

**Análise custo-utilidade do Trastuzumab em doentes com carcinoma gástrico e
esofago-gástrico HER2+ em estádios IV e localmente avançado**

por

Ana da Conceição Saraiva e Sousa Tavares

Dissertação de Mestrado em Gestão e Economia de Serviços de Saúde

Orientada por:

Prof Doutor Lúcio Lara Santos

Prof Doutor Jorge Miguel Silva Valente

Nota Biográfica

Ana da Conceição Saraiva e Sousa Tavares nasceu na freguesia de Azurém, concelho de Guimarães em fevereiro de 1975.

Ingressou na Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto em 1992, tendo concluído o Bacharelato em Anatomia Patológica, Citológica e Tanatológica em 1995, e a Licenciatura bi-etápica em 2001 com média final de 16 valores.

Iniciou a sua atividade profissional em agosto de 1995 no Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia do Porto, onde se mantém até à data.

Agradecimentos

Quero prestar os meus sinceros agradecimentos aos meus orientadores de mestrado, Professor Doutor Lúcio Lara Santos e Professor Doutor Jorge Valente, por todo o apoio que me deram, a motivação que me inculiram e o tempo que disponibilizaram para que este trabalho terminasse com sucesso.

Um obrigada especial para Michael Luís, pelas horas de trabalho em conjunto, que tornaram esta caminhada bem mais fácil.

À Dina Leitão, grande amiga e aliada no esforço de trabalho, que sem a sua preciosa contribuição não teria sido possível o término deste projeto.

Ao Professor Doutor Fernando Schmitt, por ter acreditado na importância deste estudo e ter dado um importante contributo na parte fundamental do projecto.

Ao Dr Luis Pedro Afonso pelo empenho e ajuda na parte prática do estudo.

À Catarina Lameiras, pela amiga que é, e pelo apoio que me motivou a concluir este projeto.

À Fernanda Silva, pela ajuda na parte prática deste trabalho.

À Ana Teresa Martins, pela ajuda na fase final do trabalho.

Ao Professor Doutor Rui Henrique pela disponibilidade demonstrada ao longo deste percurso.

À minha família, especialmente aos meus pais, Francisco e Clara, e à minha irmã Filipa, por cuidarem dos meus filhos, permitindo-me longos momentos de ausência, um agradecimento sentido, sem eles teria sido impossível.

Ao meu marido, Sérgio, por partilhar comigo os momentos de tensão sempre com um sorriso, o meu porto de abrigo.

Ana Tavares

“Os filhos são para as mães as âncoras da sua vida”

Sófocles

Este trabalho é dedicado aos meus filhos,
Rita, Marco e Maria Francisca.

Resumo

Doentes com carcinoma gástrico e da junção esofago-gástrica (JEG) em estágio IV e localmente avançado têm pior prognóstico. A utilização de tratamentos mais eficazes será uma mais valia no aumento da sobrevida, no retardar da progressão da doença e na melhoria da qualidade de vida. O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal que se liga à proteína HER2, indicado para tratamento quimioterápico de vários tipos de cancro, nomeadamente no carcinoma gástrico e da JEG.

Objetivo: Avaliar o perfil de custo-utilidade do Trastuzumab como adjuvante à quimioterapia em doentes com carcinoma gástrico e da JEG em estádios IV ou localmente avançado, com positividade para HER2.

Metodologia: Foi efetuada uma análise de custo-utilidade de quimioterapia com e sem Trastuzumab, foram usados dados do ensaio clínico ToGA (Trastuzumab para cancro gástrico) e do NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*). Esta análise foi feita na perspetiva da população oncológica do IPO – Porto, sendo realizado um estudo retrospectivo de forma a estimar a proporção de doentes elegíveis para fazer a terapia com Trastuzumab, neste centro, entre os anos de 2005 e 2006. Os doentes foram selecionados e caracterizados segundo as suas variáveis clinicopatológicas, tipo de carcinoma gástrico e JEG. As amostras (n=108) foram classificadas em termos de sobre-expressão/amplificação para HER2 por imunohistoquímica (IHQ) e hibridização *in situ* por prata (SISH).

Foram elegíveis para a análise custo-utilidade do Trastuzumab como adjuvante no tratamento (n=19), os casos com adenocarcinoma gástrico ou da JEG, estágio IV ou localmente avançado com sobre-expressão/amplificação de HER2. O custo por cada QALY adicional dado pela utilização adjuvante de Trastuzumab no tratamento, quando comparada com o tratamento habitual, foi medida pelo rácio de custo-efetividade incremental (ICER).

Resultados: 19 dos 108 casos testados foram HER2+, sendo considerados elegíveis para tratamento com Trastuzumab. A análise custo-efetividade da utilização adjuvante do Trastuzumab nestes doentes HER2+, apresentou um ICER de 101.333,35€/QALY.

Conclusões: Os resultados sugerem que o tratamento adjuvante com Trastuzumab nos carcinomas gástrico e da JEG, estágio IV e localmente avançado, com HER2+, tem um perfil de custo-efetividade aceitável quando comparado com o tratamento utilizado habitualmente, na população estudada.

Palavras chave: Trastuzumab, cancro do estômago, cancro da junção esofago-gástrica, HER2, análise de custo-utilidade.

Abstract

Patients with stage IV and locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastro-oesophageal junction (GOJ) present worse prognosis. The use of more effective treatments will be an advantage in increasing survival, slowing the progression of the disease, and improving the quality of life. Trastuzumab is a monoclonal antibody that binds to HER2 protein, and is prescribed for chemotherapy for various types of cancer, namely gastric and gastro-oesophageal cancer.

Background: Evaluate the cost-utility of adding Trastuzumab to the standard chemotherapy treatment for HER2 positive patients with advanced and locally advanced gastric and GOJ cancer.

Methods: A cost-utility analysis of the chemotherapy with and without Trastuzumab was done, data from the ToGA trial (Trastuzumab for gastric cancer) and National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) were included. This analysis was done in the perspective of the IPO-Porto oncological population. A retrospective cohort study was designed in order to estimate the proportion of patients eligible for trastuzumab therapy, at this particular center, between 2005 and 2006. Patients with gastric or GOJ adenocarcinoma were selected and characterized according to clinicopathological variables. The samples (n=108) were classified in terms of overexpression/amplification with immunohistochemistry (IHC) and silver *in-situ* hybridization (SISH).

For Trastuzumab adjuvant treatment were considered eligible (n=19) stage IV and locally advanced adenocarcinoma of the stomach or GOJ, with overexpression/amplification of HER2. The cost of each additional QALY given by the use of adjuvant treatment with Trastuzumab, when compared with standard treatment, was measured by the incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Results: 19 of the 108 cases tested were HER2+, being considered eligible for the treatment with Trastuzumab. The cost-utility analyses of adjuvant treatment with Trastuzumab in the studied patients, HER2+ showed a ICER of 101.333,35€/QALY.

Conclusion: The results suggest that the utility of adjuvant treatment with Trastuzumab in patients with stage IV and locally advanced adenocarcinoma of the stomach or GOJ, HER2+, has an acceptable cost-effectiveness profile when compared with standard treatment in the studied population.

Keywords: Trastuzumab; gastric cancer; gastro-oesophageal cancer; HER2; cost-utility analysis.

Lista de Abreviaturas

5FU - 5 – Fluouracil

ACB - Análise de custo-benefício

ACE - Análise de custo-efetividade

ACU - Análise de custo-utilidade

AJCC - *American Joint Commitee on Cancer*

ARTIST - *Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer*

ATS - Avaliação de Tecnologias de Saúde

BSC - Best Suportive Care

CISH - Hibridização *in situ* com cromogéneo

CM - Centímetros

DALY - *Disability-Adjusted Life Years*

EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

FISH - hibridização *in situ* com fluorescência

GDH - Grupos de Diagnósticos Homogéneos

GIST – *Gastrointestinal Stromal Tumour*

HE – Hematoxilina-Eosina

HER – *Human Epidermal growth factor Receptor*

HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

HP - *Helicobacter pylori*

ICER - Rácio custo-efetividade incremental

IHQ - Imunohistoquímica

IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universade do Porto

IPO - Instituto Português de Oncologia

ISH - Hibridização *in situ*

IUAC - *International Union Against Cancer*

JEG - Junção esofago-gástrica

kDa - Unidade de massa atômica

Kg – Kilogramas

M - Metástase

MAGIC - *Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy*

MCDT - Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica

Mg – Miligramas

MM - Milímetros

N - *Node*

N/D - Não disponível

NICE - *National Institute for Clinical Excellence*

OS - *Overall survival* (sobrevivência global)

P13K - *Phosphatidylinositide 3- kinases*

PFS - *Progression Free Survival* (progressão livre de doença)

PLC γ - *Phosphoinositide phospholipase C*

QALY - *Quality Adjusted Life Years*

Q - Quimioterapia

QVRS - Qualidade de vida relacionada com a saúde

RC - Resposta completa

REAL-2 - *Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2*

RORENO - Registo Oncológico Regional do Norte

RP - Resposta parcial

SISH - Hibridização *in situ* com prata (*silver*)

SOE – Sem Outra Especificação

SNS - Sistema Nacional de Saúde

T - Tumor

Tb – Trastuzumab

TAC - Tomografia Axial Computorizada

TNM - Classificação de Tumores Malignos

ToGa - Trastuzumab para cancro gástrico

TR - Taxa de resposta

U - Utilidade

VS - *Versus*

Índice de conteúdos

Nota biográfica.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Lista de abreviaturas.....	ix
Índice de Conteúdos.....	xii
Índice de Figuras.....	xiv
Índice de Gráficos.....	xv
Índice de Tabelas.....	xvi
1 Introdução.....	1
2 Epidemiologia do cancro.....	3
3 Cancro gástrico.....	6
3.1 Epidemiologia.....	6
3.2 Fatores de risco.....	7
3.3 Diagnóstico do cancro gástrico.....	8
3.4 Indicadores de estadiamento e prognóstico.....	10
3.5 Perfil genómico e epigenético do cancro gástrico.....	12
3.6 Tratamento do cancro gástrico e da junção esofago gástrica.....	13
4 HER2.....	16
4.1 HER2 proteína/oncogene.....	16
4.2 Significado da sobre-expressão e amplificação do HER2 no cancro gástrico e da junção esofago-gástrica.....	19
4.3 Sistema de avaliação da sobre-expressão de HER2.....	20
5 Trastuzumab.....	25
6 Ensaio Clínico fase III - ToGA (Trastuzumab para cancro gástrico).....	29
7 Análise Económica.....	33
7.1 Introdução.....	33
7.3 Avaliações económicas completas.....	34
7.3 Análise incremental: Rácio Custo-Efetividade Incremental (ICER).....	37

8 Informação Económica.....	39
8.1 Identificação de custos.....	39
8.2 Quantificação de recursos.....	41
8.3 Valorização dos custos.....	41
9 Estudo da amostra.....	43
9.1 População em estudo.....	43
9.2 Amostra estudada.....	44
9.3 Classificação da sobre-expressão/amplificação do HER2 na amostra em estudo.....	46
10 Protocolo de tratamento do carcinoma gástrico e da JEG no IPO-Porto.....	50
11 Recursos utilizados no estudo da amostra.....	51
11.1 Custo dos recursos utilizados na amostra.....	51
11.1.1 Custos da sobre-expressão/amplificação do gene HER2..	51
11.1.2 Custo do fármaco Trastuzumab.....	53
11.1.3 Custo de consumíveis associados ao tratamento com Trastuzumab.....	54
11.1.4 Custo com hospital de dia.....	54
11.1.5 Custo de exames efetuados em <i>follow-up</i>	54
12 Identificação e cálculo dos benefícios.....	56
13 Cálculo e análise do ICER – análise custo-utilidade.....	60
14 Análise de sensibilidade.....	62
15 Conclusão.....	65
16 Perspetivas futuras.....	67
Bibliografia.....	68

Índice de figuras

Figura 1: Número e distribuição dos casos de cancro por nível de desenvolvimento económico e ano

Figura 2: Taxa de incidência estimada, padronizada para a idade, ambos os sexos

Figura 3: Taxa de mortalidade estimada, padronizada para a idade, ambos os sexos

Figura 4: Taxa de incidência de cancro, ambos os sexos, todas as idades, Portugal

Figura 5: Taxa de incidência estimada, padronizada para a idade, por 100000, cancro do estômago, ambos os sexos, todas as idades

Figura 6: Taxa de mortalidade estimada, padronizada para a idade, por 100000, cancro do estômago, ambos os sexos, todas as idades

Figura 7: Anatomia do estômago

Figura 8: Tabela de classificação por estádios

Figura 9: Via de sinalização do HER2

Figura 10: Domínio extracelular do recetor do HER2

Figura 11: Algoritmo de testes para classificação de HER2

Figura 12: Efeitos antitumorais do Trastuzumb

Figura 13: Coloração de HE

Figura 14: IHQ para HER2 realizada em cortes de parafina

Figura 15: Marcação positiva por SISH para HER2

Índice de Gráficos

Gráfico 1: % Sobre-expressão de HER2 por IHQ

Gráfico 2: % Sobre-expressão/amplificação de HER2

Índice de tabelas

Tabela 1: Classificação da sobre-expressão do HER2 no estômago

Tabela 2: Estudos clínicos selecionados de Trastuzumab em carcinoma do estômago

Tabela 3: Medidas de custo e consequências em estudos de avaliação económica

Tabela 4: Sobre-expressão por IHQ da proteína HER2

Tabela 5: Amplificação por SISH do gene HER2

Tabela 6: Sobre-expressão ou amplificação do HER2

Tabela 7: Custos totais do estudo da amostra

Tabela 8: Cálculo dos QALYs

Tabela 9: Cálculo dos QALYs incorporando o efeito da avaliação final do HER2

Tabela 10: Análise de sensibilidade – preço do Trastuzumab

Tabela 11: Análise de sensibilidade – número de doentes com HER2 positivo

Tabela 12: Análise de sensibilidade – utilidade do período até à progressão da doença para a tecnologia Q+Tb

Tabela 13: Análise de sensibilidade – utilidade do período após a progressão da doença

Tabela 14: Possível redução de custo do Trastuzumab

1 Introdução

Nos dias que correm, as sociedades são pressionadas a incorporarem nos seus sistemas de saúde novos equipamentos de diagnóstico, novas formas de tratamento e novos fármacos para melhoria da sobrevida dos doentes.

Cada vez mais se torna essencial fazer análises fundamentadas de custo-efetividade, para que as inovações sejam aceites como válidas em termos científicos e em termos económicos pelos responsáveis hospitalares.

O cancro é uma das doenças mais estudadas da nossa época, todos os dias se fazem avanços no sentido de desenvolver formas de o prevenir ou de o curar. É disso exemplo o carcinoma gástrico que, quando diagnosticado, é já sintomático, e em muitos casos a doença estende-se para além das margens locoregionais, tornando a cirurgia pouco eficaz em termos de tratamento. Por este motivo torna-se fundamental arranjar alternativas e a quimioterapia tem sido a resposta mais eficaz nestes casos.

O ensaio clínico ToGA (Trastuzumab para o cancro gástrico) demonstra os benefícios clínicos da combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard*, para doentes com sobre-expressão do HER2, numa tentativa de explorar alternativas de tratamento, com base no que já se faz para o cancro da mama (Bang YJ *et al*, 2010).

Foram feitos estudos económicos com base nos resultados deste ensaio, que embora não tenham provado ser sempre custo-efetivos, recomendaram o uso da quimioterapia combinada com Trastuzumab no caso do carcinoma gástrico e da junção esofago-gástrica (JEG) (NICE, 2010; Shiroiwa T *et al*, 2011).

Para esses estudos foi tida em conta a população estudada no ensaio clínico de fase III - ToGA, que engloba países com incidência de carcinoma gástrico e da JEG, bem diferente da que é observada no nosso país. Por esse motivo, este trabalho tem como objetivo o estudo económico das mesmas variáveis aplicadas à nossa população. Este trabalho foi estruturado em 15 capítulos. No capítulo 2 fazemos uma breve apresentação da epidemiologia do cancro, sendo depois descrita mais em pormenor a epidemiologia do cancro do estômago no capítulo 3. No capítulo 4 explicamos a função do HER2 e os seus métodos de deteção. No capítulo 5 demonstramos o funcionamento do Trastuzumab, que é o fármaco alvo do nosso estudo. O capítulo 6 evidencia a

importância deste fármaco com a explicação do ensaio ToGA, que serve de base ao nosso estudo. A avaliação económica em saúde é apresentada no capítulo 7, sendo que no capítulo 8 descrevemos a avaliação económica que foi aplicada neste trabalho. A perspetiva do estudo está descrita no capítulo 9. O protocolo de tratamento usado no centro hospitalar que serviu de referência para este estudo é explicado do capítulo 10 e no capítulo 11 são demonstrados os recursos que foram quantificados para este trabalho. No capítulo 12 são demonstrados os cálculos dos benefícios aplicados à nossa amostra e no capítulo 13 são apresentados os cálculos do ICER (rácio custo-efetividade incremental), também para a nossa amostra. No capítulo 14 é feita uma análise de sensibilidade, no capítulo 15 é apresentada a conclusão do nosso estudo e no capítulo 16 apresentamos uma perspetiva futura.

2 Epidemiologia do Cancro

Embora a taxa de mortalidade por cancro tenha diminuído, especialmente nos países com recursos mais elevados, o número de novos casos de cancro e mortes estima-se que aumente para o dobro, a nível mundial, nos próximos 20 a 40 anos. O cancro é a terceira causa de morte, com mais de 12 milhões de novos casos e 7,6 milhões de mortes estimadas que terão ocorrido globalmente em 2007 (American Cancer Society, 2007).

Este aumento ficará a dever-se, maioritariamente, ao crescimento e envelhecimento da população, e será mais sentido nos países com baixos e médios recursos. Sob as tendências atuais, o aumento da longevidade nos países desenvolvidos fará triplicar o número de pessoas que sobrevivam à idade de 65 anos em 2050. Esta mudança será agravada pelo menor declínio de cancros relacionados com etiologias infecciosas nos países com poucos recursos, relativamente aos de maiores recursos e pela presença de vários fatores de risco como a obesidade e o tabaco (Thun M *et al*, 2009).

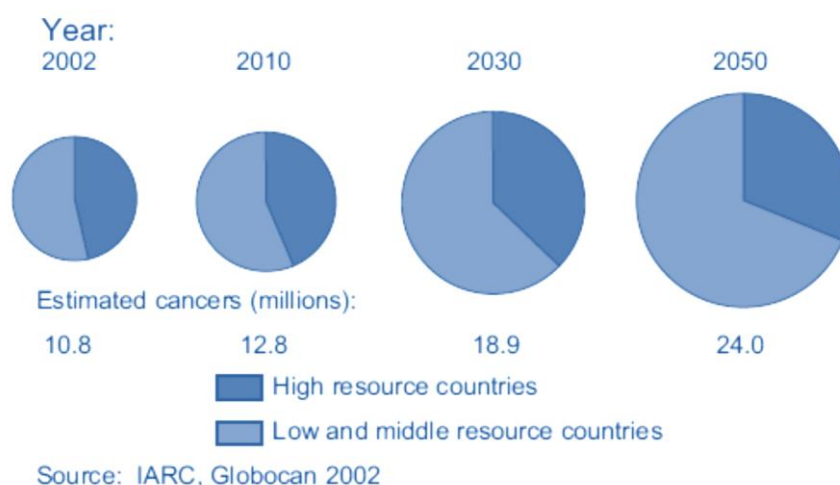


Figura 1 – Número e distribuição dos casos de cancro por nível de desenvolvimento económico e ano, considerando que não houve alteração na taxa de incidência anual (Modificado de Thun M *et al*, 2009)

Mais de metade (56%) dos 12,7 milhões de novos casos de cancro ocorreu em regiões em desenvolvimento, e a maioria (63%) das 7,6 milhões de mortes por cancro ocorreu em países em desenvolvimento. E embora existam diferenças nos padrões de

cancro de região para região, este não é apenas um fardo de países desenvolvidos e não existem regiões no mundo em que o cancro é raro.

Assumindo que as taxas de cancro possam permanecer as mesmas ao longo dos próximos 20 anos, a GLOBOCAN 2008 prevê que em 2030 haverá cerca de 21,4 milhões novos casos de cancro diagnosticados e mais de 13,2 milhões de mortes por cancro em todo o mundo.

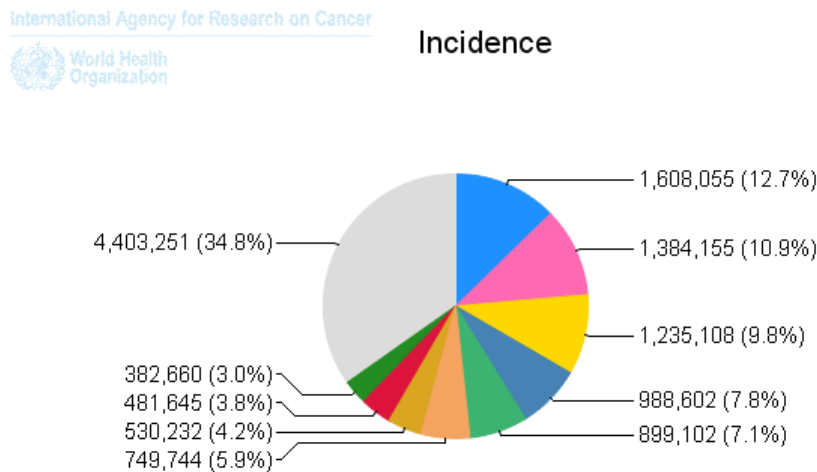


Figura 2: Taxa de incidência estimada, padronizada para a idade, ambos os sexos - GLOBOCAN, 2008.

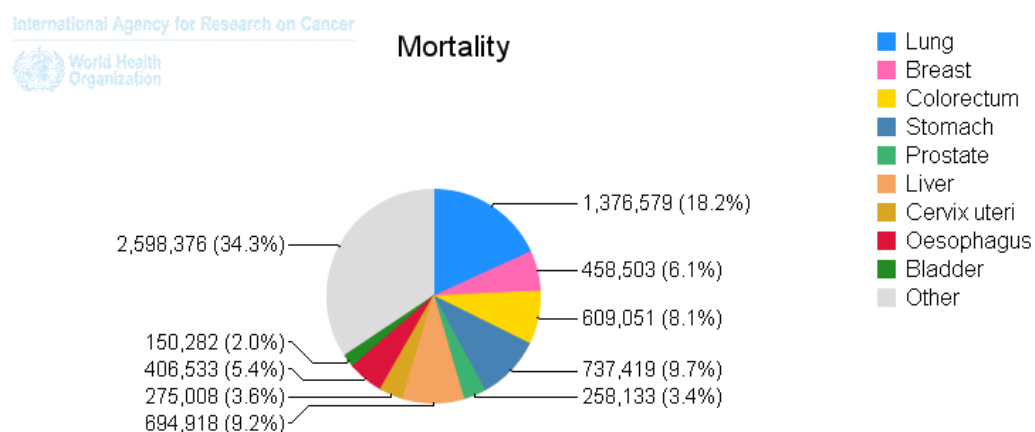


Figura 3: Taxa de mortalidade estimada, padronizada para a idade, ambos os sexos - GLOBOCAN, 2008.

Em 2006, só na região norte de Portugal, foram diagnosticados 13141 novos casos de tumores malignos, com uma taxa de incidência de 399,6/100000.

Na região do Porto registaram-se cerca de 58% destes novos tumores malignos, sendo que o carcinoma gástrico se situa em quinto lugar, antecedido apenas pelo cancro da mama feminina, próstata, cólon e pulmão (Registo Oncológico da Região Norte – RORENO, 2006).

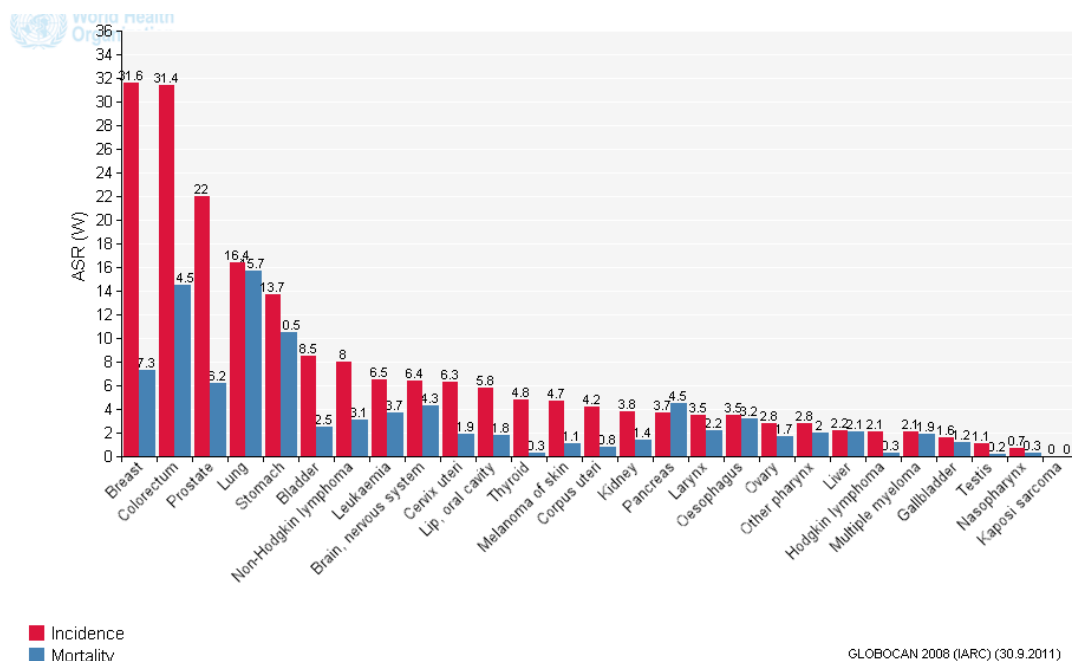


Figura 4: Taxa de incidência de cancro, ambos os sexos, todas as idades, Portugal – GLOBOCAN, 2008.

3 Cancro gástrico

3.1 Epidemiologia

O cancro gástrico está descrito desde o ano 3000 antes de Cristo, em inscrições hieroglíficas e manuscritos em papiro, no antigo Egipto. A primeira maior análise estatística de incidência e mortalidade do cancro (datada de 1760 a 1839, em Verona, Itália), mostrou que o cancro gástrico era o cancro mais comum e letal. Tem-se mantido uma das doenças malignas mais importantes, com diferentes distribuições geográficas, étnicas e socio-económicas (Chan A. *et al*, 2012).

O cancro gástrico é o quarto mais frequentemente diagnosticado e a segunda principal causa de morte a nível mundial, com uma estimativa de 990000 novos casos e 738000 mortes registadas em 2008 (Jemal A *et al*, 2010).

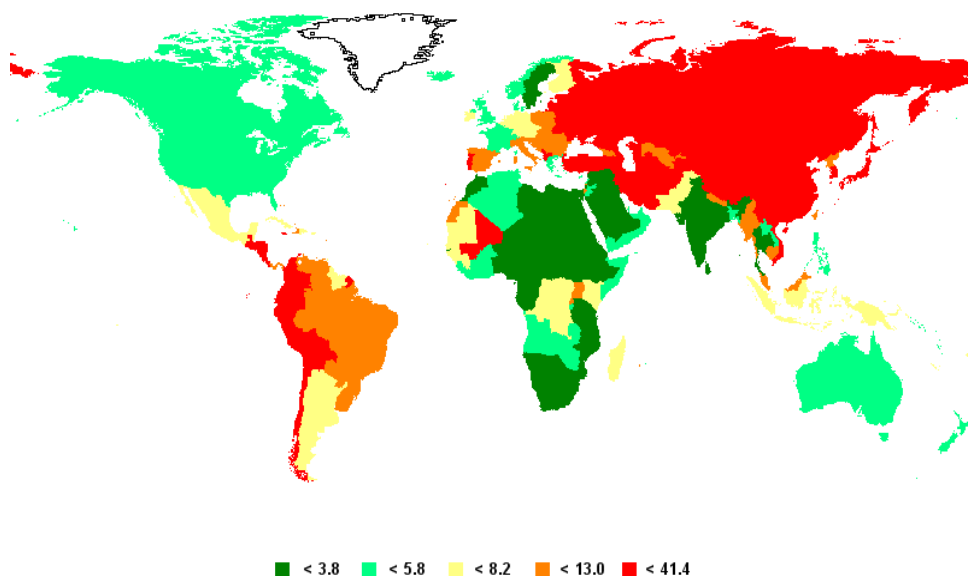


Figura 5: Taxa de incidência estimada, padronizada para a idade, por 100000, cancro do estômago, ambos os sexos, todas as idades – GLOBOCAN, 2008.

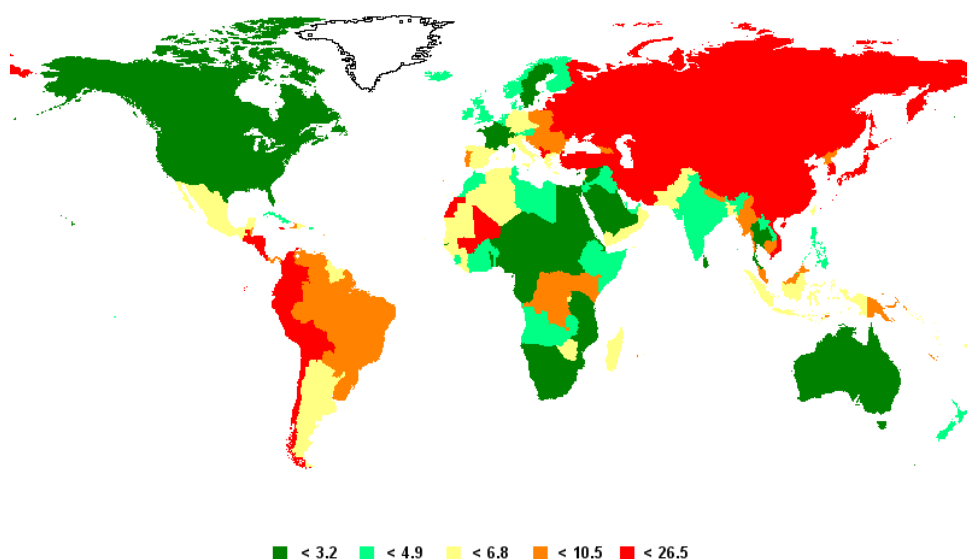


Figura 6: Taxa de mortalidade estimada, padronizada para a idade, por 100000, cancro do estômago, ambos os sexos, todas as idades – GLOBOCAN, 2008.

Existe uma grande variação na incidência geográfica do cancro gástrico, com incidência e mortalidade particularmente alta no Japão, China, Coreia, Chile e Costa Rica (Alexander HR *et al*, 1997).

A incidência do cancro gástrico diminuiu bastante nas duas últimas décadas, em parte pelo reconhecimento de fatores de risco.

Na região norte de Portugal, o cancro gástrico tem uma incidência de 47,4/100000 pessoas/ano nos homens e de 28/100000 pessoas/ano nas mulheres (Registo Oncológico da Região Norte – RORENO, 2006).

3.2 Fatores de risco

Alguns estudos documentam que as taxas de cancro, nas sucessivas gerações de migrantes, se deslocam na direção das taxas prevalentes dos países hospedeiros, indicador que sugere que a variação internacional de taxas da maioria dos cancros se deve à diferença nos fatores de risco ambientais, incluindo estilo de vida e cultura, e não a diferenças genéticas. (Kolonel L *et al*, 2006; Bluell P *et al*, 1965). Nos países ocidentais, o tabaco, o comportamento reprodutivo e a dieta, são os maiores fatores de

risco. Nos países economicamente desenvolvidos os agentes infecciosos são um risco importante no desenvolvimento de cancro (Jemal A *et al*, 2010).

No que diz respeito ao cancro do estômago, as taxas de incidência variam entre 3,3/100000 nos homens e 2,0/100000 nas mulheres no Egipto; e 65,9/100000 nos homens e 25,9/100000 nas mulheres na Coreia. Esta enorme diferença tem como principal responsável a prevalência da infeção por *Helicobacter pylori* (HP), que é responsável por mais de 60% dos carcinomas gástricos a nível mundial. As diferenças na prevalência do tabagismo podem também contribuir para esta variação, uma vez que o tabaco é responsável por 10% dos casos de carcinoma do estômago a nível mundial. A variação regional das taxas de mortalidade por carcinoma gástrico está ligada a diferenças de ingestão de sódio e nitrato, embora a contribuição do consumo de sal relacionado com carcinoma gástrico ainda não esteja quantificada (Jemal A *et al*, 2010).

Os fatores de risco incluem, também, condições médicas, tais como o esófago de *Barret*, a anemia perniciosa e o grupo sanguíneo tipo A. Tem-se também verificado que o sexo masculino desenvolve mais frequentemente cancro gástrico, e que a incidência aumenta com a idade (Roche F, 2012).

A obesidade parece fazer também aumentar o risco, uma vez que está associada ao aparecimento do refluxo esofago-gástrico, que pode frequentemente levar ao esófago de *Barrett* (Kubo A *et al*, 2006).

Uma dieta rica em fruta, vegetais e vitamina C, em particular, podem ajudar a prevenir a alteração do revestimento gástrico, que pode levar ao aparecimento do cancro gástrico (Roche F, 2012).

3.3 Diagnóstico do cancro gástrico

O carcinoma gástrico pode desenvolver-se nos tecidos do corpo principal do estômago ou na junção esofago-gástrica (local onde o estômago se une ao esófago).

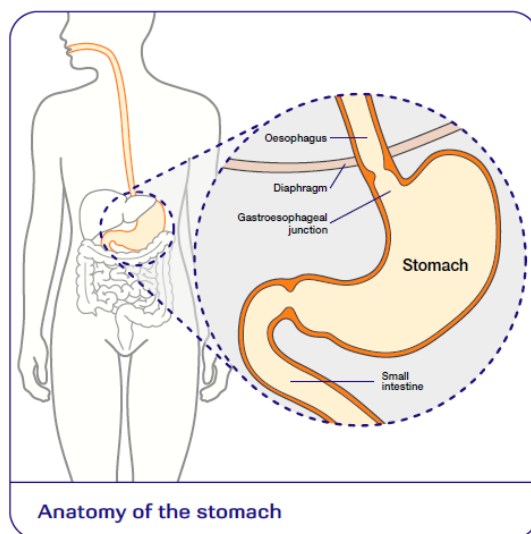


Figura 7: Anatomia do estômago, retirado de Roche F. 2012.

O diagnóstico e avaliação do estágio da doença são feitos com base na história clínica e exame físico do doente. A perda de peso e dor abdominal são as queixas mais comuns. A perda de peso resulta, habitualmente, da insuficiente absorção calórica.

Quando presente, a dor abdominal tende a ser epigástrica que começa por ser vaga e leve numa fase inicial da doença, mas passa a severa e constante à medida que a doença progride. A disfagia está também habitualmente presente nos doentes com carcinoma da JEG ou do estômago proximal. A hemorragia gastrointestinal oculta, com ou sem anemia por défice de ferro, também não é incomum.

A presença de uma massa abdominal palpável é o achado físico mais comum e normalmente indica um estágio avançado da doença.

Embora um diagnóstico tardio não esteja associado a um pior prognóstico, uma avaliação diagnóstica imediata deve ser iniciada quando há uma suspeita de carcinoma gástrico (Mansfield P *et al*, 2010).

O clínico deverá pedir hemograma, bioquímica e estudo da coagulação. Deve ser efetuada uma endoscopia digestiva alta com biópsia, para diagnóstico histológico e localização anatômica do tumor. Uma TAC (tomografia axial computadorizada) multidetector 3D, toraco-abdomino-pélvica (Cortes de 1mm) dará a informação de tumor primário, metastização ganglionar clínica (cN+) se 1 adenopatia >3cm ou 3 ou mais com mais de 1,5 cm cada, com características morfológicas radiologicamente suspeitas, ascite e invasão de outros órgãos.

Estes exames ajudam a uma avaliação clínica direcionada para a escolha do melhor tratamento para o doente, mas é preciso uma amostra do tecido para um melhor estadiamento da doença.

3.4 Indicadores de estadiamento e prognóstico

Existem dois grandes sistemas de classificação em uso para o carcinoma gástrico e da JEG. O mais elaborado, a classificação Japonesa, baseia-se na localização anatómica precisa, particularmente dos gânglios linfáticos. O outro, desenvolvido em conjunto pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e pela *Internacional Union Against Cancer* (IUAC) é a classificação mais usada no hemisfério ocidental e é denominada de TNM, e tem por base o tumor (T), existência de gânglios linfáticos metastizados localmente (node=N), e a presença de metástases à distância (M). O estágio T é dependente da profundidade de invasão do tumor primário e não do seu tamanho. O estágio N baseia-se no número de gânglios linfáticos metastizados. São classificados como gânglios regionais os gânglios linfáticos localizados ao longo da grande curvatura (grande curvatura, grande omento, gastroduodenal, gastro-esofágico, antro pré-pilórico e pancreaticoduodenal), pequena curvatura (pequena curvatura, omento pequeno, gástrico-esquerdo, cardioesófago, hepática comum, hepatoduodenal e celíaca), e área esplénica e duodenal (pancreaticolienal, peripancreática, esplénica). O envolvimento de outros grupos de gânglios intra-abdominais, tais como hepatoduodenal, retropancreático, portal, mesentérico e para-aórtico, são classificados como metástases à distância (Mansfield P *et al*, 2010).

AJCC – Classificação TNM para o carcinoma gástrico (7ª Edição, 2010)			
Estádio anatómico/Grupos de prognóstico			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio IA	T1	N0	M0
Estádio IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Estádio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
Estádio IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Estádio IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Estádio IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Estádio IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

AJCC – Classificação TNM para o carcinoma gástrico (7ª Edição, 2010)	
Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sem invasão da lamina própria
T1	Tumor invade lámina própria, muscularis mucosa ou submucosa
T1a	Tumor invade lámina própria ou muscularis mucosa
T1b	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscularis própria
T3	Tumor invade tecido conjuntivo subseroso sem invasão do peritoneu visceral ou estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral)
T4b	Tumor invade estruturas adjacentes
Gânglios linfáticos regionais (N)	
NX	Gânglios não podem ser avaliados
N0	Sem metástases ganglionares regionais
N1	Metástases em 1-2 gânglios regionais
N2	Metástases em 3-6 gânglios regionais
N3	Metástases em 7 ou mais gânglios regionais
N3a	Metástases em 7-15 gânglios regionais
N3b	Metástases em 16 ou mais gânglios regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância

Figura 8: Tabela de classificação por estádios, modificado de AJCC *Cancer Staging Manual* 2010.

Se houver citologia peritoneal positiva para presença de células malignas é classificado como M1.

Os tumores têm que ser classificados antes de se decidir o tratamento.

O fator de prognóstico mais importante no cancro gástrico e da JEG é a classificação TNM, que classifica a profundidade de invasão, o envolvimento de gânglios linfáticos e a existência de metástases à distância (Gravalos C *et al*, 2008; Barros-Silva JD *et al*, 2009).

A importância da classificação tem como papel primordial estratificar os doentes em grupos que são similares em prognóstico e terapêutica. Um outro objetivo da classificação é que permite a comparação entre populações, quer dentro de fronteiras geopolíticas ou entre países completamente diferentes, uma vez que a classificação TNM é usada a nível mundial. A classificação é de facto a linguagem do cancro, permitindo a discussão entre os vários médicos, uma vez que todos a conhecem (Green F *et al*, 2008).

Os doentes que têm tumor locoregional (estádio I a III), em exame pré-operatório, são potencialmente curáveis e devem ser referidos para uma avaliação multidisciplinar, para determinar a melhor estratégia de tratamento. Doentes que têm tumores T1 a T3, N1 ou N2, são considerados tumores ressecáveis e operáveis e devem ser referenciados para cirurgia. No entanto, a terapia neo-adjuvante também é uma abordagem razoável.

Para o âmbito deste estudo foram considerados como carcinomas localmente avançados os tumores classificados T1N+, T2N+, T3Nx.

Os doentes com tumores em estágio IV são, usualmente, referenciados para terapia paliativa, de acordo com os seus sintomas e estado funcional (Mansfield P *et al*, 2010).

A nível mundial, aproximadamente metade dos casos de cancro gástrico é diagnosticada em fases iniciais e outra metade num estágio avançado. Programas de rastreio intensivo estão a decorrer em alguns países, onde se têm mostrado eficazes (Cancer Research UK, 2011).

3.5 Perfil genómico e epigenético do cancro gástrico

Cerca de 85% dos carcinomas gástricos e da JEG são adenocarcinomas. Baseado na classificação *Lauren*, o adenocarcinoma gástrico pode ser subdividido em duas entidades patológicas, o carcinoma de tipo difuso e o carcinoma de tipo intestinal, que têm prognósticos e características epidemiológicas diferentes. No adenocarcinoma de tipo difuso, a coesão celular não está presente e estende-se por todo o estômago. Este ocorre mais frequentemente em indivíduos jovens e tem pior prognóstico.

O adenocarcinoma de tipo intestinal apresenta células coesas, em arranjos tipo glandular e ocorre mais frequentemente no antro e pequena curvatura do estômago (Lauren P, 1965; Mayer R, 2008). O carcinoma de tipo intestinal está associado à infeção por *Helicobacter pylori*, *achlorhydia* e metaplasia intestinal. Crê-se que o tipo intestinal é um processo de múltiplas fases composto por uma sequência na mucosa gástrica de metaplasia – displasia – carcinoma, envolvendo mutações ou desregulação de genes, que regulam eventos chave no processo de cancerização, tais como a

apoptose, regulação do ciclo celular, proliferação e metabolismo. Portanto, as alterações genéticas moleculares envolvendo a ativação de oncogenes e inativação de genes supressores tumorais estão envolvidas no processo de cancerização. Esta teoria é baseada na evidência que, quer a gastrite atrófica, quer a metaplasia intestinal, estão presentes com maior incidência em doentes com carcinoma gástrico do tipo intestinal. Este modelo de múltiplas fases sugere que existe inicialmente uma resposta inflamatória à infecção por HP e/ou exposição a várias toxinas, como por exemplo dieta muito rica em sal, comida preservada, regurgitação de sais biliares para o estômago, que podem levar a uma gastrite crônica ativa, seguida de metaplasia intestinal, displasia e por último carcinoma gástrico, embora o HP não esteja só associado ao carcinoma de tipo intestinal (Jemal A *et al*, 2010).

3.6 Tratamento do cancro gástrico e da junção esofago-gástrica

O tratamento do cancro gástrico e da JEG depende de vários fatores, incluindo o tamanho, a localização, a extensão do tumor, a fase da doença, a idade do doente e a sua saúde geral.

As opções de tratamento incluem a cirurgia, a quimioterapia e os cuidados paliativos.

Os resultados de cancros operáveis melhoraram desde a introdução de terapias multimodais (Okines AF *et al*, 2010).

A elevada frequência de recorrências locoregionais e à distancia e a, relativamente baixa, taxa de 5 anos de sobrevivência nos casos de carcinoma em estágio II-III e IV (25-50% e 5-10%, respetivamente) leva a uma necessidade de se desenvolverem terapias, peri-operativas e adjuvantes, mais eficazes.

A quimioradioterapia adjuvante provou melhorar a sobrevivência global (*Overall Survival – OS*), quando comparada com a cirurgia apenas (Macdonald JS *et al*, 2001), embora no ensaio ARTIST (*Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer*), que comparou quimioterapia adjuvante com quimioradioterapia adjuvante, após ressecção dos gânglios linfáticos D2 (remoção em bloco dos gânglios perigástricos e celíacos), a adição de radioterapia à quimioterapia com *capecitabine* e cisplatina

juntas, não reduziram significativamente a recorrência da doença após a ressecção ganglionar D2 (Lee J *et al*, 2012).

A utilização de quimioterapia peri-operatória foi estudada no ensaio MAGIC (*Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy*), onde os doentes foram tratados com 3 ciclos de 5-fluorouracil+cispaltina+*epirubicin* antes e depois da cirurgia. Foram evidenciadas uma melhoria significativa na OS a 5 anos (23% vs. 36,3%), uma maior probabilidade de sobrevida livre de progressão de doença, uma maior taxa de sucesso de cirurgia curativa e uma maior redução no tamanho do tumor neste grupo, quando comparado com o grupo que foi submetido apenas a cirurgia (Bystricky B *et al*, 2011; Lee J *et al*, 2012).

Nos tumores inoperáveis, a quimioterapia combinada melhora a OS quando comparada com a quimioterapia (Q) com um só agente ou mesmo com o melhor tratamento de suporte (Best Supportive Care - BSC). Verificou-se que os doentes submetidos a BSC (Q na progressão) vs. Q paliativa tiveram uma sobrevivência média de 3 a 5 meses vs. 8 a 11 meses (a sobrevivência média aumenta cerca de 6 meses) (Wagner AD *et al*, 2006).

Considerando o mau prognóstico do cancro gástrico avançado e do cancro da JEG, novos regimes terapêuticos, com toxicidade aceitável, têm sido procurados ativamente.

As taxas de resposta objetiva andam na ordem de 10-30% para a quimioterapia com um só agente e 30-60% para a quimioterapia combinada (Gravalos C *et al*, 2008; Sastre J *et al*, 2006).

O tratamento atual é constituído, normalmente, por uma combinação de *fluoropyrimidine* e *platinum*, com a adição, ou não, de uma terceira droga (normalmente *docetaxel* ou *epirubicin*) (Cunningham D *et al*, 2008).

Uma OS média de 9,2 meses foi relatada por Van Cutsem *et al*. num ensaio clínico fase III, com doentes a quem foi administrada uma combinação de docetaxel, cisplatina e fluouracil (Van Cutsem E *et al*, 2006). OS de 10,5 e 10,7 meses foram relatados em ensaios fase III com capecitabin e cisplatina, fluouracil, leucovirina e oxiplatina, respectivamente (Van Cutsem E *et al*, 2006; Kang YK *et al*, 2009; Al-Batran SE *et al*, 2008).

O ensaio REAL-2 (*Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2*), administrou uma terapia com 3 drogas (epirubicina, oxaplatina e capecitabine), e obteve uma OS entre 9,3 e 11,2 meses. (Okines AF *et al*, 2009).

4 HER2

4.1 HER2 proteína/oncogene

A família HER (*Human Epidermal growth factor Receptor*) inclui 4 membranas relacionadas estruturalmente, ERBB1, também conhecido por EGFR, ERBB2 (HER2), ERB3 (HER3) e ERBB4 (HER4). O proto-oncogene HER2 está localizado no cromossoma 17 (17q21) e codifica uma glicoproteína transmembranar de 185kDa (p185), com atividade de recetor transmembranar tirosina quinase, possui um domínio ligação-ligante extracelular, um domínio curto transmembranar e um domínio intracelular com atividade quinase. O recetor é ativado através de homodimerização ou heterodimerização, que leva a uma sequência de ações que envolvem a ativação do domínio da tirosina quinase (Tai W *et al*, 2010).

Os fatores de crescimento regulam não só o crescimento e sobrevivência das células, como também os processo celulares de apoptose (morte celular), proliferação, diferenciação, entre outros (Tai W *et al*, 2010).

A expressão do HER2 é encontrada quer em tumores primários, quer em órgãos metastizados (Niehans GA *et al*, 1993). O HER2 é o parceiro preferencial para a dimerização para outros recetores HER na ativação de vias de sinalização do HER e os HER2 que contêm mais heterodímeros têm maior potencial mitogénico de entre todos os complexos. (Tai W *et al*, 2010).

A Figura 9 demonstra a complexidade da via de sinalização do HER2, em que após a ativação dos recetores HER2 ligando-dependentes, o HER2 dimeriza com o recetor ativado resultando na fosforilação de resíduos de tirosina e transdução de sinal. PLC γ , P13K e MAPK são as cascatas de sinalização mais comuns, sendo PI3K e MAPK as principais vias de sinalização envolvidas no crescimento tumoral e apoptose.

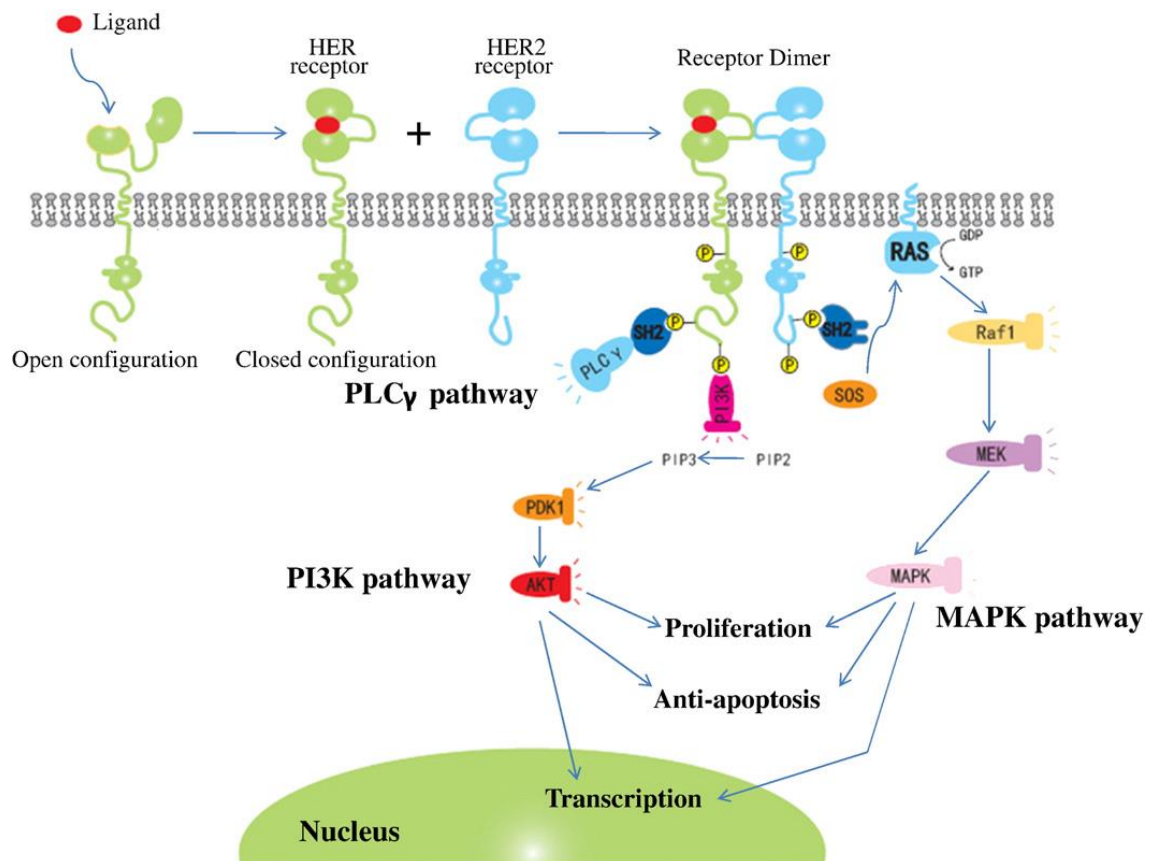


Figura 9: Via de sinalização do HER2, retirado de Tai W *et al*, 2010.

A compreensão da estrutura molecular do HER2 permitiu a integração de mecanismos, através dos quais o recetor pode ser usado como alvo terapêutico.

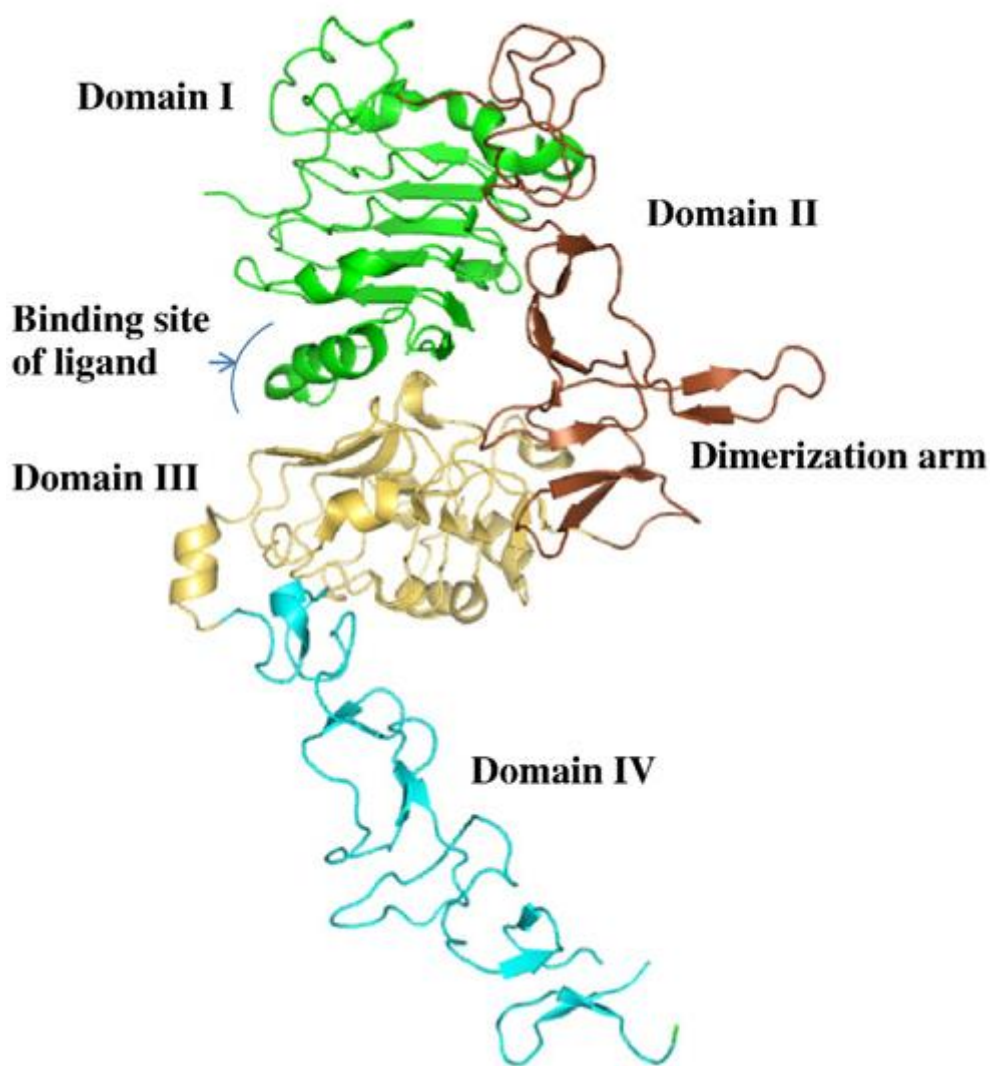


Figura 10: Domínio extracelular do recetor do HER2 (retirado de <http://oca.weizmann.ac.il/oca-bin/ocashort?id=3MZW>)

O domínio extracelular pode ser subdividido em quatro subdomínios. Os subdomínios II e IV estão envolvidos no processo de dimerização, enquanto os subdomínios I e III são os locais de ligação para o pertuzumab e Trastuzumab (respetivamente), dois inibidores do HER2.

Estudos demonstram que a maioria dos recetores existem numa configuração aberta, onde os subdomínios I e III estão associados de forma a deixar o braço de dimerização protuberante, ou seja, fora dos subdomínios II e IV. Este facto pode explicar o papel do HER2 como parceiro preferido de dimerização entre a família HER. (Yamashita K *et al*, 2011; Alvarado D *et al*, 2009).

O domínio transmembranar do HER2 desenvolve um papel fundamental no processo de dimerização e as mutações oncogénicas nesta região são conhecidas. O domínio intracelular contém o local de ativação da enzima e ativa diferentes locais por fosforilação (Garret TP *et al*, 2003; Park JW *et al*, 2008; Wieduwilt MJ *et al*, 2008).

4.2 Significado da sobre-expressão e amplificação do HER2 no cancro gástrico e da junção esofago-gástrica

O HER2 quando presente em quantidades acima do normal (sobre-expressão do HER2) ativa o crescimento agressivo e anormal do tumor, assim como um rápido desenvolvimento de metástases.

A sobre-expressão do HER2 nas células do cancro gástrico foi descrita pela primeira vez em 1986 por Sakai *et al*. (Sakai K *et al*, 1986). Estima-se que a sobre-expressão e amplificação do HER2 ocorram em cerca de 16% dos cancros gástricos e JEG, com consideráveis variações segundo o teste usado. Esta positividade está presente sobretudo em tumores do tipo intestinal (Bang YJ *et al*, 2010; Takehana T *et al*, 2002; Ougolkov A *et al* 2003).

O Trastuzumab demonstrou vantagem na sobrevida em cancro da mama precoce e metastático, e é agora parte integrante do tratamento *standard*. Cerca de 10 a 34% dos tumores invasores de cancro da mama apresentam sobre-expressão de HER2. Esta representa um marcador de mau prognóstico para tratamento com quimioterapia e terapia endócrina, mas ao mesmo tempo é um marcador positivo de predição para o tratamento com Trastuzumab. Além disso, o Trastuzumab provou ser eficaz, nos casos de sobre-expressão de HER2, como tratamento adjuvante no cancro da mama, com diferentes protocolos de quimioterapia (Barros-Silva JD *et al*, 2010; Dowsett M *et al*, 2003; Smith I *et al*, 2007)

As evidências correntes sugerem que é necessário adotar os métodos usados no cancro da mama, para abordar a expressão do HER2 no carcinoma gástrico (Ruschoff J *et al*, 2012).

Um estudo levado a cabo por Tanner *et al.* demonstrou que existe uma linha celular que é sensível ao Trastuzumab, semelhante à linha celular do cancro da mama, ambas com amplificação do HER2 (Tanner M *et al*, 2005).

Trabalhos iniciais referentes ao significado prognóstico da amplificação do HER2, demonstravam um efeito negativo na OS e este começou por ter pouca relevância como marcador de prognóstico a curto prazo (Okines AF *et al*, 2010; Yonemura Y *et al*, 1991). Contudo, vários resultados diferentes foram sendo publicados nos últimos 20 anos, no que diz respeito ao valor de prognóstico do HER2. Enquanto alguns estudos determinam um efeito negativo de prognóstico do HER2, com redução na OS (Tanner M *et al*, 2005; Yonemura Y *et al*, 1991; Mizutani T *et al*, 1993; Motojima K *et al*, 1994; Nakajima M *et al*, 1999; Allgayer H *et al*, 2000; Pinto-de-Sousa J *et al*, 2002; Uchino S *et al*, 1993; Ananiev J *et al*, 2011), outros não encontram qualquer relação (Tateishi M *et al*, 1992; Ohguri T *et al*, 1993; Lee HR *et al*, 1996; Sasano H *et al*, 1993), e um grupo demonstrou uma tendência para uma melhoria da sobrevivência (Grabsch H *et al*, 2010).

4.3 Sistema de avaliação da sobre-expressão de HER2

A sobre-expressão do HER2 é um marcador positivo para o tratamento com o Trastuzumab. Além disso, o Trastuzumab provou ser eficaz como tratamento adjuvante no carcinoma da mama, com sobre-expressão de HER2 com vários regimes de quimioterapia (Barros-Silva JD *et al*, 2009; Dowsett M *et al*, 2003; Slamon DJ *et al*, 2001; Piccart-Gebhart MJ *et al*, 2005; Romond EH *et al*, 2005; Smith I *et al*, 2007).

É necessária uma análise precisa para determinar o estado da sobre-expressão do HER2, sendo fundamental para determinar quais os doentes elegíveis para o tratamento com Trastuzumab. Os métodos de avaliação incluem a imunohistoquímica (IHQ), que demonstra a quantidade de proteína HER2 que está presente na amostra, e a hibridização *in situ* (FISH - hibridização *in situ* com fluorescência, CISH - hibridização *in situ* com cromogénio, SISH - hibridização *in situ* com prata) que medem a quantidade de genes de HER2 existente nas células tumorais. Estes são métodos padronizados e validados, usados em todo o mundo, para a classificação do HER2 no cancro da mama.

Foi efetuado um estudo por Hofmann *et al.* de parametrização, semelhante ao do cancro da mama, que determinou que embora possa ser usado para o estômago o mesmo sistema de avaliação da mama, existem duas diferenças que implicam algumas alterações na classificação da sobre-expressão do HER2. Uma diferença está na origem biológica do tipo de tecido: existe uma maior frequência de formações glandulares, nas quais ficam marcadas apenas as membranas basolaterais (mas não as luminais), o que faz com que muitas das células do cancro do estômago tenham uma forma em U, parecendo que a membrana não está toda corada. Nesta marcação, ficou decidido que se faria a avaliação como se a membrana estivesse completa, desde que essa marcação esteja presente em $\geq 10\%$ das células. Outra diferença é a heterogeneidade (marcação focal de HER2 no tecido tumoral), esta tem que ser também considerada como marcação positiva (Hofmann M *et al*, 2008). Estas amostras serão classificadas como IHQ 2+ ou IHQ 3 (dependendo da intensidade da marcação) de acordo com a tabela seguinte (Tabela 1) e não como IHQ 1+ como seria recomendado para o caso da mama.

Tabela 1: Classificação da sobre-expressão do HER2 no estômago

Classificação	Padrão de marcação da peça cirúrgica	Padrão de marcação da biópsia	Sobre-expressão do HER2
0	Sem reatividade, ou marcação de membrana <10% nas células tumorais	Sem reatividade nem marcação de membrana nas células tumorais	Negativo
1+	Marcação de membrana escassa ou pouco perceptível em >10% das células tumorais	Grupos de células tumorais com marcação de membrana fraca ou pouco perceptível	Negativo
2+	Marcação completa fraca a moderada da membrana lateral ou basolateral em $\geq 10\%$ das células tumorais	Aglomerado de células tumorais com marcação fraca a moderada, lateral ou basolateral, independente das percentagem de células coradas	Duvidoso
3+	Marcação completa forte da membrana lateral ou basolateral em $\geq 10\%$ das células tumorais	Aglomerado de células tumorais com marcação forte, lateral ou basolateral, independente das percentagem de células coradas	Positivo

A IHQ deve ser utilizada como teste primário; casos sem sobre-expressão de HER2 (IHQ 0 ou 1+) são considerados negativos e não têm referência para uso de Trastuzumab. Casos com elevada sobre-expressão (IHQ3+) são considerados elegíveis para tratamento com Trastuzumab. Todos os outros casos com sobre-expressão baixa (IHQ2+) devem ser re-testados com ISH (de preferência SISH ou CISH). Os doentes

com resultado de ISH positivo são também elegíveis para a terapia com Trastuzumab, conforme algoritmo apresentado na figura 11 (Roche F, 2012).

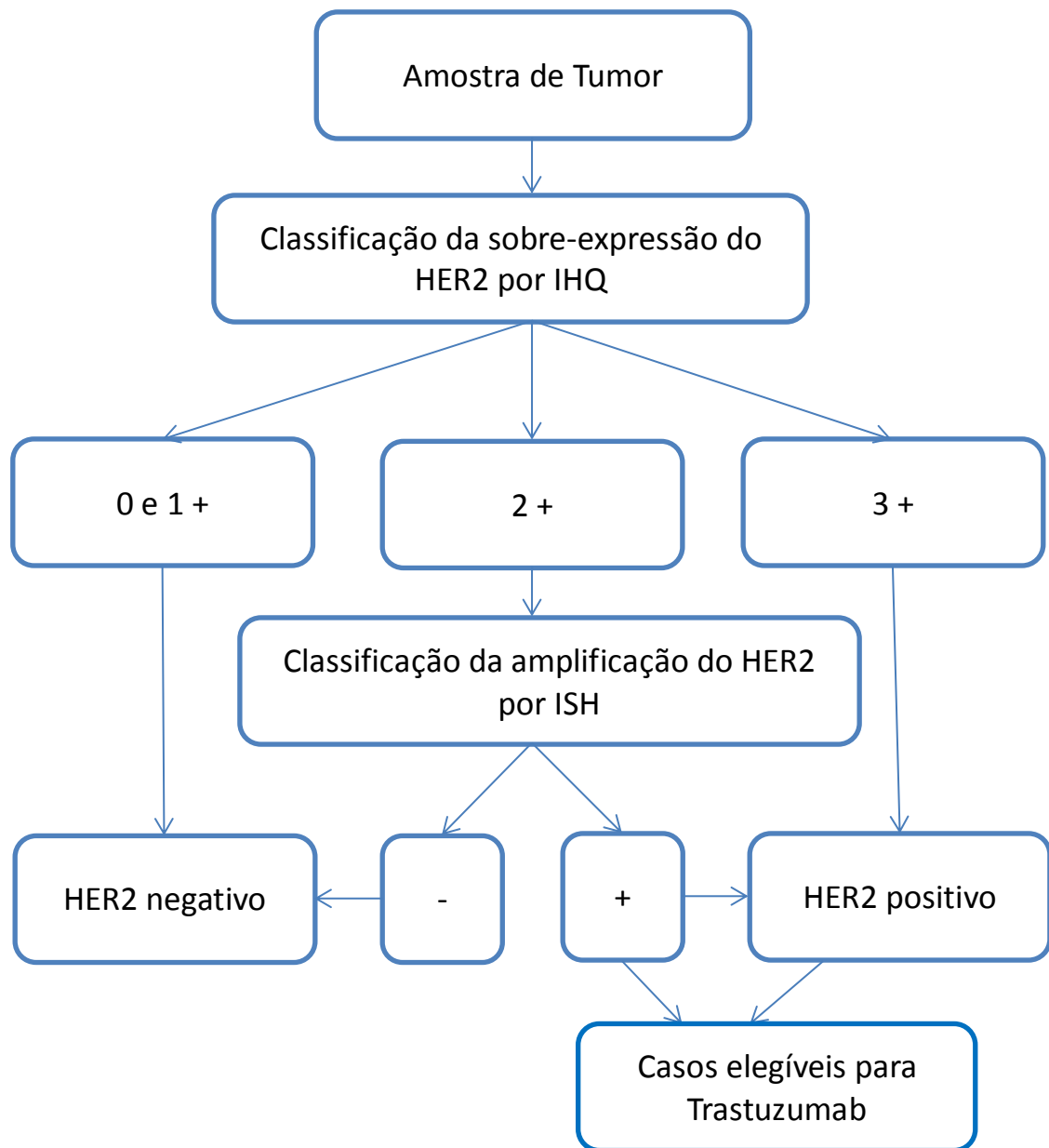


Figura 11: Algoritmo de testes para classificação de HER2

Estudos recentes demonstram que existe concordância entre a sobre-expressão avaliada por IHQ e amplificação por FISH ou ISH, quer em material de ressecção cirúrgica, quer em biópsias (Yano T *et al*, 2006).

Tsapralis *et al*. concluíram que a amplificação do HER2 no cancro gástrico é o principal mecanismo de sobre-expressão de HER2, como acontece no cancro da mama (Tsapralis D *et al*, 2012).

Algumas particularidades das técnicas laboratoriais ainda estão a ser debatidas, como por exemplo o facto da heterogeneidade no tecido do cancro gastrico ser maior do que no cancro da mama (5% vs. 1,5%) e portanto o CISH, por permitir mais facilmente uma análise morfológica, pode estar em vantagem sobre o FISH (Hofmann M *et al*, 2008; Moelans CB *et al*, 2011), para além do mais é um método menos dispendioso e que necessita de menos equipamento (Yano T *et al*, 2006; Yan B *et al*, 2010).

5 Trastuzumab

O Trastuzumab (Herceptin® Roche Pharma) é um anticorpo (IgG1) monoclonal, humanizado, derivado do DNA recombinante, que se liga com alta afinidade à proteína HER2.

O efeito terapêutico do Trastuzumab deve-se a vários mecanismos: a um efeito antiproliferativo direto por bloqueio das vias de sinalização, levando assim a uma baixa regulação da proteína HER2, a um aumento da endocitose que leva à destruição do recetor, a uma ativação dos sinais apoptóticos nas células tumorais induzida pela atividade citotóxica mediada pelas células anticorpo-dependentes (Meza-Junco *J et al*, 2011).

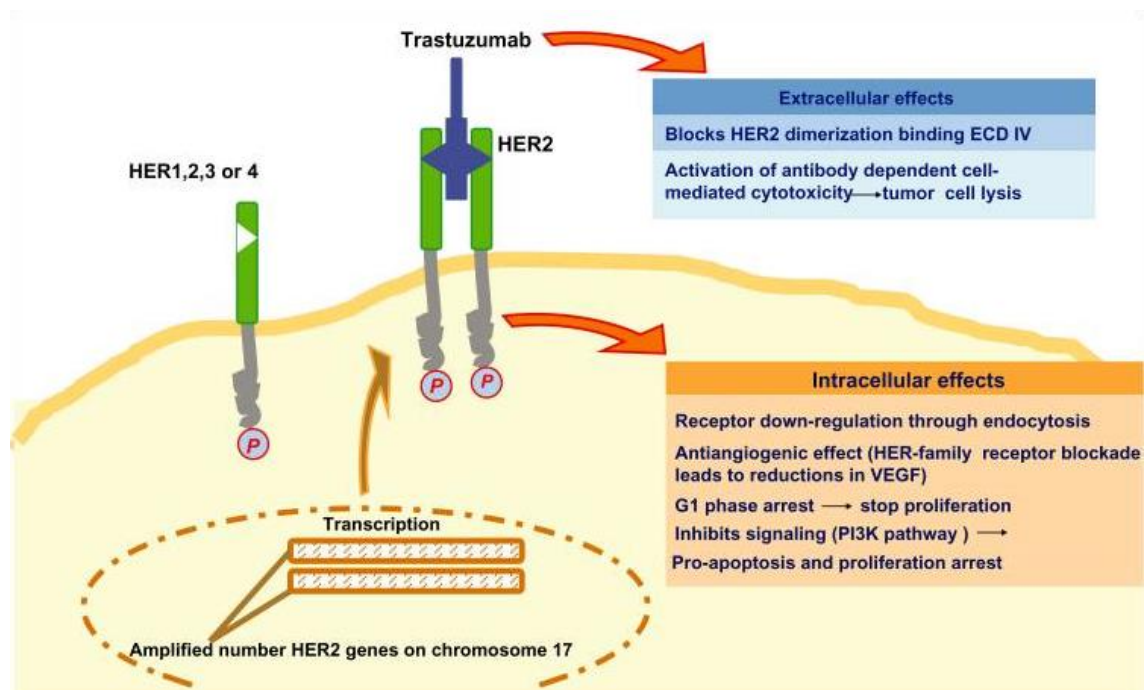


Figura 12: Efeitos antitumorais do Trastuzumb, retirado de Meza-Junco *J et al*, 2011.

O Trastuzumab foi desenvolvido nos anos 90, depois de serem produzidos e avaliados anticorpos monoclonais dirigidos contra o domínio extra-celular do HER2, em linhas celulares (Kasprzyk PG *et al*, 1992; Fendly BM *et al*, 1990; Hancock MC *et al*, 1991).

O Trastuzumab tem sido extensamente estudado no cancro gástrico com uma larga lista de agentes quimioterápicos sem toxicidade sobreponível. A única exceção é implicar um aumento do risco de cardiotoxicidade. A disfunção cardíaca relacionada com a toma de Trastuzumab é reversível quando retirado o anticorpo. No entanto, cardiopatias como a doença das válvulas cardíacas, angina de peito, enfarte do miocárdio prévio e paragem cardíaca com fração de ejeção ventricular <50%, são consideradas como contra-indicadas para o uso de Trastuzumab (Tai W *et al*, 2010).

Em 2007, Cortés-Funes *et al.* apresentaram resultados preliminares de um estudo de fase II, envolvendo 21 doentes com cancro metastático ou localmente avançado, com sobre-expressão de HER2 e que nunca tinham recebido quimioterapia. Foi-lhes administrado um protocolo de quimioterapia que incluía uma dose de carga de Trastuzumab de 8 mg/kg, dose de manutenção de 6mg/kg e dose de Cisplatina de 75mg/m², a cada 21 dias, até se observar progressão da doença, toxicidade inaceitável ou revogação de consentimento. A taxa de resposta foi de 35%, com 17% dos doentes a conseguir estabilizar a doença. O perfil de tolerância foi favorável, não se observando grau elevado de toxicidade, e os eventos de grau intermédio mais observados foram os vómitos ou náuseas, astenia, diarreia e neutropenia (Cortés-Funes *et al*, 2007).

Dados de um outro estudo preliminar de fase II, envolvendo 16 doentes com carcinoma gástrico, foram apresentados por Egamberdiev *et al.* em 2011. Neste estudo foi administrado um protocolo de quimioterapia que incluía uma dose de Trastuzumab de 6mg/kg em conjunto com Cisplatina 100mg/m² durante 3 dias, + 5FU numa dose de 1000mg/m² durante 3 dias, + Leicovirina 100mg/ m² durante 3 dias, de 3 em 3 semanas.

Os autores descreveram uma taxa de resposta de 54,5% no grupo que fez o protocolo combinado de quimioterapia, contra uma taxa de 33,3% no grupo ao qual foi administrada a quimioterapia *standard*, bem como uma duração de remissão mediana de 8,3 contra 5,2 meses (Egamberdiev *et al*, 2011).

Num estudo de fase II, levado a cabo por Gravalos *et al.* os doentes com adenocarcinoma gástrico inoperável, metastático ou da junção esofago-gástrica, que nunca tinham recebido quimioterapia e que apresentavam sobre-expressão do HER2 (9,6% da amostra), foram tratados com um protocolo de quimioterapia que incluía uma dose de carga de Trastuzumab de 8 mg/kg, dose de manutenção de 6mg/kg e dose de

Cisplatina de 75mg/m² a cada 3 semanas. Foi observada uma taxa de resposta de 32%, com controlo da doença alcançado em 64% dos doentes e uma taxa média de progressão da doença de 5,1 meses. Não ocorreu grau elevado de toxicidade, embora os eventos de grau intermédio mais frequentes tenham sido a astenia, neutropenia, anorexia, diarreia e dor abdominal, demonstrando assim um perfil de toxicidade favorável. Curiosamente, este facto está associado a níveis de domínio basal de HER2 extracelular, com uma melhor resposta à terapia (Gravalos C *et al*, 2011).

Em estudos mais recentes, verificou-se que a sobre-expressão de HER2 foi inferior ao que tinha sido anteriormente descrita, especialmente em cancros gástricos em estágio avançado (Boers JE. *et al*, 2011). O carcinoma gástrico operável apresentou taxas de positividade para sobre-expressão de HER2 de 8,1% e de 11,7% para o carcinoma em estágio avançado, evidenciando assim que nos cancros operáveis a positividade para a sobre-expressão do HER2 seja menos frequente do que em cancros gástricos em estágio avançado (Kataoka Y. *et al*, 2013; Kunz PL. *et al*, 2011). Por este motivo é importante considerar-se a possibilidade de benefícios no uso do Trastuzumab como terapia adjuvante em estádios mais precoces da doença (Bystricky B *et al*, 2011).

As terapias anti-HER2 provaram ser úteis nas estratégias terapêuticas de combate ao cancro da mama e são neste momento uma parte do cuidado *standard* do carcinoma gástrico e esófago-gástrico. Contudo, algumas questões permanecem em aberto, no que diz respeito ao papel destes agentes na terapia adjuvante, na combinação segura com outros regimes quimioterápicos, a duração ótima do tratamento e a sua utilização depois da progressão da doença. Estratégias para ultrapassar a resistência e combinações terapêuticas com outros agentes alvo, trarão seguramente desafios no futuro.

A U.S. Food and Drug Administration (FDA), aprovou o uso de Trastuzumab em doentes com sobreexpressão do HER2, sem outras especificações (Food and Drug Administration, 2010)

Em janeiro de 2010, a European Medicines Agency (EMA), garantiu a aprovação da administração do Trastuzumab mais quimioterapia *standard* no tratamento de adenocarcinomas gástricos metastáticos e da JEG classificados com - IHQ 3+ ou IHQ2+ e ISH+ (European Medicines Agency: assessment for herceptin, 2010).

O ensaio clínico de fase III - ToGA contribuiu com informação importante para esta aprovação, demonstrando que o uso de Trastuzumab em combinação com a quimioterapia, aumenta significativamente a sobrevida global em doentes com sobre-expressão de HER2, quando comparado com a administração de quimioterapia em exclusivo (Bang YJ *et al*, 2010).

6 Ensaio Clínico fase III - ToGA (Trastuzumab para cancro gástrico)

O ToGA constitui um marco decisivo ao estabelecer o Trastuzumab como a primeira terapia biológica que demonstra benefícios de sobrevivência (Matsui Y *et al*, 2005; Fujimoto-Ouchi K *et al*, 2007). O ToGA foi um ensaio multicêntrico internacional realizado em 130 centros na Europa, Rússia, Japão, Coreia, China, Taiwan, Austrália, América Central e do Sul, África do Sul, Índia e Turquia. Este estudo avaliou a combinação de Trastuzumab com a quimioterapia *standard*, (Fluoropirimidina e Cisplatina) em carcinoma gástrico de estágio avançado, HER2 positivo, em comparação com a utilização apenas da quimioterapia *standard*.

Os doentes foram tratados com seis ciclos de quimioterapia *standard* em ambos os grupos do estudo, segundo o seguinte protocolo: uma dose de Cisplatina de 80mg/m² por instilação intra-venosa, no primeiro dia, Capecitabina 1000mg/m² por via oral 2 vezes ao dia durante 2 semanas, seguindo-se uma semana de descanso, ou 5FU 800mg/m² por dia administrada por instilação contínua desde o primeiro dia ao quinto de cada ciclo. No grupo experimental, após os seis ciclos, os doentes foram tratados com Trastuzumab até apresentarem progressão da doença. O Trastuzumab foi administrado por via intra-venosa numa dose de carga de 8mg/m² no primeiro dia do primeiro ciclo seguido de doses de manutenção de 6mg/m² nos seguintes.

O objetivo principal do estudo foi comparar a sobrevida global em ambos os grupos, avaliando-se também a sobrevida livre de progressão, tempo de progressão, taxa de resposta global, controlo da doença, duração da resposta e a qualidade de vida.

De entre 3803 amostras de tecido disponíveis, colhidas em 24 países, foi efetuado estudo imunohistoquímico em 3665. Destes, 810 casos (22,1%) foram positivos para HER2, por IHQ ou por estudo por FISH, dos quais 34% eram do tipo histológico intestinal, sendo considerados elegíveis para o estudo apenas 594 casos. A taxa mais alta de positividade de HER2 foi observada em 34% dos tumores da junção esofago-gástrica e em 20% dos tumores gástricos (De Vita F *et al*, 2011), o que está em conformidade com outros estudos, em que é descrita uma taxa de positividade entre 24% e 35% no caso dos tumores da junção esofago-gástrica, e entre 9,5% e 21% no

caso dos tumores gástricos (Tanner M, 2005; Gravalos C, 2008; Moelans CB, 2011; Hede K, 2009; Polkowski W, 1999).

Em conclusão, a combinação de Trastuzumab com a quimioterapia *standard*, em carcinoma gástrico de estágio avançado, HER2 positivo, levou a um aumento da sobrevida global (taxa de risco = 0,74: P = 0,0046) quando comparada com o tratamento com quimioterapia *standard*. A sobrevida global mediana também aumentou no caso da quimioterapia combinada com o Trastuzumab de 11,1 meses para 13,8 meses quando comparada com a quimioterapia *standard*. O tratamento com Trastuzumab também proporcionou uma melhoria na mediana da *progression free survival* (PFS – progressão livre de doença) (6,7 vs. 5,5 meses) e na taxa de resposta radiológica (47% vs. 35%).

Este efeito foi apenas observado nos doentes que tinham carcinoma gástrico do tipo intestinal. Este resultado pode permitir aos clínicos personalizar os tratamentos, como já acontece no caso do cancro da mama, que é tratado de acordo com o *status* dos recetores hormonais e do HER2 (Yamashita K *et al*, 2011; Bang YJ *et al*, 2010).

Numa análise mais detalhada, um subgrupo do estudo ToGA que excluiu doentes com HER2 0/1+ e FISH+, descobriu um ganho na sobrevida média de 4,2 meses, comparável com o cancro da mama (Okines AF *et al*, 2010). Na verdade, os doentes com sobre-expressão de HER2 mais alta (IHQ 3+ e FISH+), tratados com Trastuzumab, obtiveram o maior benefício, com uma média de sobrevida de 17,9 meses contra uma média de 12,3 meses apresentada nos doentes tratados com a quimioterapia *standard*.

Tabela 2: Estudos clínicos selecionados de Trastuzumab em carcinoma do estômago

Referência	Fase	Tratamento	<i>n</i>	OS (meses)	PFS (meses)	%TR	%RC	%RP
Bang <i>et al.</i> 2010	III	5FU + cisplatina ou capecitabina + cisplatina	290	11.1	5.5	34.5	N/D	N/D
		Trastuzumab + 5FU + cisplatina ou trastuzumab + capecitabina + cisplatina	294	13.8	6.7	47.3	N/D	N/D
Cortés-Funes <i>et al.</i> 2007	II	Trastuzumab + cisplatina	21	N/D	N/D	41.1	5.8	35
Egamberdiev <i>et al.</i> 2010	II	Trastuzumab + leucovorina + cisplatina + 5FU	16	N/D	8.3	54.5	N/O	N/D
		Leucovorina + cisplatina + 5FU	18	N/D	5.2	33.3	N/D	N/D
Gravalos <i>et al.</i> 2011	II	Trastuzumab + cisplatina	22	N/D	5.1	32	N/D	N/D

Abreviaturas: OS, Overall survival (sobrevida global); PFS, progression free survival (progressão livre de doença); *n*, número de participantes; 5FU, 5-fluoracil; TR, taxa de resposta; RC, resposta completa, RP, resposta parcial; N/D, não disponível

Um estudo efetuado por Barros-Silva *et al.* avaliou uma vasta população de doentes com carcinoma gástrico e descreveu os parâmetros histopatológicos e diferenças na sobrevivência entre doentes com ou sem sobre-expressão/amplificação do HER2. Foram descritas sobre-expressão e amplificação em 9,3% e 8,2% respetivamente, dos doentes com cancro gástrico e foram associadas com um padrão de crescimento expansivo e pior sobrevivência (Barros-Silva JD *et al*, 2009).

Deste modo podemos concluir que o HER2 adquiriu um papel importante no tratamento do cancro gástrico e da JEG, e passou a ser fundamental a sua classificação para prever a resposta da utilização do Trastuzumab juntamente com a quimioterapia *standard*. Neste momento, novas estratégias de tratamento do carcinoma gástrico estão a ser desenvolvidas e implementadas. Há também outros fármacos a serem desenvolvidos de forma a ajudar os Oncologistas a melhorar as abordagens terapêuticas por forma a ultrapassar a resistência ao Trastuzumab e aos efeitos tóxicos relacionados com o tratamento. No futuro, o perfil genómico passará a fazer parte da rotina clínica de avaliação do doente, de forma a garantir e melhorar um tratamento personalizado e eficaz.

Mas para que haja uma utilização eficiente dos recursos disponíveis, e uma vez que os recursos financeiros são limitados, torna-se essencial demonstrar que a introdução de novas tecnologias proporcionará ganhos favoráveis em saúde, a um custo razoável em comparação com as alternativas em prática, através de um conjunto de procedimentos sistematizados, organizados e tecnicamente bem sustentados (Mackenzie M *et al*, 2010).

7 Análise económica

7.1 Introdução

A avaliação económica preocupa-se em identificar a relação entre custos e consequências nas várias opções disponíveis, para que, com base nesta informação, se possam tomar decisões.

A metodologia normalmente utilizada para identificar, medir, valorizar e comparar os custos dos bens de saúde e benefícios das diferentes alternativas de tratamento é designada de avaliação de tecnologias de saúde (ATS). A informação obtida através do processo da ATS é fundamental para a definição de prioridades dos sistemas de saúde e para um processo de alocação de recursos sistemático e transparente.

Segundo a definição da *International Society of Technology Assessment in Health Care*, a ATS consiste na avaliação sistemática das propriedades, efeitos e/ou outros impactos das tecnologias de saúde (não só medicamentos, dispositivos e equipamentos médicos, mas também todas as intervenções que possam estar associadas à prevenção, diagnóstico, terapia e acompanhamento da doença), o que se pode traduzir na avaliação de uma determinada intervenção através da produção, síntese e/ou revisão sistemática da evidência científica e não científica disponível sobre a segurança, eficácia, custo e custo-efetividade de produtos de saúde (Lourenço O e Silva V, 2008).

Drummond *et al.* fazem distinção entre avaliações completas e avaliações parciais. Segundo aqueles autores, os estudos completos identificam, medem, valorizam e comparam duas ou mais alternativas terapêuticas em relação aos seus custos e consequências (Drummond M *et al*, 2005). Os estudos parciais, embora sigam a metodologia de avaliação económica, não englobam uma total abrangência em termos de custos e consequências, não permitindo assim responder a questões de eficiência.

7.2 Avaliações económicas completas:

Segundo Drummond *et al.* os estudos de avaliação económica completa classificam-se em três tipos, que apresentam diferenças apenas na forma de medição das consequências, uma vez que todos envolvem a consideração de custos:

- Análise de custo-benefício (ACB)
- Análise de custo-efetividade (ACE)
- Análise de custo-utilidade (ACU)

Na ACB os resultados são quantificados em unidades monetárias, na ACE os resultados são medidos em unidades naturais, tais como anos de vida ganhos ou número de mortes evitadas, enquanto na ACU as consequências das intervenções são medidas através de um parâmetro que mede o número de anos de vida ganhos ponderados pela qualidade de vida relacionada com a saúde, denominado por QALY – *Quality Adjusted Life Years*. (Tabela 3).

Tabela 3. Medidas de custo e consequências em estudos de avaliação económica, retirado de Lourenço O e Silva V (2008)

Tipo de estudo	Medida dos custos	Identificação das consequências	Medição das consequências
Análise de custo-benefício (ACB)	Unidades monetárias	Um ou mais efeitos, não necessariamente comuns às várias alternativas	Unidades monetárias
Análise de custo-efetividade (ACE)	Unidades monetárias	Um único efeito comum a todas as alternativas, mas atingido em graus diferentes	Unidades naturais (anos de vida ganhos, número de mortes evitadas)
Análise de custo-utilidade (ACU)	Unidades monetárias	Um ou mais efeitos, não necessariamente comuns às várias alternativas	QALYs (<i>Quality Adjusted Life Years</i> – anos de vida ganhos ponderados pela qualidade de vida relacionada com a saúde)

Nos casos em que há diferenças nas consequências ou no grau em que estas são atingidas, deve ser efetuada uma análise de custo-efetividade, sendo no entanto preferível a opção por estudos de custo-utilidade ou custo-benefício, de modo a tornar comparáveis os resultados.

Os estudos de custo-efetividade e custo-utilidade assumem que uma das alternativas em análise será sempre realizada, independentemente do seu benefício líquido. Deste modo, nestes estudos assume-se que se pretende alcançar as consequências e respetivos benefícios, estando em causa apenas a melhor forma de tal se concretizar. Tal não acontece com a análise de custo-benefício, que fornece informação sobre o benefício absoluto do programa de saúde em causa, sendo que esse benefício será então alvo da decisão de o realizar ou não (Lourenço O e Silva V, 2008).

- Análise de custo-benefício:

A análise do custo-benefício baseia-se na teoria económica do bem-estar e difere dos outros métodos de avaliação económica por valorizar custos e consequências em termos monetários. Contudo, na prática, a realização deste tipo de estudo envolve dificuldades de medição complexas, pelo que a sua utilização é menos comum. Os resultados dos estudos de custo-benefício são apresentados sob a forma de rácio entre custos e benefícios ou como uma soma (cujo resultado pode ser negativo) que represente o benefício líquido de uma alternativa sobre a outra.

- Análise de custo-efetividade:

As ACE e ACU são semelhantes, diferindo apenas na medição das consequências. A ACE mede as consequências das intervenções em saúde através de unidades naturais, específicas da intervenção em causa, enquanto na ACU as consequências são medidas através de uma unidade multi-dimensional que traduz a qualidade de vida relacionada com a saúde. Um outro aspeto que as distingue é a natureza das medidas de eficácia dos programas de saúde. Na ACE são usadas medidas de eficácia intermédias, tais como o número de casos detetados ou o número de

cirurgias realizadas, enquanto na ACU as medidas usadas para quantificar as consequências traduzem resultados de eficácia finais, tais como a sobrevivência global ou a sobrevivência livre de doença (Drummond M *et al* 2005).

- Análise de custo-utilidade:

A análise de custo-utilidade é uma forma especial da ACE em que os resultados dos programas de saúde são medidos através de utilidades ou preferências que reflectem numericamente a qualidade de vida relacionada com saúde (QVRS). A combinação das limitações associadas às unidades naturais como medidas de efetividade das consequências dos programas de saúde, com a necessidade de incluir a dimensão de qualidade de vida na avaliação do efeito das tecnologias da saúde, levou os investigadores a procurarem o desenvolvimento de unidades de medida que incorporassem as duas dimensões de interesse: quantidade e qualidade de vida. Essa unidade é o QALY - *Quality Adjusted Life Years*. As medidas mais usadas para a quantificação dos resultados nas ACU são os *Quality Adjusted Life Years* (QALYs) e os *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) ganhos. O conceito de anos de vida ajustados pela qualidade foi proposto, pela primeira vez, nos Estados Unidos da América, por Fanshel e Bush (Fanshel S e Bush J, 1970).

Os QALY representam uma proposta métrica que permite ao analista avaliar o efeito dos programas de saúde nas dimensões quantidade e qualidade de vida, agregados em apenas um índice (Drummond M *et al* 2005).

A utilização de QALYs como medida de quantificação de resultados permite ter em consideração variações, quer de quantidade de vida (efeitos sobre a mortalidade), quer de qualidade de vida (efeitos sobre a morbilidade) (Gold M *et al* 1996).

Os QALYs são calculados ponderando cada ano remanescente de vida de uma pessoa por um coeficiente ou índice de utilidade, que pode variar entre os valores “zero” e “um” representando, respetivamente, os estados de morte e saúde perfeita. Deste modo, temos (expressão 7.1):

$$QALY = \sum_{i=1}^n a_i u_i,$$

(expressão 7.1)

Em que a_i e u_i representam os anos de vida remanescentes no estado de saúde i e a utilidade associada a esse estado, respetivamente.

Os estados de saúde e os anos de vida remanescentes em cada um desses estados são obtidos a partir de fontes estatísticas ou da literatura (nomeadamente a partir de artigos que apresentam o acompanhamento de doentes e/ou a análise de técnicas ou tratamentos ao longo do tempo). A utilidade associada a cada estado de saúde é geralmente obtida por via da aplicação de questionários a doentes, sendo que para múltiplas patologias existem diversos estudos que apresentam valores para essas utilidades.

7.3 Análise incremental: Rácio Custo-Efetividade Incremental (ICER)

O curso natural do processo de avaliação leva a que, após a identificação e medição dos custos e das consequências associados às tecnologias em avaliação, o analista necessite de os relacionar para obter um indicador que facilite o *input* de informação.

O indicador que mais se utiliza para relacionar custos e consequências em estudos de avaliação económica é o Rácio Custo-Efetividade Incremental (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER).

Este indicador é determinante quando estão em análise duas ou mais tecnologias não dominadas. Uma tecnologia é dominada quando existe uma alternativa que, em simultâneo, tem um custo mais baixo e um benefício mais elevado. Nesta situação, a escolha recai naturalmente sobre a tecnologia que apresenta vantagens nos dois níveis.

Em muitas circunstâncias, contudo, a tecnologia, que apresenta um benefício mais elevado, tem também um custo superior. Nestes casos, é usual calcular o ICER, por forma a relacionar custos e benefícios dessas tecnologias. Suponhamos que a tecnologia T_2 apresenta custos e benefícios superiores ao da tecnologia T_1 . O rácio custo-efetividade incremental será então dado por (expressão 7.2):

$$ICER = \frac{Custo_{T_2} - Custo_{T_1}}{QALY_{T_2} - QALY_{T_1}}$$

(expressão 7.2)

Em que $Custo_{T_i}$ e $QALY_{T_i}$ são, respetivamente, o custo e os QALYs associados à tecnologia T_i .

Desta forma, o ICER não é mais do que o rácio entre a diferença de custos e a diferença de benefícios, medida geralmente pelos QALYs. Assim, o ICER dá-nos o custo a pagar por cada QALY adicional, ou seja, o custo do equivalente a um ano de vida adicional em saúde perfeita. No contexto do exemplo acima apresentado, o ICER dar-nos-ia o custo adicional da tecnologia T_2 face à tecnologia T_1 , por cada QALY que a tecnologia T_2 permite ganhar face à T_1 .

Neste trabalho é efetuada uma análise custo-utilidade de duas tecnologias para o tratamento do carcinoma gástrico de estágio avançado, HER2 positivo, nomeadamente:

- 1) quimioterapia *standard* (Q);
- 2) quimioterapia combinada com Trastuzumab (Q+Tb).

A opção pela ACU decorre das vantagens desta metodologia atrás apresentadas, bem como da existência de dados que permitem a sua aplicação.

A tecnologia Q+Tb permite um aumento da OS e também da PFS (Bang JY *et al*, 2010; NICE, 2010), conduzindo dessa forma a um valor de QALYs superior. Contudo, a avaliação da expressão de HER2, bem como a adição do Trastuzumab à quimioterapia *standard*, traduzem-se em custos superiores. Desta forma, as duas tecnologias serão comparadas por via do cálculo do ICER.

8 Informação económica

A estimativa dos custos nos estudos económicos implica 3 etapas: a identificação dos custos que são relevantes para a avaliação; a medição dos recursos utilizados; e a valorização desses mesmos recursos.

Todos os custos decorrentes de cada intervenção, aplicados ao universo temporal escolhido, devem ser incluídos nas análises realizadas.

A determinação dos custos é feita, de uma forma geral, multiplicando-se as quantidades dos recursos utilizados pelos respetivos preços unitários.

8.1 Identificação de custos

No sector da saúde as principais categorias de custos incluem:

- 1) os custos que resultam da utilização de recursos pelos serviços de saúde;
- 2) os custos que resultam da utilização pelos doentes e pelas respetivas famílias;
- 3) os custos que surgem noutros setores de atividade;
- 4) variação na produtividade decorrentes da realização dos serviços.

De uma forma mais generalista podemos dividir os custos em:

- a) Custos diretos: são os custos diretamente associados à prestação do serviço de saúde, podendo ser fixos (ocorrendo quer o doente seja tratado ou não, aqui se incluindo, por exemplo, electricidade, limpeza, etc) ou variáveis (que ocorrem apenas quando o serviço é prestado, como por exemplo reagentes, materiais descartáveis, medicamentos, etc). Existem ainda custos diretos não médicos, que englobam despesas de deslocação dos doentes até aos serviços de saúde, pensões de invalidez, etc. (Lourenço O e Silva V, 2008). Nesta categoria devem ainda ser consideradas as despesas decorrentes da aquisição de equipamentos de apoio (cadeiras de rodas, etc) e despesas com apoio social e psicológico de acompanhamento de doentes e seus familiares, se necessário. A valorização dos

custos diretos não médicos é melhor identificável através da realização de inquéritos junto dos doentes e seus familiares (Mateus M, 2010).

- b) Custos indiretos: são os custos associados à diminuição de produtividade por morbilidade que a doença ou o tratamento provocam no doente e os custos de perda de produtividade por mortalidade (Luce B *et al*, 1996). Segundo Pritchard e Sculpher (2000) devem ser também considerados os custos associados à diminuição de produtividade da respetiva família (tempo de ausência do trabalho, acréscimo de tarefas domésticas, tempo dispendido em consultas médicas, etc) de forma a valorizar-se não só o tempo dispendido pelos doentes como também pelos seus familiares (Pritchard C e Sculpher M, 2000). Este tipo de custos é difícil de calcular, pois favorecem as intervenções em que os doentes estão empregados. Poderá atribuir-se um valor às atividades não pagas de forma a minimizar este favorecimento. Em relação à perda de produtividade por morte, os estudos de avaliação económica devem considerar o cálculo de anos de vida perdidos associados à doença em estudo, com base em estimativas de esperança média de vida publicadas por entidades oficiais (Mateus M, 2010). De todas as variáveis, os únicos custos indiretos possíveis de determinar de uma forma consistente são o tempo de trabalho perdido por baixa médica, a reforma antecipada por doença e a diminuição da produtividade no trabalho. O impacto dos custos indiretos é bastante variável entre doenças e tratamentos e normalmente é significativo nos estudos de avaliação económica. No entanto, e devido à elevada dificuldade técnica do seu cálculo, é pouco frequente encontrarem-se estudos que os considerem (Lourenço O e Silva V, 2008).
- c) Custos intangíveis: são extremamente difíceis se não mesmo impossíveis de determinar, embora ocorram e por isso seja desejável que sejam tidos em conta, sempre que possível. Incluem aspectos como a ansiedade, a dor e o sofrimento causados pelo estado de saúde (Lourenço O e Silva V, 2008).

8.2 Quantificação dos recursos

A quantificação de recursos consiste na determinação da frequência de utilização dos recursos de saúde. São para isso utilizadas unidades físicas (tempo dispendido em consultas e tratamentos, dosagem de medicamentos, número de exames efetuados, número de dias de baixa médica, etc).

Segundo Kristen e Sigmund (2007), existem três métodos de quantificação dos recursos:

- Método prospetivo: a recolha de informação é realizada de acordo com um plano previamente estabelecido e em articulação com um estudo clínico em curso. Os dados são registados à medida que os eventos vão acontecendo.
- Método retrospectivo: os dados são recolhidos depois dos eventos terem acontecido, através da consulta de registos clínicos ou de inquéritos efetuados aos doentes.
- Método determinístico: é efetuada uma recolha de informação não personalizada em bases de dados gerais. Este método assume que o consumo de recursos é igual entre todos os doentes submetidos a um intervenção clínica específica (Kristen F e Sigmund H, 2007).

8.3 Valorização dos custos

A valorização dos recursos consiste na atribuição de um valor monetário ou um preço unitário a cada recurso identificado e quantificado. Idealmente, a definição de preço de um recurso deveria corresponder ao seu custo de oportunidade (Boardman A *et al* 1996).

Alguns autores, como Drummond, sugerem a utilização de preços de mercado, dado a dificuldade de definição de custos de oportunidade dos recursos. Embora não

representem os verdadeiros custos, a utilização de preços de mercado permite contudo dar seguimento aos estudos (Drummond M *et al*, 2005).

9 Estudo da amostra

Este estudo adota a perspetiva do hospital (pagador), e apenas inclui os custos diretos de natureza médica. Desta forma, e pelo seu não enquadramento na perspetiva adotada e/ou elevada dificuldade de cálculo, não são considerados custos diretos não médicos, custos indiretos ou custos intangíveis. O estudo engloba custos diretos dos exames de avaliação da sobre-expressão/amplificação do HER2, custos da terapêutica com Trastuzumab e custos de monitorização da função cardíaca.

9.1 População em estudo:

Foram colhidos dados de 720 doentes diagnosticados com carcinoma gástrico e da JEG no Instituto Português de Oncologia - Porto, entre os anos de 2005 e 2006.

A amostra pode decompor-se da seguinte forma:

- Sexo masculino - 60,6%
- Sexo feminino - 39,4%

- Tipo histológico observado:
 - Adenocarcinoma – 88,8% (42,4% tipo intestinal; 22,2% tipo difuso; 8,3% tipo misto; 5,3% mucinoso; 10,6% adenocarcinoma SOE).
 - Linfoma - 5,6%
 - GIST - 1%
 - Outros - 4,6%

Das amostras classificadas com adenocarcinoma do tipo intestinal 16 eram biópsias gástricas e 103 eram peças de gastrectomia. De salientar que 11 doentes têm ambas.

Relativamente aos estádios, observaram-se na amostra os seguintes:

Estádios:

IB – 4 (3,70%)

IIA – 30 (27,78%)

IIB – 19 (17,59%)

IIIA – 24 (22,22%)

IIIB – 15 (13,89%)

IV – 16 (14,82%)

Para determinação dos doentes potencialmente elegíveis para o tratamento com Cisplatina+5FU e Trastuzumab, foram tidas em conta as indicações do ensaio ToGA. São elas:

- ✓ Doentes com carcinoma gástrico e JEG em estágio IV (adicionamos ao nosso estudo os carcinoma gástrico e JEG localmente avançados);
- ✓ Tipo histológico: adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal (diagnosticado em biópsia ou em peça).

Assim sendo, dos 720 doentes apenas 108 correspondem aos critérios descritos.

A amostra dos doentes elegíveis inclui:

- 49 doentes do sexo feminino
- 59 doentes do sexo masculino

O peso médio dos 107 doentes é de 64,6Kg com uma altura média de 163,3cm, sendo a superfície corporal média de 1,64m².

9.2 Amostra estudada:

Nos 108 casos escolhidos foi efetuada a técnica de imunohistoquímica (IHQ) em cortes histológicos convencionais de parafina a 3µm, estendidos em lâminas adesivadas

(Super Frost Plus Menzel) por método de determinação automatizada da sobre-expressão da proteína HER2, em equipamento Ventana Benchmark ULTRA (Sistema automático multi-modal de processamento de lâminas). O sistema Benchmark ULTRA é um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* completamente automatizado de coloração avançada de lâminas (imunohistoquímica e hibridização *in situ*). O equipamento automatiza todo o procedimento, com resultados altamente sensíveis, reproduzíveis e estandardizados. O anticorpo e sonda para o HER2 são aprovadas pela FDA, sendo uma metodologia recomendada para a determinação em cancro da mama e em cancro gástrico (Roche F, 2012).

Dos 108 casos, foi efetuada determinação automatizada da amplificação do gene HERB2 em 9, igualmente em equipamento Ventana Benchmark ULTRA, por hibridização *in situ* com marcação por prata (SISH).

➤ Imunohistoquímica:

A análise imunohistoquímica da proteína HER2 foi efetuada usando o anticorpo Her2/neu TesT (4B5) e o Kit de detecção DAB *ultraview Universal*, ambos da Ventana Medical Systems, S.A. III- kirch França.

➤ Hibridização *in situ*:

A análise por hibridização *in situ* do gene HER2 foi efetuada usando os seguintes kits da Ventana Medical Systems, S.A. III- kirch França:

- ✓ Ultraview SISH DNP detection kit
- ✓ Ultraview RED ISH Dig detection kit
- ✓ Inform Her2 Dual ISH DNA probe CKTL

Apesar de esta técnica ser ligeiramente menos precisa que o FISH, ficou comprovada uma concordância global nos resultados (96%) no cancro da mama (Barlett

J *et al*, 2009). De salientar as vantagens que tem ao poder ser efetuada em processamento automático (diminuindo assim os custos de processamento), da visualização dos alvos poder ser feita através de um microscópio ótico convencional de campo claro (disponível em todos os laboratórios), da possibilidade de arquivo prolongado das lâminas sem perda de sinal de hibridização e preço bastante inferior relativamente às outras técnicas de hibridização *in situ* (Nitta H *et al*, 2008).

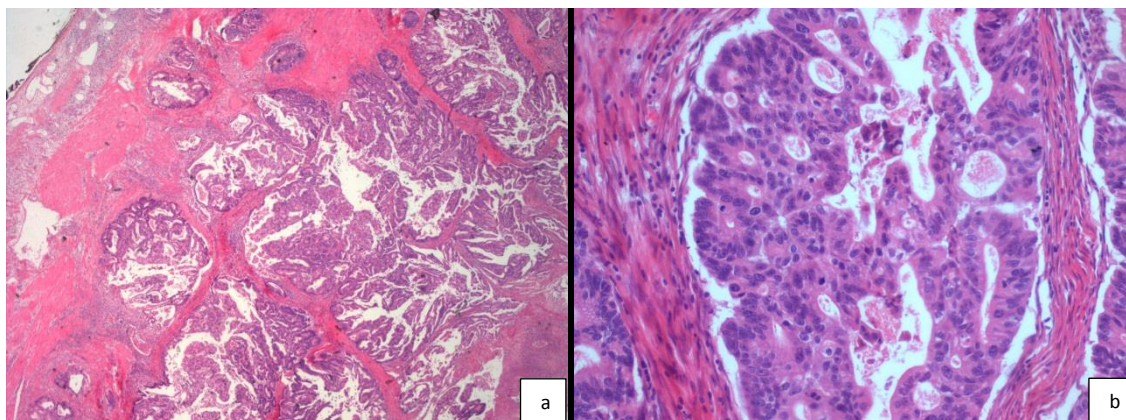


Figura 13: Coloração de HE em peça de gastrectomia, evidenciando adenocarcinoma tipo intestinal (a – 10x; b – 40x).

As lâminas para este estudo foram selecionadas por um Patologista do IPO-Porto, Dr Luis Pedro Afonso.

As amostras foram processadas no IPATIMUP, pela Técnica Coordenadora Dr^a Dina Leitão.

9.3 Classificação da sobre-expressão/amplificação do HER2 na amostra em estudo

A positividade da marcação da IHQ nas lâminas que constituem a amostra foi avaliada por um Patologista do IPATIMUP, Prof Fernando Schmitt, segundo os critérios descritos na Tabela 1.

Oitenta e seis casos da amostra foram considerados como IHQ negativos para sobre-expressão da proteína HER2. Quatro casos foram considerados elegíveis para determinação da amplificação do gene HER2 por hibridização *in situ* com prata (Tabela 4 e Gráfico 1), sendo que após esta determinação dois casos foram considerados SISH

negativos e dois SISH positivos (Tabela 5). Dezasete casos foram considerados como IHQ positivos para a sobre-expressão da proteína HER2.

Tabela 4: Sobre-expressão por IHQ da proteína HER2

Classificação	Número de casos	Expressão de HER2	%
0	86	Negativos	79,6%
1+	1	Negativos	0,9%
2+	4	Elegíveis para SISH	3,7%
3+	17	Positivos	15,7%
Total	108		100%

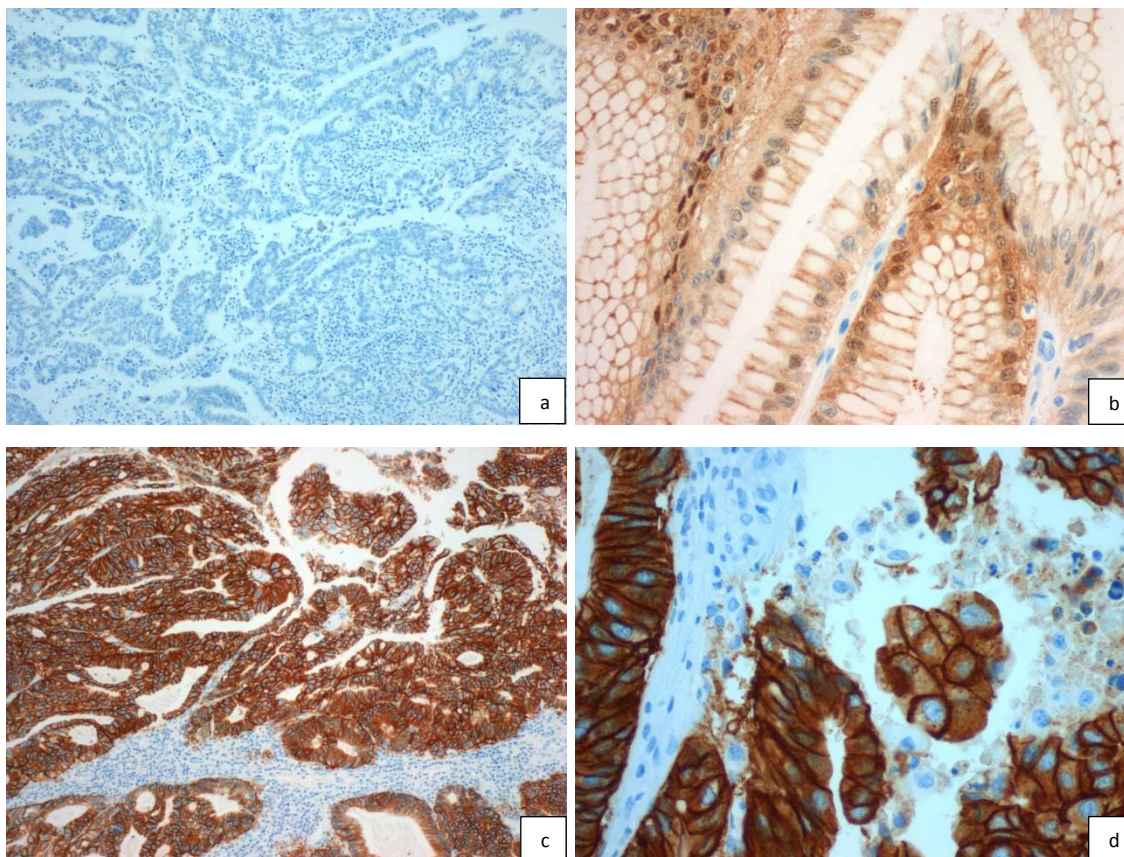


Figura 14: IHQ para HER2 realizada em cortes de parafina. a) marcação IHQ negativa (10x); b) IHQ 1+(40x); c) IHQ3+ (4x); d) IHQ 3+ (40x).

Gráfico 1: % de sobre-expressão de HER2 por IHQ

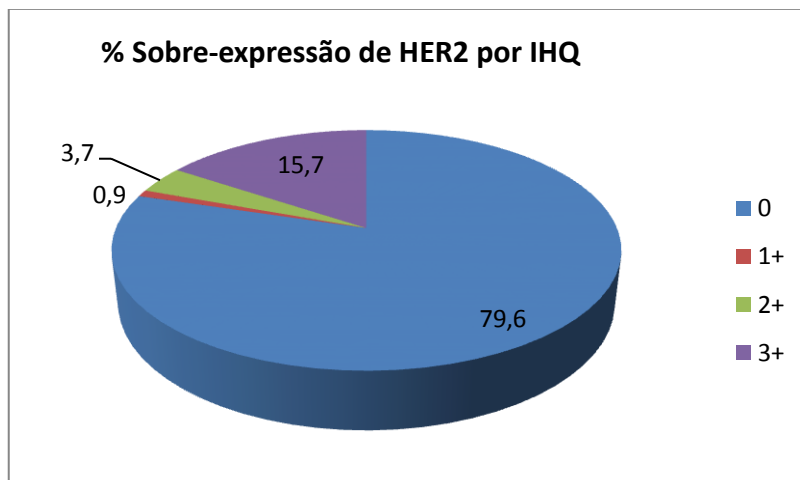


Tabela 5: Amplificação por SISH do gene HER2

Número de casos	Classificação
2	Negativos
2	Positivos

Em resumo, dos 108 casos, 89 foram considerados negativos para a sobre-expressão de HER2 e portanto não elegíveis para tratamento com Trastuzumab e 19 casos foram considerados positivos (17 por sobre-expressão da proteína e 2 por amplificação do gene HER2) e elegíveis para o tratamento com Trastuzumab (Tabela 6 e Gráfico 2).

Tabela 6: Sobre-expressão ou amplificação do HER2

Classificação	Número de casos	%
Negativo	89	82,4%
Positivo	19	17,6%
Total	108	100%

Gráfico 2: % de sobre-expressão/amplificação de HER2 por IHQ

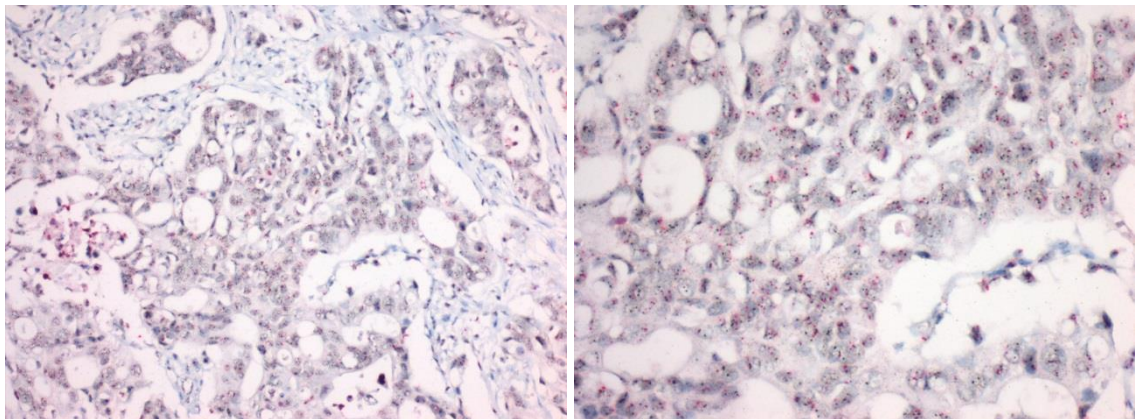
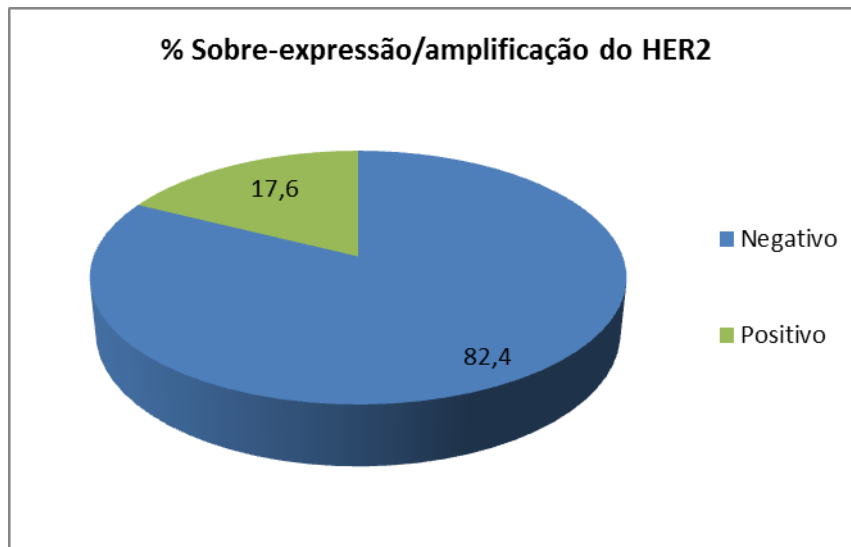


Figura 15: Marcação positiva por SISH para HER2, em que é possível ver a marcação do cromossoma 17 a vermelho e do gene HER2 a negro com dois ou mais sinais por célula (a – 20x; b – 40x).

10 Protocolo de tratamento do cancro gástrico no IPO - Porto

Todos os 108 doentes foram submetidos a 6 ciclos de quimioterapia com os fármacos Cisplatina e 5FU.

O protocolo do IPO – Porto institui que no primeiro dia o doente recebe uma dose de Cisplatina e uma dose de 5FU. Nos quatro dias seguintes recebe, através da bomba perfusora que lhe é colocada, uma dose de 5FU. Este procedimento repete-se em ciclos de 28 em 28 dias.

No primeiro dia de cada ciclo o tratamento é feito em ambiente hospitalar, no hospital de dia, e nos quatro seguintes em casa.

Dosagens segundo o protocolo:

- Cisplatina – 100mg/m²
- 5FU – 1000mg/m²

Aos 19 doentes considerados como positivos para a sobre-expressão/amplificação do HER2 vamos considerar que fariam, para além dos 6 ciclos com os fármacos Cisplatina e 5FU, 17 ciclos com o fármaco Trastuzumab.

No caso do Trastuzumab, o protocolo determina que o doente tem uma primeira dose de carga numa dosagem de 8mg/kg e 16 doses de manutenção numa dosagem de 6mg/kg em ciclos de 3 em 3 semanas.

11 Recursos utilizados no estudo da amostra

Para facilitar a interpretação de resultados, nesta avaliação económica vamos suprimir os custos considerados comuns às nossas variáveis em estudo (doentes que apenas fazem quimioterapia com Cisplatina e 5FU e doentes que, para além destes fármacos, fazem tratamento com Trastuzumab).

São consideradas comuns as despesas inerentes ao diagnóstico da doença, de deslocações ao hospital, análises e exames pré-tratamento, custo do tratamento com a quimioterapia *standard* com os fármacos Cisplatina e 5FU, assim como despesas de hospital de dia decorrentes da necessidade de tratamento em ambiente hospitalar nos 6 primeiros ciclos.

Vamos quantificar então as seguintes variáveis:

- a) custos referentes à classificação da sobre-expressão/amplificação do gene HER2, necessário para determinar se o doente faz o tratamento adicional com Trastuzumab;
- b) custo do fármaco Trastuzumab;
- c) custo de consumíveis associados ao tratamento com o fármaco Trastuzumab;
- d) custo com hospital de dia correspondente a 11 dias de tratamento referentes aos ciclos não comuns de quimioterapia com Cisplatina e 5FU;
- e) custo de exames efetuados para *follow-up* do doente enquanto faz quimioterapia com Trastuzumab.

11.1 Custo dos recursos utilizados na amostra:

11.1.1 Custos da sobre-expressão/amplificação do gene HER2:

- a) Teste de IHQ, que corresponde ao valor do sistema de deteção e do anticorpo, incluindo todos os reagentes e consumíveis acessórios – 19€ (incluindo IVA);

- b) Teste de SISH, que totaliza o valor do kit de detecção silver, do kit de detecção red e do cocktail de sondas HER2/Chr17, reagentes e consumíveis acessórios – 120€ (incluindo IVA).

O custos dos reagentes é o valor praticado para o centro em que foi efetuado o estudo, tendo em conta o volume de serviço.

Total dos custos com IHQ – $19€ \times 108 \text{ amostras} = 2.052€$

Total dos custos com SISH – $120€ \times 4 \text{ amostras} = 480€$

Total dos custos da sobre-expressão/amplificação do gene HER2 = 2.532€

Total do custo por doente da amostra: 23,44€

Embora o custo da elaboração do diagnóstico não tenha sido considerado neste estudo, a preparação do material, a execução das técnicas IHQ e SISH, e a observação dos exames para concluir a sua classificação, têm um custo acrescido e terá que ser contabilizado. Assim, e como previsto na Portaria nº 163/2013, de 24 de abril, o processamento laboratorial de IHQ corresponde ao código nº 31566, da tabela de Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica (MCDT) da Especialidade de Anatomia Patológica e tem um valor unitário de 26,30€. Para este caso em particular, e uma vez que o processamento é automático, vamos assumir 1/4 do valor como sendo o correcto (6,58€). O processamento laboratorial de SISH corresponde ao código nº 31568 da tabela de MCDT da Especialidade de Anatomia Patológica da mesma Portaria e tem um valor unitário de 29,60€; novamente iremos assumir como mais correcto 1/4 deste valor (7,40€). A observação e elaboração de relatório, quer da IHQ, quer da SISH, não está codificada na referida portaria. Como tal, vamos usar como valor de referência o código nº 31210 da tabela de MCDT da Especialidade de Anatomia Patológica, com o preço unitário de 21,50€, que corresponde à designação que melhor se enquadra na pretendida (observação e elaboração de relatório de material histológico preparado noutro serviço ou laboratório) da Portaria nº 163/2013, de 24 de abril.

Total dos custos com preparação de material com IHQ: $6,58 \times 108 = 710,64€$

Total dos custos com preparação de material com SISH: $7,40 \times 4 = 29,60\text{€}$

Total dos custos com observação e relatório histológico: $21,50 \times (108+4) = 2.408 \text{ €}$

Custo para a amostra: 3.148,24€

Custo por doente: 29,15€

Total dos custos de classificação da amostra: $2.532+3.148,24 = 5.680,24\text{€}$

Total dos custos de classificação por doente: $23,44+29,15 = 52,59\text{€}$

11.1.2 Custo do fármaco Trastuzumab

Trastuzumab (Herceptin®, Roche Pharma) – 3,598€/mg

O custo do fármaco utilizado resulta da aplicação do Decreto-Lei 34/2013 de 27 de fevereiro, sendo o preço aplicado às compras efetuadas pelo IPO-Porto, hospital ao qual pertence a amostra em estudo.

De salientar que não existe desperdício de fármaco, uma vez que o fármaco é preparado pela farmácia do hospital, re-aproveitando o remanescente da ampola para outro doente ou patologia.

A dosagem do Trastuzumab é calculada com base no peso ($1 \times 8 \text{ mg/kg} + 16 \times 6 \text{ mg/kg}$); logo, como o peso médio da nossa amostra é de 64,6kg temos:

Primeira dose de carga (8 mg/kg): $8 \times 64,6 = 516,8 \text{ mg}$

Restantes doses (6 mg/kg): $6 \times 64,6 = 387,6 \text{ mg}$

Total de mg por doente: $516,8 + (387,6 \times 16) = 6.718,4 \text{ mg}$

Total de custos com Trastuzumab por doente: $6718,4 \text{ mg} \times 3,598\text{€} = 2.4172,80\text{€}$

Total de custos com Trastuzumab da amostra: $19 \times 24.172,80\text{€} = 459.283,20\text{€}$

11.1.3 Custo de consumíveis associados ao tratamento com Trastuzumab

Estes custos não são tidos em conta por se englobarem no valor descrito no custo com hospital de dia.

11.1.4 Custo com hospital de dia

Valor referente a um dia de tratamento de quimioterapia em ambulatório – 381,50€ (usado no estudo de Macedo M *et al*, 2010). Foi escolhido este valor em detrimento do correspondente ao GDH nº 410, previsto na Portaria nº 163/2013, de 24 de abril com o valor de 501,37€, uma vez que o usado no estudo de Macedo M *et al*. engloba as despesas inerentes a uma sessão de tratamento em ambulatório, incluindo um valor médio para as despesas como apoio de enfermagem, apoio médico, fármacos consumidos, dispositivos clínicos, refeições, entre outras, mas exclui o preço do fármaco, que no nosso caso é o Trastuzumab, uma vez que este custo já foi tido em conta num ponto anterior.

Total de custos com hospital de dia por doente: 381,50€x11 sessões = **4.196,5€**

Total de custos com hospital de dia da amostra: 19x4196,5€ = **79.733,5€**

11.1.5 Custo de exames efetuados em *follow-up*

Devido à cardiotoxicidade resultante da toma de Trastuzumab, os doentes passam a ter que fazer de 3 em 3 meses o estudo com radioisótopos para monitorização cardíaca.

Esta monitorização corresponde ao código nº 58000, da tabela de MCDT da Especialidade de Medicina Nuclear, previsto na Portaria nº 163/2013, de 24 de abril, com um custo de 149,60€. Vamos considerar que, como é feita uma primeira monitorização para iniciar o tratamento de Cisplatina e 5FU, o doente em média necessita fazer este exame quatro vezes mais se fizer o tratamento com Trastuzumab.

Total de custos de follow-up por doente: $4 \times 149,60\text{€} = 598,40\text{€}$

Total de custos de follow-up da amostra: $19 \times 598,40\text{€} = 11.369,60\text{€}$

Desta forma, os **custos adicionais totais** decorrentes da utilização do Trastuzumab são, para a nossa **amostra**, no valor de **556.066,54€**, conforme apresentado na Tabela 7.

Tabela 7: Custos totais do estudo da amostra

	Unitário	Total
IHQ	19,00 €	2.052,00 €
SISH	120,00 €	480,00 €
Preparação IHQ	6,58 €	710,64 €
Preparação SISH	7,40 €	29,60 €
Patologista	21,50 €	2.408,00 €
Trastuzumab	21.755,52 €	459.283,20€
Hospital de dia	4.196,50 €	79.733,50 €
<i>Follow up</i>	598,40 €	11.369,60 €
Total		556.066,54€

12 Identificação e cálculo dos benefícios

Os benefícios decorrentes da combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard* (Q+Tb) consistem no aumento dos QALYs relativos aos 19 doentes com sobre-expressão/amplificação de HER2 positiva. De facto, nos restantes doentes apenas é aplicada quimioterapia *standard*, pelo que não se verifica qualquer alteração nos seus QALYs face à tecnologia baseada somente na utilização de quimioterapia (Q).

Contudo, a utilização do Trastuzumab em doentes com HER2 positivo, permite, de acordo com os estudos existentes (Bang JY *et al*, 2010; NICE, 2010), aumentar a PFS e a OS. De facto, e de acordo com estes estudos, a mediana da PFS é de 5,5 meses e de 7,6 meses para indivíduos com HER2 positivo quando são utilizadas as tecnologias Q e Q+Tb, respetivamente. De forma análoga, a mediana da OS é de 11,8 e 16 meses nos tratamentos Q e Q+Tb, respetivamente.

A utilidade do doente é distinta nos períodos até e após a progressão da doença.

Para o período até à progressão da doença, ou seja, para o período dado pela PFS, foi considerada uma utilidade de 0,7292, com base em (NICE, 2010). De facto, o fabricante do Trastuzumab considerou este valor como sendo a utilidade base para o período PFS, muito embora tenha aumentado essa utilidade diariamente durante esse período. Dado que o aumento diário considerado era muito reduzido, bem como as potenciais objeções a esse aumento apontadas em (NICE, 2010), optámos por considerar uma utilidade constante de 0,7292 para todo o período PFS.

O período após a progressão da doença é dado pela diferença entre a OS e a PFS (OS – PFS). Para este período, e de acordo com (NICE, 2010; NICE - *technology appraisal guidance*, 179), foi considerado um valor constante de 0,577 para a utilidade.

Sejam OS_{T_i} e PFS_{T_i} os valores da mediana da OS e da PFS da tecnologia T_i , em que $i = Q, Q+Tb$, respetivamente. Seja também $OS-PFS$ a diferença entre a OS e a PFS, medindo desta forma a duração do período após a progressão da doença. Do mesmo modo, sejam U_{PFS} e U_{OS-PFS} as utilidades correspondentes aos períodos até e após a progressão da doença, respetivamente.

Os QALYs totais correspondentes aos 19 doentes com HER2 positivo, quando é utilizado o tratamento T_i , podem então ser calculados como (expressão 12.1):

$$QALY_{T_i} = 19 \times [(PFS_{T_i} \times U_{PFS}) + (OS_{PFS_{T_i}} \times U_{OS_{PFS}})]$$

(expressão 12.1)

O cálculo dos QALYs das duas tecnologias, bem como a respetiva diferença, é apresentado na Tabela 8. Nesta tabela, os valores da PFS, OS e OS–PFS encontram-se convertidos de meses para anos, dado que os valores da utilidade se referem a um ano de vida. A combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard* permite assim, no conjunto da amostra, um aumento dos QALYs em 4,3431.

Tabela 8: Cálculo dos QALYs

	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]	[7]
	n	PFS	OS	OS-PFS	U_PFS	U_OS-PFS	QALYs
Q	19	0,4583	0,9833	0,5250	0,7292	0,5770	12,1057
Q+Tb	19	0,6333	1,3333	0,7000			16,4488
diferença							4,3431
	[4] = [3] - [2]						
	[7] = [1] x {([2]x[5]) + ([4]x[6]) }						

Estes cálculos, contudo, deverão subestimar o acréscimo de QALYs proporcionado pela tecnologia Q+Tb. De facto, e de acordo com (NICE, 2010), os benefícios da combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard* parecem ser claramente maiores no subgrupo de doentes com uma classificação IHC3+ (ou seja, os doentes com uma maior sobre-expressão do HER2). Efetivamente, o fabricante do Trastuzumab entregou dados referentes a este subgrupo. Destes dados, a OS é conhecida, mas a PFS foi entregue sob sigilo comercial, pelo que não é do domínio público.

Assim, e para o subgrupo IHQ3+, que representa a grande maioria dos casos HER2 positivo (17 em 19 doentes), a mediana da OS foi de 12,4 e 18 meses nos tratamentos Q e Q+Tb, respetivamente. A Tabela 9 apresenta um novo cálculo dos QALYs das duas tecnologias, bem como a respetiva diferença, tendo em conta a divisão dos casos HER2 positivo nos seus dois subgrupos.

Para o subgrupo IHQ3+ foram agora utilizados os novos valores da OS acima mencionados. Todos os restantes valores permanecem iguais aos utilizados no cálculo anterior.

Naturalmente, os valores da PFS e da OS para o subgrupo IHQ2+/SISH+ poderão agora estar sobreavaliados, dado que correspondem ao agrupamento de todos os casos HER2 positivo, que incluem os doentes IHQ3+, para os quais o prognóstico é mais favorável, pelo menos com a tecnologia Q+Tb. Contudo, o número de doentes neste subgrupo é muito reduzido. Por outro lado, os valores da PFS para o subgrupo IHQ3+ estarão muito provavelmente subavaliados. A utilização de valores corretos deveria ser favorável à tecnologia Q+Tb. De facto, e dada a eficácia clínica do Trastuzumab nestes doentes, é expectável que o aumento da PFS (estado ao qual corresponde a maior utilidade) seja superior para os doentes que recebem também este fármaco. Por fim, o próprio valor da utilidade para o período até à progressão da doença poderá também ser demasiado conservador.

Efetivamente, em Shiroiwa T *et al.* (2011) foi utilizado um valor superior. Dado que a duração deste período (ou seja, a PFS) é superior na tecnologia Q+Tb, a consideração de um utilidade superior seria vantajosa a esta tecnologia. Desta forma, o novo valor de 5,4875 obtido para o aumento dos QALYs deverá ainda subestimar o verdadeiro aumento dos benefícios com a utilização da tecnologia Q+Tb.

Tabela 9: Cálculo dos QALYs incorporando o efeito da avaliação final do HER2

	Grupo	n	PFS	OS	OS-PFS	U_PFS	U_OS-PFS	QALYs
Q	IHQ2+/SISH +	2	0,4583	0,9833	0,5250	0,7292	0,5770	1,2743
	IHQ3+	17	0,4583	1,0333	0,5750			11,3219
								12,5961
Q+Tb	IHQ2+/SISH +	2	0,6333	1,3333	0,7000	0,7292	0,5770	1,7315
	IHQ3+	17	0,6333	1,5000	0,8667			16,3522
								18,0836
Diferença								5,4875

13 Cálculo e análise do ICER – análise de custo-utilidade

A partir dos dados relativos aos custos e benefícios adicionais da tecnologia Q+Tb face à tecnologia Q, é então possível calcular o ICER, ou seja, o custo de cada QALY ganho por via da combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard*.

Na ausência de diferenciação entre os 19 doentes com HER2 positivo, o ICER é então igual a $556.066,54\text{€} / 4,3431 = 128.034,04\text{€}$.

Incorporando os resultados clínicos mais vantajosos para os doentes IHQ3+, o ICER vem igual a $556066,54\text{€} / 5,4875 = 101.333,35\text{€}$.

Mesmo com a diferenciação e a inclusão de valores superiores para a OS do subgrupo IHQ3+, e tal como foi referido aquando do cálculo dos QALYs, o valor de 5,4875 obtido para o incremento dos QALYs deverá ainda subestimar o verdadeiro aumento dos benefícios com a utilização da tecnologia Q+Tb. Desta forma, parece-nos razoável afirmar que o ICER **não** será **superior** a **100.000€**.

Não existe, em Portugal ou noutros países, um valor limite, definido de forma explícita, para o ICER (ou seja, um valor acima do qual um tratamento é rejeitado). Os agentes públicos tomam decisões relativamente à adoção, ou não, de novas tecnologias, e nessas decisões o ICER desempenha certamente um papel fundamental.

Na avaliação feita pelo NICE (NICE, 2010) à utilização do Trastuzumab para o tratamento do cancro gástrico, um valor de 50000£ (aproximadamente 60.000€) foi considerado como sendo custo efetivo. Nos EUA, valores entre 20.000\$ e 100.000\$, consoante a patologia em causa, foram já considerados como sendo custo efetivos (Lourenço O e Silva V, 2008; Shiroiwa T *et al*, 2011).

Na patologia específica aqui considerada, existem alguns elementos que, tal como mencionado na avaliação do NICE, motivam a aceitação de um ICER mais elevado face a outras situações. Por um lado, os doentes têm uma esperança de vida reduzida. No contexto do NICE, a esperança de vida é normalmente considerada como reduzida se for inferior a 2 anos, o que se verifica neste caso. Por outro lado, a evidência clínica indica que a tecnologia Q+Tb proporciona efetivamente um aumento da vida do

doente. Esse aumento, novamente no quadro do NICE, deverá normalmente ser de pelo menos 3 meses. Uma vez mais, isto verifica-se no contexto da patologia e do fármaco em análise. Por fim, o tratamento será aplicado a um conjunto relativamente pequeno de doentes. Ora, tal também se verifica. De facto, dos 720 doentes diagnosticados com carcinoma gástrico e da JEG no IPO - Porto, entre os anos de 2005 e 2006, apenas 108 eram potencialmente elegíveis para o tratamento com Trastuzumab. Por sua vez, destes 108 apenas 19 tinham efetivamente sobre-expressão ou amplificação de HER2 positiva, pelo que apenas estes receberiam o tratamento com Trastuzumab.

Neste contexto, e dado tudo o acima exposto, o valor do ICER parece estar **muito próximo** de um **valor limite aceitável**. Desta forma, a combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard* poderá eventualmente ser considerada **custo efetiva**.

14 Análise de sensibilidade

O valor do ICER é naturalmente afetado por todos os fatores que influenciem os custos ou os QALYs. Desta forma, nesta secção será realizada uma análise de sensibilidade univariada a alguns dos elementos envolvidos no cálculo do ICER.

Assim, analisamos os efeitos decorrentes da alteração do valor de alguns fatores. Estes fatores serão considerados isoladamente, ou seja, em cada caso apenas será alterado o valor de um único elemento, permanecendo tudo o mais constante.

Os elementos que serão alvo de análise são: preço do Trastuzumab; número de doentes com sobre-expressão/amplificação de HER2 positiva; utilidade do período até à progressão da doença para a tecnologia Q+T ($U_{PFS-T_{Q+T}}$); e utilidade do período após a progressão da doença U_{OS-PFS} . Estes fatores foram escolhidos em virtude da sua relevância e/ou da disponibilidade de valores alternativos credíveis.

No que se refere ao preço do Trastuzumab, foram considerados 5 valores alternativos, correspondendo a reduções do preço em 10%, 20%, 30%, 40% e 50%.

Estes cenários são justificáveis, dado que a patente deste fármaco expira em breve, sendo assim expectável que o preço venha a diminuir aquando da introdução de produtos concorrentes. O ICER relativo a este cenário é apresentado na Tabela 10.

Tabela 10: Análise de sensibilidade – preço do Trastuzumab

Preço	base	-10%	-20%	-30%	-40%	-50%
	(3,598€/mg)					
ICER	101.333,35€	92.963,72€	84.594,09€	76.224,46€	67.854,84€	59.485,21€

Como é possível constatar, a redução do custo do Trastuzumab tem um impacto significativo no valor do ICER. Tal não é surpreendente, dado que os custos associados a este fármaco representam mais de 80% da totalidade dos custos no cenário base. Perante os valores apresentados, uma redução do preço em 30% ou 40% seria suficiente para que o ICER baixasse para valores que, dada a patologia em causa, levantariam menos dúvidas quanto à custo-efetividade.

No que diz respeito ao número de doentes HER2 positivo, considerou-se uma variação desse número em 2, nos dois sentidos. Ou seja, para além do cenário base no qual 19 doentes apresentam sobre-expressão/amplificação de HER2 positiva, analisaram-se ainda as situações nas quais esse número é igual a 17 ou 21.

A escolha de uma variação assim reduzida prende-se com o facto de a percentagem de doentes com HER2 positivo no cenário base ser similar aos valores apresentados em vários estudos (Bang JY *et al*, 2010; Gravalos C *et al*, 2008), não se justificando dessa forma variações mais elevadas.

A proporção dos subgrupos IHQ2+/SISH+ e IHQ3+ no total de doentes com HER2 positivo foi mantida constante. Ou seja, o rácio de 2 doentes IHQ2+/SISH+ para 17 doentes IHQ3+ que se verificava no cenário base foi mantido nos restantes dois cenários. Desta forma, no primeiro cenário o número de doentes em cada subgrupo foi multiplicado por 17/19, enquanto no segundo cenário se efetuou a multiplicação por 21/19. Desta forma, o número total de doentes com HER2 positivo passou a ser 17 e 21, respetivamente, mas sendo mantido o rácio base entre os subgrupos IHQ2+/SISH+ e IHQ3+. Como é possível constatar pela Tabela 11, o efeito desta variação sobre o ICER é negligenciável.

Tabela 11: Análise de sensibilidade – número de doentes com HER2 positivo

Doentes HER2+	17	base (19)	21
ICER	101.442,36€	101.333,35€	101.245,11€

No que se refere à utilidade do período até à progressão da doença para a tecnologia Q+Tb ($U_{PFS_T_{Q+Tb}}$), foram considerados 3 valores adicionais, resultantes do incremento da utilidade do cenário base em 0,005, 0,010 e 0,015, respetivamente.

Estes valores foram escolhidos em virtude de Shiroiwa T *et al*. (2011) terem considerado um valor para a $U_{PFS_T_{Q+Tb}}$ que superava em um pouco mais do que 0,015 a $U_{PFS_T_Q}$. No nosso cenário base, a utilidade do período até à progressão da doença era igual nas duas tecnologias. Os valores escolhidos para a análise de sensibilidade aumentam a utilidade para a tecnologia Q+Tb até que este supera a utilidade da tecnologia Q nos 0,015 considerados em Shiroiwa T *et al*. (2011). Os

valores apresentados na Tabela 12 mostram que a redução que consequentemente se verifica no ICER não é significativa.

Tabela 12: Análise de sensibilidade – utilidade do período até à progressão da doença para a tecnologia Q+Tb

U_PFS_T _{Q+Tb}	base (0,7292)	+0,005	+0,010	+0,015
ICER	101.333,35€	100.234,35€	99.158,93€	98.106,35€

Por fim, foram considerados os valores alternativos de 0,5 e 0,65 para a utilidade do período após a progressão da doença (sendo o valor idêntico para ambas as tecnologias). Estes valores foram escolhidos com base na análise de sensibilidade realizada em Shiroiwa T *et al.* (2011). Os valores do ICER para estes cenários, bem como para o caso base, são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13: Análise de sensibilidade – utilidade do período após a progressão da doença

U_OS-PFS	0,5	base (0,5770)	0,65
ICER	109.488,73€	101.333,35€	94.649,53€

A variação desta utilidade tem um impacto não negligenciável ao nível do ICER.

A este nível, convém referir que o valor 0,5 deverá subestimar esta utilidade. De facto, um valor de 0,6 foi utilizado como base em Shiroiwa T *et al.* (2011).

15 Conclusão

Os doentes com carcinoma gástrico e da junção esofago-gástrica em estágio IV e localmente avançado enfrentam um pior prognóstico e numerosos estudos têm tentado determinar um tratamento mais eficaz para prolongar a sobrevida, retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos doentes (Mackenzie M *et al*, 2010).

Embora os esquemas de quimioterapia usados atualmente sejam mais fáceis de administrar, sejam mais bem tolerados e os resultados estejam a melhorar, os sobreviventes a longo prazo são raros. Existem vários estudos que descrevem 15 a 20% de doentes vivos com doença metastática por 2 anos ou mais (Derek G *et al*, 2010), por este facto é importante procurar novas terapêuticas que prolonguem a sobrevida.

Cerca de 16% a 22% dos cancros gástricos apresentam elevados níveis da proteína HER2 (Hofmann M *et al*, 2008) e esta sobre-expressão ativa o crescimento tumoral, revelando-se um fator de pior prognóstico.

O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado, com elevada afinidade para a proteína HER2. e com um efeito antiproliferativo direto, pelo que pode ser considerado um fármaco de eleição no tratamento do carcinoma gástrico e da JEG.

Os cenários considerados neste estudo permitem concluir que o efeito no ICER de variações no número de doentes com HER2 positivo e da utilidade do período até à progressão da doença para a tecnologia Q+Tb ($U_{PFS_{T_{Q+Tb}}}$) é negligenciável. A variação da utilidade do período após a progressão da doença influencia de certa forma o ICER, muito embora não sejam muito prováveis utilidades inferiores ao cenário base.

De todos os fatores analisados, a variação do preço do Trastuzumab é, sem dúvida, aquele que tem o impacto mais vincado ao nível do ICER. Sendo previsível a redução do preço deste fármaco, tal aumentará a custo-efetividade da combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard*.

A economia tem uma palavra decisiva na escolha das tecnologias mais avançadas, porque os tratamentos têm que provar ser custo-eficazes. Se por um lado os

estudos clínicos demonstram a eficácia do tratamento, os poucos estudos económicos efetuados até agora atestam que a combinação do Trastuzumab com a quimioterapia *standard* não provou ser custo-eficaz para a generalidade dos casos.

De salientar a importância que estes estudos económicos têm na decisão da adoção de novos fármacos. Os valores devem ser publicados e discutidas as conclusões por forma a que seja transparente e justa a decisão de excluir ou incluir um tratamento disponível no mercado.

16 Perspetivas futuras

Embora o tratamento adjuvante com o Trastuzumab tenha sido considerado aceitável em termos de custo-utilidade neste estudo, acarreta elevados gastos a nível hospitalar, sendo que a diminuição do custo deste fármaco será uma mais valia na utilização eficaz no tratamento destes tumores.

A empresa comercializadora do Herceptin®, está prestes a perder a patente do fármaco.

Neste contexto será de esperar que as empresas concorrentes apresentem biossimilares a preços bem mais competitivos, levando nessa altura à descida do ICER e melhorando os resultados deste estudo.

Conforme já foi referido na análise de sensibilidade, na Tabela 14 apresentamos os possíveis cenários de redução do fármaco.

Tabela 14: Possível redução de custo do Trastuzumab

	Custo/mg	ICER
Trastuzumab 10% mais barato	3,24 €	92.963,72 €
Trastuzumab 20% mais barato	2,88 €	84.594,09 €
Trastuzumab 30% mais barato	2,52 €	76.224,46 €
Trastuzumab 40% mais barato	2,16 €	67.854,84 €
Trastuzumab 50% mais barato	1,80 €	59.485,21 €

Tendo em conta estes cenários, podemos concluir que a entrada de um fármaco biossimilar ao Herceptin®, a um preço mais baixo (mesmo que apenas 30%), no mercado Português, leva a uma considerável descida do ICER, sendo por isso uma mais valia para a redução de custos, facto de extrema importância para a sua utilização, no contexto económico em que Portugal se encontra atualmente.

Bibliografia

- Al-Batran, S. E., Hartmann, J. T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Jager, E. (2008). Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. [Clinical Trial,Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized ControlledTrial]. *J Clin Oncol*, Vol. n°. 26(9), pp. 1435-1442.
- Alexander HR, Kelsen DG, Tepper JC. (1997). Cancer of the stomach. In: DeVita VT,Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott–Raven;. pp. 1021–49.
- Allgayer, H., Babic, R., Gruetzner, K. U., Tarabichi, A., Schildberg, F. W., & Heiss, M. M. (2000). c-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor-associated protease systems. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Oncol*, Vol. n° 18(11), pp. 2201-2209.
- Alvarado, D., Klein, D. E., & Lemmon, M. A. (2009). ErbB2 resembles an autoinhibited invertebrate epidermal growth factor receptor. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Nature*, Vol. n° 461(7261), pp. 287-291.
- American Cancer Society. (2007) *Global Cancer Facts & Figures 2007*. American Cancer Society, Atlanta, GA.
- Ananiev, J., Gulubova, M., Manolova, I., & Tchernev, G. (2011). Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr*, Vol. n° 123(13-14), pp. 450-454.
- Bang, Y. J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H. C., Shen, L., Sawaki, A., Kang, Y. K. (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised

controlled trial. [Clinical Trial, Phase III Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet*, Vol. n° 376(9742), pp. 687-697.

Barros-Silva JD, Leitao D, Afonso L, Vieira J, Dinis-Ribeiro M, Fragoso M, et al. (2009) Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer*; Vol. n° 100; pp. 87-93 .

Bartlett, J. M., Starczynski, J., Atkey, N., Kay, E., O'Grady, A., Gandy, M., Walker, R. A. (2011). HER2 testing in the UK: recommendations for breast and gastric in-situ hybridisation methods. [Practice Guideline]. *J Clin Pathol*, Vol. n° 64(8), pp. 649-653.

Bartlett J, Campbell F, Ibrahim M *et al* (2009). Chromogenic In Situ Hybridization: A Multicenter Study Comparing Silver In Situ Hybridization With FISH. *Am J Clin Pathol*; Vol. n° 132, pp.514-520.

Boardman A, Greenberg D, Vining A, Weimer D (1996). Cost-benefit analysis: concepts and practice. New Jersey: Prentice Hall.

Boers, J. E., Meeuwissen, H., & Methorst, N. (2011). HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Histopathology*, Vol. n° 58(3), pp. 383-394.

Buell P, Dunn J. (1965). Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California. *Cancer*; Vol. n° 18; pp. 656–64.

Bystricky, B., Okines, A., & Cunningham, D. (2011). Targeting Her-2 in gastric cancer - incorporation of trastuzumab into the treatment of operable disease. *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*, Vol. nº 1, pp. 41-52.

Cancer Research UK. Stomach cancer symptoms.: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=3897>, acedido em 13 de junho de 2013.

Chan A, Wong B (2011). Epidemiology of gastric cancer. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer>, acedido em 13 de agosto 2012.

Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, Márquez A, Velasco A, Colomer R, García-Carbonero R, Sastre J, Guerra J, Grávalos C. (2007). Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol*; Vol. nº 25: 1-2 [abstr 4613]

Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Norman, A. R. (2008). Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. [Clinical Trial, Phase III Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *N Engl J Med*, Vol. nº 358(1), pp. 36-46.

De Vita, F., Giuliani, F., Silvestris, N., Catalano, G., Ciardiello, F., & Orditura, M. (2010). Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in gastric cancer: a new therapeutic target. [Review]. *Cancer Treat Rev*, Vol. nº 36 Suppl 3, pp. S11-15.

Derek G., Power P., Kelsen, Manish A., Shah (2010). Advanced Gastric Cancer – slow but steady progress. *Cancer Treatment Reviews*.

- Dowsett M, Bartlett J, Ellis IO, Salter J, Hills M, Mallon E, et al. (2003). Correlation between immunohistochemistry (HercepTest) and fluorescence in situ hybridization(FISH) for HER-2 in 426 breast carcinomas from 37 centres.*Journal Pathol*; Vol. nº 199: pp. 418-23
- Drummond M., Sculpher M., Torrance G., O'Brien B., Stoddart G.,(2005), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press.
- Egamberdiev D, Djuraev M, Tuydjanova K, Nematov O. (2010). Our experience in the use of trastuzumab in patients with advanced stomach cancer. *Ann Oncol*; Vol. nº 21 Suppl 8: S839
- European Medicines Agency. Assessment Report for Herceptin. (2010). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf, acedido em 15 de agosto de 2012.
- Fanshel S e Bush J (1970). A health-status and its applications to health services.*Operat Res*; Vol. nº 18, pp. 1021-1066.
- Fendly, B. M., Winget, M., Hudziak, R. M., Lipari, M. T., Napier, M. A., & Ullrich, A. (1990). Characterization of murine monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor or HER2/neu gene product. *Cancer Res*, Vol. nº 50(5), pp. 1550-1558.
- Food and Drug Administration. U.S. BL 103792 Supplement: Trastuzumab Genentech, Inc. (2010), www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf, acedido em 15 de agosto 2012.

Fujimoto-Ouchi, K., Sekiguchi, F., Yasuno, H., Moriya, Y., Mori, K., & Tanaka, Y. (2007). Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol*, Vol. nº 59(6), pp. 795-805.

Garcia-Garcia, E., Gomez-Martin, C., Angulo, B., Conde, E., Suarez-Gauthier, A., Adrados, M., Lopez-Rios, F. (2011). Hybridization for human epidermal growth factor receptor 2 testing in gastric carcinoma: a comparison of fluorescence in-situ hybridization with a novel fully automated dual-colour silver in-situ hybridization method. [Comparative Study Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. *Histopathology*, Vol. nº 59(1), pp. 8-17.

Garrett, T. P., McKern, N. M., Lou, M., Elleman, T. C., Adams, T. E., Lovrecz, G. O., Ward, C. W. (2003). The crystal structure of a truncated ErbB2 ectodomain reveals an active conformation, poised to interact with other ErbB receptors. [Comparative Study In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Mol Cell*, Vol. nº 11(2), pp. 495-505.

GLOBOCAN (2008). IARC. <http://globocan.iarc.fr/>, acedido em 15 de maio de 2012.

Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M (1996). Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press.

Grabsch, H., Sivakumar, S., Gray, S., Gabbert, H. E., & Muller, W. (2010). HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol*, Vol. nº 32(1-2), pp. 57-65.

Gravalos, C., Gomez-Martin, C., Rivera, F., Ales, I., Queralt, B., Marquez, A., Jimeno, A. (2011). Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction

cancer. [Clinical Trial, Phase II Multicenter Study]. *Clin Transl Oncol*, Vol. nº 13(3), pp. 179-184.

Gravalos, C., & Jimeno, A. (2008). HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. [Review]. *Ann Oncol*, Vol. nº 19(9), pp. 1523-1529.

Green, D., Ponce de Leon, S., Leon-Rodriguez, E., & Sosa-Sanchez, R. (2002). Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol*, Vol. nº 25(1), pp. 84-89.

Hancock, M. C., Langton, B. C., Chan, T., Toy, P., Monahan, J. J., Mischak, R. P., & Shawver, L. K. (1991). A monoclonal antibody against the c-erbB-2 protein enhances the cytotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum against human breast and ovarian tumor cell lines. *Cancer Res*, Vol. nº 51(17), pp. 4575-4580.

Hede, K. (2009). Gastric cancer: trastuzumab trial results spur search for other targets. [News]. *J Natl Cancer Inst*, Vol. nº 101(19), pp. 1306-1307.

Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. (2008) Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*; Vol. nº 52(7): pp. 797-805.

Hoffmann-La Roche – Background information on Stomach Cancer, February 2012, <http://www.roche.com/search.htm?query=background+information+stomach+cancer+2012&filetype=&languages>. acedido em 12 agosto 2013.

IARC. (2008) World Cancer Report, 2008. Boyle,P. and Levin,B.E. (eds), IARC Press, Lyon.

Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer epidemiology, biomarkers &*

prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.; Vol. n° 19(8), pp. 1893-907.

Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. (2009). Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; Vol. n° 27(34): pp. 5685-92.

Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al.(2009). Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* ; Vol. n° 20(4), pp. 666-73.

Kasprzyk PG, Song SU, Di Fiore PP, King CR. (1992). Therapy of an animal model of human gastric cancer using a combination of anti-erbB-2 monoclonal antibodies. *Cancer research*.; Vol. n° 52(10), pp. 2771-6.

Kataoka Y, Okabe H, Yoshizawa A, Minamiguchi S, Yoshimura K, Haga H, et al.(2013). HER2 expression and its clinicopathological features in resectable gastric cancer. *Gastric Cancer*; Vol. n° 16, pp. 84-9

Kolonel L, Wilkens L. Migrant studies. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr., editors. (2006). *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd edOxford: Oxford University Press; pp. 189–201.

Kristensen F e Sigmund H (2007). National Board of Health, Danish Centre for Health Technology Assessment. *Health Technology Assessment Handbook*.

- Kubo A, Corley DA.(2006). Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.*; Vol. nº 15(5), pp.872-8.
- Kunz PL, Mojtahed A, Fisher GA, Ford JM, Chang DT, Balise RR, et al. (2012). HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*; Vol. nº 20, pp. 13-24.
- Lauren P. (1965). The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica.*; Vol. nº 64: pp. 31-49
- Lee J, Lim do H, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. (2012) Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.*; Vol. nº 30(3), pp. 268-73.
- Lee HR, Kim JH, Uhm HD, Ahn JB, Rha SY, Cho JY, et al. (1996). Overexpression of c-ErbB-2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology*; Vol. nº 53(3), pp. 192-7.
- Lourenço O. e Silva V. (2008), “Avaliação Económica de Programas de Saúde ”, *Rev Port Clin Geral*, Vol. nº 24, pp. 729-52.

- Luce B, Manning WG, Siegel JE e Lipscomb J (1996). Estimating Costs in Cost-Effectiveness Analysis. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, editors. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: *Oxford University Press*.
- Macedo A, Monteiro I, Andrade S, Crrincione A e Ray J (2010). Custo-efectividade de trastuzumab no tratamento de doentes com cancro da mama em estádios iniciais em Portugal. *Acta Med Port*; Vol. nº 23, pp. 475-482.
- Mateus M (2010). Contributos para a avaliação económica de medicamentos em Portugal – Tese de Doutoramento.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. (2001) Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *The New England journal of medicine*.; Vol. nº 345(10), pp. 725-30.
- MacKenzie M., Spithoff K. and Jonker D. the Gastrointestinal Cancer Disease SiteGroup - Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149553/>, acedido em 5 de agosto 2013.
- Mansfield P, Tanabe K, Travis A, Savarese D. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>. acedido em 10 de agosto de 2013.
- Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, Sonoda K, Shiraishi N, Kitano S. (2005) Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *International journal of oncology*.; Vol. nº 27(3), pp. 681-5.

Mayer R. Gastrointestinal Tract Cancer. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, et al., (2008) editors. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. New York: McGrawHill.

Meza-Junco; Judith; Heather-Jane Au;Michael B Sawyer Critical appraisal of trastuzumab in treatment of advanced stomach cancer. Dove press journal, cancer management and research,3 march 2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085240/pdf/cmr-3-057.pdf>,
acedido em 30 de agosto de 2012.

Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. (1993). Relationship of CerbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer.*; Vol. nº 72(7), pp. 2083-8.

Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ.(2011). Her-2/neu testing and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Pathol Res Int*; Vol. nº 2011, 674182

Motojima K, Furui J, Kohara N, Izawa K, Kanematsu T, Shiku H. (1994). erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery*; Vol. nº 115(3), pp. 349-54.

Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, Watanabe A, Tatsumi M, Yamashita J, et al. (1999). The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer*; Vol. nº 85(9), pp.1894-902.

NICE (2010). Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer
This guidance was developed using the single technology appraisal process.

- Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, Kiang DT. (1993). Stability of HER-2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. *Journal of the National Cancer Institute*; Vol. n° 85(15), pp. 1230-5.
- Nitta H, Hauss-Wegrzyniak B, Lehrkamp M, Murillo A et al (2008). Development of automated brightfield double In Situ Hybridization (BDISH) application for HER2 gene and chromosome 17 centromere (CEN 17) for breast carcinomas and an assay performance comparison to manual dual color HER2 fluorescence In Situ Hybridization (FISH). *Diagnostic Pathology* ; Vol. n° 3(41).
- Ohguri T, Sato Y, Koizumi W, Saigenji K, Kameya T. (1993). An immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator? *International journal of cancer Journal international du cancer.*; Vol. n° 53(1), pp. 75-9.
- Ougolkov A, Yamashita K, Bilim V, Takahashi Y, Mai M, Minamoto T. (2003). Abnormal expression of E-cadherin, beta-catenin, and c-erbB-2 in advanced gastric cancer: its association with liver metastasis. *International journal of colorectal disease.*; Vol. n° 18(2), pp.160-6.
- Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. (2009). Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.*; Vol. n° 20(9), pp. 1529-34.
- Park JW, Neve RM, Szollosi J, Benz CC. (2008). Unraveling the biologic and clinical complexities of HER2. *Clinical breast cancer.*; Vol. n° 8(5), pp. 392-401.

- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*.; Vol. nº 353(16), pp.1659-72.
- Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. (2002). c-erbB-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *International journal of surgical pathology*.; Vol. nº 10(4), pp. 247-56.
- Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, ten Kate FJ, Mulder J, Obertop H, et al.(1999). Prognostic value of Lauren classification and c-erbB-2 oncogene verexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol*; Vol. nº 6, pp. 290-7 .
- Pritchard C e Sculpher M (2000). Productivity costs: principals and practice in economic evaluation. Office of Health Economics, London.
- Roche H (2011). A Study of Pertuzumab in Combination With Trastuzumab and Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric Cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461057>, acedido em 20 de maio de 2013.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Jr., Davidson NE, et al.(2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*; Vol. nº 353(16), pp. 1673-84.
- Roreno - Registo Oncológico da Região Norte. (2006). ; www.roreno.com.pt, acedido em 5 de agosto 2012.
- Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. (2012). HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*; Vol. nº 25, pp. 637-50.

- Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H. (1993). Double immunostaining for cerbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Human pathology*.; Vol. nº 24(6), pp. 584-9.
- Sakai K, Mori S, Kawamoto T, Taniguchi S, Kobori O, Morioka Y, et al.(1986).Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. ; Vol. nº 77(5), pp.1047-52.
- Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. (2006). Chemotherapy for gastric cancer. *World journal of gastroenterology : WJG*.; Vol. nº 12(2), pp. 204-13.
- Shiroiwa T, Fukuda T, Shimoizuma K (2011). Cost-effectivebess analysis of trastuzumab to treat HER2 positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *British Journal of Cancer*.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. (2001).Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. Vol. nº 344(11), pp.783-92.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al.(2007). 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*; Vol. nº 369, pp. 29-36.
- Stoss O, Nagelmeier I, Zielinsski D, Rüschoff J. The ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) Trial: Importabnce froma a Biomarker Prespective. (2010); [52 - 53],

http://www.dako.com/28830_connection_15_the_toga_trastuzumab_for_gastric_cancer_trial_importance_from_a_biomarker_perspective_1.pdf, acedido em 20 de agosto de 2013.

Tai W, Mahato R, Cheng K. (2010). The role of HER2 in cancer therapy and targeted drug delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society.*; Vol. nº 146(3), pp. 264-75.

Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tammola S, Soini Y, et al. (2005). Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*; Vol. nº 16, pp. 273-8.

Takehana T, Kunitomo K, Kono K, Kitahara F, Iizuka H, Matsumoto Y, et al. (2002). Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immunosorbent assay. *International journal of cancer Journal international du cancer.*; Vol. nº 98(6), pp. 833-7.

Tsaprakis D, Panayiotides I, Peros G, Liakakos T, Karamitopoulou E.(2012). Human epidermal growth factor receptor-2 gene amplification in gastric cancer using tissue microarray technology. *World journal of gastroenterology* ; Vol. nº 18(2), pp. 150-5.

Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S. (1992). Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *Journal of surgical oncology.*; Vol. nº 49(4), pp. 209-12.

Thun M, DeLancey J, Center M, Jemal A, Ward E. (2010). The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis* vol.31 no.1 pp.100–110.

- Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Kinoshita T, Sasako M, Saito T, et al. (1993). Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer*; Vol. n° 72(11), pp. 3179-84.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. (2006). Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; Vol. n° 24(31), pp. 4991-7.
- Wagner AD, Wedding U. (2009). Advances in the pharmacological treatment of Gastrooesophageal cancer. *Drugs & aging*; Vol. n° 26(8), pp. 627-46.
- Wieduwilt MJ, Moasser MM. (2008). The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*; Vol. n° 65(10), pp. 1566-84.
- Yamashita K, Sakuramoto S, Katada N, Futawatari N, Moriya H, Hirai K, et al. (2009). Diffuse type advanced gastric cancer showing dismal prognosis is characterized by deeper invasion and emerging peritoneal cancer cell: the latest comparative study to intestinal advanced gastric cancer. *Hepato-gastroenterology*; Vol. n° 56(89), pp. 276-81.
- Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, Ong CW, Pang B, Yeoh KG, et al. (2010). A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. *Journal of clinical pathology*; Vol. n° 63(9), pp. 839-42.
- Yano T, Doi T, Ohtsu A, Boku N, Hashizume K, Nakanishi M, et al. (2006). Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. *Oncology reports*; Vol. n° 15(1), pp. 65-71.

Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. (1991). Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer research*; Vol. nº 51(3), pp. 1034-8.