

LEONARDO LOPES DE MACEDO

**Tumor do estroma gastrintestinal: padrão clínico,
radiológico e anatomopatológico**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – HOSPHEL para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de Concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada por:
Rogéria Cristina Dias
Bibliotecária e Cientista da Informação
CRB 8ª / 7382
©reprodução autorizada pelo autor

Macedo, Leonardo Lopes de

Tumor do estroma gastrointestinal: padrão clínico, radiológico e anatomopatológico / Leonardo Lopes de Macedo. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)-- Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – HOSPHEL.

Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Marcos Brasilino de Carvalho.

Descritores: 1.Tumores do estroma gastrointestinal; 2.Neoplasias gastrintestinais; 3.Doenças gastrintestinais; 4.Sarcoma; 5.Mesilato de imitinib.

HOPHEL/PÓS-GRADUAÇÃO/CRB8a/7382/08

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Luiz Fernando** e **Ângela**, pelo exemplo de vida que sempre me demonstraram, pelos atos de fé, perseverança e coragem para conseguir os objetivos na vida e por sempre acreditarem nas minhas vitórias profissionais e pessoais.*

*À minha esposa, **Ana Paula**, pelo amor, carinho, compreensão e amizade durante todos os momentos.*

*Aos meus irmãos, **Fernanda** e **Eduardo**, pelo apoio constante.*

*A **toda a minha família** que representa o que eu tenho de mais valioso nesta vida.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Marcos Brasilino de Carvalho**, pela competente orientação desse trabalho e por compartilhar sua sabedoria, firmeza, determinação, humildade e, em especial, por ser referência como professor, pesquisador e orientador.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Pires de Souza**, que foi quem deu o primeiro incentivo em direção a essa pesquisa, compartilhando sua experiência e sempre me apoiando.

Ao **Dr. Wagner Moraes Barros**, que sempre foi referência de confiança e honestidade e que permitiu que essa conquista fosse realizada.

Ao **Prof. Dr. Abrão Rapoport**, Coordenador da Pós-Graduação do Hospital Heliópolis, pela grande capacidade e senso de liderança.

Ao **Prof. Dr. Carlos Alberto Marcovechio Fonseca** e ao **Dr. Alexandre Pescioto**, pelos trabalhos publicados e pelo constante incentivo.

Aos meus grandes amigos de residência, **Lucas** e **Ricardo**, pela ajuda e apoio sempre que precisei.

Aos **Professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis**, pelo incentivo e conselhos durante o período da Pós-Graduação que resultaram na defesa deste projeto.

Às Funcionárias do Hospital Heliópolis **Conceição Prado, Maria Ascenção e Selma Pagotto** pela atenção e suporte.

Aos **Médicos Assistentes do Serviço de Diagnóstico por Imagem** do Hospital Heliópolis, pelo apoio na busca do conhecimento na especialidade de Radiologia e Diagnóstico por Imagem.

Aos **Residentes do Serviço de Diagnóstico por Imagem** do Hospital Heliópolis, pelo estímulo e ajuda durante o cumprimento dos créditos.

À **Rosicler Aparecida de Melo**, Secretária da Pós-Graduação pela amizade, paciência e incentivo.

Ao **Dr. Nelson Paes Fortes Diniz Ferreira** e ao **Dr. Lazaro Luis Faria do Amaral**, pelo apoio e pela compreensão na conclusão desse trabalho.

Aos **pacientes**, dos quais foram originados os exames, meu agradecimento especial.

A **Deus**, por estar sempre presente e possibilitar a alegria de viver este momento.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de gráficos

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	2
2	OBJETIVOS	5
3	REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1	Definições e aspectos históricos do tumor do estroma gastrointestinal (GIST)	7
3.2	Epidemiologia	8
3.3	Quadro clínico	9
3.4	Histopatologia	11
3.5	Diagnóstico e avaliação por imagem	12
3.6	Manejo na doença localizada	14
3.7	Risco de recorrência e prognóstico	15
3.8	Manejo da doença metastática e/ou recorrente	17
3.9	GISTs resistentes ao imatinib	20

3.10	Tratamento paliativo em pacientes resistentes ao inibidor da tirosino quinase	21
3.11	Terapia adjuvante	22
4	MÉTODO	24
5	RESULTADOS	28
5.1	Características dos pacientes (Anexo B)	28
5.2	Características dos tumores (Anexo B)	29
5.3	Anatomo-patológico	35
5.4	Características de imagem	37
5.5	Tratamento	43
5.6	Evolução	44
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÕES	55
8	ANEXOS	57
9	REFERÊNCIAS	62

LISTAS

ABREVIATURAS

PDGRF - α	Receptor alpha do fator de crescimento de um derivado da tirosino quinase
PDGRF - β	Receptor beta do fator de crescimento de um derivado da tirosino quinase
PET/CT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TGI	Trato Gastrointestinal
USG	Ultra-som

FIGURAS

- Figura 1** GIST DO ESTÔMAGO: (A) Ao EED lesão arredondada, circunscrita, tipicamente submucosa (seta branca). (B) TC demonstra tumor com densidade de partes moles, homogêneo, contornos regulares, predominantemente intra-luminal (seta preta) **31**
- Figura 2** GIST DO MESENTÉRIO. (A) TC sem contraste demonstrando volumosa formação expansiva, hipoatenuante, de limites definidos, contornos lobulados e em íntimo contato com alças intestinais. (B) Após a administração endovenosa do meio de contraste a lesão sofre realce heterogêneo (setas) pelo meio de contraste **32**
- Figura 3** GIST DO INTESTINO DELGADO. (A) Formação expansiva, com densidade de partes moles, heterogênea, limites definidos, contornos lobulados, apresentando algumas áreas centrais hipoatenuantes (setas brancas) e em íntimo contato com alças intestinais. (B) Macroscopia - tumor aderido à parede do intestino delgado com componente extra-luminal predominante. (C) Tumor apresentando áreas hemorrágicas e necróticas (setas pretas) que correspondem às áreas hipoatenuantes observadas no estudo tomográfico. (D) Metástases hepáticas apresentando aparência cística **33**
- Figura 4** HISTOLOGIA: (A) Fotomicrografia (aumento de 40x/HE) de um GIST fusiforme demonstrando células dispostas em fuso e com núcleos alongados. (B) Fotomicrografia (aumento de 40x/HE) de um GIST epitelióide demonstrando células arredondadas e com os núcleos dispostos centralmente **35**
- Figura 5** IMUNOHISTOQUÍMICA. (A) Imunohistoquímica do KIT (principal marcador do GIST) mostra citoplasma das células corados em marrom indicando positividade. (B) Imunohistoquímica do CD-34 positiva **36**

- Figura 6** GIST DO MESENTÉRIO. (A) TC sem contraste demonstrando formação expansiva com densidade de partes moles, limites definidos, contornos regulares, com calcificações no seu interior (seta) e localizada no flanco esquerdo. (B) Após a administração endovenosa do meio de contraste a lesão sofre realce homogêneo, destacando-se zona hipoatenuante no seu limite anterior (asterisco) que representa componente cístico/necrótico. (C) Exame ultrasonográfico demonstrando formação expansiva, hipoecóide, de limites definidos, com pequenos focos hiperecogênicos (calcificações) no seu interior (setas) **39**
- Figura 7** GIST DO RETO. (A) Formação expansiva com densidade de partes moles, limites parcialmente definidos (B) e que sofre realce heterogêneo pelo meio de contraste. (C) Tumor avançado já apresentando disseminação para o fígado **41**
- Figura 8** GIST DO MESENTÉRIO: (A) TC demonstrando formação expansiva de limites definidos, contornos lobulados, com algumas calcificações e que (B) apresenta realce heterogêneo pelo meio de contraste. (C) A lesão foi totalmente removida (D) e após 15 meses o paciente foi reinternado por recidiva loco-regional (seta) **45**

GRÁFICOS

Gráfico 1	Principais queixas dos pacientes na consulta inicial	29
Gráfico 2	Local de origem dos tumores primários	30

SÍMBOLOS

mg	Miligramma
n	Número de casos

RESUMO

Macedo LL. *Tumor do Estroma Gastrintestinal: Padrão clínico, radiológico e anatomopatológico* [dissertação]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis; 2008. 73p.

Objetivo: Estudar o padrão clínico, radiológico e anatomopatológico dos Tumores do Estroma Gastrintestinal (GISTs). Método e Materiais: O modelo de estudo utilizado foi observacional e retrospectivo. Foram obtidas as informações de todos os pacientes operados por GIST no Hospital Heliópolis no período compreendido entre dezembro de 2000 e setembro de 2007. As variáveis analisadas foram sexo e idade dos pacientes, sinais e sintomas na consulta inicial, localização e tamanho do tumor, achados radiológicos, características anatomopatológicas e a ocorrência de metástases. Resultados: A população em estudo constou de 10 homens e 9 mulheres. A média de idade ao diagnóstico foi de 57 anos. A principal queixa na consulta inicial foi dor abdominal. Os locais de origem dos tumores primários foram o estômago (n=6), o mesentério (n=5), o reto (n=4), o intestino delgado (n=2), o sigmóide (n=1) e o esôfago (n=1). A média do tamanho dos tumores foi de 8,5cm. Tomografia computadorizada foi o principal método radiológico empregado. Tumor com margens bem definidas e que sofre realce pelo meio de contraste foram os principais achados por imagem. Histologicamente 15 tumores (78% dos casos) foram classificados como fusiformes. Todos foram positivos para o marcador imunohistoquímico KIT e 12 casos (63%) também foram positivos para o marcador CD34. Em estudo 12 pacientes (63% dos casos) apresentaram metástases ao diagnóstico ou recorrência do tumor num período médio de 1 ano e 11 meses. Conclusão: Os GISTs, acometem

adultos de meia idade e idosos e apresentam sintomas inespecíficos como dor abdominal, perda de peso, náuseas e vômitos. Estômago é o sítio primário mais freqüentemente acometido. Metástases ou recidiva tumoral foi verificada na maioria dos casos. O principal achado à tomografia computadorizada foi de tumor com margens bem definidas, contornos regulares ou lobulados e que sofre realce pelo meio de contraste. O padrão histológico mais freqüente é o com predomínio de células fusiformes. Seu principal marcador imunohistoquímico é o KIT sendo que a maioria também apresenta positividade ao CD34.

Descritores: 1.Tumores do estroma gastrintestinal; 2.Neoplasias gastrintestinais; 3.Doenças gastrintestinais; 4.Sarcoma; 5.Mesilato de imitinib.

SUMMARY

Macedo LL. *Gastrointestinal Stromal Tumor: Clinical, radiological and anatomopathologic standards*. [dissertation]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis; 2008. 73p.

Objective: To study clinical, radiological and anatomopathologic Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) pattern. Method and Materials: Employed study model was observational and retrospective. Information from all patients who went through surgery due to GIST, was obtained at Heliópolis Hospital covering a period between December 2000 and September 2007. Analyzed variables were sex and patients' age, signals and symptoms at preliminary consultation, tumor location and size, radiological findings, anatomopathologic characteristics and metastasis occurrence. Results: Number of patients included in study consisted of 10 men and 9 women. Average age at diagnosis was 57 years. Foremost complains at initial consultation was abdominal pain. Original primary tumors locations were stomach, mesenterium, rectum, intestine, sigmoid and esophagus. Average tumors size was 8.5 cm. Most important radiological method used was Computerized Tomography. Tumor with much defined margins and presenting highlight by contrast medium were major findings met by image. Histologically 15 tumors were classified as fusiform. All of them were positive to histochemical marker KIT and 12 cases were also positive to marker CD34. Within present study 12 patients presented metastasis after tumor diagnosis or recurrence within an average period of one year and 11 months. Conclusion: GISTs occur in middle-age adults as well as senior ones,

presenting nonspecific symptoms such as abdominal pain, weight loss, nausea and vomits. Stomach is the primary and most frequently attacked target. Metastasis or tumoral recidivation was verified in most cases. Major finding by computerized tomography belonged to tumor with well defined margins, regular or lobulated outlines and showed highlight by the contrast medium. Fusiform cells predominance was the histological standard. Its most important indicator is the KIT, being that the majority also presented positiveness to CD34.

Descriptors: 1.Gastrointestinal stromal tumor; 2.Gastrointestinal neoplasms; 3. Gastrointestinal diseases; 4.Sarcoma; 5.Imatinib mesylate.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Tumores do estroma gastrintestinal (GISTs) são atualmente os tumores não epiteliais mais comuns do trato gastrintestinal. O termo tumor do estroma gastrintestinal foi usado pela primeira vez por Mazur e Clark (1983) para descrever uma forma não usual de neoplasia não epitelial do trato gastrintestinal que não tinha todas as características tradicionais para serem classificados como tumor de músculo liso ou de células de Schwann ⁽¹⁾. Acredita-se, atualmente, que os GISTs são derivados de um precursor das células intersticiais de Cajal ^{A, B}, normalmente presentes no plexo mioentérico, sendo classificados distintamente de outros tumores de origem mesenquimal, como os leiomiomas e os leiomiosarcomas ⁽²⁾. As células intersticiais de Cajal normalmente expressam um receptor do fator de crescimento da tirosinoquinase denominado de gene KIT. Praticamente todos os GISTs expressam atividade para o KIT.

Desde 2000 o estudo imunohistoquímico, com pesquisa do KIT, passou a fazer parte da avaliação dos tumores abdominais para a pesquisa

do GIST. Por ser um tumor recentemente descrito, a literatura ainda é carente de trabalhos que possam caracterizar bem este tipo de neoplasia. Talvez uma melhor avaliação tenha sido feita na direção do diagnóstico histopatológico, principalmente devido à contribuição da imunohistoquímica, porém ainda falta uma melhor caracterização clínica, radiológica e evolutiva destes tumores. Os primeiros trabalhos relatavam que este tipo de neoplasia tinha um comportamento benigno em cerca de 70% dos casos. Porém, trabalhos mais recentes, têm destacado que, em muitos casos, a evolução pode ser desfavorável com um alto índice de recidiva tumoral. A partir da experiência obtida no atendimento e acompanhamento dos casos atendidos no Hospital Heliópolis, procuramos detalhar características clínicas, de imagem e anatomopatológicas, visando contribuir para uma melhor compreensão desta neoplasia.

^A Santiago Ramón y Cajal (1852 – 1934), neuropatologista espanhol, ganhador Prêmio Nobel de Medicina em 1906 juntamente com Camillo Golgi.

^B Células de Cajal – são células de origem mesenquimal localizadas na parede intestinal entre o plexo neural e as células musculares lisas. Redes de células de Cajal estão associadas ao plexo de Auerbach e com o plexo muscular profundo (intestino delgado) e com o plexo submuscular (cólon). Algumas destas redes de células participam como marcapasso da atividade intestinal envolvida na geração do peristaltismo intestinal e, outras, medeiam a neurotransmissão.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Estudar o padrão clínico, radiológico e anatomopatológico dos Tumores do Estroma Gastrintestinal (GISTs).

REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Definições e aspectos históricos do tumor do estroma gastrointestinal (GIST)

Tumor do Estroma Gastrointestinal (GIST) é uma neoplasia recentemente reconhecida. No passado, esses tumores eram classificados como leiomiomas, leiomiossarcomas e leiomioblastomas, mas hoje é evidente que o GIST é uma entidade isolada e o sarcoma mais comum do trato gastrointestinal ^(3, 4, 5, 6).

Hirota *et al.* ⁽⁷⁾ descreveram em 1998 mutações no KIT, protooncogene presente na maioria dos GISTs. Gene KIT codifica a Proteína KIT, que é um receptor transmembrana para a citoquina, conhecida como *stem cell factor* (SCF). GISTs foram considerados resistentes à quimioterapia e com um pobre prognóstico, até que em 2001 foi sintetizado o imatinib mesilato um quimioterápico com alta atividade contra o GIST ⁽⁸⁾. Este quimioterápico é um inibidor seletivo de certas tirosinoquinases incluindo KIT, PDGFRs, BCR-ABL e c-FMS ⁽⁹⁾.

Hoje, GISTs podem ser definidos morfológicamente como tumores mesenquimais que usualmente se originam do trato gastrointestinal (TGI), freqüentemente expressam a proteína KIT (aproximadamente 95% apresentam positividade do KIT através do estudo imunohistoquímico) e que podem apresentar mutações do gene que codificam o receptor da tirosinoquinase (até 90% dos casos) ^(4,10). O ensaio imunohistoquímico detecta a proteína KIT e as análises baseadas nas seqüências de DNA podem detectar as mutações do GENE. Outros achados úteis no diagnóstico são a negatividade imunohistoquímica para a Desmina (>95%) e a ausência de metástases para linfonodos ou pulmões como descrito por Yamaguchi *et al.* (2004) ⁽⁵⁾ e por Hirota *et al.* (2006) ⁽¹⁰⁾.

3.2 Epidemiologia

Por ser uma neoplasia recentemente descrita os dados epidemiológicos ainda são escassos. Três estudos populacionais demonstraram uma incidência anual de 14,5 casos por milhão na Suécia, 11 casos por milhão na Irlanda e 12,7 casos por milhão na Noruega ^(11,12,13). Aproximadamente 10% dos casos foram detectados em autópsias e 20% foram achados incidentalmente através de endoscopia, métodos de imagem ou cirurgias para outras condições. Em outros dois estudos realizados nos Estados Unidos a média de idade ao diagnóstico variou de 63-69 anos ^(14,15).

Apenas aproximadamente 3% dos GISTs são detectados antes dos 21 anos ^(14,16), sendo raramente vistos em crianças. Em estudo epidemiológico de Tran *et al.* ⁽¹⁵⁾, houve uma pequena predominância em homens (55% dos casos), com uma distribuição semelhante nos estudos populacionais realizados por Kim *et al.* ⁽¹⁷⁾ e Nilson *et al.* ⁽¹³⁾ respectivamente na Coreia e na Suécia.

Miettinen *et al.* ⁽¹⁸⁾, em estudo realizado pelo AFIP (“*Armed Forces Institute of Pathology*”, Estados Unidos da América), demonstraram que GISTs variam em potencial maligno, desde pequeno tumor detectado incidentalmente com excelente prognóstico até sarcomas altamente agressivos. A proporção desses tumores com alto risco varia de 20-35% ^(4,13) sugerindo uma incidência anual de 5 por milhão. É importante destacar que, presumivelmente, tumores com pequenas dimensões não são reportados para os registros de câncer ⁽¹¹⁾.

A epidemiologia dos GISTs deve mudar com tempo, na medida em que critérios diagnósticos e pesquisas nesta área sejam desenvolvidas. Fatores predisponentes ainda não foram descritos.

3.3 Quadro clínico

O sintoma mais comum na apresentação é o sangramento ⁽¹⁴⁾. Os GISTs volumosos freqüentemente têm crescimento exofítico a partir do local

de origem, se insinuando entre as alças intestinais e os órgãos abdominais, podendo erodir a mucosa do trato gastrintestinal e se insinuar para o lúmen⁽¹⁹⁾. O sangramento pode ocorrer para o interior da cavidade abdominal causando um quadro de abdome agudo com dor abdominal e levando muitas vezes a uma intervenção cirúrgica de emergência ou pode ocorrer para o interior do lúmen do trato gastrintestinal causando hematêmese, melena ou anemia⁽²⁰⁾. Pacientes com GIST podem ter vários outros sintomas como: dor ou desconforto abdominal, saciedade precoce, sintomas obstrutivos, disfagia, febre e sintomas relacionados à anemia, como fadiga ou palpitação^(4,14), porém, são descritos também tumores assintomáticos. Entre 10 e 25% dos pacientes apresentam metástases ao diagnóstico^(13,15).

Os GISTs podem se originar em qualquer parte do trato gastrintestinal. O estômago (40-60%) e o intestino delgado (30-40%) são os locais acometidos com maior frequência^(15,19,21). O cólon, reto, esôfago, mesentério, retroperitônio e outros órgãos intra-abdominais podem ser os sítios de origem. No estudo epidemiológico realizado por Tran *et al.*⁽¹⁵⁾, 51% dos casos foram primários do estômago, 36% do intestino delgado, 7% do cólon, 5% do reto e 1% do esôfago⁽²³⁾. Kim *et al.*⁽¹⁷⁾, realizaram um estudo multi-institucional na Coreia e observaram que as diferenças clínicas e histológicas dos GISTs entre as populações coreanas e do ocidente são mínimas.

Nowain *et al.*⁽²²⁾ demonstraram que GISTs frequentemente geram metástases intra-abdominais localizadas no peritônio, mesentério e fígado,

sendo raras as metástases extra-abdominais. Também podem ter implante na cicatriz cirúrgica e raramente no trajeto de drenos. Metástases para linfonodos são raras.

3.4 Histopatologia

Os GISTs são usualmente bem circunscritos e envoltos por uma pseudocápsula. Microscopicamente, as células do GIST podem ser classificadas morfológicamente em fusiformes (70%), epitelióides (20%), mistas ou raramente pleomórficas ⁽²²⁾. GISTs volumosos podem apresentar degeneração cística ou necrose central.

A maioria dos GISTs (aproximadamente 95%) é positiva para a proteína KIT (antígeno CD117, um epitopo da KIT tirosinoquinase) através do teste imunohistoquímico ⁽²¹⁾. Podem exibir um padrão difuso, focal ou misto ^(4,13,23). A detecção da expressão do KIT através do teste imunohistoquímico e a morfologia do tumor são extremamente úteis na diferenciação entre GISTs e outras neoplasias mesenquimais ^(4,5). A maioria dos GISTs (70%) expressa CD34, uma glicoproteína transmembrana também encontrada em células progenitoras hematopoiéticas e células endoteliais ⁽²¹⁾. Uma isoforma da proteína quinase C, PQC- θ tem alta expressão em muitos GISTs ^(24,25) e pode ser útil na identificação de GISTs com expressão negativa para o KIT ^(26,27,28). GISTs podem ser positivos para

actina de músculo liso (SMA, 30-40%), porém são usualmente negativos (aproximadamente 95%) para S-100 (um marcador de células neurais)⁽²⁹⁾ e para desmina (aproximadamente 98%, um filamento protéico típico do músculo)^(30,31).

3.5 Diagnóstico e avaliação por imagem

GISTs provavelmente representam de 16% a 33% de todos os sarcomas de partes moles, variando na dependência do relato de GISTs pequenos e incidentais. Múltiplos pequenos GISTs, assintomáticos, permanecem indetectados⁽¹¹⁾. Em um estudo realizado por Nilsson *et al.*⁽¹³⁾, dois GISTs foram encontrados a cada 1000 autópsias realizadas, sugerindo que GISTs assintomáticos e com baixo potencial maligno não são tumores muito raros da população mais idosa e que talvez estes tumores sejam muito mais freqüentes que aqueles com alto potencial maligno.

Exames baritados podem demonstrar um defeito de enchimento redondo ou oval quando os tumores permanecem intraluminais ou subserosos⁽²⁶⁾. Alguns tumores têm um componente extra-seroso e podem ser vistos como uma massa extrínseca que comprime alças intestinais adjacentes⁽²⁸⁾.

Sandrasegaran *et al.*⁽³²⁾ e Ghanen *et al.*⁽³³⁾ demonstraram que GISTs menos agressivos geralmente aparecem ao estudo tomográfico como

tumores bem definidos, redondos ou ovais, exofíticos, normalmente menores que 5 cm, com atenuação de partes moles e realce homogêneo pelo meio de contraste'. Burkill *et al.* (2003)⁽³⁴⁾ demonstraram que GISTs com margens irregulares ou lobuladas, tamanho maior que 10 cm, necrose central, ulceração e realce heterogêneo pelo meio de contraste são considerados mais agressivos. Calcificação, necrose e ulceração podem ser encontradas em tumores de risco intermediário^(26,35). Áreas císticas centrais também podem ser encontradas⁽³⁶⁾.

Estudos de imagem são importantes não só na detecção e localização do tumor, mas também na avaliação da extensão e no acompanhamento desses tumores⁽³⁷⁾. Metástases linfonodais são usualmente encontradas em adenocarcinomas gástricos, no entanto, a maioria dos GISTs, mesmo os mais agressivos, não apresenta este tipo de disseminação, sendo as metástases para o fígado e o peritônio as mais comuns⁽³⁸⁾. Antes da abordagem cirúrgica de GISTs primários uma TC abdominal deve ser realizada para excluir metástases hepáticas e peritoneais e para avaliar a extensão primária do tumor^(32,39). Como a maioria dos GISTs têm crescimento exofítico, a TC é mais útil do que a endoscopia ou os estudos baritados na avaliação do tamanho real do tumor e extensão. TC é geralmente o método de imagem utilizado no acompanhamento dos pacientes operados para a detecção de metástases e recidiva tumoral⁽³⁷⁾. Tanto na TC quanto na RNM podem ser encontradas metástases hepáticas isoladas ou múltiplas. Geralmente são nódulos bem definidos com ou sem

degeneração cística central. Na RNM as metástases hepáticas são tipicamente hiperintensas em imagens ponderadas em T2 e podem se confundidas com cistos ou hemangiomas ⁽³²⁾.

Após o tratamento com Imatinib as metástases hepáticas podem sofrer degeneração cística tornando-se maiores e melhor delimitadas nos estudos de TC e RNM ^(38,40). É importante estar atento para que esta degeneração não seja confundida com novas lesões ou com doença em progressão ⁽³⁷⁾.

3.6 Manejo na doença localizada

Em consensos publicado em 2004 e 2007 ficou estabelecido que a cirurgia é o tratamento de escolha para os GISTs não metastáticos ^(41,42). O tumor deve ser removido em bloco com a preservação da pseudocápsula e com ressecção adequada das margens ^(43,44). A extensão das margens que deve ser ressecada ainda não foi definida. Ressecção de linfonodos regionais não é necessária, uma vez que GISTs raramente geram metástases para linfonodos ⁽⁴⁵⁾. Boni *et al.* (2005) ⁽⁴⁶⁾ demonstraram que a ruptura do tumor está associada a um maior risco de desenvolvimento de implantes peritoneais.

Ressecção em bloco é recomendada sempre que possível nos casos de envolvimento de órgãos contíguos ⁽⁴⁷⁾. A morbidade associada pode ser

substancial quando o tumor requer gastrectomia total, duodenopancreatectomia ou ressecção abdominoperineal ⁽⁴⁶⁾. Nestes pacientes, tratamento pré-operatório com Imatinib pode ser considerado ^(48,49,50). O diagnóstico por biópsia através da parede abdominal pode aumentar o risco de disseminação do tumor para a cavidade abdominal, que pode ser usualmente prevenido quando a biópsia é realizada através de endoscopia ⁽⁴¹⁾.

3.7 Risco de recorrência e prognóstico

Muitos GISTs têm um potencial maligno incerto. A estimativa do risco de recorrência é importante, uma vez que a terapia adjuvante já é uma realidade no manejo destes tumores ^(48,49,50).

Pacientes em que os tumores romperam para o interior da cavidade abdominal antes da cirurgia ou mesmo durante a cirurgia têm um maior risco de recorrência. Por outro lado, tumores pequenos (menores que 1 cm) e/ou achados incidentalmente, quase que invariavelmente, têm uma evolução benigna ^(18,51).

Tumores originados do intestino delgado, cólon, reto ⁽⁵²⁾ ou mesentério são geralmente associados a uma evolução menos favorável do que aqueles originados do estômago ^(18,53).

Outros fatores que podem estar associados a um pior prognóstico incluem a presença de necrose, alta celularidade ⁽⁵³⁾ e marcado pleomorfismo, aneuploidia do DNA, presença de atividade da telomerase e presença de mutações no KIT ^(54,55). Imunorreatividade ao KIT ou expressão do CD34 não parecem estar relacionados, de forma independente, com fatores prognósticos de sobrevivência ⁽¹⁸⁾.

Segundo os autores Tran *et al.* ⁽¹⁵⁾, a sobrevivência em cinco anos de pacientes com GIST foi de 45%. DeMatteo *et al.* ⁽⁵⁶⁾ demonstraram que a sobrevivência em cinco anos variou de 50 a 65% após a ressecção completa do tumor primário, mas 40-90% dos pacientes cirúrgicos tiveram recorrência ou metástases no pós-operatório. Em estudo realizado no Instituto Nacional do Câncer (INCA), Valadão *et al.* ⁽⁵⁷⁾ relataram que a sobrevida global, estimada em 5 anos, foi de 53% para GISTs gástricos e que o tamanho tumoral (> que 13,5cm) e a presença de recidiva representaram fatores prognósticos independentes relacionados à sobrevida global. O tempo médio de sobrevida em pacientes com doença metastática ou com recorrência local foi de 10-20 meses antes da era do imatinib, embora em estudo realizado por Miettinen *et al.* ⁽¹⁴⁾ uma pequena proporção de pacientes com metástases intra-abdominais tenha sobrevivido mais do que 20 anos.

3.8 Manejo da doença metastática e/ou recorrente

Imatinib é considerado o tratamento de escolha para a doença metastática ^(41,42,58,59). Aproximadamente 65-70% dos pacientes respondem parcialmente, e outros 15-20% permanecem estáveis ^(9,60). O tempo médio de resposta é de 12 - 15 semanas, porém muitos pacientes obtêm um benefício subjetivo poucos dias após o início da droga e a tomografia por emissão de pósitrons (FDG-PET) pode mostrar resposta do tumor já nas primeiras 24 hs ^(61,62,63). Por outro lado alguns GISTs regredem lentamente e podem levar até um ano para que a redução seja considerada como resposta parcial à droga. Apenas 5% ou menos tem resposta completa ^(9,64,65).

Metástases hepáticas podem se tornar hipodensas, com aspecto cístico pelo estudo tomográfico, representando degeneração hialina com uma pequena quantidade de células tumorais nos tecidos de biópsia ⁽⁸⁾. A duração média de resposta pode exceder dois anos. Pacientes que apresentaram uma resposta parcial e aqueles que tiveram a doença estabilizada têm uma sobrevida similar, enquanto aqueles que tiveram resistência primária ao Imatinib têm um pior prognóstico ⁽⁶⁶⁾. O tempo médio de sobrevivência dos pacientes com doença metastática e tratados primariamente com quimioterapia ainda não é conhecido.

Mutações no KIT e no PDGFR- α podem ajudar a predizer a resposta ao Imatinib ^(44,67). Pacientes com mutações no KIT éxon 11 têm uma

resposta parcial superior a 85-90%, enquanto aqueles com mutações no KIT éxon 9 têm uma resposta parcial de aproximadamente 50%. Pacientes sem mutações detectáveis no KIT ou PDGFR- α respondem menos freqüentemente ao quimioterápico do que aqueles com mutações éxon 11⁽⁶⁸⁾, mas mesmo assim têm aproximadamente 39% de resposta^(69,70).

Esses resultados sugerem que o tratamento com Imatinib deve ser considerado praticamente para todos os pacientes com GIST metastático, independentemente do status mutacional do tumor⁽⁴¹⁾. Os raros pacientes que apresentam uma mutação com resistência reconhecida ao quimioterápico, como a mutação PDGFR- α éxon 18, são considerados a única exceção a esta regra⁽⁶⁹⁾.

A dose diária de 400-600mg de imatinib é considerada a dose padrão^(9,41). Dois estudos randomizados compararam a administração de 400mg 2x/dia (800mg/dia) com a administração de 400mg 1x/dia^(71,72). Nestes estudos a dose de 800 mg esteve associada com o tempo mais longo sem a progressão da doença, porém em nenhum dos estudos a dose mais alta esteve associada a uma resposta superior ou a uma taxa maior de sobrevivência. A dose maior esteve associada a um maior risco de toxicidade. Outro estudo randomizado demonstrou que a descontinuidade na administração da droga esteve associada a uma progressão da doença em 66% dos pacientes, enquanto somente 15% dos pacientes que usaram a droga de forma contínua tiveram progressão da doença⁽⁷³⁾. No entanto, a

diferença de taxa de sobrevivência entre os dois grupos ainda não foi demonstrada.

Até o presente momento a administração continuada do quimioterápico é recomendada no tratamento da doença avançada, sem um limite de tempo de duração do tratamento ^(66,71,74).

Efeitos adversos do imatinib são usualmente leves ou moderados. Os efeitos adversos mais comuns são edema (usualmente periorbital), fadigas musculares, diarreia, náuseas e vômitos. Anemia, neutropenia e elevação das transaminases hepáticas são comuns ^(9,66). A terapia com essa droga requer estreita vigilância, especialmente no início do tratamento, em pacientes idosos e naqueles em uso de medicações concomitantes ⁽³⁸⁾. A resposta pode ser monitorada usando Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância nuclear magnética (RNM) ⁽³⁷⁾. FDG-PET ocasionalmente pode ajudar na decisão clínica, porém o acesso a este método é restrito e não é requerido para a administração do Imatinib ^(63,75).

Existem evidências que a ressecção de metástases poderia aumentar a taxa de sobrevivência em pacientes selecionados e que a retirada de metástases infectadas, obstrutivas ou sangrantes é mandatória. Ainda não é conhecido o tempo ideal para ressecção cirúrgica de metástases que estão sendo acompanhadas na concomitância do tratamento com quimioterapia ^(48,76).

3.9 GISTs resistentes ao imatinib

A maioria dos pacientes com doença metastática responde ao imatinib. Alguns, no entanto, podem ter lesões resistentes sendo que estas podem ocasionalmente serem detectadas precocemente pelos exames de imagem. Estes tumores podem mostrar o característico padrão “nódulo em uma lesão”, onde um nódulo denso cresce numa lesão hepática que se tornou hipodensa ou mais homogênea durante a terapia⁽⁷⁷⁾. Quando outras lesões metastáticas continuam a responder, ressecção cirúrgica das lesões em crescimento pode ser considerada⁽⁷⁸⁾. Ablação por radiofrequência pode ser uma opção quando a cirurgia não é viável.

Uma dose acima de 800 mg/dia pode ser recomendada nos pacientes em uso de baixa dose e com progressão da doença. Aproximadamente 5% dos pacientes com progressão da doença e em uso da dose padrão, respondem ao aumento da dose. Outros 30% vão ter a doença estabilizada^(72,79).

Pacientes com progressão da doença apesar da elevação da dose são candidatos a utilizarem outros inibidores da tirosinoquinase. Sunitinib (SU11248) é um inibidor do KIT, PDGFR- α , e do receptor do fator de crescimento da epiderme vascular, e foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de pacientes com GISTs nos quais houve progressão da doença com uso do Imatinib ou que não toleraram o tratamento com essa droga⁽⁶⁹⁾. Em um estudo randomizado o tempo médio

de progressão tumoral foi de 6,3 meses para pacientes tratados com Sunitinib, comparado com 1,5 meses para aqueles pacientes tratados com placebo e que falharam com a terapia com imatinib ⁽⁸⁰⁾. Efeitos adversos incluem diarreia, descoloração da pele e cabelos, hipertensão arterial, sangramento e fadiga.

3.10 Tratamento paliativo em pacientes resistentes ao inibidor da tirosino quinase

A continuação do imatinib apesar da progressão da doença pode ser benéfica quando a sensibilidade a esse quimioterápico e a resistência dos clones coexiste no mesmo paciente, e nesses casos a terapia com essa droga pode ser continuada até quando existir evidência de efeito benéfico. Interromper o Imatinib antes do início de uma terapia alternativa geralmente resulta em disseminação tumoral e aumento dos sintomas clínicos ⁽⁷⁴⁾.

Como outros sarcomas, GISTs podem responder moderadamente à terapia radioterápica. Em pacientes selecionados a irradiação pode ser usada para um controle das metástases sintomáticas. Remoção cirúrgica de metástases obstrutivas, sangrantes ou dolorosas pode ser uma alternativa. Menos que 5% dos pacientes respondem à quimioterapia convencional e o tempo de resposta é geralmente curto ⁽³⁸⁾.

3.11 Terapia adjuvante

Apesar da administração adjuvante do Imatinib parecer atrativa na remoção dos GISTs com alto risco de recorrência ^(49,50,76,81), isso ainda é considerado experimental até o momento ⁽⁷⁾. O estudo ACOSOG Z9001 compara pacientes que receberam terapia adjuvante com doze meses de administração da droga e doze meses de administração de placebo, seguidos de ressecção cirúrgica de GISTs com 3 cm ou mais de diâmetro. Outro estudo randomizado em andamento (EORTC) também está tentando demonstrar a segurança e a eficácia na administração de 400mg de Imatinib 1x/dia como terapia adjuvante.

Pacientes que tiveram ruptura do tumor para o interior da cavidade abdominal apresentam um alto risco de recorrência e devem ser considerados candidatos à quimioterapia apesar dessa prática não ter sido comprovada por grandes estudos e a duração da administração ser desconhecida. Radioterapia e quimioterapia adjuvante não têm valor comprovado e, portanto, não são recomendadas ⁽³⁸⁾.

MÉTODO

3 MÉTODO E MATERIAIS

O modelo de estudo utilizado foi observacional e retrospectivo. Esse trabalho não foi patrocinado por nenhuma entidade pública ou privada e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Heliópolis sob o número 599. Foram obtidas as informações de 19 pacientes operados por GIST no período compreendido entre dezembro de 2000 e setembro de 2007. Esses pacientes receberam tratamento inicial e estão sendo acompanhados nos ambulatórios de oncologia, gastrocirurgia e coloproctologia. Na avaliação do seguimento dos pacientes foram considerados para mensuração de tempo os intervalos compreendidos entre a primeira consulta e a última consulta ou morte do paciente. A data da morte do paciente foi obtida através da certidão de óbito. Para a inclusão dos pacientes no presente estudo foram considerados somente aqueles com neoplasia com padrão histológico e imunohistoquímico compatíveis com GIST. Neste estudo todos os pacientes apresentaram positividade para o marcador imunohistoquímico KIT.

Através da revisão dos prontuários e do seguimento dos pacientes foram coletadas as informações clínicas. As variáveis analisadas foram:

gênero, idade, sinais e sintomas na consulta inicial, tabagismo, etilismo, localização primária e tamanho do tumor, presença de metástase no momento do diagnóstico, tratamento realizado e incidência de metástases e/ou recidiva tumoral no acompanhamento desses pacientes. Em sua apresentação inicial os tumores foram classificados em primários, metastáticos e/ou recorrentes.

O diagnóstico histológico foi realizado no laboratório de anatomia patológica do Hospital Heliópolis. Histologicamente os tumores foram classificados em três grupos: predomínio de células fusiformes, predomínio de células epiteliais e misto (mistura de células fusiformes e epiteliais). As lâminas foram avaliadas por dois patologistas com título de especialista há mais de 10 anos. Para análise das lâminas foram utilizados microscópios ópticos, Olympus, modelo CX31, com aumento máximo de 1000 vezes. A avaliação imunohistoquímica foi realizada no Instituto Adolfo Lutz. Foram avaliados os seguintes marcadores imuno-histoquímicos: actina alfa de músculo liso, proteína S-100, CD 34 e CD 117 (KIT).

A avaliação do tamanho do tumor foi baseada na mensuração do espécime cirúrgico e/ou através da avaliação tomográfica. Foi considerado o maior diâmetro do tumor para fins de mensuração.

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados em aparelho helicoidal, *Somaton Emotion* (Siemens). Foram realizados cortes de 8mm com incremento de 8mm, antes e após a administração endovenosa de contraste iodado, hidrossolúvel, não iônico. Foi administrado contraste

oral para todos os pacientes. Os sinais radiológicos analisados foram: densidade da lesão, realce pelo meio de contraste, margens, contornos, calcificação, gás intra-tumoral, centro hipodenso, dimensões, se o crescimento foi predominantemente endofítico ou exofítico e metástases e/ou recorrência tumoral (Anexo A).

Os exames de ultra-som foram realizados em aparelho Vivid 3 (*General Electric Medical Systems*). Os exames contrastados foram realizados em aparelho tele-comandado, Challenge (*Philips Electronics*).

Todos os exames foram analisados em consenso por radiologistas especialistas em cada uma das áreas (tomografia, ultra-sonografia e radiologia convencional), todos com título de especialista há mais de 10 anos.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

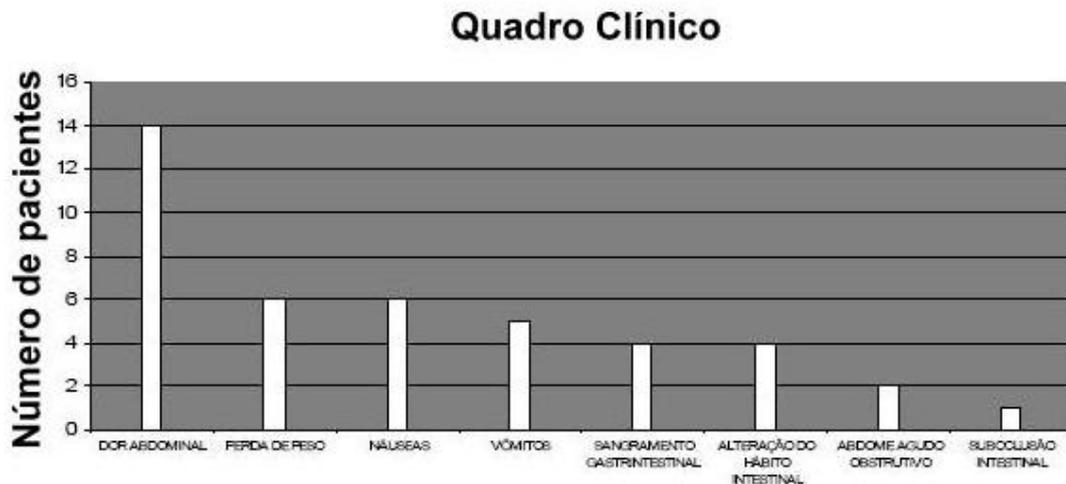
5.1 Características dos pacientes (Anexo B)

Entre dezembro de 2000 e setembro de 2007, 19 pacientes (10 homens e 9 mulheres) foram operados no Hospital Heliópolis com o diagnóstico confirmado de GIST. O tempo médio de seguimento foi de 24,5 meses (variando de 3 meses a 104 meses). A média de idade entre os homens foi de 49,4 anos (variando de 25 a 64 anos) e entre as mulheres foi de 67,1 anos (variando de 46 a 79 anos). A média de idade do grupo foi de 57,8 anos.

As principais queixas dos pacientes na consulta inicial foram dor abdominal (n=14), perda de peso (n=6), náuseas (n=6), vômitos (n=5), sangramento gastrointestinal alto ou baixo (n=4) e alteração do hábito intestinal (n=4) (Gráfico 1). Um paciente com neoplasia esofágica tinha como queixa principal disfagia e outro paciente era assintomático com o tumor sendo descoberto através de exame proctológico de rotina. Dois pacientes foram admitidos no hospital com quadro de abdome agudo obstrutivo e um

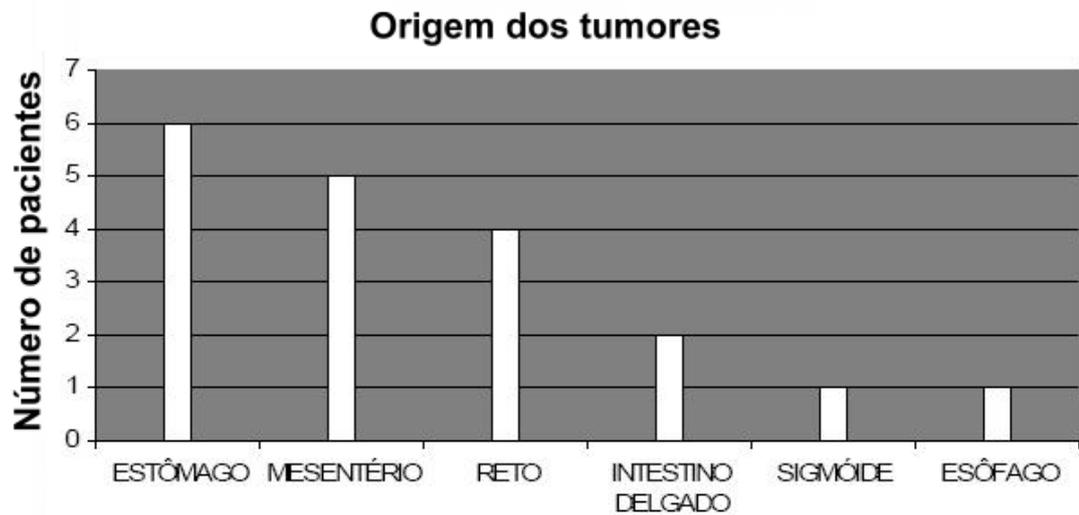
paciente com quadro de suboclusão intestinal. Do total de pacientes 6 (31,5%) eram tabagistas e 3 (15,8%) eram etilistas.

Gráfico 1 – Principais queixas dos pacientes na consulta inicial.



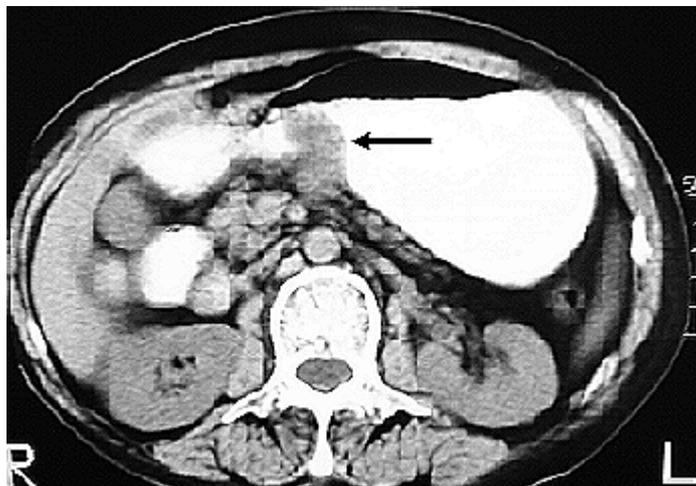
5.2 Características dos tumores (Anexo B)

Os locais de origem dos tumores primários foram o estômago (n=6 – Figura-1), o mesentério (n=5 – Figura-2), o reto (n=4), o intestino delgado (n=2 – Figura-3), o sigmóide (n=1) e o esôfago (n=1) (Gráfico 2). O tamanho do tumor variou de 0,8 cm a 28,0 cm (média de 8,5cm) com os tumores do estômago apresentando uma média de 3,1cm e os do mesentério de 17,4cm. Oito pacientes (42,1%) tiveram tumores menores que 5 cm, 4 (21,0%) tumores entre 5 cm e 10 cm e 7 (36,9%) tumores maiores que 10 cm.

Gráfico 2 – Local de origem dos tumores primários



A

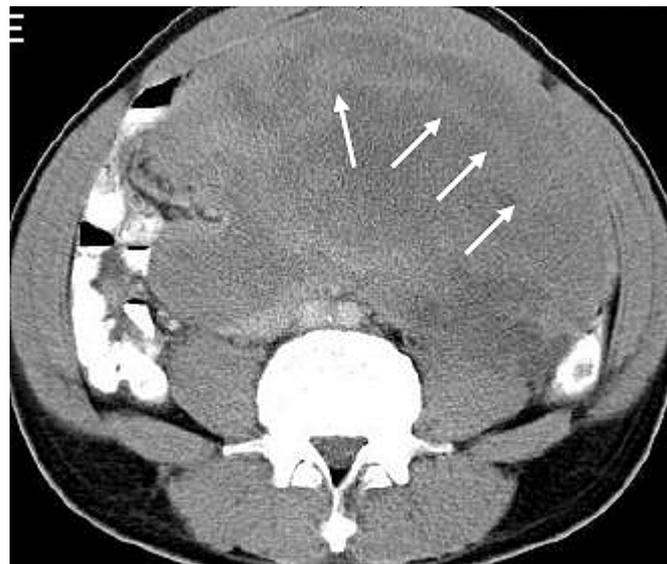


B

Figura 1 – GIST DO ESTÔMAGO: (A) Ao EED lesão arredondada, circunscrita, tipicamente submucosa (seta branca). (B) TC demonstra tumor com densidade de partes moles, homogêneo, contornos regulares, predominantemente intra-luminal (seta preta).



A



B

Figura 2 – GIST DO MESENTÉRIO. (A) TC sem contraste demonstrando volumosa formação expansiva, hipoatenuante, de limites definidos, contornos lobulados e em íntimo contato com alças intestinais. (B) Após a administração endovenosa do meio de contraste a lesão sofre realce heterogêneo (setas) pelo meio de contraste.



A



B

Figura 3 – GIST DO INTESTINO DELGADO. (A) Formação expansiva, com densidade de partes moles, heterogênea, limites definidos, contornos lobulados, apresentando algumas áreas centrais hipoatenuantes (setas brancas) e em íntimo contato com alças intestinais. (B) Macroscopia - tumor aderido à parede do intestino delgado com componente extra-luminal predominante.

(continua)

(conclusão)



C



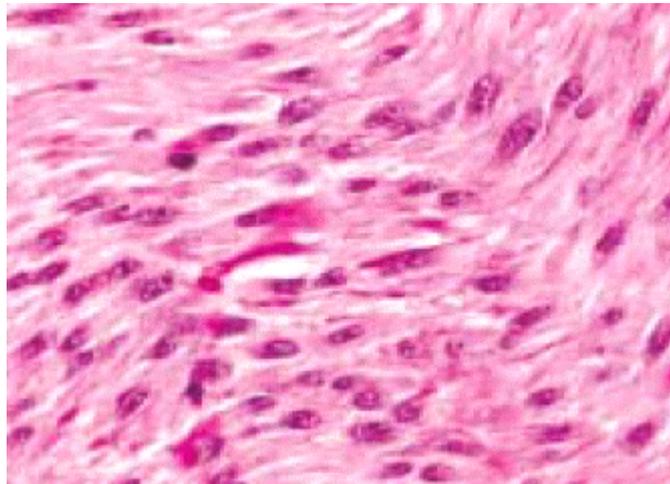
D

Figura 3 – (C) Tumor apresentando áreas hemorrágicas e necróticas (setas pretas) que correspondem às áreas hipoatenuantes observadas no estudo tomográfico. (D) Metástases hepáticas apresentando aparência cística.

5.3 Anatomo-patológico

Histologicamente 15 tumores (78,9% dos casos) foram classificados como fusiformes (Figura 4 A), 3 (15,8%) como epitelióides (Figura 4 B) e 1 caso (5,3%) foi classificado como misto.

Através de análise imunohistoquímica foi possível caracterizar que todos os tumores apresentaram positividade para o marcador KIT (Figura 5 A). O marcador CD34 (Figura 5 B) foi positivo em 12 casos (63,2%). Outros marcadores com menor expressão foram actina de músculo liso, presente em 9 casos (47,3%) e proteína S-100 presente em apenas 1 caso (5,3%).

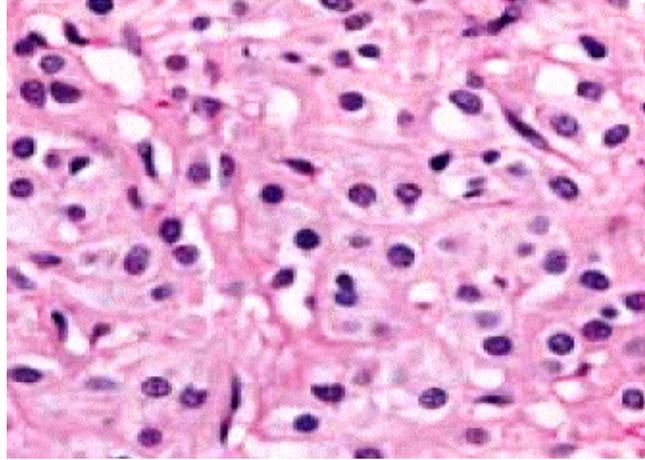


A

Figura 4 – HISTOLOGIA: (A) Fotomicrografia (aumento de 40x/HE) de um GIST fusiforme demonstrando células dispostas em fusos e com núcleos alongados.

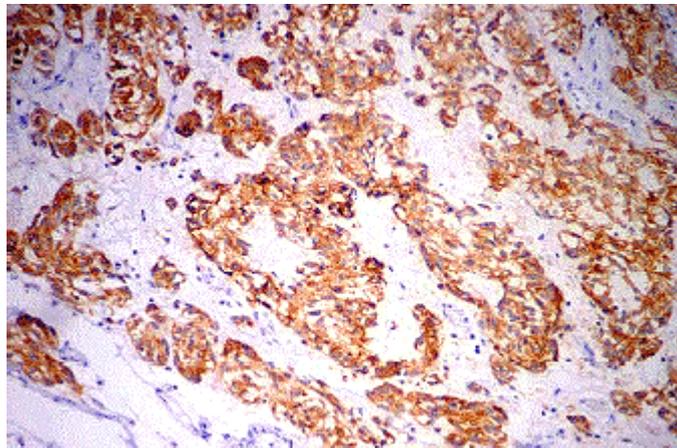
(continua)

(conclusão)



B

Figura 4 – HISTOLOGIA: (B) Fotomicrografia (aumento de 40x/HE) de um GIST epitelióide demonstrando células arredondadas e com os núcleos dispostos centralmente.

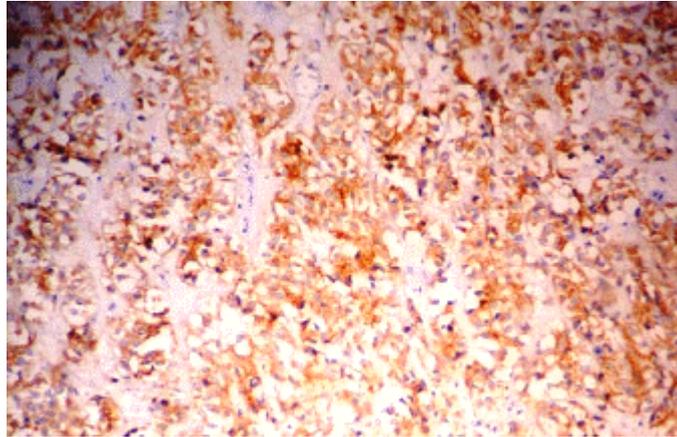


A

Figura 5 – IMUNOHISTOQUÍMICA. (A) Imunohistoquímica do KIT (principal marcador do GIST) mostra citoplasma das células corados em marrom indicando positividade.

(continua)

(conclusão)



B

Figura 5 – IMUNOHISTOQUÍMICA. (B) Imunohistoquímica do CD-34 positiva

5.4 Características de imagem

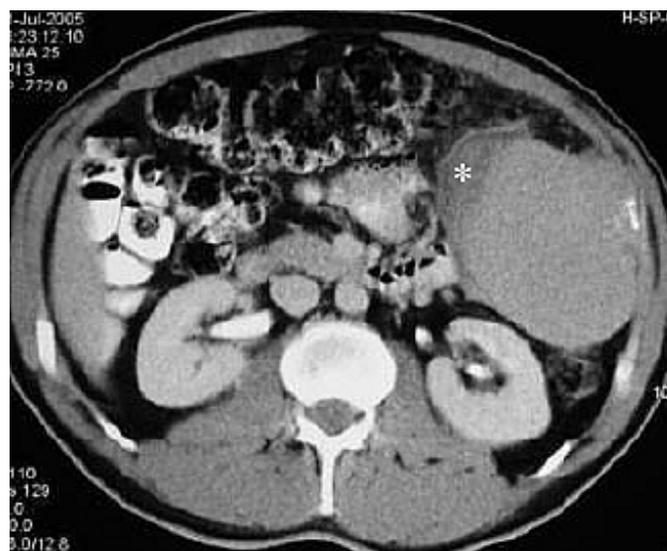
Tivemos acesso aos exames de imagem, na primeira internação, de 17 dos 19 pacientes do neste estudo sendo: 15 tomografias computadorizadas (TC) abdomino-pélvicas, 10 exames de ultra-som (USG) e 3 estudos contrastados do trato digestivo superior (EED). Dos outros 2 pacientes conseguimos obter somente os laudos da tomografia computadorizada.

Tomografia Computadorizada foi o principal exame de imagem realizado. Sete (46,7%) tumores tinham densidade homogênea (Figura 1 B) enquanto os outros oito (53,3%) tinham densidade heterogênea (Figura 2),

sendo que todos os tumores com menos que 5 cm tinham densidade homogênea, enquanto a grande maioria dos tumores com mais de 10 cm tinha densidade heterogênea (Anexo C). Centro hipodenso foi verificado em 7 (46,7%) casos, calcificações (Figura 6) em 3 (20,0%) casos e gás intratumoral não foi caracterizado em nenhum dos tumores avaliados por TC. Todos os tumores apresentaram realce após a administração do meio de contraste sendo que o realce foi homogêneo em 7 (46,7%) casos e heterogêneo em 8 (53,3%) casos. Semelhante ao que foi descrito para a densidade, foi observado que os tumores menores que 5 cm tendem a ter um realce homogêneo, enquanto os tumores maiores que 10 cm tendem a ter um realce heterogêneo. Treze (86,7% dos casos) tumores tinham margens bem definidas e somente 2 (13,3%) tumores tinham margens parcialmente definidas (Figura 7). Nenhum dos tumores foi caracterizado como tendo margem indistinta. Oito (53,3%) tinham contornos regulares e os outros 7 (46,7%) tinham contornos lobulados (Figura 3). Nenhum dos tumores foi caracterizado como tendo contornos irregulares. Dos 11 tumores avaliados por tomografia e com origem no estômago, intestino delgado, intestino grosso e reto, 8 (72,7%) tumores tiveram crescimento exofítico e 3 (27,3%) crescimento endofítico.



A

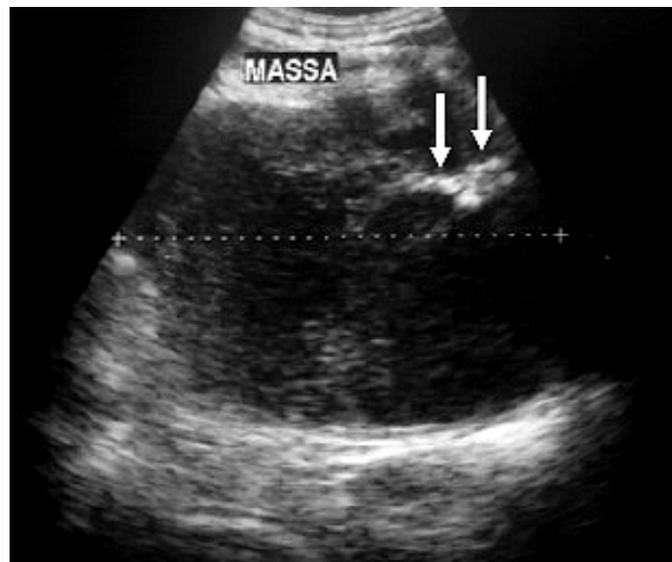


B

Figura 6 – GIST DO MESENTÉRIO. (A) TC sem contraste demonstrando formação expansiva com densidade de partes moles, limites definidos, contornos regulares, com calcificações no seu interior (seta) e localizada no flanco esquerdo. (B) Após a administração endovenosa do meio de contraste a lesão sofre realce homogêneo, destacando-se zona hipoatenuante no seu limite anterior (asterisco) que representa componente cístico/necrótico.

(continua)

(conclusão)



C

Figura 6 – (C) Exame ultra-sonográfico demonstrando formação expansiva, hipocóide, de limites definidos, com pequenos focos hiperecogênicos (calcificações) no seu interior (setas).



A

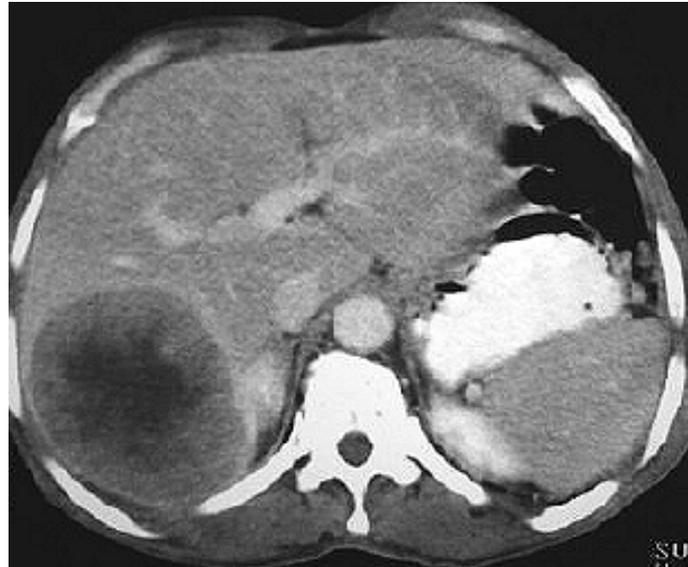


B

Figura 7 – GIST DO RETO. (A) Formação expansiva com densidade de partes moles, limites parcialmente definidos (B) e que sofre realce heterogêneo pelo meio de contraste.

(continua)

(conclusão)



C

Figura 7 – GIST DO RETO: (C) Tumor avançado já apresentando disseminação para o fígado.

Das neoplasias gástricas somente 1 (a maior delas com 6,2 cm) apresentou área hipodensa central, sendo a maioria delas com menos que 5 cm e com as características já descritas acima. Os tumores do mesentério, assim como os tumores do intestino delgado, eram maiores em relação aos tumores gástricos e exerciam efeito de massa com compressão de estruturas adjacentes. Os contornos desses tumores eram predominantemente lobulados (71,4% dos casos) e apenas um tumor não apresentou uma área hipodensa central. Massa mural que abaulava a

mucosa, com margens regulares, foi a principal apresentação dos tumores do reto.

Nos três casos avaliados pelo EED encontramos uma tumoração gástrica, circunscrita, tipicamente submucosa e sem sinais de ulceração (Figura 1 A).

O exame ultra-sonográfico foi utilizado principalmente para a caracterização de metástases hepáticas. Três tumores nos seus sítios primários foram identificados por esse exame, sendo caracterizados como massa hipocóica, de limites definidos e contornos regulares (Figura 6 C).

Nos dois pacientes que conseguimos obter somente os laudos para análise, as variáveis radiológicas descritas acima não foram relatadas completamente e, por isso, estes dois casos não foram considerados para fins de avaliação radiológica.

5.5 Tratamento

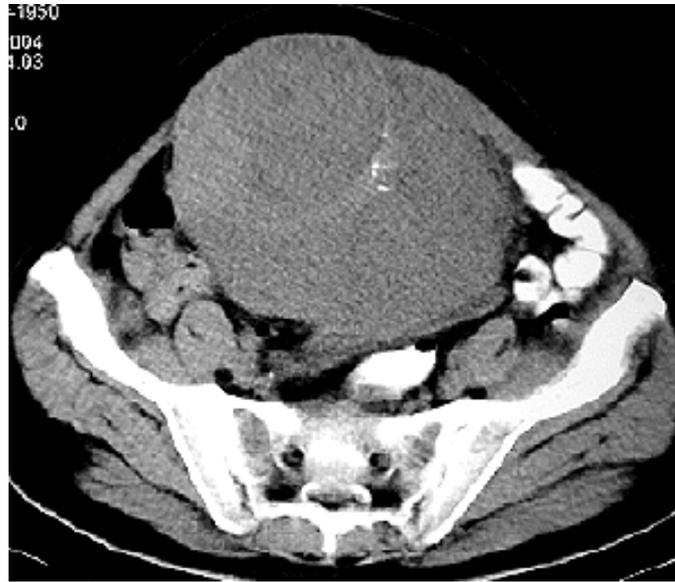
Todos os pacientes foram submetidos à cirurgia para a ressecção do tumor primário. Um dos pacientes com um tumor gástrico que media 0,8cm e apresentava um nódulo no fígado ao estudo tomográfico foi submetido à gastrectomia parcial e hepatectomia esquerda. Porém, após 10 meses o tumor recidivou no peritônio, com o quadro de carcinomatose peritoneal,

com evolução desfavorável e óbito do paciente após 1 ano e 4 meses do diagnóstico.

Outro paciente com um tumor medindo 11,7cm e localizado no intestino delgado, foi submetido à enterectomia parcial com reconstrução imediata do trânsito e no ato cirúrgico foi feita a biópsia de um nódulo hepático que posteriormente foi confirmado como metastático.

5.6 Evolução

Quatro pacientes apresentaram metástases para o fígado e outro para o mesentério no momento do diagnóstico. Outros nove pacientes tiveram recorrência do tumor, sendo dois casos para o mesentério, dois casos com recidiva loco-regional e para o mesentério, dois casos para o fígado, dois casos com recidiva loco-regional isolada (Figura 8) e um caso para o peritônio (Anexo D). O tempo de recorrência variou de 3 meses a 8 anos e 8 meses (média de 1 ano e 11 meses). Três pacientes evoluíram para o óbito com um tempo médio a partir do diagnóstico da doença de 1 ano e 1 mês (variando de 7 meses a 1 ano e 4 meses).



A



B

Figura 8 – GIST DO MESENTÉRIO: (A) TC demonstrando formação expansiva de limites definidos, contornos lobulados, com algumas calcificações e que (B) apresenta realce heterogêneo pelo meio de contraste.

(continua)

(conclusão)



C



D

Figura 8 – GIST DO MESENTÉRIO: (C) A lesão foi totalmente removida (D) e após 15 meses o paciente foi reinternado por recidiva loco-regional (seta).

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Miettinen *et al.* ⁽⁴⁾ assim como Sandrasegaran *et al.* ⁽⁸²⁾, demonstraram que os GISTs são as neoplasias mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal e podem ocorrer em qualquer sítio do TGI. Na casuística do Hospital Heliópolis 31,5% dos tumores foram primários do estômago, 26,3% do mesentério, 21,0% do reto e 10,5% do intestino delgado. Tivemos ainda um caso (5,3%) acometendo o sigmóide e outro o esôfago. Oroz *et al.* (2005) ⁽²¹⁾ e Levy *et al.* (2003) ⁽²⁸⁾ também demonstraram que o estômago é o sítio primário mais comum desses tumores. Tran *et al.* (2005) ⁽¹⁵⁾, em estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos relataram que aproximadamente 40% - 70% acometem o estômago, respondendo por 2,5% dos tumores gástricos, 20% - 40% o intestino delgado e o restante dos casos se distribuem em outros locais como o esôfago, cólons, reto e mesentério. Diferente do que foi descrito por Tran *et al.* ⁽¹⁵⁾, no presente trabalho 26,3% dos casos foram primários do mesentério.

Acometem indivíduos acima de 50 anos, sendo raros antes dos 40 anos, com pequena preferência pelo sexo masculino ^(28,34). Na casuística do presente estudo houve dois pacientes (10,5% dos casos) com menos de 40

anos. Foi constatado também que a média de idade ao diagnóstico entre os homens (49,4 anos) foi bem inferior a das mulheres (67,1 anos), o que levanta a possibilidade dos GISTs acometerem os homens numa idade mais precoce. Este dado não é relatado na literatura.

Os sintomas clínicos são inespecíficos e dependem basicamente da localização e do tamanho da lesão. Miettinen *et al.* (2005) ⁽⁴⁾ referem que sangramento gastrointestinal seria o sintoma mais comum na apresentação, em contradição aos achados no presente estudo, onde dor abdominal foi relatada por 14 pacientes (73,7% dos casos) na consulta inicial. Sangramento gastrointestinal foi queixa inicial de 4 pacientes (21,0%). Outros sintomas freqüentes são: náuseas, vômitos, distensão abdominal, anemia, emagrecimento e massa palpável ^(28,34).

A média de tamanho dos tumores no presente estudo foi de 8,5 cm, dados muito semelhantes aos publicados por Tryggvason *et al.* ⁽¹²⁾ em trabalho realizado na Islândia, onde publicaram que a média de tamanho desses tumores varia entre 5 – 8 cm. No entanto podem atingir grandes dimensões e, por terem crescimento predominantemente extraluminal, raramente causam sintomas obstrutivos ^(28,82). O maior tumor por nós relatado media 28,0 cm. Observamos também que os tumores do estômago foram menores, quando do diagnóstico, em relação aos tumores do mesentério, corroborando os dados publicados por Kim *et al.* (2004) ⁽³⁵⁾.

Histologicamente podem ser classificados, de acordo com o tipo celular predominante, em três categorias: células fusiformes (70%),

epitelióide (20%) e misto (10%)⁽⁸²⁾. Esses dados são concordantes com os achados do presente estudo, onde 78,9% dos casos foram classificados como fusiformes, 15,8% epitelióides e 5,3% como mistos.

Através da avaliação imunohistoquímica pode-se dosar o KIT, um receptor do fator de crescimento da tirosino-quinase, sendo este seu marcador mais importante^(21,83). A maioria também apresenta positividade para o CD34. Outros possíveis marcadores incluem vimentina, actina, proteína S-100 e desmina (raramente)^(21,30,31). Apesar de Kontogianni-Katsarou *et al.* (2007)⁽²⁷⁾ terem publicado GISTs KIT negativos, em todos os pacientes incluídos no presente estudo, a imunohistoquímica demonstrou positividade para esse marcador. Esses marcadores são extremamente úteis na diferenciação deste tumor para os outros de origem semelhante como os leiomiomas, leiomioblastomas, leiomiossarcomas e schwannomas⁽⁴⁴⁾. Alguns como o leiomiossarcoma, podem ter apresentação radiológica e histológica muito semelhante aos GISTs, porém o KIT é específico dos GISTs⁽⁴⁾.

Os GISTs podem ser benignos ou malignos, sendo fatores de pior prognóstico a localização distal no intestino, o tamanho do tumor, o alto grau de atividade mitótica e a presença de metástases^(51,56). Não existe correlação entre grau de necrose, hemorragia ou padrão de realce ao meio de contraste pelo estudo tomográfico que indiquem maior ou menor potencial maligno⁽²⁸⁾. Ghanem *et al.*⁽³³⁾ e Sandrasegaran *et al.*⁽³²⁾ demonstraram que GISTs menos agressivos geralmente aparecem ao estudo tomográfico como massas bem definidas, redondas ou ovais,

exofíticas, normalmente menores que 5 cm, com atenuação de partes moles e realce homogêneo pelo meio de contraste. Burkill (2003) ⁽³⁴⁾ demonstrou que GISTs com margens irregulares ou lobuladas, tamanho maior que 10 cm, necrose central, ulceração e realce heterogêneo pelo meio de contraste são considerados mais agressivos. Assim como Burkill, Valadão (2006) ⁽⁵⁷⁾ descreveu que tumores gástricos maiores que 13,5 cm apresentaram pior prognóstico. No entanto, o tamanho não foi um marcador prognóstico neste estudo uma vez que a média dos maiores diâmetros dos tumores metastáticos e/ou recorrentes foi de 7,4 cm e dos tumores ressecados e sem metástases ou recidiva foi de 10,6 cm.

As lesões intra-abdominais provavelmente resultam de uma semeadura de células no interior da cavidade abdominal, enquanto as metástases hepáticas provavelmente derivam de disseminação hematogênica ⁽²²⁾. Considerando somente os pacientes com tumor primário localizado (14 casos), 7 (50%) tiveram recidiva tumoral num período médio de 23,5 meses. Achados semelhantes foram publicados por DeMatteo *et al.* em 2000 ⁽⁵⁶⁾, onde demonstrou que menos de 50% dos tumores primários localizados não recorrem em cinco anos. No presente estudo, somando os casos de doença metastática ao diagnóstico e de recidiva tumoral, foram 12 pacientes (63,26% dos casos), sugerindo que esse tumor apresenta um alto potencial maligno. Como essa é uma doença recentemente descrita, ainda não existem trabalhos que acompanharam um volume considerável de pacientes por um longo período de tempo. Atualmente esses tumores são

considerados potencialmente malignos e, portanto, todos os pacientes devem ser rigorosamente tratados e acompanhados ^(41,56,83).

Dentre os métodos de imagem disponíveis, a tomografia computadorizada (TC) continua sendo o método de escolha para avaliação das massas abdominais ou de GISTs confirmados por biópsia, principalmente pela sua alta disponibilidade ^(37,41).

Esses tumores geralmente se apresentam como uma massa, bem circunscrita, originando-se freqüentemente do estômago ou do intestino delgado e que sofre realce heterogêneo pelo meio de contraste ^(32,33,37). Kim *et al.* (2004) ⁽³⁵⁾ descreveram que pequenos focos de calcificações podem ser vistos e, freqüentemente, estão relacionados a lesões malignas. Nas três neoplasias do presente estudo que apresentaram calcificações nas imagens tomográficas, o prognóstico dos pacientes foi invariavelmente ruim; com dois pacientes apresentando recidiva tumoral e o outro com evolução para o óbito em 1 ano e 3 meses. Kim (2004) ⁽³⁵⁾ descreveu que GISTs do mesentério apresentam, na maioria das vezes, margens bem definidas, contornos lobulados, grandes dimensões (10 a 27 cm) e áreas de baixa atenuação central; dados corroborados no presente estudo.

Em sua forma mais agressiva, podem gerar metástases, sendo o fígado e o peritônio os locais mais acometidos. De forma mais rara, disseminações podem ocorrer para linfonodos, ossos ou pulmões ⁽³⁹⁾. Metástase para o fígado foi encontrada em 6 pacientes (31,8%) e para o mesentério em 4 pacientes (21,0%). Um paciente apresentou metástase

para o peritônio. Metástases em outras localizações não foram identificadas.

GISTs podem ser curados somente através do tratamento cirúrgico (42,43). Pelo fato de não terem uma cápsula verdadeira, o tumor deve ser ressecado em bloco com uma margem livre de dois a três centímetros se possível. Linfadenectomia não é necessária, pois o tumor raramente gera metástases para linfonodos (44,45). No acompanhamento desses pacientes, realização de TC a cada seis meses durante os primeiros cinco anos deve ser considerada pelo fato de serem tumores potencialmente malignos (41). Todos os pacientes do presente estudo foram operados na tentativa de curar ou de aliviar os sintomas decorrentes do tumor.

Para a avaliação da resposta ao tratamento, a TC continua sendo a modalidade de escolha, apesar de a tomografia por emissão de pósitrons (PET) ter mostrado uma alta sensibilidade para demonstrar a resposta precoce do tumor (63,75).

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os GISTs, acometem adultos de meia idade e idosos e apresentam sintomas inespecíficos como dor abdominal, perda de peso, náuseas e vômitos. Estômago é o sítio primário mais freqüentemente acometido. Metástases ou recidiva tumoral foram verificadas na maioria dos casos.

O principal achado à tomografia computadorizada foi de tumor com margens bem definidas, contornos regulares ou lobulados e que sofre realce pelo meio de contraste.

O padrão histológico mais freqüente é o com predomínio de células fusiformes. Seu principal marcador imunohistoquímico é o KIT sendo que a maioria também apresenta positividade ao CD34.

ANEXOS

ANEXO A

Avaliação Radiológica dos Tumores do Estroma Gastrintestinal (GISTs)

Protocolo Tomografia

Observador	() 1	() 2	
Nome do paciente:			
Data do exame:			
1 Densidade	() Homogênea	() Heterogênea	
2 Centro hipodenso	() Sim	() Não	
3 Calcificação	() Sim	() Não	
4 Gás intra-tumoral	() Sim	() Não	
5 Realce	() Sem realce	() Homogêneo	() Heterogêneo
6 Margens	() Definidas	() Parcialmente definidas	() Indistintas
7 Contornos	() Regulares	() Lobulados	() Irregulares
8 Crescimento	() Predominantemente endofítico – quando + que 50% do tumor estiver se projetando para o interior do lúmen		
	() Predominantemente exofítico – quando + que 50% do tumor estiver se projetando para o exterior do lúmen		
9 Tamanho	Observando o maior diâmetro do tumor: _____ cm.		

ANEXO B

Características dos pacientes e dos tumores

PACIENTE	GENERO	IDADE	QUEIXA PRINCIPAL	ORIGEM DO TUMOR	TAMANHO DO TUMOR (CM)
1	M	62	DA + SG	Reto	6,5
2	M	40	DA + N + PP	Mesentério	12,3
3	M	53	DA + PP + AHI	Intestino Delgado	16,7
4	M	64	A	Reto	2,1
5	M	48	DA + N + V + SG	Estômago	1,8
6	M	25	DA + AHI	Mesentério	14,7
7	M	53	DA + N	Mesentério	28
8	M	36	DA	Intestino Delgado	11,7
9	M	56	D	Esôfago	1,9
10	M	57	DA + N	Mesentério	19,2
11	F	65	DA + N + V + PP	Estômago	3,7
12	F	79	DA	Estômago	4,2
13	F	71	V + PP	Estômago	0,8
14	F	67	SG + PP + AHI	Reto	8,3
15	F	77	SG	Reto	3,4
16	F	63	DA	Mesentério	12,6
17	F	69	DA + N + V + PP + AHI	Sigmóide	6,7
18	F	67	DA + V	Estômago	6,2
19	F	46	DA	Estômago	2,2

NOTA: DA: Dor abdominal; SG: sangramento gastrointestinal;
 PP: perda de peso; N: náuseas; V: vômitos;
 AHI: alteração do hábito intestinal; D: disfagia;
 A: assintomático.

ANEXO C

Características tomográficas dos tumores

PACIENTE	LOCAL DO TUMOR	DENSIDADE	CENTRO HIPODENSO	CALCIFICAÇÃO	GÁS	REALCE	MARGENS	CONTORNOS	CRESCIMENTO	TAMANHO DO TUMOR (cm)
1	Reto	HE	Sim	Não	Não	HE	PD	L	EM	6,5
2	Mesentério	HO	Não	Sim	Não	HO	D	R	...	12,3
3	Intest. Delgado	HE	Sim	Sim	Não	HE	D	L	EX	16,7
4	Reto	HO	Não	Não	Não	HO	D	R	EX	2,1
5	Estômago	HO	Não	Sim	Não	HO	D	R	EX	1,8
6	Mesentério	14,7
7	Mesentério	HE	Sim	Não	Não	HE	D	L	...	28
8	Intest Delgado	HE	Sim	Não	Não	HE	D	L	EX	11,7
9	Esôfago	1,9
10	Mesentério	HE	Sim	Não	Não	HE	D	R	...	19,2
11	Estômago	HO	Não	Não	Não	HO	PD	R	EX	3,7
12	Estômago	4,2
13	Estômago	HO	Não	Não	Não	HO	D	R	EM	0,8
14	Reto	8,3
15	Reto	HO	Não	Não	Não	HO	D	R	EX	3,4
16	Mesentério	HE	Sim	Não	Não	HE	D	L	...	12,6
17	Sigmóide	HE	Sim	Não	Não	HE	D	L	EX	6,7
18	Estômago	HE	Não	Não	Não	HE	D	L	EX	6,2
19	Estômago	HO	Não	Não	Não	HO	D	R	EN	2,2

NOTA: HO: Homogêneo; HE: Heterogêneo; D: Definidas; PD: Parcialmente definidas; L: Lobulados; R: Regulares; EN: Endofítico; EX: Exofítico

ANEXO D

Características clínicas e evolução dos pacientes

PACIENTE	LOCAL DO TUMOR	METÁSTASE AO DIAGNÓSTICO	LOCAL DA METÁSTASE	RECORRÊNCIA	TEMPO DA RECORRÊNCIA OU LIVRE DE DOENÇA (MESES)	LOCAL DA RECORRÊNCIA	ÓBITO	APOS QUANTO TEMPO DO DIAGNÓSTICO (MESES)
1	Reto	N		S	3	Fígado	S	7
2	Mesentério	N		S	15	Loco-regional	S	15
3	Intest. Delgado	S	Mesentério	S	12	Mesentério		
4	Reto	N		S	27	Local e mesentério		
5	Estômago	N		S	104	Local e mesentério		
6	Mesentério	N		S	18	Fígado		
7	Mesentério	N		N	31			
8	Intest Delgado	S	Fígado	N	37			
9	Esôfago	N		N	7			
10	Mesentério	N		N	4			
11	Estômago	N		N	86			
12	Estômago	S	Fígado	N	9			
13	Estômago	S	Fígado	S	10	Carcinomatose peritoneal	S	16
14	Reto	N		S	14	Loco-regional		
15	Reto	N		S	8	Loco-regional		
16	Mesentério	N		N	28			
17	Sigmóide	N		N	21			
18	Estômago	S	Fígado	N	26			
19	Estômago	N		N	5		S	7

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(3):507-19.
2. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, Chorneyko K, Riddell RH, Huizinga JD. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 2000;156(4):1157-63.
3. Abraham SC. Distinguishing gastrointestinal stromal tumors from their mimics: an update. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(3):178-88.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*. 2001;438(1):1-12.
5. Yamaguchi U, Hasegawa T, Masuda T, Sekine S, Kawai A, Chuman H, Shimoda T. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. *Virchows Arch*. 2004;445(2):142-50.
6. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol*. 1988;89(5):601-10.

7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577–80.
8. Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1052–56.
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347(7):472-80.
10. Hirota S, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int*. 2006;56(1):1-9.
11. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: Results of a nation-wide study. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2868-72.
12. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jónasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: The Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117(2):289-93.
13. Nilsson BP, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. I. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer*. 2005;103(4): 821-9.

-
14. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.
 15. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):162-8.
 16. Ladd AP, Grosfeld JL. Gastrointestinal tumors in children and adolescents. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(1):37-47.
 17. Kim KM, Kang DW, Moon WS, Park JB, Park CK, Sohn JH, Jeong JS, Cho MY, Jin SY, Choi JS, Kang DY; Gastrointestinal Stromal Tumor Committee; The Korean Gastrointestinal Pathology Study Group. Gastrointestinal stromal tumors in Koreans: Incidence and the clinical, pathologic and immunohistochemical findings. *J Korean Med Sci.* 2005;20(6):977-84.
 18. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002;33(5):478-83.
 19. Bolukbasi H, Nazli O, Tansug T, Bozdogan AD, Isgider AS, Yaman I, Haciyanli M, Genc H. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepatogastroenterology.* 2006;53(69):385-8.
 20. Cegarra-Navarro MF, de la Calle MA, Girela-Baena E, Garcia-Santos JM, Lloret-Estan F, de Andres EP. Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases. *Abdom Imaging.* 2005;30(5):535-42.
 21. Orosz Z, Tornoczky T, Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res.* 2005;11(1):11-21.

-
22. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(6):818-24.
 23. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-65.
 24. Blay P, Astudillo A, Buesa JM, Campo E, Abad M, García-García J, Miquel R, Marco V, Sierra M, Losa R, Lacave A, Braña A, Balbín M, Freije JM. Protein kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12 Pt 1):4089-95.
 25. Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, Sano T, Oyama T, Nakajima T. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors (GIST), especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol Int*. 2005;55(3):106-12.
 26. Darnell A, Dalmau E, Pericay C, Musulen E, Martin J, Puig J, Malet A, Saigi E, Rey M. Gastrointestinal stromal tumors. *Abdom Imaging*. 2006;31(4):387-99.
 27. Kontogianni-Katsarou K, Lariou C, Tsompanaki E, Vourlakou C, Kairi-Vassilatou E, Mastoris C, Pantazi G, Kondi-Pafiti A. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors with a long term follow-up: a new subgroup does exist. *World J Gastroenterol*. 2007;13(7):1098-102.
 28. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(2):283-304.
 29. Saul SH, Rast ML, Brooks JJ. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Evidence supporting an origin from smooth muscle. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(6):464-73.

-
30. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 1992;69(4):947-55.
 31. Liu FY, Qi JP, Xu FL, Wu AP. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol*. 2006;12(26):4161-5.
 32. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, Rydberg J, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol*. 2005;15(7):1407-14.
 33. Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, Winterer J, Schäfer O, Springer O, Kotter E, Langer M. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1669-78.
 34. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, Moskovic EC. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology*. 2003;226(2):527-32.
 35. Kim HC, Lee JM, Kim SH, Kim KW, Lee M, Kim YJ, Han JK, Choi BI. Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(6):1463-7.
 36. Tateishi U, Miyake M, Maeda T, Arai Y, Seki K, Hasegawa T. CT and MRI findings in KIT-weak or KIT-negative atypical gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol*. 2006;16(7):1537-43.
 37. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. *Radiographics*. 2006;26(2):481-95.

-
38. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002;3(11):655-64.
 39. Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R. Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2005;12(2):111-5.
 40. Chen M, Bechtold R, Savage P. Cystic changes in hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GISTs) treated with Gleevec (imatinib mesylate). *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179:1059-62.
 41. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005;16(4):566-78.
 42. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2007;18(Suppl 2):ii27-ii29.
 43. Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Takahashi T, Nishitani A, Ito T, Nishida T. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc.* 2007;21(6):875-8.
 44. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):775-80.
 45. Sugar I, Forgacs B, Istvan G, Bogнар G, Sapy Z, Ondrejka P. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Hepatogastroenterology.* 2005;52(62):409-13.

-
46. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol*. 2005;3:78.
 47. Gupta M, Sheppard BC, Corless CL, MacDonell KR, Blanke CD, Billingsley KG. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(8):1099-105.
 48. Eisenberg BL. Combined-modality strategy for gastrointestinal stromal tumors. *Semin Oncol*. 2006;33(6 Suppl 11):S75-8.
 49. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):14-24.
 50. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2325-31.
 51. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, Siedlecki J, Grzesiakowska U, Kakol M, Osuch C, Polkowski M, Gluszek S, Zurawski Z, Ruka W. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2018-27.
 52. Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH, Donohue JH. Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(5):609-15.

-
53. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Le Cesne A, Hohenberger P, Ray-Coquard I, Schlemmer M, van Oosterom AT, Goldstein D, Sciot R, Hogendoorn PC, Brown M, Bertulli R, Judson IR. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5795-804.
 54. Rutkowski P, Nowecki ZI, Debiec-Rychter M, Grzesiakowska U, Michej W, Wozniak A, Siedlecki JA, Limon J, Dobosz AJ, Kakol M, Osuch C, Ruka W. Predictive factors for long-term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007;133(9):589-97.
 55. Chan KH, Chan CW, Chow WH, Kwan WK, Kong CK, Mak KF, Leung MY, Lau LK. Gastrointestinal stromal tumors in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol.* 2006;12(14):2223-8.
 56. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8.
 57. Valadão M, Lourenço LG, Linhares E, Romano S, Kesley R, Siqueira D. Fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) de origem gástrica. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(5):298-304.
 58. Cipolla C, Fulfaro F, Sandonato L, Fricano S, Pantuso G, Grassi N, Vieni S, Valerio MR, Lo Dico R, Gebbia N, Latteri MA. Clinical presentation and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Tumori.* 2006;92(4):279-84.
 59. Yeh CN, Chen TW, Wu TJ, Hsueh S, Jan YY. Treatment of patients with advanced gastrointestinal stromal tumor of small bowel: implications of imatinib mesylate. *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3760-5.

60. Blanke CD, Joensuu H, Demetri GD *et al.* Outcome of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients treated with imatinib mesylate: Four-year follow-up of a phase II randomized trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium. ASCO 2006. Abstract 7. General Poster Session B.*
61. Goh BK, Chow PK, Chuah KL, Yap WM, Wong WK. Pathologic, radiologic and PET scan response of gastrointestinal stromal tumors after neoadjuvant treatment with imatinib mesylate. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(9):961-3.
62. Weber WA, Figlin R. Monitoring cancer treatment with PET/CT: does it make a difference? *J Nucl Med.* 2007;48(Suppl 1):S36-44.
63. Zincirkeser S, Sevinc A, Kalender ME, Camci C. Early detection of response to imatinib therapy for gastrointestinal stromal tumor by using 18F-FDG-positron emission tomography and computed tomography imaging. *World J Gastroenterol.* 2007;13(15):2261-2.
64. Bauer S, Lang H, Schutte J, Hartmann JT. Complete remission with imatinib in metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6800-1.
65. Chiang KC, Chen TW, Yeh CN, Liu FY, Lee HL, Jan YY. Advanced gastrointestinal stromal tumor patients with complete response after treatment with imatinib mesylate. *World J Gastroenterol.* 2006;12(13):2060-4.
66. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, Adenis A, Viens P, Rios M, Bompas E, Cupissol D, Guillemet C, Kerbrat P, Fayette J, Chabaud S, Berthaud P, Perol D. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1107-13.

-
67. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(1):3-7.
68. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342–49.
69. Hornick JL, Fletcher CD. The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 2007;38(5):679-87.
70. Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL, *et al.* "Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate in patients with metastatic GI stromal tumors expressing KIT". *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;22:3s (abstr 7).
71. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R, Judson I. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9440):1127–34.
72. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C *et al.* "Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST—Phase III Sarcoma Group Study S0033". *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;22:abstract 9005.
73. Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I *et al.* Interruption of imatinib in GIST patients with advanced disease: Updated results of the Prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. *J Clin Oncol.* 2005;23(16s):abstract # 9031.
74. Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Kang HJ, Sohn HJ, Lee JS, Kang YK. Clinical outcome in gastrointestinal stromal tumor patients who interrupted imatinib after achieving stable disease or better response. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(11):704-11.
-

-
75. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
 76. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245(3):347-52.
 77. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, Van Den Abbeele A, Demetri GD. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology.* 2005;235(3):892-8.
 78. Jamali FR, Darwiche SS, El-Kinge N, Tawil A, Soweid AM. Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy. *Oncologist.* 2007;12(4):438-42.
 79. Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg—an international, intergroup study of the EORTC, ISG and AGITG. *J Clin Oncol.* 2004;22(14S):abstract 9004.
 80. Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M et al. Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients following failure of imatinib for metastatic GIST. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(16 Suppl):abstract 4000.
 81. Yoon SS, Tanabe KK. Should surgical resection be combined with imatinib therapy for locally advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumors? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1784-6.

82. Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J, Rushing DA, Akisik FM, Henley JD. Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic, and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(3):803-11.
83. Fletcher CD. Clinicopathologic correlations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol.* 2002;33(5):455.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)