principais síndromes são a síndrome da tríade de Carney ⁹, a síndrome de Carney-Stratakis ¹⁰ e a neurofibromatose 1 ¹¹.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). O GRADE classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto). Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no **Apêndice 1**. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

3. CLASSIFICAÇÃO 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
- C15.9 Neoplasia maligna do esôfago, não especificada
- 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
- C16.9 Neoplasia maligna do estômago, não especificada
- 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 Merckel
- C17.8 Neoplasia maligna do intestino delgado com lesão invasiva
- C17.9 Neoplasia maligna do intestino delgado, não especificada
- 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 transverso
- 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
- C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificada
- C19 Neoplasia maligna da junção retossigmoide
- C20 Neoplasia maligna do reto
- C26.8 Lesão invasiva do aparelho digestivo
- C47.4 Neoplasia maligna dos nervos periféricos do abdômen
- C48.1 Neoplasia maligna de partes especificadas do peritônio
- C49.3 Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles do tórax

4. DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

4.1. Diagnóstico clínico

Um quarto dos GIST é descoberto em uma fase assintomática ou acidentalmente durante avaliações diagnósticas (procedimento endoscópico, ultrassonografia ou tomografia computadorizada) feitas por outros motivos. O restante é diagnosticado devido ao surgimento de sintomas de compressão de uma massa abdominal ou anemia crônica, fadiga, entre outros. Portanto, o GIST deve ser incluído como diagnóstico diferencial de massas abdominais.

Quando há evidente aderência à parede gastrointestinal, a possibilidade de ser um GIST é maior, com diagnóstico diferencial principalmente contra tumores epiteliais, tumores endócrinos do intestino delgado, linfomas, paragangliomas, entre outros. Caso contrário, sarcomas retroperitoneais e fibromatose do tipo desmoide, tumores de células germinativas e linfomas são as principais possibilidades diagnósticas ¹².

4.2. Diagnóstico laboratorial

Uma biópsia por agulha grossa é recomendada para o diagnóstico inicial. A amostra do tumor deve ser fixada em solução de formalina tamponada a 4% e não deve ser utilizado fixador de Bouin, pois impede a análise molecular ¹².

A confirmação histológica é recomendada, mas ocasionalmente não pode ser obtida. A biópsia guiada por ultrassonografia endoscópica pode não fornecer tecido suficiente para confirmar o diagnóstico do GIST, caso em que a suspeita clínica orienta a decisão de realizar a cirurgia. A biópsia percutânea é reservada para os casos irrissecáveis e acarreta o risco de sangramento e disseminação do tumor ¹².

Nos casos de tumores gástricos acima de 2 cm e tumores de outras localizações, a suspeita do diagnóstico à tomografia é suficiente para a indicação de biópsia cirúrgica excisional ¹³.

Como os GIST são tumores moles e frágeis, a decisão de obter uma biópsia deve ser baseada no tipo de tumor suspeito e na extensão da doença. A biópsia é necessária para confirmar o diagnóstico do GIST primário antes do início da terapia pré-operatória ¹⁴.

O diagnóstico morfológico baseado no exame microscópico cuidadoso do tecido tumoral adequado é essencial para confirmar a doença. Os GIST podem variar em tamanho, desde alguns milímetros de diâmetro até grandes massas medindo mais de 30 cm, e podem aparecer como uma única submucosa bem circunscrita ou massa polipoide ¹².

O relatório patológico deve incluir localização anatômica, tamanho e uma avaliação precisa da taxa mitótica medida na área mais proliferativa do tumor e relatada como o número de mitoses em 50 campos de alta potência (HPFs) (equivalente a 5 mm² de tecido) ¹⁵.

O marcador imunohistoquímico (IHQ) mais importante é o KIT (CD117), que é expresso em aproximadamente 95% dos GIST. No entanto, apenas a coloração positiva para KIT não é suficiente para o diagnóstico, pois isso também ocorre em outros tumores, incluindo melanoma metastático, angiossarcoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma infantil, tumor mielóide extramedular, seminoma e carcinoma pulmonar de pequenas células. Assim, tanto a morfologia quanto o imunofenótipo devem ser considerados no diagnóstico do GIST ^{15,16}.

Para aproximadamente 5% dos GIST que não expressam KIT na IHQ, estabelecer um diagnóstico preciso é desafiador. Assim, outro marcador útil é o DOG1 (do inglês *discovered on GIST-1*) (codificado por ANO1), por ser expresso em aproximadamente 95% dos GIST ¹⁷ e que tem um papel importante no diagnóstico do GIST negativo para KIT, incluindo tumores com mutações PDGFRA, que também podem ser potencialmente identificados por IHQ para PDGFRA ¹⁸.

Além disso, salienta-se que 10% dos GIST desprovidos de mutações KIT ou PDGFRA são referidos como GIST de tipo selvagem (WT-GIST), sendo muito comumente associados a pacientes mais jovens. Para os subtipos WT-GIST, recomenda-se a avaliação IHQ da subunidade B da succinato desidrogenase (SDH - SDHB), uma enzima envolvida na cadeia de transporte de elétrons mitocondriais, a fim de separar os GIST competentes em SDH dos deficientes em SDH ¹⁹.

A **Figura 1** descreve a análise molecular para diagnóstico do GIST.

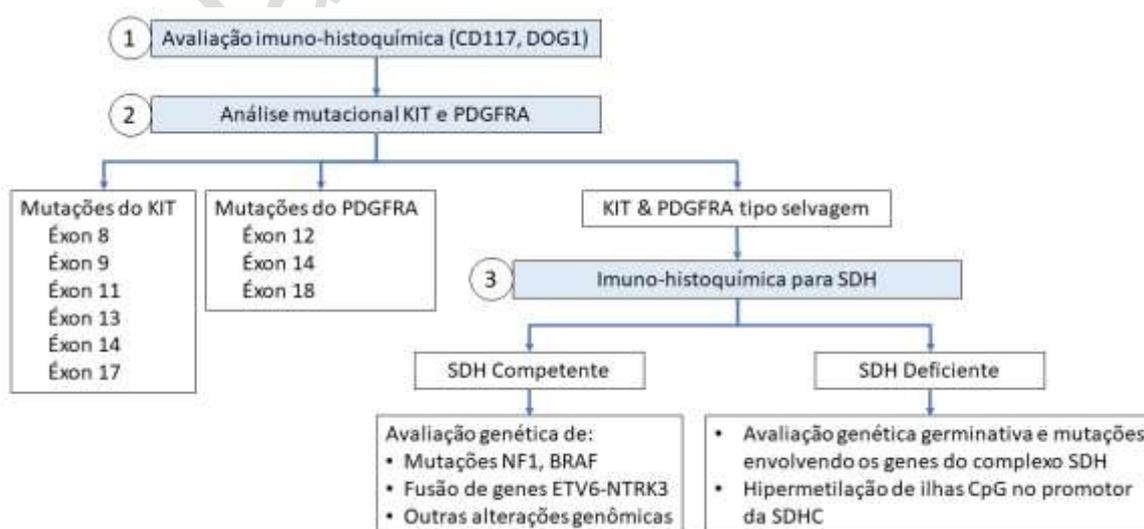


Figura 1. Análise molecular do GIST.

Fonte: Adaptado de Musucci, et al, 2023¹⁹.

Legenda: DOG1: *discovered on GIST-1*; KIT: receptor transmembrana da tirosina quinase; PDGFRA: *Platelet Derived Growth Factor Receptor- α* ; SDH: succinato desidrogenase.

O padrão-ouro para o diagnóstico do GIST é a análise morfológica combinada à avaliação IHQ.

4.3. Exames de imagem

A TC é usada com mais frequência para diagnóstico, estadiamento, vigilância e monitoramento de resposta durante a terapia molecularmente direcionada na prática clínica, sendo recomendada no contexto deste Protocolo. Outras modalidades podem ser usadas em casos específicos para avaliar GIST, como imagem por ressonância magnética (MRI), ultrassonografia e endoscopia.

O diagnóstico do GIST às vezes é desafiador devido aos diversos achados de imagem, como localização anatômica (esôfago, estômago, duodeno, intestino delgado, colorretal, apêndice e peritônio), padrão de crescimento e padrão de realce, bem como a presença de necrose, calcificação, ulceração, retorno venoso precoce e metástase. Os achados de imagem do GIST em pacientes em tratamento com agentes antineoplásicos são bastante diferentes daqueles de outras neoplasias (por exemplo, adenocarcinomas), porque apenas mudanças sutis no tamanho são vistas mesmo em lesões responsivas²⁰.

4.4. Estadiamento

Os GIST raramente apresentam metástase para fora da cavidade abdominal. Foram descritas metástases ósseas e pulmonares em casos avançados, frequentemente após tratamento prévio do tumor primário. O comprometimento linfonodal também é raro, exceto nos tumores sem mutações do KIT e PDGFRA, principalmente nos associados à deficiência de SDH. O método de imagem mais adequado para o estadiamento é a tomografia computadorizada com contraste.

O sistema TNM é extensivamente utilizado para estadiamento e notificação de cânceres. No sistema TNM, o T refere-se ao tamanho e extensão do tumor primário, enquanto N se refere ao comprometimento de linfonodos próximos ao tumor primário e M refere-se à presença de metástase²¹, conforme **Quadro 1, 2 e 3**.

Quadro 1. Categorização TNM e taxa mitótica para estadiamento do GIST.

Categoria	Definição
Categoria T: Tumor primário	
TX	- O tumor primário não pode ser avaliado

T0	- Sem evidência de tumor primário
T1	- Tumor com 2cm ou menos
T2	- Tumor com mais de 2cm, mas não mais que 5 cm
T3	- Tumor com mais de 5cm, mas não mais que 10 cm
T4	- Tumor com mais de 10cm na maior dimensão
Categoria N: Linfonodos regionais	
Nx	-O linfonodo regional não pode ser avaliado.
N0	- Sem metástase em linfonodos regionais
N1	- Metástases linfonodais regionais
Categoria M: Metástases	
M0	- Sem metástase à distância
M1	- Metástases à distância
Categoria Histológica - Taxa Mitótica	
Baixa	-5 ou menos por 50 hpf
Alta	-mais de 5 por 50 hpf

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²¹.

Quadro 2. Estádios agrupados por prognóstico – GISTs gástricos

	Estádio T	Estádio N	Estádio M	Taxa mitótica
Estadio 1a	T1 ou T2	N0	M0	Baixa
Estadio 1b	T3	N0	M0	Baixa
Estadio II	T1, T2	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baixa
Estadio IIIa	T3	N0	M0	Alta
Estadio IIIb	T4	N0	M0	Alta
Estadio IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²¹.

Quadro 3. Estádios agrupados por prognóstico – GISTs intestinal

Estadio	Estádio T	Estádio N	Estádio M	Taxa mitótica
Estadio 1	T1 ou T2	N0	M0	Baixa
Estadio II	T3	N0	M0	Baixo
Estadio IIIa	T1	N0	M0	Alta
	T4	N0	M0	Baixo
Estadio IIIb	T2, T3, T4	N0	M0	Alta
Estadio IV	Qualquer T	N1	M0	Qualquer
	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

Fonte: Adaptado de União Internacional Contra o Câncer²¹.

A avaliação de risco em GIST localizado visa a identificar tumores com maior probabilidade de recidiva em locais distantes após cirurgia curativa. Várias classificações têm sido usadas em ensaios clínicos e registros ao longo dos anos, considerando a localização e o tamanho do tumor, o índice mitótico e a ruptura do tumor antes ou durante a cirurgia^{12,22}.

Diversos modelos de estratificação de risco foram descritos²³. Entre eles, o mais universalmente aceito é o *Armed Forces Intitute of Pathology* (AFIP)²⁴, descrito no **Quadro 4**.

Quadro 4. Resumo dos critérios da AFIP para avaliação de risco em GISTs.

Grupo	Tamanho do tumor (cm)	Taxa mitótica (por 50 CGA)	Risco de progressão de doença (%) *			
			GISTs gástricos	GISTs ileais e jejunais	GISTs duodenais	GISTs retais
1	≤ 2	≤ 5	0 (nenhum)	0 (nenhum)	0 (nenhum)	0 (nenhum)
2	2,1 a 5	≤ 5	1,9 (baixo)	4,3 (baixo)	8,3 (baixo)	8,5 (baixo)
3 ^a	5,1 a 10	≤ 5	3,6 (baixo)	25 (moderado)	34 (alto**)	57 [†] (alto**)
3b	Maior que 10	≤ 5	12 (moderado)	52 (alto)		
4	≤ 2	> 5	0 [†]	50 [†]	‡	54 (alto)
5	2,1 a 5	> 5	16 (moderado)	73 (alto)	50 (alto)	52 (alto)
6 ^a	5,1 a 10	> 5	55 (alto)	85 (alto)	85 (alto)	71 (alto)
6b	Maior que 10	> 5	86 (alto)	90 (alto)		

Fonte: Elaboração própria baseado em Miettinen *et al.*, 2006 ²⁴.

Notas: * Os dados são apresentados para pacientes com progressão de doença durante seguimento de longa duração e caracterizam o risco de metástases; ** Grupos combinados em função do pequeno número de casos; † Pequeno número de casos; ‡ Nenhum tumor desta categoria foi incluído.

Legenda: CGA, Campos de Grande Aumento – 50 CGA = 5 mm² de tecido; GIST, Tumor estromal gastrointestinal.

A ruptura da integridade do tumor, espontânea ou durante a cirurgia, é um fator prognóstico de alto risco de recorrência, tendo sido incorporado em vários modelos prognósticos. É fundamental que essa informação conste nos relatórios anatomopatológicos ²⁵.

Vários outros critérios de prognóstico têm sido apontados, mas ainda não são adequadamente validados ²⁶.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com suspeita ou diagnóstico do GIST.

Adicionalmente, para o tratamento com **mesilato de imatinibe**, serão incluídos pacientes com um dos seguintes diagnósticos confirmado do GIST:

- GIST irressecável; **ou**
- GIST em que a cirurgia causaria potencial dano funcional evitável com tratamento prévio (neoadjuvância); **ou**
- GIST metastático ou recidivado após tratamento cirúrgico; **ou**
- GIST de alto risco de recidiva pós-operatória.

Para o tratamento com **sunitinibe**, serão incluídos pacientes com GIST avançado ou metastático, que tenham apresentado falha ao tratamento com imatinibe.

Nota: A falha ou ausência de resposta favorável ao tratamento com imatinibe é a progressão da doença, que equivale ao aumento de mais de 30% ou aparecimento de novas lesões em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento (Critério RECIST 1.1 para avaliação de resposta).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem análise genética que indique potencial de resposta desfavorável, assim como intolerância, hipersensibilidade ou contraindicações às condutas preconizadas neste Protocolo serão excluídos das respectivas condutas.

7. CASOS ESPECIAIS

O GIST é raro em crianças e adultos jovens (1,6% dos casos). Na falta de estudos prospectivos e, portanto, de consenso quanto ao tratamento padrão, a conduta em caso do GIST pediátrico deve ser definida por uma equipe multidisciplinar em serviços especializados em oncologia pediátrica. Em menos de 15% dos pacientes pediátricos com mutações dos proto-oncogenes KIT ou PDGFRA, sugere-se que a conduta terapêutica siga as preconizadas para o GIST em adultos²⁷.

A dose do mesilato de imatinibe para tratamento de crianças e adolescentes com GIST não está determinada, mas autores recomendam a mesma faixa de doses utilizadas no tratamento da leucemia mieloide crônica e linfoblástica aguda cromossoma Philadelphia positivo, em tomada única. Na ausência dessa determinação e considerando a raridade do GIST em crianças e adolescentes, bem como o grave evento adverso de retardo do crescimento com o uso crônico do imatinibe por doentes nessa faixa etária, este Protocolo recomenda o uso de 300 mg/m²/dia.

8. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As opções terapêuticas para o GIST em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico. As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os grupos prognósticos²⁸.

8.5. Tratamento cirúrgico



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Existe consenso de que GIST com mais de 2 cm deva ser ressecado. Contudo, não há consenso na literatura internacional sobre a ressecção de tumores com menos de 2 cm. Para tumores com menos de 2 cm, alta taxa mitótica e localização favorável, a ressecção a cirurgia é recomendável. Na ausência de achados de alto risco à endoscopia (foco ecogênico, ulceração, margens irregulares), sugere-se que os pacientes sejam acompanhados com exames de imagens e endoscopias de controle.

A remoção completa da lesão deve ser planejada antes do procedimento na sala operatória. A laparoscopia deve ser a via de preferência, respeitando a segurança operatória e a capacidade técnica de retirada completa da lesão mantendo sua integralidade. A laparoscopia realizada em centros especializados também pode ser a escolha em tumores maiores que 5 cm, sem comprometer a sobrevida ²⁹.

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 ³⁰⁻³⁶. Reintervenção cirúrgica geralmente não está indicada quando as margens são positivas microscopicamente ao exame anatomopatológico definitivo ³⁷.

O método laparoscópico, ou de mínima invasão usado para o tratamento do GIST, tem as vantagens inerentes ao método de menor tempo de internação e menor morbidade. Seu resultado oncológico de ressecção com margens livres e recidiva da doença pode ser comparado à cirurgia aberta tradicional ³⁸.

É importante considerar que a escolha da melhor técnica e método cirúrgico dependem do local anatômico acometido e o planejamento, disponibilidade e complexidade do material a ser utilizado.

Apesar da ressecção cirúrgica completa, somente metade dos pacientes permanece livre de recidiva em cinco anos ou mais ³⁰. Portanto, um cuidado meticuloso do cirurgião é mandatório, uma vez que a ressecção incompleta do tumor ou sua ruptura parecem ser preditores independentes de pior prognóstico de recidiva ^{35,39}.

Os GIST localmente avançados, mesmo que ressecados, apresentam altas taxas de recidiva, independentemente da técnica cirúrgica utilizada. Portanto, ressecções cirúrgicas complexas (multiviscerais) devem ser evitadas a favor de procedimentos com mínima morbidade. A quimioterapia com mesilato de imatinibe deve ser considerada em casos de maior risco cirúrgico ou com baixa probabilidade de obtenção de margens negativas ³⁷. Por exemplo, cirurgias mutilantes podem ser evitadas nos casos do 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 apresentam GIST 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.

Embora a terapia com inibidores de tirosina quinases (TKIs) tenha se tornado o tratamento de primeira linha para GIST metastático, a ressecção cirúrgica subsequente pode ser integrada à terapia em casos selecionados.

Embora os TKIs controlem o crescimento do tumor em mais de 80% dos pacientes, respostas completas raramente são alcançadas, e a ressecção cirúrgica continua sendo a única terapia potencialmente curativa para GIST.

A maioria dos pacientes que responde inicialmente ao imatinibe adquire resistência ao medicamento por meio de mutações adicionais no gene KIT. O tempo médio de progressão é de aproximadamente dois anos. Em casos de progressão, as alternativas terapêuticas são limitadas. Assim, embora 95% das cirurgias de resgate para GIST metastático falhem, a ressecção da doença residual seguida do uso adicional de imatinibe pode retardar ou prevenir o desenvolvimento de clones resistentes ao reduzir a carga tumoral, e isso pode prolongar o tempo de progressão da doença.

A abordagem padrão para nódulos retais é representada por biópsia ou excisão após avaliação ultrassonográfica endorretal e RM pélvica, independentemente do tamanho do tumor e da taxa mitótica. De fato, o risco de progressão para um GIST clinicamente significativo neste local é maior do que a maioria dos GISTs gástricos, seu prognóstico é significativamente pior e as implicações locais para a cirurgia são mais críticas, geralmente implicando em ressecções com necessidade de colostomia definitiva^{12,40}.

Nos casos do GISTs retais, a menos que a ressecção endoscópica com margens livres seja possível, o tratamento neoadjuvante com imatinibe é recomendável⁴¹⁻⁴³.

8.6. Radioterapia

Em pacientes com intolerância ou resistência a múltiplos TKIs, que apresentam doença localmente avançada, lesões metastáticas ósseas ou lesões abdominais fixas que causam sintomas locais, a radioterapia é uma opção de tratamento com intuito paliativo⁴⁴. No entanto, a ausência de resposta apenas para primeira linha de TKI não é motivo para indicar radioterapia.

Apesar da ausência de dados comprovando um benefício em sobrevida global (SG), a radiocirurgia extracraniana (SBRT) pode ser indicada em pacientes com oligoprogressão de doença (envolvendo até 5 sítios de doença), com intuito de prolongar a sobrevida livre de progressão de doença ou evitar a introdução de uma nova linha de tratamento sistêmico⁴⁵.

8.7. Tratamento medicamentoso

Os tratamentos medicamentosos preconizados neste PCDT são baseados na literatura científica atual que demonstra impacto na história natural da doença e inclui as tecnologias aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) com o objetivo principal de

reduzir a morbimortalidade pelo GIST. Nesta seção do PCDT, aspectos do tratamento neoadjuvante (pré-operatório), adjuvante (pós-operatório) e da doença avançada são apresentados.

A terapia medicamentosa do GIST que expressa c-KIT com mesilato de imatinibe abrange: a) tratamento neoadjuvante (quando a cirurgia “upfront” causaria potencial dano funcional evitável com tratamento neoadjuvante; b) tratamento adjuvante quando há alto risco de recidiva, após o tratamento cirúrgico com ou sem ressecção microscópica completa do tumor primário, b) tratamento paliativo da doença metastática ou recidivada após cirurgia.

8.7.1. Tratamento neoadjuvante (pré-operatório)

A cirurgia é a terapia-padrão de primeira linha para GIST primário, como opção potencialmente curativa para GIST. Contudo, dadas as altas taxas de resposta ao imatinibe (e o potencial para respostas patológicas completas) no cenário de doença avançada, existem vários cenários clínicos nos quais o imatinibe pré-operatório (neoadjuvante) pode ser considerado e utilizado como escolha preferencial de terapia neoadjuvante ^{46,47}.

A terapia neoadjuvante pode ser necessária para alguns tumores, especificamente:

- Tumores que surgem no reto;
- Tumores que surgem no intestino delgado e requerem um procedimento de Whipple;
- Tumores que surgem no esôfago;
- Tumores que surgem na junção esôfago-gástrica;
- grandes tumores primários, quando a ressecção acarretaria morbidade substancial, como ressecção de múltiplos órgãos;
- Tumores em que os órgãos adjacentes estão envolvidos;
- Para evitar gastrectomia total, o que pode resultar em alteração da farmacocinética do imatinibe.
- Quando uma quantidade limitada de doença metastática é potencialmente ressecável ^{14,48}.

Em todos os casos, o objetivo do tratamento é a redução do tamanho do tumor que pode facilitar a ressecção cirúrgica completa ou aumentar a probabilidade de preservação do órgão ⁴⁹.

Este também pode ser o caso se o cirurgião acreditar que a ressecção cirúrgica é mais segura após a citorredução (por exemplo, o risco de sangramento e ruptura do tumor é reduzido). Uma deficiência nessa abordagem pode ser a falta de uma avaliação confiável da contagem mitótica para uma estratificação de risco precisa na biópsia, dificultando assim as decisões sobre a terapia pós-operatória. É importante ressaltar que a presença de sangramento ou fístulas não necessariamente impede a terapia neoadjuvante ^{12,50}.

A terapia neoadjuvante não mostrou um aumento substancial nas complicações pós-operatórias e pode permitir ressecções R0 ou R1 consideradas impossíveis ou muito extensas antes do tratamento neoadjuvante^{51,52}.

8.7.1.1. Contraindicações

Além das contraindicações clínicas, não se deve utilizar o imatinibe como tratamento neoadjuvante a pacientes com mutação D842V do PDGFRA ou naqueles com tumores do tipo selvagem (mutações KIT ou PDGFRA), como deficiente em SDH ou GIST relacionado à neurofibromatose (NF). Nestes casos, deve-se prosseguir diretamente para a cirurgia. Caso a genotipagem não esteja disponível, é aconselhável iniciar o tratamento neoadjuvante com imatinibe e avaliar uma resposta precoce, por meio de TC ou ultrassom com contraste⁵³.

Em pacientes que estejam sangrando, a abordagem adotada depende da gravidade do sangramento. Se o sangramento for rápido e causar risco de morte, o paciente precisa de cirurgia. No entanto, se o paciente estiver muito frágil para sobreviver à cirurgia, o tratamento com imatinibe pode limitar o sangramento. Em pacientes com sangramento crônico de baixo grau, o uso de imatinibe como tratamento neoadjuvante tem ainda mais chances de beneficiar o paciente.

8.7.1.2. Dose do imatinibe

A abordagem usual é uma dose diária de imatinibe de 400 mg por dia como tratamento neoadjuvante, a qual foi utilizada em todas as séries retrospectivas e o único estudo prospectivo acerca deste uso.

No entanto, caso o paciente apresente uma mutação do éxon 9 do KIT e a terapia neoadjuvante estiver sendo considerada, o escalonamento da dose para 800 mg por dia é razoável¹².

8.7.1.3. Duração do tratamento neoadjuvante

O principal objetivo do imatinibe pré-operatório é reduzir o tamanho do tumor, maximizar a ressecabilidade e melhorar a qualidade de vida, evitando a ressecção multivisceral.

Os cirurgiões devem estar ativamente envolvidos para monitorar o paciente de maneira ideal durante o tratamento citorrredutor e escolher quando realizar a cirurgia, dependendo de quando o objetivo do tratamento é alcançado. Em geral, a cirurgia é realizada após 6 a 12 meses de tratamento, já que após 12 meses são raras as respostas adicionais, enquanto a resistência secundária pode se desenvolver subsequentemente. A avaliação precoce da resposta tumoral é necessária para evitar o atraso da cirurgia no caso de doença não responsiva. A imagem funcional permite avaliar a resposta do tumor muito rapidamente, em algumas semanas, particularmente na ausência de análise mutacional.

Existem dados limitados para orientar o médico sobre quando interromper o imatinibe antes da cirurgia. O uso do medicamento pode ser interrompido com segurança alguns dias ou até 1 dia antes da cirurgia, para ser retomado prontamente quando o paciente se recuperar do procedimento, de modo a totalizar 3 anos de tratamento ⁵⁴.

Alguns dados sugerem que a extensão da terapia neoadjuvante além de 10 a 12 meses aumenta a probabilidade de recorrência da doença após a cirurgia, principalmente para GIST primários. Não está claro se períodos mais longos de tratamento neoadjuvante são prejudiciais para pacientes em tratamento para um GIST recorrente/metastático ^{55,56}.

Um estudo sugere que as taxas de resposta a períodos muito breves de tratamento neoadjuvante com imatinibe (três a sete dias), conforme avaliado por FDG-PET e TC dinâmica, chegam a 70% ⁵⁷.

No entanto, um pequeno estudo prospectivo randomizado de fase II, não identificou evidência de citorredução histológica (e, portanto, nenhum benefício potencial em termos de volume tumoral reduzido) de até 7 dias com o uso de imatinibe como tratamento neoadjuvante. Não houve evidência de redução da perda de sangue intraoperatória, embora o fluxo sanguíneo para o tumor tenha sido reduzido, conforme medido pela TC dinâmica. Assim, o benefício clínico de períodos muito curtos de tratamento neoadjuvante com imatinibe (denominado "terapia nanoneoadjuvante") não está comprovado ⁵⁸.

Se o tratamento neoadjuvante com imatinibe for iniciado, a prática tem sido repetir uma TC com contraste em 3 a 4 semanas para avaliar as reduções no realce e na densidade do tumor, o que indicaria uma resposta. Se o tumor responder (conforme item Avaliação da resposta terapêutica e o **Quadro 5**), geralmente realiza-se outra TC em quatro meses e, posteriormente, ocorre a cirurgia entre seis e nove meses, quando há pouca diminuição adicional do tumor. Se não houver resposta, então o tumor pode ser insensível ao imatinibe, possivelmente devido à presença de uma mutação PDGFRA D842V ou à ausência de mutação KIT ou PDGFRA.

Embora existam alguns estudos mostrando a segurança da terapia neoadjuvante, uma melhora na taxa de ressecção R0 ou na sobrevida global (SG) com seu uso não foi comprovada. Os resultados da análise de sobrevida devem ser interpretados com cautela devido ao uso subsequente de imatinibe adjuvante nesses estudos. No entanto, a diminuição da vascularização e do tamanho do tumor facilita a ressecção e permite a preservação do tecido normal.

Uma meta-análise que avaliou a SG do GIST retal identificou melhora significativa com o uso neoadjuvante de imatinibe em comparação com a realização da cirurgia sem terapia neoadjuvante (HR: 0,36, 95% CI: 0,17-0,75) ⁵⁹. Outra meta-análise avaliou a abordagem de gerenciamento ideal, incluindo o momento da terapia sistêmica, não identificando diferença na SG de cinco anos em favor da terapia neoadjuvante (OR 3,19, 95% CI, 1,37–7,40, * p=0,007), comparada à terapia adjuvante ⁶⁰.

Ademais, uma meta-análise identificou que pacientes com doença estável tiveram melhor resultado na ressecção, incluindo taxa de ressecabilidade (p<0,0001), sobrevida livre de progressão (SLP) (p<0,00001) e SG (P=0,0008), do que pacientes com doença progressiva. Naqueles com doença progressiva recorrente/metastática, a cirurgia desempenhou um papel menor, uma vez que os pacientes apresentaram uma taxa de doença residual volumosa mais alta (p=0,0005) e maior risco de progressão (p 0,00001) no período de dois anos após o procedimento. O tratamento pré-operatório com imatinibe melhorou o prognóstico de pacientes com GIST avançado. Entre os

pacientes recorrentes/metastáticos, a cirurgia após o uso de imatinibe pode beneficiar aqueles que têm doença estável após tratamento com imatinibe, mas não aqueles resistentes ao imatinibe ⁶¹.

8.7.2. Adjuvância após o tratamento neoadjuvante

Uma análise de longo prazo com pacientes com GIST primário (até 5 cm) ou GIST metastático/recorrente ressecável (até 2 cm) avaliou pacientes que receberam tratamento neoadjuvante com imatinibe (600 mg/dia) por aproximadamente dois meses e manutenção pós-operatório com imatinibe por dois anos. A primeira análise sugeriu que uma alta porcentagem de pacientes apresentou progressão da doença após a interrupção da terapia de manutenção com imatinibe por dois anos após a cirurgia. No entanto, após um acompanhamento médio de 5,1 anos de seguimento a SLP estimada em cinco anos foi de 57% no grupo GIST primário e 30%, no grupo metastático/recorrente ressecável; e a SG foi 77% no grupo GIST primário e 68%, no grupo metastático/recorrente ressecável, respectivamente. O tempo mediano de progressão não foi alcançado para o grupo GIST primário e foi de 4,4 anos para o grupo metastático/recorrente ressecável ⁶².

8.7.3. Terapia adjuvante (pós-operatória)

A cirurgia continua sendo o principal e único tratamento potencialmente curativo de pacientes com GIST primário ressecável. No entanto, apesar da ressecção ostensivamente macroscópica completa, as taxas de recorrência são altas, com cerca de 50% dos pacientes apresentando recidiva da doença numa mediana de 2 anos, com taxa de sobrevida em 5 anos relatada em apenas 54% ⁶³. Além disso, a terapia adjuvante com outros antineoplásicos ou radioterapia não é efetiva no GIST ³⁴. Sendo assim, a radioterapia é raramente utilizada face à dificuldade de proteger os tecidos normais adjacentes.

Considerando a evidência disponível, o uso adjuvante de imatinibe por três anos é recomendado para pacientes com alto risco de recidiva. Em suma, ao se considerar o tratamento adjuvante com imatinibe, é essencial a seleção adequada de pacientes com alto risco de recidiva (**Quadro 4**) e dos esquemas de estratificação de risco validados. Além disso, caso o paciente tolere, recomenda-se pelo menos 36 meses de tratamento adjuvante, embora o tempo ideal de tratamento ainda não esteja bem estabelecido.

A estimativa do risco de recorrência é importante na seleção de pacientes que se beneficiariam da terapia pós-operatória após a ressecção completa.

No entanto os diferentes cálculos de risco na população incluída nos estudos, assim como o tempo de tratamento, impedem a comparação dos resultados entre si ³⁷.

A indicação de tratamento adjuvante para pacientes com risco intermediário é mais controversa. Entretanto, com a utilização da classificação modificada do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (critérios de Joensuu; conforme apresentado no item Risco de recidiva e no **Quadro 6**), pode-se re-estratificar a maioria dos pacientes com risco intermediário para baixo ou

alto risco, de modo a auxiliar a tomada de decisão sobre quando tratar os pacientes com risco intermediário ⁶⁴.

8.7.4. Avaliação do risco de recidiva

O prognóstico após a ressecção do GIST primário localizado é dado por uma função do tamanho do tumor, localização anatômica e taxa mitótica. Existe uma variedade de ferramentas de prognóstico utilizando essas variáveis e incorporando alguns critérios adicionais, como a ruptura do tumor.

A indicação do tratamento adjuvante se inicia pela avaliação do risco. Apesar dos instrumentos disponíveis, os profissionais, em geral, subestimam os riscos. Com isso, pacientes com GIST podem não receber a terapia adjuvante com impacto na sobrevida livre de recorrência.

Um nomograma online para estimar a sobrevida livre de recorrência de dois e cinco anos após a ressecção foi adequadamente validado por outros investigadores e pode ser encontrado em: <https://www.mskcc.org/nomograms/gastrointestinal> ⁶⁵⁻⁶⁷.

O status da mutação tumoral é outra variável importante, pois os pacientes com deleção do éxon 11 do KIT, particularmente envolvendo os aminoácidos 557 e 558, apresentam um pior prognóstico ^{68,69}. Sendo assim, as diretrizes do SEOM-GEIS (*Spanish Society of Medical Oncology; Spanish Sarcoma Research Group*) recomendam o tratamento adjuvante com imatinibe para pacientes de risco intermediário com mutação do éxon 11 envolvendo os códons 557 e/ou 558 ¹⁴.

Ademais, a ESMO-EURACAN-GENTURIS sugere que os pacientes com alto índice de recorrência, em função de ruptura do tumor durante a cirurgia, devem ser considerados para terapia adjuvante com imatinibe ¹².

8.7.4.1. Indicação do tratamento adjuvante

A seleção ideal de pacientes, com doença ressecada, com risco suficientemente alto de recorrência para justificar o uso adjuvante de imatinibe não está estabelecida. Assim, cada caso deve ser abordado individualmente, ponderando a probabilidade estimada de recidiva da doença (com base no sítio anatômico, tamanho, taxa mitótica e presença ou ausência de ruptura tumoral) com os riscos da terapia.

Os estudos clínicos utilizam diferentes critérios de inclusão, dificultando a generalização dos resultados.

O uso adjuvante de imatinibe é contraindicado em pacientes com subtipos moleculares sabidamente resistentes ao imatinibe ¹⁴.

Existe um consenso de que os GIST com mutação PDGFRA D842V não devem ser tratados com terapia adjuvante, dada a falta de sensibilidade ao imatinibe desse genótipo tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Ainda, inexistem evidências de eficácia no cenário adjuvante para os medicamentos disponíveis para o tratamento do GIST com mutação PDGFRA. O tratamento adjuvante também



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

deve ser evitado em pacientes com GIST relacionados ao NF1 e com ausência de expressão de SDH ¹².

Com relação ao GIST deficiente em SDH, pode haver algum benefício dos inibidores de tirosina quinase disponíveis, com relatos de atividade de sunitinibe e regorafenibe ¹². No entanto, não existe recomendação da Conitec para indicação de sunitinibe e regorafenibe como terapia adjuvante em primeira linha de tratamento.

8.7.4.2. Duração do tratamento

Diretrizes de prática clínica baseadas em consenso da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sugerem o uso adjuvante de imatinibe por pelo menos 36 meses para pacientes com risco intermediário ou alto: tumor maior que 5 cm de tamanho com alta taxa mitótica (mais que 5 mitoses por 50 HPF) ou risco de recorrência maior que 50% após a cirurgia ³⁷.

8.7.4.3. Dose do imatinibe adjuvante

Para pacientes com GIST de alto risco e mutações sensíveis ao imatinibe, a dose padrão de imatinibe no tratamento adjuvante é de 400 mg por dia, por um período de três anos. No entanto, para pacientes cujos tumores abrigam uma mutação do éxon 9 do KIT, alguns autores sugerem que uma dose mais alta de imatinibe, 800 mg/dia, se tolerada, consiste em uma proposta aceitável de tratamento ¹⁴.

Os estudos disponíveis avaliaram apenas a dose diária de 400 mg no cenário adjuvante. Dados de pacientes com GIST metastático avançado e/ou irresssecável, cujo GIST abrigou as mutações do éxon 9 do KIT apontaram resultados melhores com doses diárias de 800 mg de imatinibe em comparação com a padrão de 400 mg ^{12,70}.

No entanto, uma série retrospectiva de pacientes com GIST com mutação no éxon 9 do KIT tratados com imatinibe como terapia adjuvante avaliou a dose diária de 800 mg e não mostrou melhores resultados em termos de sobrevida quando comparada à dose padrão de 400 mg/dia ⁷¹.

É importante ressaltar que a dose de imatinibe 800 mg/dia ainda não foi testada para GIST em ensaios clínicos randomizados na fase adjuvante e, portanto, não pode ser recomendada nesse cenário.

O tratamento neoadjuvante e adjuvante está sumarizado na **Figura 2**.

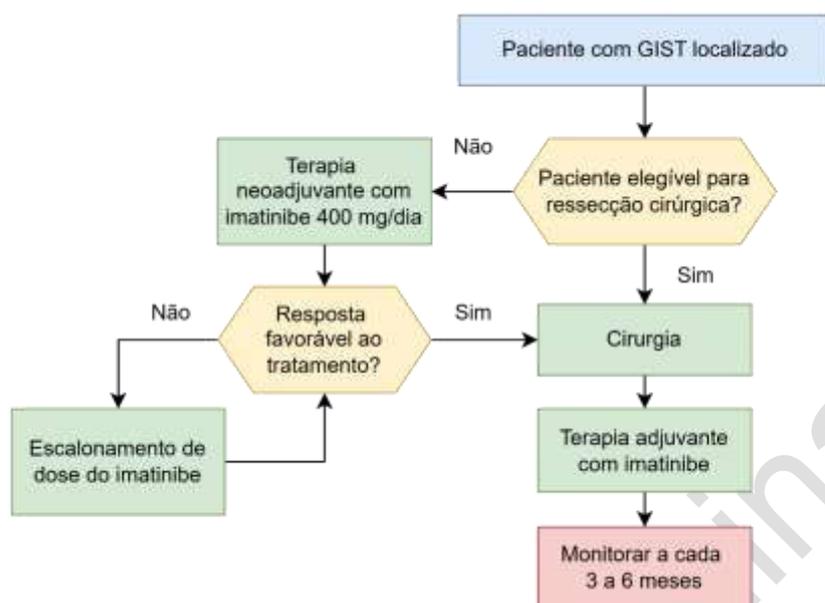


Figura 2. Tratamento do GIST localizado.

Fonte: elaboração própria.

8.7.5. Tratamento da doença avançada

No contexto de doença metastática, o tratamento com inibidores de tirosina quinase deve ser mantido indefinidamente, mesmo que haja progressão de doença, devendo ser interrompido apenas se o paciente apresentar intolerância ou toxicidade ou se houver solicitação específica do paciente para a interrupção do tratamento ¹².

Este Protocolo preconiza o uso de imatinibe em primeira linha e sunitinibe em segunda linha (**Figura 3**). Em virtude de sua não incorporação ao SUS, após avaliação pela Conitec, este Protocolo não preconiza o uso de regorafenibe.

8.7.5.1. Primeira linha de tratamento

No tratamento do GIST avançado, o imatinibe é usado como terapia inicial para pacientes com KIT e a maioria dos GIST mutantes do PDGFRA, embora os GIST associados ao PDGFRA D842V sejam uma exceção. A dose inicial recomendada é de 400 mg/dia por via oral, em dose única diária.

Uma avaliação do estado mutacional do tumor usando técnicas de sequenciamento de DNA é recomendada durante a avaliação inicial de pacientes com doença avançada ou metastática porque as respostas clínicas ao imatinibe (e outros TKIs) se correlacionam com o genótipo do tumor.

Para a maioria dos pacientes, o tratamento sistêmico com imatinibe pode ser iniciado empiricamente enquanto se aguarda a confirmação do estado mutacional do tumor. O tratamento pode ser posteriormente modificado, uma vez que o estado mutacional do tumor esteja disponível.

No entanto, para aqueles com histologias sugestivas de resistência ao imatinibe (por exemplo, deficiência de SDH ou doença relacionada à NF1), o encaminhamento para um centro de atendimento terciário para inclusão em ensaios clínicos é justificado, em detrimento do uso empírico de imatinibe.

O imatinibe liga-se ao domínio justamembrana da forma inativa do KIT, no sítio de ligação do ATP e, portanto, inibe competitivamente a ligação do ATP e inibe a sinalização do KIT ⁷²⁻⁷⁵.

As evidências indicam que a reintrodução do imatinibe pode beneficiar os pacientes que apresentam progressão do GIST após a interrupção do tratamento da doença avançada/metastática, bem como os pacientes que apresentam recorrência do GIST após a conclusão da terapia neoadjuvante e/ou adjuvante prescrita. Embora a reintrodução do imatinibe possa levar a desfechos abaixo do ideal, conforme evidenciado por taxas mais altas de doença progressiva em comparação ao tratamento inicial, a interrupção do uso de imatinibe não parece favorecer o desenvolvimento de resistência ao medicamento, deixando o aumento da dose e o tratamento com imatinibe de terceira ou quarta linha como opções viáveis para os pacientes ^{37,76}.

Um subconjunto de pacientes com GIST metastático apresenta respostas duradouras e sobrevida de longo prazo com o tratamento com imatinibe. Os fatores que influenciam a duração do controle da doença não são bem compreendidos, mas parecem estar relacionados com o surgimento de novas mutações de resistência ao imatinibe ^{77,78}. Os fatores que influenciaram significativamente a menor SLP foram: baixo desempenho basal da OMS ≥ 2 ($p < 0,00001$; observação: bom: 0-1, ruim ≥ 2), genótipo do tumor diferente da mutação KIT do exon 11 ($p = 0,005$), alta contagem basal de neutrófilos ($p < 0,00001$), idade menor que 45 anos no momento do diagnóstico ($p = 0,04$), índice mitótico maior que 10/50 HPF ($p = 0,001$), tipo patológico do GIST diferente de célula fusiforme ($p = 0,03$), baixo nível basal de albumina ($p = 0,0005$), baixo nível basal de hemoglobina ($p < 0,00001$) e tumores primários abertamente malignos (lesões irrissecáveis e/ou metastáticas no diagnóstico) ($p = 0,05$) ⁷⁷.

Finalmente, a resistência aos TKIs pode ser dividida em resistência primária, definida como progressão da doença nos primeiros 6 meses do tratamento de primeira linha com imatinibe, e resistência secundária, definida como progressão da doença durante o tratamento com imatinibe após 6 meses de tratamento. Esses dois tipos de resistência têm diferentes mecanismos genéticos e diferentes características clínicas ⁷⁹.

Os GIST com resistência primária geralmente mostram progressão multifocal de todas as lesões metastáticas na terapia com TKI, enquanto aqueles com resistência secundária geralmente mostram progressão em uma ou algumas das metástases, enquanto outras permanecem controladas pela terapia ⁸⁰.

Apesar da alta eficácia do imatinibe na maioria dos pacientes com GIST metastáticos/inoperáveis, as respostas completas são raras em geral (menos de 10%) e a maioria dos pacientes que inicialmente respondem ao tratamento, eventualmente, adquirem resistência por meio de mutações adicionais no KIT ⁸⁰.

A definição de resistência ao imatinibe é clínica e a realização de biópsia em pacientes com GIST resistente ao imatinibe com o único objetivo de determinar o genótipo KIT/PDGFRÁ não é recomendada ¹⁴.

O imatinibe é o tratamento padrão de primeira linha para pacientes localmente avançados, inoperáveis e metastáticos, exceto para pacientes com GIST sem mutações KIT/PDGFRÁ ou com uma mutação PDGFRÁ éxon 18 D842V. A dose padrão de imatinibe é de 400 mg por dia, exceto para o tratamento de primeira linha para pacientes com mutação do éxon 9 do KIT que a dose recomendada é imatinibe 800 mg ^{12,14}.

8.7.5.2. Segunda linha de tratamento (após imatinibe)

A maioria dos pacientes com GIST apresenta progressão da doença após 2 a 3 anos de terapia com imatinibe devido ao desenvolvimento de mutações secundárias do KIT ⁸¹.

É importante conhecer o genótipo primário para auxiliar no prognóstico e na escolha da dose inicial de imatinibe. O conhecimento de mutações secundárias naqueles pacientes com doença refratária ao imatinibe que não têm doença mutante do éxon 9 do tipo selvagem ou KIT também pode ser valioso para determinar se o uso de sunitinibe poderá beneficiar o paciente ⁸².

A mesma dose de imatinibe pode ser mantida, considerando também a possibilidade de ressecção (se possível), procedimentos de ablação, embolização e quimioembolização ou radioterapia paliativa para lesões sintomáticas ³⁷.

Há evidências de que continuar o uso de um TKI, mesmo no caso de doença progressiva, pode retardar a progressão, pelo menos em uma proporção de pacientes com uma progressão lenta, quando comparado a interromper o tratamento se nenhuma outra opção estiver disponível no momento. Portanto, reiniciar ou manter o uso de imatinibe (ao qual o paciente já foi exposto) além da progressão são opções melhores do que a interrupção do tratamento ¹².

O uso de combinações de TKIs fora dos estudos clínicos deve ser desencorajado, devido ao potencial de toxicidade considerável. Vários TKIs foram testados em estudos não controlados de fase II em pacientes resistentes ao imatinibe, com atividade observada em alguns deles. Portanto, idealmente, os pacientes que apresentaram falha aos tratamentos convencionais disponíveis devem ser encaminhados para pesquisa clínica ¹².

A perspectiva de terapias direcionadas para GIST avançados foi drasticamente transformada após resultados encorajadores alcançados em ensaios clínicos recentes. Atualmente, o número de tratamentos de segunda e terceira linha está aumentando, embora o desafio seja considerar as diferenças entre essas intervenções ⁸³.

Ainda não é prática habitual a realização de biópsia das lesões na progressão, mas a crescente ampliação no uso de pesquisa de células tumorais circulantes tem aberto novas possibilidades.

No caso de progressão confirmada ou rara intolerância ao imatinibe (após tentativas de controlar os eventos adversos por meio de aconselhamento especializado, explorando reduções de

dose e possivelmente avaliação do nível plasmático), o tratamento padrão de segunda linha recomendado internacionalmente é o sunitinibe ¹².

Para pacientes com doença progressiva limitada em dose padrão de imatinibe, a terapia de segunda linha com sunitinibe deve ser iniciada apenas se a maioria da doença não for mais controlada pelo imatinibe. Deve-se considerar outras intervenções terapêuticas para lesões em progressão. A ressecção cirúrgica deve ser considerada em pacientes cuidadosamente selecionados com doença progressiva limitada que é potencialmente e facilmente ressecável ⁸⁴⁻⁸⁶.

No entanto, ressecções incompletas são frequentes com altas taxas de complicações. Diretrizes internacionais incluem como alternativas, apenas para pacientes com doença progressiva limitada, a manutenção do tratamento de imatinibe na mesma dose inicial e o tratamento de lesões progressivas com ressecção, ablação por radiofrequência, quimioembolização ou radioterapia paliativa para raros pacientes com metástases ósseas ³⁷.

O objetivo da metastasectomia é interromper a progressão da doença, eliminando os clones resistentes. O momento apropriado da intervenção cirúrgica não está estabelecido.

O aumento da dose de imatinibe é uma opção para pacientes com resistência primária e secundária (tardia) às doses padrão de imatinibe. Os pacientes que são intolerantes ao imatinibe são melhor atendidos com a mudança para um inibidor de tirosina quinase (TKI) alternativo, como sunitinibe. Para pacientes com doença progressiva, mas que toleram a dose padrão de imatinibe e não apresentam mutação resistente, recomenda-se um aumento da dose de imatinibe antes de trocar de terapia. Um aumento da dose para 400mg duas vezes ao dia é uma opção ^{12,14}.

Análises adicionais realizadas no estudo EORTC 62005 também sugeriram que os pacientes em que houve progressão da doença enquanto utilizavam uma dose diária de 400 mg podem se beneficiar de um escalonamento da dose de imatinibe. No momento da análise, 52% dos pacientes randomizados para o braço de 400 mg diários apresentaram progressão da doença, dos quais 55% passaram a receber imatinibe 800 mg diários, sendo que 27% do total de pacientes teve doença estável. Anemia e fadiga foram os eventos adversos mais comumente relatados ⁸⁷.

A terapia com imatinibe para GIST irressecáveis ou metastáticos é tipicamente iniciada com uma dose de 400 mg/dia. Dois estudos de fase 3 ^{88,89} investigaram se a dose mais alta de 800 mg/dia – administrada inicialmente ou após a progressão da dose de 400 mg – melhoraria os resultados. Ambos os estudos confirmaram a dose inicial de 400 mg/dia para a maioria dos pacientes. No entanto, dois grupos se beneficiaram com o tratamento com 800 mg/dia de imatinibe: pacientes com progressão da doença em terapia de dose padrão e pacientes cujo tumor abriga uma mutação do éxon 9 em KIT. A otimização da dose para 800 mg/dia pode ser necessária como primeiro passo no tratamento da doença progressiva; tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados ⁹⁰.

Em uma revisão sistemática de cinco estudos, foi investigado o efeito de escalonamento de dose de imatinibe para 600 mg/dia ou 800 mg/dia comparado ao uso de sunitinibe em pacientes que progrediram com imatinibe 400 mg com GIST inoperável ou metastático. A SG mediana foi inferior a dois anos para pacientes em ambos os tratamentos, sendo que cerca de 25% dos pacientes necessitaram de um atraso ou redução da dose de imatinibe. No entanto, entre os respondedores da dose escalonada de 800 mg/dia, a mediana da SLP foi superior a 25 meses ⁹¹.

A possibilidade de aumentar a dose de imatinibe ou mudar diretamente para sunitinibe em GIST que apresentaram falha ao tratamento com imatinibe na dose padrão de 400 mg/dia ainda é controversa^{92,96,93}.

A resistência medicamentosa ao sunitinibe também pode se desenvolver subsequentemente, geralmente dentro de um ano de tratamento^{94,95}. A resistência ao sunitinibe compartilha mecanismos patogênicos semelhantes aos identificados na falha do imatinibe, com aquisição de mutações secundárias após uma resposta inicial prolongada ao medicamento⁹⁶.

O malato de sunitinibe é o tratamento de segunda linha recomendado pelo Protocolo⁹⁷. O esquema de tratamento para sunitinibe é de 50 mg por dia, por via oral, durante quatro semanas consecutivas, seguido por uma pausa de tratamento de duas semanas (esquema 4/2), compreendendo um ciclo de seis semanas.

A **Figura 3** descreve o tratamento de pacientes com GIST avançado.

O medicamento regorafenibe foi avaliado pela Conitec para o tratamento de indivíduos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe ao SUS, que recomendou a sua não incorporação devido a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e elevado impacto orçamentário para o SUS. Diante disso, este Protocolo não recomenda o uso do regorafenibe⁹⁸.

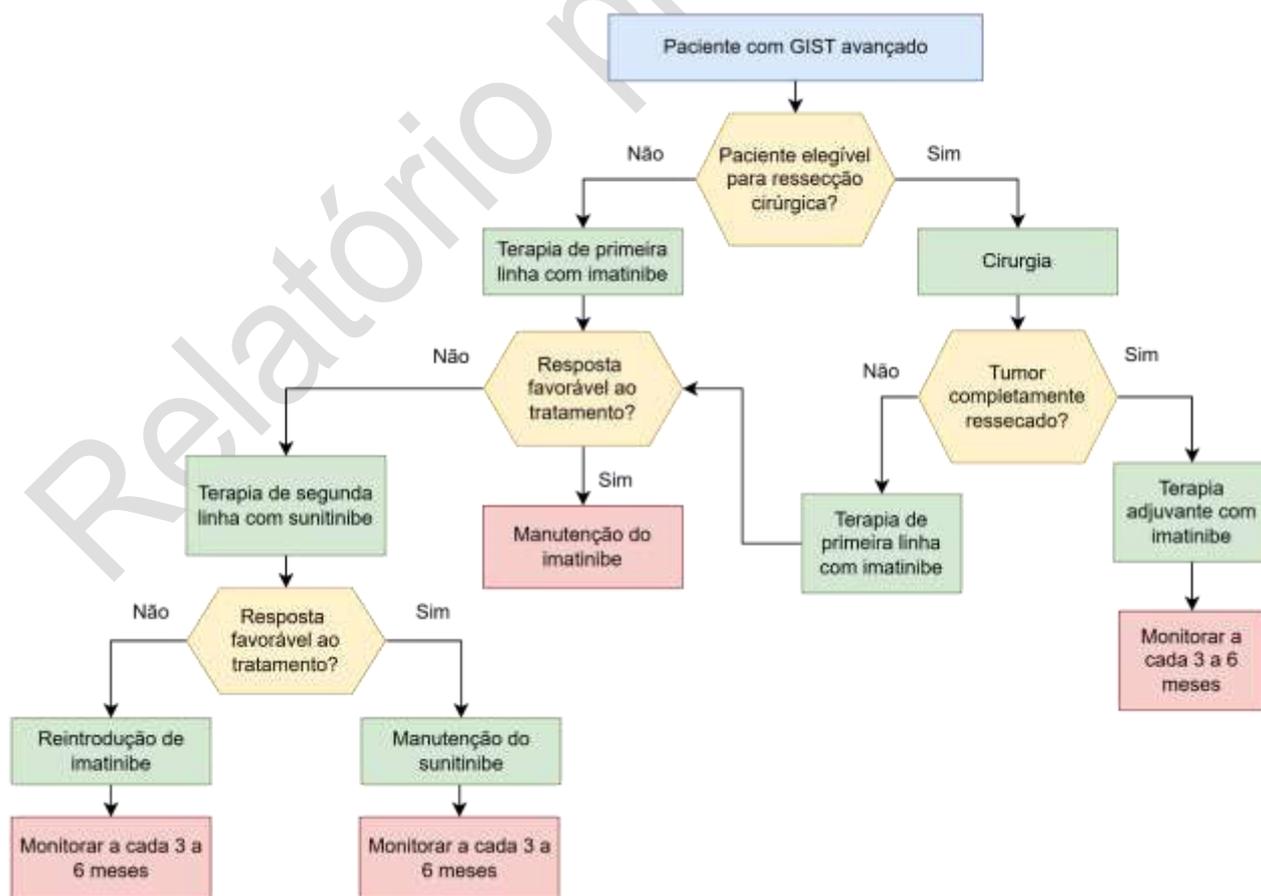


Figura 3. Tratamento em GIST avançado.

Nota: Será considerada falha ou ausência de resposta favorável ao tratamento com imatinibe a progressão da doença, que equivale ao aumento de mais de 30% ou aparecimento de novas lesões em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento (Critério RECIST 1.1 para avaliação de resposta).

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

8.7.5.3. Cuidados paliativos

Os GIST localizados, passíveis de ressecção cirúrgica completa (R0), tem prognóstico que varia em função das características já discutidas. Pacientes com doença localizada, operados, que apresentem mutações de sensibilidade ao imatinibe e com fatores de alto risco de recidiva, devem receber tratamento adjuvante com imatinibe, por pelo menos três anos. Mesmo assim, um número significativo desses pacientes pode vir a apresentar recidivas.

A história natural dos GIST que não são curados pela cirurgia inicial é dominada pela disseminação abdominal envolvendo o fígado e o peritônio. Insuficiência hepática e obstruções intestinais e urinárias são, portanto, os principais desafios paliativos. Isso pode acarretar a necessidade de cirurgia paliativa em pacientes selecionados. Metástases extra-abdominais são ocasionalmente observadas, principalmente para o osso, e podem requerer irradiação paliativa.

Um sinal sistêmico, como a fadiga, pode se somar à astenia induzida pela anemia, bem como diretamente pelos TKIs. De fato, a existência de quatro linhas de terapia médica padrão, o potencial de reintrodução e a disponibilidade de muitos agentes de interesse, seja em estudos clínicos ou entre TKIs desenvolvidos para outras doenças, levaram ao tratamento de muitos pacientes com GISTs com alvos moleculares mesmo em estágios muito avançados da doença.

Os GIST frequentemente evoluem para metástases hepáticas e peritoniais. Em fases mais avançadas da doença podem apresentar metástases em ossos, pulmão e, mais raramente, em sistema nervoso central. Os sintomas na doença avançada dependem da localização e volume das metástases, mas os mais frequentes são a suboclusão do trato digestório, sangramentos, dor abdominal, fadiga, inapetência, sarcopenia. Hemorragia e perfurações de alças intestinais podem ser uma complicação aguda e causa de algumas mortes súbitas, mesmo que previsíveis.

Por todas essas características os pacientes com GIST metastáticos (primariamente ou recidivas) são candidatos a cuidados paliativos desde o diagnóstico (metastáticos) ou desde a recidiva, em conjunto com o tratamento antineoplásico^{99,100}.

Nos casos de doença metastática, embora os inibidores de tirosina quinase tenham aumentado a expectativa de sobrevida global, o tratamento é eminentemente paliativo¹⁰¹.

Ensaio clínico e melhores cuidados de suporte também são recomendados. A reintrodução de um TKI previamente tolerado e eficaz pode ser considerada para palição dos sintomas. A continuação da terapia com TKI por toda a vida pode ser considerada para palição dos sintomas como parte dos melhores cuidados de suporte³⁷.

Os pacientes estão experimentando sobrevida prolongada, mas muitas vezes à custa de sua qualidade de vida relacionada à saúde. Não são apenas os eventos adversos físicos que afetam a vida diária dos pacientes com GIST, mas também os desafios psicológicos e sociais com os quais eles precisam lidar. Um estudo qualitativo explorou os desafios psicológicos e sociais de pacientes com GIST com doença localmente avançada e metastática após 5 anos de tratamento com TKI. Os desafios psicológicos expressos pelos participantes referem-se a medos, ansiedade, alteração negativa da emoção e do humor, dúvidas sobre o tratamento e acompanhamento, viver com incerteza, falta de compreensão por parte dos outros ou dos profissionais de saúde e ser constantemente lembrado da sua doença. Os desafios relacionados à saúde social incluíam

dificuldades financeiras, desafios nos relacionamentos, preocupações com fertilidade e paternidade, trabalho e impacto nas atividades sociais ¹⁰².

Os desafios psicológicos e sociais relatados podem prejudicar significativamente a qualidade de vida geral dos pacientes com GIST. Alguns desafios são claramente subnotificados e dificilmente reconhecidos pelo médico oncologista, pois tendem a se concentrar nos eventos adversos físicos e nos resultados clínicos do tratamento.

Portanto, destaca-se a importância do cuidado integral ao paciente, que deve incluir acompanhamento por uma equipe multiprofissional integrada, além de ser essencial considerar a perspectiva do paciente na pesquisa e na prática clínica. Nesse contexto, cabe à APS ofertar suporte e acompanhar o paciente e sua família de forma longitudinal, articulando-se com os demais pontos de atenção. Assim, os cuidados paliativos tornam-se parte essencial do cuidado integral, complementando o tratamento oncológico e contribuindo para melhor qualidade de vida ao longo de toda a trajetória da doença. Nessa perspectiva, o cuidado paliativo na APS não se limita ao fim de vida, mas se configura como abordagem que reconhece o sofrimento físico, emocional, social e espiritual, fortalecendo o cuidado centrado na pessoa e garantindo continuidade assistencial no território, em consonância com os princípios da integralidade e da equidade do SUS ¹⁰³.

8.7.6. Medicamentos

- - Mesilato de imatinibe: comprimidos de 100 mg e 400 mg;
- - Malato de sunitinibe: comprimidos de 12,5 mg, 25 mg, 37,5 mg e 50 mg.

8.7.7. Esquema de administração e interrupção

Mesilato de imatinibe

Dose de 400 mg/dia por via oral, em dose única diária. A dose pode ser aumentada para 600 mg/dia ou 800 mg/dia na ausência de eventos adversos e se não houver outras opções de tratamento.

O comprimido deve ser ingerido durante as refeições com baixo teor de gordura para minimizar o risco de efeitos gastrointestinais, com um copo grande de água. Doses de 400 mg ou 600 mg devem ser administradas em dose única diária, enquanto a de 800 mg deve ser dividida em duas administrações diárias, pela manhã e à noite. Os comprimidos podem ser dissolvidos em um copo de água ou suco de maçã para pacientes com dificuldade de deglutição. O número de comprimidos necessários deverá ser colocado em um volume apropriado (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 ingerida imediatamente após a dissolução completa do(s) comprimido(s).

Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor. Os comprimidos de 100 mg ou de 400 mg podem ser fracionados e diluídos com água. A proporção de água é de 50 ml para cada 100 mg. A mistura diluída deverá ser administrada imediatamente



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

após a dissolução completa do medicamento. Recomenda-se a ingestão após a maior refeição do dia.

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

As diretrizes de tratamento recomendam enfaticamente que a terapia com TKI na dose diária prescrita deve ser mantida enquanto os pacientes estiverem apresentando benefício clínico (resposta ou doença estável). Ainda, como tratamento de suporte (cuidados paliativos), em caso de falha a todas as alternativas disponíveis, o uso do medicamento deve ser mantido por toda a vida para aliviar os sintomas da doença ^{12,14,37}.

Além disso, a interrupção do imatinibe parece resultar em rápida progressão na maioria dos pacientes com GIST avançado e não pode ser recomendada, a menos que haja toxicidade significativa ou complicação interveniente, como a necessidade de tratar outro diagnóstico (por exemplo, outro câncer) no mesmo paciente. A interrupção do imatinibe em pacientes com GIST refratário ao imatinibe demonstrou resultar em um fenômeno de exacerbação, o que, por sua vez, indica que, mesmo em pacientes com doença progressiva em tratamento com imatinibe, existem algumas células tumorais para as quais o imatinibe ainda pode ser eficaz ¹⁰⁴.

A duração ideal da terapia com TKI em pacientes com doença responsiva ou estável não é conhecida. Os resultados de um estudo prospectivo, multicêntrico e randomizado de fase III (BFR14) mostram que houve um aumento significativo na taxa de doença progressiva quando a terapia com imatinibe foi interrompida em pacientes com doença avançada estável ou respondendo à terapia com imatinibe ¹⁰⁵. Uma atualização deste estudo confirmou que os pacientes com progressão rápida da doença após a interrupção do imatinibe tiveram um prognóstico pior. Mais importante, a qualidade da resposta após a reintrodução do imatinibe não atingiu o estado do tumor observado na randomização ¹⁰⁶.

Deve-se buscar exaustivamente a ocorrência de possíveis interações de quaisquer medicamentos com imatinibe. Não se recomenda o seu uso concomitante a medicamentos metabolizados pelas enzimas CYP, como, paracetamol, varfarina e derivados azólicos.

Malato de sunitinibe

Com base em um estudo de fase III, o esquema de tratamento para sunitinibe é de 50 mg por dia, por via oral, durante quatro semanas consecutivas, seguido por uma pausa de tratamento de duas semanas (esquema 4/2), compreendendo um ciclo de seis semanas ^{107,108}. O medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos.

Em 2009, um estudo de fase II demonstrou que o sunitinibe oral diário contínuo em uma dose diária de 37,5 mg é eficaz e bem tolerada ¹⁰⁹. No entanto, nenhum estudo randomizado comparou as duas estratégias de dose.

Diretrizes internacionais reconhecem que a dose diária contínua de sunitinibe, 37,5 mg pode ser considerada, dada a sua melhor tolerância ¹⁴. Assim, a modificação da dose, em incrementos ou reduções de 12,5 mg, é recomendada com base na segurança e tolerabilidade individual. As doses não devem ser superiores a 75 mg ou inferiores a 25 mg diariamente.

A interrupção da dose pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individuais.

9. MONITORAMENTO

9.1. Avaliação da resposta terapêutica

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

A TC com contraste é o método de imagem-padrão para pacientes com GIST, utilizada para diagnóstico e monitoramento terapêutico. No entanto, a progressão pode ser determinada por TC abdominal/pélvica ou RM com interpretação clínica.

A resposta ao imatinibe pode ser definida pela ausência de recidiva ou progressão da doença na primeira avaliação por TC, a ser realizada em torno de três meses após o início do tratamento¹¹⁰. Em relação ao seguimento, recomenda-se controle a cada 3 a 6 meses, ou a utilização do método de acompanhamento desenvolvido por Joensuu e colaboradores, baseado na estimativa do risco de recorrência, que demonstrou reduzir o número total de exames, sem comprometer a capacidade de detecção precoce de recidiva¹¹¹. Deve-se avaliar a adesão ao medicamento antes de determinar que a terapia foi ineficaz.

Diferentemente de outros quimioterápicos antineoplásicos, para a avaliação da resposta aos inibidores de tirosinoquinase têm sido utilizados os critérios introduzidos por Choi, que consideram 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 imatinibe¹¹². A máxima redução do tamanho do tumor pode ocorrer após 6 a 12 meses de tratamento¹¹³.

Para avaliação de resposta utilizando o critério RECIST 1.1¹¹⁴, considera-se os critérios resumidos no **Quadro 5**, comparando com os exames de imagem anteriores.

Quadro 5. Critério RECIST 1.1 para avaliação de resposta.

Critério RECIST	Interpretação
Resposta completa	Denota desaparecimento das lesões
Resposta parcial	Redução de mais de 30% da soma dos diâmetros das lesões mensuráveis em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento
Doença estável	Redução menor que 30% ou aumento menor do que 20% da soma dos diâmetros das lesões mensuráveis em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento
Progressão da doença	Aumento de mais de 30% ou aparecimento de novas lesões em relação ao menor diâmetro nesta linha de tratamento

Fonte: Adaptado de Eisenhauer et al, 2009¹¹⁴.

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. Essas formas de progressão real no GIST devem ser diferenciadas de uma pseudoprogressão que ocorre, por exemplo, quando uma lesão aumenta devido à hemorragia intratumoral ou degeneração mixoide.

Em razão de sua melhor sensibilidade para avaliar lesões pequenas, a ressonância magnética do abdômen está 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, resistência secundária ¹¹⁰.

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

A imagem de linha de base é recomendada antes de iniciar o uso pré-operatório do imatinibe. Para avaliar a resposta à terapia com TKI, a TC ou RM abdominal/pélvica é indicada a cada 8 a 12 semanas.

Se houver progressão, a cirurgia é recomendada após a interrupção do imatinibe. Em pacientes que fazem tratamento pré-operatório com imatinibe, seu uso pode ser interrompido imediatamente antes da cirurgia e retomado assim que o paciente tolerar medicamentos orais após a cirurgia, independentemente das margens cirúrgicas ³⁷.

Após a interrupção da quimioterapia adjuvante (ou seja, quando o paciente não possui doença clinicamente detectável) está indicada a realização de TC de 3 em 3 meses por 2 anos, a cada 6 meses por mais 3 anos e, anualmente, até o décimo ano pós-tratamento. Depois disso, a recorrência é rara, e não há mais benefício no controle por exames de imagem ¹¹⁵.

Nos pacientes em linhas subsequentes de tratamento, o seguimento deve ser feito em intervalos mensais, dada a sobrevida livre de progressão mais breve, com exames de imagem em caso de piora clínica ³⁷.

9.2. Risco de segunda neoplasia primária

Segundos tumores primários foram relatados com frequência, de forma síncrona ou durante o acompanhamento, em pacientes diagnosticados com GIST. Uma meta-análise com 32 estudos relatou uma prevalência combinada de segundos tumores primários de 20%, com 14% e 3% sendo tumores sincrônicos e metacrônicos, respectivamente. Foi encontrado um risco para vários locais específicos de câncer, em particular gastrointestinal (5%) e câncer do trato geniturinário (3%). As malignidades mais frequentemente associadas foram: colorretal (17%), próstata (14%), gástrica (9%), esofágica (5,5%), pulmão (5,4%), hepatobiliopancreática (4,7%), mama (4,6%), linfoma (4,4%), rim (4,35%) e sarcomas (3,3%) ¹¹⁶.

Um estudo de coorte retrospectivo observou que um em cada quatro pacientes com GIST tem segundos tumores primários. Os cânceres de pele, próstata e mama foram os segundos tumores

primários mais comuns associados ao GIST. Estudos moleculares são necessários para explorar a associação/mecanismos subjacentes do GIST com essas malignidades ¹¹⁷.

Outra revisão sistemática de 22 estudos identificou uma taxa global de neoplasias associadas a GIST de 20%. A maioria das segundas neoplasias foi encontrada no trato gastrointestinal (32%) e no trato urogenital masculino e feminino (30%). Os escores de risco específico dos GISTs associados a outros tumores foram significativamente menores do que aqueles sem neoplasias associadas. Questiona-se se existe uma associação causal subjacente, que necessita de uma investigação mais aprofundada. Os dados dessa revisão sistemática sugerem que se deve solicitar a triagem para segunda neoplasia e subseqüentes controles frequentes ou estadiamento estendido, mesmo em pacientes com GIST e risco muito baixo de progressão da doença ¹¹⁸.

9.3. Risco de mortalidade cardiovascular

O risco geral de mortalidade cardiovascular em sobreviventes de câncer aumentou com o tempo. Os dados dos pacientes com GIST foram extraídos do banco de dados de vigilância, epidemiologia e resultados (SEER) (2000 a 2019). A taxa de mortalidade padronizada foi usada para avaliar o risco de mortalidade cardiovascular e um modelo de risco concorrente multivariado foi utilizado para identificar os preditores da mortalidade cardiovascular. De um total de 12.058 pacientes com GIST incluídos nesse estudo, 4,0% dos pacientes morreram de doença cardiovascular. A taxa de mortalidade padronizada para mortalidade cardiovascular entre pacientes com GIST foi significativamente maior do que na população em geral (taxa de mortalidade padronizada: 3,23, IC 95%: 2,97-3,52), e todas as categorias de doença cardiovascular foram associadas a uma taxa de mortalidade padronizada significativamente elevada. A mortalidade cumulativa de doença cardiovascular foi a mais baixa entre todas as causas da morte, enquanto a mortalidade cardiovascular foi a segunda causa mais comum de morte em anos quando estratificado pela idade no diagnóstico. Além disso, o sexo masculino, a idade mais velha no diagnóstico, raça branca, solteiro, ano anterior do diagnóstico e não receber quimioterapia foram os fatores prognósticos fracos para a mortalidade cardiovascular ¹¹⁹.

Desta forma, a triagem oportuna e as intervenções cardioprotetoras devem ser implementadas para impedir a ocorrência de morte cardiovascular em pacientes com GIST.

9.4. Eventos adversos

9.4.1. Imatinibe

O imatinibe é razoavelmente tolerado e os eventos adversos geralmente são de intensidade leve a moderada, melhorando com o decorrer do tratamento. Os mais comuns são retenção hídrica, câimbras, náusea, fadiga, dor abdominal, diarreia e *rash* cutâneo.

Retenção hídrica com edema periférico e, ocasionalmente, derrame pleural e ascite são comuns em pacientes mais idosos e nos com comprometimento cardíaco. Edema periorbital é mais frequente e não responde ao tratamento com diuréticos, sendo mais acentuado pela manhã e melhorando ao longo do dia. As câimbras musculares são o evento adverso mais desagradável, afetando panturrilhas, pés e mãos. Náusea, vômitos e dispepsia são amenizados com a ingestão do imatinibe com alimentos de baixo teor de gordura, o que não diminui a absorção. Podem ser utilizados antiácidos e bloqueadores da bomba de prótons. Dor abdominal e diarreia são comuns e tratadas sintomaticamente. *Rash* cutâneo é usualmente maculopapular e leve e se resolve com o decorrer do tratamento ¹²⁰.

A toxicidade hematológica compreende anemia grau 3 em até 42% e grau 4 em até 11% dos pacientes. Macrocitose pode ocorrer e seu mecanismo é desconhecido. Neutropenia e plaquetopenia podem ocorrer em menos de 10%, com duração média de 3 semanas. Para manter o uso do medicamento, o número absoluto de neutrófilos deve estar acima de 1.000 células/mm³. Ginecomastia e toxicidades hepática, pulmonar e cardíaca foram relatadas ocasionalmente. Sangramento gastrointestinal pode ocorrer em 5% dos pacientes com tumores grandes, não estando associado a trombocitopenia. Uma diminuição da hemoglobina igual ou superior a 2 g/dL deve levar à interrupção do imatinibe e imediata avaliação do paciente quanto à possibilidade de sangramento.

9.4.2. Sunitinibe

Fadiga, náusea e vômito foram toxicidades limitantes da dose de sunitinibe em ensaios clínicos. Outros eventos adversos comuns incluem toxicidades hematológicas (ou seja, anemia, neutropenia), diarreia, dor abdominal, mucosite, anorexia e descoloração da pele. O sunitinibe está associado a um risco significativo de desenvolver reação cutânea mão-pé ¹²¹.

O uso do medicamento está associado a uma incidência relativamente alta de toxicidades hematológicas e um aumento substancial do risco de neutropenia de alto grau em pacientes com GIST. Incidências gerais de anemia de todos os graus, neutropenia e trombocitopenia foram de 26,2%, 41,8% (95% CI, 29,0–55,1%) e 36,4% (95% CI, 22,8–51,1%), respectivamente, em uma revisão sistemática com meta-análise. Já a incidência de eventos de alto grau (graus 3 e 4) foi de 4,7% para anemia, 9,3% para neutropenia e 5,0% para trombocitopenia ¹²².

A maioria das toxicidades relacionadas ao sunitinibe pode ser tratada sintomaticamente ou com suspensão temporária ou redução da dose do medicamento. Em casos graves, o uso do medicamento precisará ser interrompido definitivamente.

9.5. Risco de recidiva

As recidivas ocorrem com mais frequência no fígado e/ou no peritônio. Lesões ósseas e outros locais de metástases podem ser menos raros ao longo do curso da doença metastática tratada com várias linhas de terapia. A taxa mitótica provavelmente afeta a velocidade com que as recaídas

ocorrem. Avaliação de risco com base na contagem mitótica, tamanho do tumor e local do tumor pode ser útil na escolha da política de acompanhamento de rotina ¹²³.

Os acompanhamentos após a cirurgia potencialmente erradicante visam a detectar recidivas em um estágio inicial. As recidivas locais são raras e tendem a se desenvolver para fora da parede gastrointestinal. Portanto, uma endoscopia geralmente não é usada como um procedimento de acompanhamento de rotina.

Uma tomografia computadorizada é o exame mais sensível para detectar metástases peritoneais e hepáticas e é recomendada. Pode ser substituído por ressonância magnética, enquanto o ultrassom é muito menos sensível no peritônio.

O intervalo de risco máximo é em média de 2 a 3 anos após a cirurgia ou, se uma terapia adjuvante foi realizada, após sua conclusão. Ainda que uma baixa taxa mitótica seja associada a um melhor prognóstico, recidivas de longo prazo ainda podem ocorrer ¹²².

No acompanhamento de pacientes tratados apenas com cirurgia e de pacientes em tratamento adjuvante ou neoadjuvante com imatinibe a imagem do abdome e da pelve com TC ou RM geralmente é suficiente, uma vez que metástases são incomuns em outros locais. A frequência da imagem pode ser ajustada com o risco de recorrência com o tempo, mas, em geral, para um GIST completamente ressecado, recomenda-se avaliar a história do paciente e realizar exame físico a cada três a seis meses por cinco anos, e depois, anualmente. Uma tomografia computadorizada é recomendada a cada três a seis meses por três a cinco anos, e depois, anualmente ³⁷.

A detecção da recorrência do GIST pode ser aprimorada ajustando o tempo das tomografias computadorizadas com o risco de recorrência ¹¹¹.

Os cronogramas de acompanhamento são melhor adaptados ao risco de recorrência. O risco de recorrência deve ser estimado com as ferramentas de prognóstico que consideram os fatores prognósticos mais relevantes. Pacientes de alto risco geralmente apresentam recaída em 1 a 3 anos após o término da terapia adjuvante, enquanto pacientes de baixo risco podem ter uma recaída mais tarde ¹²⁴.

Os GIST de risco muito baixo são frequentemente curados com cirurgia e geralmente não requerem acompanhamento regular após a cirurgia completa, e a TC anual do abdome e da pelve por 5 anos é suficiente para a maioria dos pacientes com risco baixo a intermediário de recorrência ¹²⁴.

Os pacientes de alto risco são acompanhados rotineiramente com TC ou RM abdominal a cada 3 a 6 meses durante 3 anos durante a terapia adjuvante (com acompanhamento clínico mais rigoroso devido à necessidade de gerenciar os eventos adversos da terapia adjuvante), a menos que contraindicado. Na cessação da terapia adjuvante, o monitoramento passa a ocorrer a cada 3 meses por 2 anos. Após esse tempo, ocorre a cada 6 meses até 5 anos após a interrupção da terapia adjuvante e, em seguida, anualmente por mais 5 anos ¹²⁴.

O **Quadro 6** descreve a conduta para acompanhamento dos pacientes a depender do risco de recorrência.

Quadro 6. Conduta para acompanhamento dos pacientes a depender do risco de recorrência.

Risco	Conduta
Muito baixo risco	Não requerem acompanhamento de rotina, embora o risco não seja zero. A exposição aos raios X é um fator a ser considerado, sendo a RM abdominal um procedimento alternativo
Baixo risco	Tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética, por exemplo, a cada 6-12 meses por 5 anos.
Risco intermediário	Tomografia computadorizada abdominal ou ressonância magnética, por exemplo, a cada 6-12 meses por 5 anos.
Alto risco	Após a cessação da terapia adjuvante a cada 3 meses por 2 anos, então a cada 6 meses até 5 anos após a interrupção da terapia adjuvante e anualmente por mais 5 anos.

Fonte: Adaptado de Joensuu et al, 2015 ¹²⁴.

10. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da Rede de Atenção à Saúde (RAS), atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

Assim, o fortalecimento da APS no cuidado das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Pacientes com GIST devem ser atendidos em hospitais habilitados em Oncologia e com porte tecnológico suficiente para diagnosticar, estadiar, tratar e acompanhar os pacientes. Além da familiaridade que tais hospitais guardam com o estadiamento, o tratamento e controle dos eventos 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 a garantia do atendimento aos pacientes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Entre tais ações incluem-se 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) e a verificação dos percentuais da frequência dos procedimentos quimioterápicos em suas diferentes linhas (cuja ordem descendente – primeira maior do que segunda e segunda maior do que terceira – sinaliza a efetividade terapêutica). Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a existência e a observância da conduta ou do protocolo adotados no hospital, a regulação do acesso assistencial, a qualidade da autorização, a conformidade da prescrição e da dispensação e administração dos medicamentos (tipos e doses), a compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico e a 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 pacientes.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não padronizam nem fornecem medicamentos antineoplásicos diretamente aos hospitais ou aos usuários do SUS. As exceções atuais e futuras de compras centralizadas pelo Ministério da Saúde estão ou estarão definidas em atos normativos publicados pela União. Os hospitais credenciados pelo SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento. Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02 e seus vários subgrupos – clínicos, cirúrgicos, laboratoriais e por imagem), radioterápicos e quimioterápicos (Grupo 03, Subgrupo 01) e cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada.

NOTA 1 – O eventual fornecimento pelo Ministério da Saúde de medicamentos preconizados nesse Protocolo não anula a obrigatoriedade da solicitação, autorização e registros dos respectivos procedimentos em APAC.

11. REFERÊNCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Vol. 42, Gastroenterology Clinics of North America. 2013. p. 399–415.
2. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. Vol. 11, Nature Reviews Cancer. 2011. p. 865–78.
3. Agaimy A, Wu`nshwu`nsh PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Ru`mmele PR, Gaumann A, et al. Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) Are Common in Adults and Frequently Show c-KIT Mutations. 2006.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. RAVEGNINI, Gloria et al. Analysis of microbiome in gastrointestinal stromal tumors: Looking for different players in tumorigenesis and novel therapeutic options. *Cancer Science*, v. 113, n. 8, p. 2590-2599, 2022.
5. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. Vol. 13, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 889–900.
6. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Vol. 40, *Cancer Epidemiology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 39–46.
7. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
8. Familial Gastrointestinal Stromal Tumors and Germ-Line Mutations [Internet]. Disponível em: www.nejm.org
9. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. Em: *Journal of Internal Medicine*. 2009. p. 43–52.
10. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, et al. SDHB immunohistochemistry: A useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Modern Pathology*. janeiro de 2011;24(1):147–51.
11. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: A single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013.
12. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 1o de janeiro de 2022 [citado 24 de outubro de 2023];33(1):20–33. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S092375342104480X/fulltext>
13. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. Vol. 13, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 889–900.
14. Serrano C, Álvarez R, Carrasco JA, Marquina G, Martínez-García J, Martínez-Marín V, et al. SEOM-GEIS clinical guideline for gastrointestinal stromal tumors (2022). *Clinical & Translational Oncology* [Internet]. 1o de setembro de 2023 [citado 24 de outubro de 2023];25(9):2707. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10425520/](https://pmc/articles/PMC10425520/)
15. Review on morphology_molecular pathology_diagnostics_prognosis_Paral Acta Gastro-Enterol Belgica 2010.

16. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, Dematteo RP, Christopher ;, Fletcher DM, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor. 2006.
17. Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, et al. A Novel Monoclonal Antibody Against DOG1 is a Sensitive and Specific Marker for Gastrointestinal Stromal Tumors. 2008.
18. Rubin BP, Heinrich MC. Genotyping and immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: An update. *Semin Diagn Pathol.* 1o de setembro de 2015;32(5):392–9.
19. Masucci MT, Motti ML, Minopoli M, Di Carluccio G, Carriero MV. Emerging Targeted Therapeutic Strategies to Overcome Imatinib Resistance of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1o de abril de 2023 [citado 29 de outubro de 2023];24(7). Disponível em: /pmc/articles/PMC10094678/
20. Inoue A, Ota S, Yamasaki M, Batsaikhan B, Furukawa A, Watanabe Y. Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. Vol. 40, *Japanese Journal of Radiology.* Springer; 2022. p. 1105–20.
21. Union for International Cancer Control. TNM classification of malignant tumours. 8th edition.
22. Khoo CY, Chai X, QUEK R, Teo MCC, Goh BKP. Systematic review of current prognostication systems for primary gastrointestinal stromal tumors. Vol. 44, *European Journal of Surgical Oncology.* W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 388–94.
23. Zhang H, Liu Q. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. Vol. 13, *Translational Oncology.* Neoplasia Press, Inc.; 2020.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* maio de 2006;23(2):70–83.
25. 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. *European Journal of Surgical Oncology.* outubro de 2011;37(10):890–6.
26. Vehtari DSci A, Riihimäki J, Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Articles Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13:265–74. Disponível em: www.thelancet.com/oncology
27. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1o de dezembro de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];32(6):557–65. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2710.2007.00852.x>
28. Quiroz HJ, Willobee BA, Sussman MS, Fox BR, Thorson CM, Sola JE, Perez EA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors-a review of diagnostic modalities. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug 8;3:54.

29. Florin CM, Bogdan F, Cristian L, Maria TA, Mihai D, Viorel S. Surgical Treatment of Gastric GIST: Feasibility of Laparoscopic Resection and Postoperative Outcome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 1o de maio de 2020;30(05):519–22.
30. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *The Lancet* [Internet]. 19 de maio de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];369(9574):1731–41. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673607607806/fulltext>
31. 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* [Internet]. 1o de dezembro de 2009 [citado 24 de outubro de 2023];121(23–24):780–90. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-009-1278-4>
32. Samelis GF, Ekmektzoglou KA, Zografos GC. Gastrointestinal stromal tumours: Clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. *European Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 1o de outubro de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];33(8):942–50. Disponível em: <http://www.ejso.com/article/S0748798306004793/fulltext>
33. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1o de junho de 2005 [citado 24 de outubro de 2023];20(6):818–24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2005.03720.x>
34. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 1o de maio de 2002;33(5):459–65.
35. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Dębiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2 de maio de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];14(7):2018–27. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-007-9377-9>
36. Loong H. Gastro-intestinal stromal tumours: a review of current management options. 2007 [citado 24 de outubro de 2023]; Disponível em: www.hkmj.org61
37. Armstrong SA, Bishop AJ, Bui MM, Carr-Ascher J, Choy E, Dry S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Gastrointestinal Stromal Tumors NCCN Guidelines Panel Disclosures Continue. 2023 [citado 24 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member->
38. Ortenzi M, Ghiselli R, Cardinali L, Guerrieri M. Surgical treatment of gastric stromal tumors: laparoscopic versus open approach. *Ann Ital Chir*. 2017;88.
39. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, Pink D, Ströbel P, Wardelmann E, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *British Journal of Surgery* [Internet]. 4 de novembro de 2010 [citado 24 de outubro de 2023];97(12):1854–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1002/bjs.7222>
40. Kaneko M, Emoto S, Muro K, Sonoda H, Hiyoshi M, Sasaki K, et al. Neoadjuvant imatinib therapy in rectal gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today* [Internet]. 1o de

- junho de 2019 [citado 24 de outubro de 2023];49(6):460–6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-018-1737-5>
41. Schattner A, Glick Y, Sher O, Pelles S. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *American Journal of the Medical Sciences* [Internet]. 1o de junho de 2023 [citado 24 de outubro de 2023];365(6):e99–101. Disponível em: <http://www.amjmedsci.org/article/S0002962923000022/fulltext>
 42. Machlenkin S, Pinsk I, Tulchinsky H, Ziv Y, Sayfan J, Duek D, et al. The effect of neoadjuvant Imatinib therapy on outcome and survival after rectal gastrointestinal stromal tumour. *Colorectal Disease* [Internet]. 1o de outubro de 2011 [citado 24 de outubro de 2023];13(10):1110–5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1318.2010.02442.x>
 43. Emile SH, Horesh N, Freund MR, Garoufalia Z, Gefen R, Silva-Alvarenga E, et al. Outcomes of Local Excision Compared to Radical Excision of Rectal Gastrointestinal Stromal Tumors: A Propensity-Score Matched Analysis of the NCDB. *World J Surg* [Internet]. 1o de janeiro de 2023 [citado 24 de outubro de 2023];47(1):269–77. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-022-06778-5>
 44. Zhang H, Jiang T, Mu M, Zhao Z, Yin X, Cai Z, et al. Radiotherapy in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 1o de julho de 2022 [citado 24 de outubro de 2023];14(13):3169. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/13/3169/htm>
 45. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V., Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2 de junho de 2020;38(25):2830–8.
 46. Chacón M, Roca E, Huertas E, Loria FS, Domenechini E. Dramatic responses to therapy in rare tumors: Case 3. Pathologic complete remission of metastatic gastrointestinal stromal tumor after imatinib mesylate. *Journal of Clinical Oncology*. 21 de setembro de 2005;23(7):1580–2.
 47. Katz D, Segal A, Alberton Y, Jurim O, Reissman P, Catane R, et al. Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Drugs* [Internet]. julho de 2004 [citado 23 de outubro de 2023];15(6):599–602. Disponível em: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/fulltext/2004/07000/neoadjuvant_imatinib_for_unresectable.9.aspx
 48. Schaefer IM, DeMatteo RP, Serrano C. The GIST of Advances in Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 6 de abril de 2022 [citado 23 de outubro de 2023];42(42):1–15. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35522913>
 49. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 1o de julho de 2009;27(19):3141–7.

50. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* [Internet]. agosto de 2006 [citado 23 de outubro de 2023];244(2):176–84. Disponível em: https://journals.lww.com/annalsurgery/fulltext/2006/08000/combined_surgical_and_molecular_therapy__the.3.aspx
51. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, Bonvalot S, Schöffski P, Bauer S, et al. Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The EORTC STBSG experience. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 13 de setembro de 2013 [citado 23 de outubro de 2023];20(9):2937–43. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-013-3013-7>
52. Blesius A, Cassier PA, Bertucci F, Fayette J, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* [Internet]. 15 de fevereiro de 2011 [citado 23 de outubro de 2023];11(1):1–7. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-11-72>
53. Lassau N, Lamuraglia M, Chami L, Leclère J, Bonvalot S, Terrier P, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib: Monitoring response with contrast-enhanced sonography. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 23 de novembro de 2006 [citado 23 de outubro de 2023];187(5):1267–73. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.05.1192>
54. Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, Kijewski MF, Israel DA, Demetri GD, et al. CT and PET: Early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *American Journal of Roentgenology* [Internet]. 23 de novembro de 2007 [citado 23 de outubro de 2023];189(6):1450. Disponível em: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.07.2496>
55. Andtbacka RHI, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PWT, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 28 de janeiro de 2007 [citado 24 de outubro de 2023];14(1):14–24. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-006-9034-8>
56. Bednarski BK, Araujo DM, Yi M, Torres KE, Lazar A, Trent JC, et al. Analysis of prognostic factors impacting oncologic outcomes after neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 18 de março de 2014 [citado 24 de outubro de 2023];21(8):2499–505. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-014-3632-7>
57. McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJF, Choi H, Qiao W, Thall P, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative Imatinib in GIST: Evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 25 de abril de 2009 [citado 24 de outubro de 2023];16(4):910–9. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-008-0177-7>
58. Dematteo RP. Neoneoadjuvant therapy of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* [Internet]. 24 de abril de 2009 [citado 24 de outubro de 2023];16(4):799–800. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-009-0316-9>

59. Liu Z, Zhang Z, Sun J, Li J, Zeng Z, Ma M, et al. Comparison of prognosis between neoadjuvant imatinib and upfront surgery for GIST: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 29 de agosto de 2022;13:966486.
60. Khan SI, O'Sullivan NJ, Temperley HC, Rausa E, Mehigan BJ, McCormick P, et al. Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST) of the Rectum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Oncology [Internet]*. 1o de janeiro de 2023 [citado 24 de outubro de 2023];30(1):416–29. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9857930/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41629/)
61. Xu J, Ling TL, Wang M, Zhao WY, Cao H. Preoperative Imatinib Treatment in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Patient Experiences and Systematic Review of 563 Patients. *Int Surg [Internet]*. 1o de maio de 2015 [citado 24 de outubro de 2023];100(5):860–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00178.1>
62. Wang D, Zhang Q, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, 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. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 28 de abril de 2012 [citado 24 de outubro de 2023];19(4):1074–80. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-011-2190-5>
63. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors: Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Ann Surg [Internet]*. janeiro de 2000 [citado 24 de outubro de 2023];231(1):51. Disponível em: [/pmc/articles/PMC1420965/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/51/)
64. 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. *European Journal of Surgical Oncology [Internet]*. 1o de outubro de 2011 [citado 25 de outubro de 2023];37(10):890–6. Disponível em: <http://www.ejso.com/article/S0748798311003209/fulltext>
65. Chok AY, Goh BKP, Koh YX, Lye WK, Allen JC, Quek R, et al. Validation of the MSKCC Gastrointestinal Stromal Tumor Nomogram and Comparison with Other Prognostication Systems: Single-Institution Experience with 289 Patients. *Ann Surg Oncol [Internet]*. 15 de outubro de 2015 [citado 24 de outubro de 2023];22(11):3597–605. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-015-4400-z>
66. Lin Y, Wang M, Jia J, Wan W, Wang T, Yang W, et al. Development and validation of a prognostic nomogram to predict recurrence in high-risk gastrointestinal stromal tumour: A retrospective analysis of two independent cohorts. *EBioMedicine [Internet]*. 1o de outubro de 2020 [citado 24 de outubro de 2023];60:103016. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S2352396420303923/fulltext>
67. 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 Tumor (GIST): A Retrospective Analysis. *Lancet Oncol [Internet]*. novembro de 2009 [citado 24 de outubro de 2023];10(11):1045. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3175638/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1045/)

68. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García Del Muro J, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: A study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *Journal of Clinical Oncology*. 21 de setembro de 2005;23(25):6190–8.
69. Wardelmann E, Losen I, Hans V, Neidt I, Speidel N, Bierhoff E, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer [Internet]*. 10 de outubro de 2003 [citado 24 de outubro de 2023];106(6):887–95. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.11323>
70. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 11 de novembro de 2008 [citado 25 de outubro de 2023];26(33):5360. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2651078/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17811781/)
71. Vincenzi B, Napolitano A, Fiocco M, Mir O, Rutkowski P, Blay JY, et al. Adjuvant Imatinib in Patients with GIST Harboring Exon 9 KIT Mutations: Results from a Multi-institutional European Retrospective Study. *Clinical Cancer Research [Internet]*. 4 de abril de 2022 [citado 25 de outubro de 2023];28(8):1672. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9365355/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35355555/)
72. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CDM, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001 20:36 [Internet]. 28 de agosto de 2001 [citado 25 de outubro de 2023];20(36):5054–8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1204704>
73. Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol [Internet]*. 2012 [citado 25 de outubro de 2023];3(3):189–208. Disponível em: <https://jgo.amegroups.org/article/view/434/html>
74. Mol CD, Dougan DR, Schneider TR, Skene RJ, Kraus ML, Scheibe DN, et al. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *Journal of Biological Chemistry [Internet]*. 23 de julho de 2004 [citado 25 de outubro de 2023];279(30):31655–63. Disponível em: <http://www.jbc.org/article/S0021925818362276/fulltext>
75. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Ziegler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 10 de agosto de 2000;96(3):925–32.
76. Reid T. Reintroduction of imatinib in GIST. *J Gastrointest Cancer [Internet]*. 7 de dezembro de 2013 [citado 26 de outubro de 2023];44(4):385–92. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-013-9532-4>
77. Rutkowski P, Nowecki ZI, Dębiec-Rychter M, Grzesiakowska U, Michej W, Woźniak A, et al. Predictive factors for long-term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Cancer Res Clin*

- Oncol [Internet]. 26 de abril de 2007 [citado 26 de outubro de 2023];133(9):589–97. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00432-007-0202-4>
78. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, Demetri GD, Borden EC, Ryan CW, et al. Correlation of Long-term Results of Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors with Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* [Internet]. 7 de julho de 2017 [citado 26 de outubro de 2023];3(7):944. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5727908/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/277908/)
79. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de outubro de 2006;24(29):4764–74.
80. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 21 de setembro de 2005;23(24):5795–804.
81. Masucci MT, Motti ML, Minopoli M, Di Carluccio G, Carriero MV. Emerging Targeted Therapeutic Strategies to Overcome Imatinib Resistance of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1o de abril de 2023 [citado 26 de outubro de 2023];24(7). Disponível em: [/pmc/articles/PMC10094678/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/410094678/)
82. von Mehren M. Beyond Imatinib: Second Generation c-KIT Inhibitors for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Colorectal Cancer*. 1o de novembro de 2006;6:S30–4.
83. Mazzocca A, Napolitano A, Silletta M, Spalato Ceruso M, Santini D, Tonini G, et al. New frontiers in the medical management of gastrointestinal stromal tumours. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 1o de maio de 2019 [citado 26 de outubro de 2023];11. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6535752/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3535752/)
84. Raut CP, Wang Q, Manola J, Morgan JA, George S, Wagner AJ, et al. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 7 de fevereiro de 2010 [citado 26 de outubro de 2023];17(2):407–15. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-009-0784-y>
85. Sun JS, Ryu MH, Lee JL, Heung MC, Kim TW, Hee CK, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* [Internet]. 1o de julho de 2008 [citado 26 de outubro de 2023];98(1):27–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jso.21065>
86. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de maio de 2006;24(15):2325–31.
87. Zalberg JR, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* [Internet]. 1o de agosto de 2005

[citado 26 de outubro de 2023];41(12):1751–7. Disponível em: <http://www.ejcancer.com/article/S0959804905004405/fulltext>

88. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet* [Internet]. 25 de setembro de 2004 [citado 25 de outubro de 2023];364(9440):1127–34. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673604170980/fulltext>
89. Rankin C, Mehren M Von, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CDM, Bramwell V, et al. Dose effect of imatinib (IM) in patients (pts) with metastatic GIST - Phase III Sarcoma Group Study S0033. <https://doi.org/10.1200/jco200422901409005>. 15 de julho de 2004;22(14_suppl):9005–9005.
90. Patel S, Zalcberg JR. Optimizing the dose of imatinib for treatment of gastrointestinal stromal tumours: Lessons from the phase 3 trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 1o de março de 2008 [citado 26 de outubro de 2023];44(4):501–9. Disponível em: <http://www.ejcancer.com/article/S0959804907009653/fulltext>
91. Hislop J, Mowatt G, Sharma P, Fraser C, Elders A, Jenkinson D, et al. Systematic Review of Escalated Imatinib Doses Compared with Sunitinib or Best Supportive Care, for the Treatment of People with Unresectable/Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours Whose Disease has Progressed on the Standard Imatinib Dose. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. junho de 2012 [citado 26 de outubro de 2023];43(2):168. Disponível em: </pmc/articles/PMC3348468/>
92. Huang S, Liu X, Guo X, Wu H, Lu H, Pan Z, et al. Sunitinib versus imatinib dose escalation after failure of imatinib standard dose in patients with advanced Gastrointestinal stromal tumors – a real-world multi-center study. *Transl Oncol* [Internet]. 1o de abril de 2023 [citado 26 de outubro de 2023];30:101641. Disponível em: </pmc/articles/PMC9950928/>
93. Mohammadi M, Jansen-Werkhoven TM, Ijzerman NS, den Hollander D, Bleckman RF, Oosten AW, et al. Dutch Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Registry Data Comparing Sunitinib with Imatinib Dose Escalation in Second-Line Advanced Non-KIT Exon 9 Mutated GIST Patients. *Target Oncol* [Internet]. 1o de novembro de 2022 [citado 26 de outubro de 2023];17(6):627. Disponível em: </pmc/articles/PMC9684294/>
94. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 1o de novembro de 2013 [citado 29 de outubro de 2023];39(7):818–30. Disponível em: <http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305737213000145/fulltext>
95. Wang WL, Conley A, Reynoso D, Nolden L, Lazar AJ, George S, et al. Mechanisms of resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 24 de janeiro de 2011 [citado 29 de outubro de 2023];67(SUPPL. 1):15–24. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00280-010-1513-8>
96. Guo T, Hajdu M, Agaram NP, Shinoda H, Veach D, Clarkson BD, et al. Mechanisms of sunitinib resistance in gastrointestinal stromal tumors harboring KIT AY502-3ins mutation: An in vitro mutagenesis screen for drug resistance. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 15 de novembro de 2009 [citado 29 de outubro de 2023];15(22):6862–70. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1315>

97. Bracci R, Maccaroni E, Cascinu S. Transient Sunitinib Resistance in Gastrointestinal Stromal Tumors. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de maio de 2013 [citado 29 de outubro de 2023];368(21):2042–3. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1301237>
98. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* [Internet]. 1o de julho de 2011 [citado 29 de outubro de 2023];129(1):245–55. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.25864>
99. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Annals of Oncology* [Internet]. 1o de janeiro de 2018 [citado 29 de outubro de 2023];29(1):36–43. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419350215/fulltext>
100. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 1o de janeiro de 2017;35(1):96–112.
101. Huang WK, Wu CE, Wang SY, Chang CF, Chou WC, Chen JS, et al. Systemic Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumor: Current Standards and Emerging Challenges. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 1o de setembro de 2022 [citado 29 de outubro de 2023];23(9):1303. Disponível em: </pmc/articles/PMC9402763/>
102. van de Wal D, Fauske L, Bruland ØS, Jones RL, Kasper B, Wilson R, et al. Psychological and social challenges of patients with locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumours (GIST) on long-term treatment with tyrosine kinase inhibitors: a qualitative study with patients and medical oncologists. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 1o de junho de 2023 [citado 29 de outubro de 2023];31(6):1–14. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-023-07810-7>
103. Abbeele AD Van Den, Badawi RD, Manola J, Morgan JA, Desai J, Kazanovicz A, et al. Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) therapy in patients (pts) with IM-refractory gastrointestinal stromal tumors (GIST) as visualized by FDG-PET scanning. <https://doi.org/10.1200/jco200422901403012>. 15 de julho de 2004;22(14_suppl):3012–3012.
104. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de março de 2007;25(9):1107–13.
105. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Annals of Oncology*. 1o de abril de 2013;24(4):1087–93.

106. 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* [Internet]. 14 de outubro de 2006 [citado 26 de outubro de 2023];368(9544):1329–38. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673606694464/fulltext>
107. Demetri GD, Garrett CR, Schöffski P, Shah MH, Verweij J, Leyvraz S, et al. Complete Longitudinal Analyses of the Randomized, Placebo-controlled, Phase III Trial of Sunitinib in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor Following Imatinib Failure. *Clin Cancer Res* [Internet]. 6 de junho de 2012 [citado 26 de outubro de 2023];18(11):3170. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC4030710/>
108. 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* [Internet]. 1o de julho de 2009 [citado 26 de outubro de 2023];45(11):1959–68. Disponível em: <http://www.ejancer.com/article/S0959804909001014/fulltext>
109. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, 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*. 20 de agosto de 2009;27(24):3969–74.
110. Joensuu H, Reichardt P, Eriksson M, Hall KS, Vehtari A. Gastrointestinal Stromal Tumor: A Method for Optimizing the Timing of CT Scans in the Follow-up of Cancer Patients. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131040> [Internet]. 18 de novembro de 2013 [citado 29 de outubro de 2023];271(1):96–103. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13131040>
111. 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 new computed tomography response criteria. *Journal of Clinical Oncology*. 1o de maio de 2007;25(13):1753–9.
112. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 1o de janeiro de 2009 [citado 24 de novembro de 2022];45(2):228–47. Disponível em: <http://www.ejancer.com/article/S0959804908008733/fulltext>
113. Verweij J. Adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumor: the proof, the pro, and the practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 17 de maio de 2012 [citado 29 de outubro de 2023];(32):659–62. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24451814>
114. Petrelli F, Tomasello G, Barni S, Varricchio A, Costanzo A, Rampulla V, et al. Risk of second primary tumors in GIST survivors: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 1o de junho de 2019;29:64–70.

115. Alfagih A, Alshamsan B, AlJassim A, Alqahtani N, Asmis TR. Second primary malignancies (SPM) in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): 10-year experience from the Ottawa Hospital (TOH). https://doi.org/10.1200/JCO20224016_suppl11536. 2 de junho de 2022;40(16_suppl):11536–11536.
116. Waidhauser J, Bornemann A, Trepel M, Märkl B. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia. *World J Gastroenterol* [Internet]. 8 de agosto de 2019 [citado 29 de outubro de 2023];25(30):4261. Disponível em: /pmc/articles/PMC6700699/
117. Yao H, Shi H, Fan M, Yuan L, Lin R. Cardiovascular-Specific Mortality among Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: A Population-Based Analysis. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2023 [citado 29 de outubro de 2023];2023. Disponível em: /pmc/articles/PMC9943598/
118. Tyrosine kinase inhibitor therapy for advanced gastrointestinal stromal tumors - UpToDate [Internet]. [citado 29 de outubro de 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/tyrosine-kinase-inhibitor-therapy-for-advanced-gastrointestinal-stromal-tumors>
119. Chu D, Lacouture ME, Weiner E, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 1o de janeiro de 2009 [citado 29 de outubro de 2023];7(1):11–9. Disponível em: <http://www.clinical-genitourinary-cancer.com/article/S1558767311700088/fulltext>
120. Jiang X, Xiong F, Fu Q, Peng H, Jing Y, Rexiti K, et al. Hematologic toxicities of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 1o de julho de 2022 [citado 29 de outubro de 2023];37(7):1525–34. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-022-04214-7>
121. Grothey A, George S, van Cutsem E, Blay JY, Sobrero A, Demetri GD. Optimizing Treatment Outcomes With Regorafenib: Personalized Dosing and Other Strategies to Support Patient Care. *Oncologist* [Internet]. 1o de junho de 2014 [citado 29 de outubro de 2023];19(6):669–80. Disponível em: /pmc/articles/PMC4041675/
122. Chamberlain F, Farag S, Williams-Sharkey C, Collingwood C, Chen L, Mansukhani S, et al. Toxicity management of regorafenib in patients with gastro-intestinal stromal tumour (GIST) in a tertiary cancer centre. *Clin Sarcoma Res* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 29 de outubro de 2023];10(1). Disponível em: /pmc/articles/PMC6942401/
123. Rizzo A, Nannini M, Novelli M, Dalia Ricci A, Scioscio V Di, Pantaleo MA. Dose reduction and discontinuation of standard-dose regorafenib associated with adverse drug events in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 7 de julho de 2020 [citado 29 de outubro de 2023];12. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1758835920936932?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
124. Plumb AA, Kochhar R, Leahy M, Taylor MB. Patterns of recurrence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) following complete resection: Implications for follow-up. *Clin*

- Radiol [Internet]. 1o de agosto de 2013 [citado 29 de outubro de 2023];68(8):770–5. Disponível em: <http://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009926013001025/fulltext>
125. Casali PG, Dei Tos AP, Gronchi A. Gastrintestinal Stromal Tumor. Em: DeVita V, Laerence T, Rodember S, organizadores. Cancer: principles and Practice of Oncology. 12o ed Wolters Kluwer ; 2023. p. 604–17.
126. Joensuu H, Martin-Broto J, Nishida T, Reichardt P, Schöffski P, Maki RG. Follow-up strategies for patients with gastrointestinal stromal tumour treated with or without adjuvant imatinib after surgery. Eur J Cancer [Internet]. 9 de julho de 2015 [citado 29 de outubro de 2023];51(12):1611–7. Disponível em: <http://www.ejancer.com/article/S0959804915003950/fulltext>

APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST), contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

1.1 Etapas do processo de elaboração

A revisão do PCDT foi iniciada com as reuniões virtuais de pré-escopo, escopo e priorização de perguntas em julho de 2023. As reuniões tiveram a participação de até 20 participantes entre membros do Grupo Elaborador (n=11) e do Comitê Gestor (n=9).

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT publicado por meio da Portaria SAS/MS nº 494, de 18 de junho de 2014, e na estrutura de PCDT definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Cada seção do PCDT foi discutida entre o Grupo Elaborador com o objetivo de revisar as condutas clínicas e identificar as tecnologias que poderiam ser consideradas nas recomendações.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

A relatoria do texto foi distribuída entre os médicos especialistas. Esses profissionais foram orientados a referenciar as recomendações com base nos estudos pivotais, meta-análises e diretrizes atuais que consolidam a prática clínica e a atualizar os dados epidemiológicos descritos no PCDT vigente.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Tumor do Estroma Gastrointestinal foi apresentada na 130ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em novembro de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 147ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

2. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde ¹, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (Quadro A).

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A seguir, são apresentadas para cada uma das questões clínicas priorizadas para atualização deste PCDT.

QUESTÃO 1: “Sunitinibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe, comparado a melhores cuidados suporte ou placebo?”

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS de sunitinibe, conforme Relatório de Recomendação nº 1.035/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1035-sunitinibe>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento)
Intervenção	Sunitinibe
Comparador	Melhores cuidados de suporte ou Placebo
Desfechos	Sobrevida global (SG), Sobrevida livre de progressão (SLP), Tempo de progressão do tumor (TPT), Taxa de resposta objetiva (TRO); Secundários: Evento adverso grave ^a
Tipo de estudo (Study type):	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Nota: a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 . L

Legenda: GIST: tumor estromal gastrointestinal (do inglês gastrointestinal stromal tumors).

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 1.035/2025 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido foi considerada recente.

QUESTÃO 2: “Regorafenibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe, comparado aos melhores cuidados suporte ou placebo?”

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em não recomendar a incorporação no SUS de regorafenibe, conforme Relatório de Recomendação nº 1036/2025, disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-final-1036-regorafenibe-gist>

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe e sunitinibe* (3ª linha de tratamento)
Intervenção	Regorafenibe
Comparador	Melhores cuidados de suporte ou Placebo



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desfechos	Sobrevida global, Sobrevida livre de progressão, Taxa de controle da doença, Taxa de resposta objetiva. Secundários: Qualidade de vida relacionada à saúde, Evento adverso grave**
Tipo de estudo (Study type):	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3

Nota: *Sunitinibe foi incluído porque seria avaliado pela Conitec para inclusão em segunda linha. **Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Legenda: GIST: tumor estromal gastrointestinal, do inglês gastrointestinal stromal tumors.

Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação nº 1036/2025, da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido foi considerada recente.

3. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

4. Referências

Ministério da Saúde. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 20];140. Available from: www.gov.br/conitec/pt-br/.

APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº x/202X	Atualização do documento e incorporação de novas tecnologias	Sunitinibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal avançado ou metastático, após falha ao imatinibe [Portaria SECTICS/MS nº 6/2025; Relatório de Recomendação nº 1035/2025]	Regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe [Portaria SECTICS/MS nº 75/2025; Relatório de Recomendação nº 1036/2025]
Portaria SAS/MS nº 494, de 18 de junho de 2014	Primeira versão do documento	Mesilato de imatinibe para quimioterapia adjuvante do tumor do estroma gastrointestinal no Sistema Único de Saúde [Portaria SCTIE/MS nº 27/2014; Relatório de Recomendação nº 117/2014].	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136