

Tumor estromal gastrointestinal: análise de 146 casos do centro de referência do Instituto Nacional do Câncer – INCA

Gastrointestinal stromal tumor: analysis of 146 cases of the center of reference of the National Cancer Institute – INCA

EDUARDO LINHARES, TCBC-RJ¹; RINALDO GONÇALVES²; MARCUS VALADÃO, TBC-RJ³; BRUNO VILHENA⁴; DANIEL HERCHENHORN⁵; SERGIO ROMANO⁶; MARIA APARECIDA FERREIRA, ACBC-RJ⁷; CARLOS GIL FERREIRA⁸; CINTIA DE ARAUJO RAMOS⁹; JOSÉ PAULO DE JESUS¹⁰

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os resultados do tratamento de GIST no INCA. **Métodos:** Análise retrospectiva de todos os casos de GIST tratados no INCA no período de 1997 a 2009. **Resultados:** Analisamos 146 pacientes, com média de idade de 44,5 anos e predomínio do sexo feminino. O principal sintoma foi dor abdominal. Tivemos ocorrência de segundo primário em 22% dos casos e na imuno-histoquímica, 92% foram positivos para CD117. A localização mais frequente foi estômago e predominou o grupo de alto risco. A cirurgia foi R0 (extenso) em 70% e os principais sítios de metástases foram fígado e peritônio. A sobrevida global foi, respectivamente, em dois e cinco anos de 86% e 59%. Houve significativa diferença entre a sobrevida global ($p=0,29$) do grupo de alto risco versus os demais. **Conclusão:** Os nossos pacientes apresentam-se principalmente sob forma de doença de alto risco com repercussão óbvia na sobrevida. O uso de Imatinib melhorou a sobrevida dos pacientes com doença metastática e recidivada. Devemos estudar seu uso no cenário de adjuvância e neoadjuvância visando melhorar os índices do grupo de alto risco. A criação de centros referenciais é uma necessidade para o estudo de doenças pouco frequentes.

Descritores: Neoplasias. Tumores do estroma gastrointestinal. Cirurgia. Sobrevida. Mesilatos.

INTRODUÇÃO

Durante décadas pensou-se que a maioria dos tumores mesenquimais gastrointestinais fossem provenientes da musculatura lisa¹, sendo denominados de “leiomioma” e “leiomiosarcoma”. Após a introdução da imuno-histoquímica na prática clínica, evidenciou-se que apenas alguns desses tumores apresentavam características de diferenciação de músculo liso, contribuindo para adoção do termo mais genérico (tumor estromal) proposto por Mazur e Clark², em 1983. Posteriormente, outros autores demonstraram que esses tumores também apresentavam características de diferenciação neuronal^{3,4}, designando-os de “plexosarcomas” e “tumor gastrointestinal do nervo autonômico”.

Só recentemente foi esclarecido que essa neoplasia constitui uma doença bem definida designada GIST, sigla em inglês para *gastrointestinal stromal tumor*, através das descobertas de sua origem a partir das células intersticiais de Cajal⁵ e da expressão da proteína c-Kit⁶.

As células intersticiais de Cajal são responsáveis pela motilidade intestinal⁷, apresentam características imunofenotípicas e ultraestruturais tanto de músculo liso quanto de diferenciação neural e expressam o receptor Kit (CD117) semelhante ao tumor estromal gastrointestinal (GIST). O Kit é um receptor tirosina quinase transmembrana responsável por várias funções celulares, dentre as quais proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular⁸. No GIST, a mutação no gene Kit é responsável pela ativação constitutiva na proteína Kit, causando estímulo sem oposição para proliferação celular, estando implicada na sua gênese.

No INCA, em 2007, foi criado um grupo científico com o intuito de avaliar e normatizar o tratamento deste raro tumor. Desde então notamos um aumento de encaminhamentos, iniciando-se em 2006, com 18 casos matriculados/ano, chegando a 37 casos/ano em 2009. Com isto, criamos um banco de dados com número significativo de pacientes e, neste artigo revisamos nossa experiência, com ênfase nos achados de um segmento da

Trabalho realizado no Instituto Nacional do Câncer - HCI -RJ-BR.

1. Doutor em Cirurgia Geral pela UFRJ - Rio de Janeiro -RJ-BR; 2. Cirurgião do Grupo de GIST do Serviço de Cirurgia Abdomino-Pelvica do INCA- Rio de Janeiro -RJ-BR; 3. Cirurgião Pesquisador do Grupo de GIST do Serviço de Cirurgia Abdomino-Pelvica do INCA - Rio de Janeiro -RJ-BR; 4. Oncologista Clínico do Serviço de Oncologia Clínica do INCA- Rio de Janeiro -RJ-BR; 5. Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do INCA - Rio de Janeiro -RJ-BR; 6. Médico Patologista do Serviço de Patologia do INCA - Rio de Janeiro -RJ-BR; 7. Cirurgiã endoscopista do Serviço de Endoscopista do INCA - Rio de Janeiro -RJ-BR; 8. Coordenador do Serviço de Pesquisa Clínica do INCA- Rio de Janeiro -RJ-BR; 9. Gerente de Dados do INCA do Serviço de Cirurgia Abdominopelvica. - Rio de Janeiro -RJ-BR; 10. Chefe do Serviço de Cirurgia Abdomino-pelvica do INCA - Rio de Janeiro -RJ-BR.

população brasileira e, principalmente, o perfil de risco e sobrevida.

MÉTODOS

Realizamos estudo retrospectivo de todos os casos suspeitos de GIST no período de janeiro de 1997 a julho de 2009. Após o levantamento dos casos, procedemos análise dos prontuários e convocação, para consulta médica, dos pacientes sobreviventes.

Estudamos, do ponto de vista clínico, os dados demográficos, a apresentação clínica, síndromes associadas, presença de neoplasias como segundo primário. Quanto ao diagnóstico, avaliamos os exames de imagem mais usados, a saber: tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM), e os exames endoscópicos.

Do ponto de vista anátomo-patológico, analisamos os principais fatores determinantes de prognóstico como: tamanho, índice mitótico, topografia, ruptura, linfonodos metastáticos. A classificação de risco usada foi a de Fletcher⁹ (Tabela 1). O perfil imuno-histoquímico foi realizado usando um painel com CD117, CD34, Vimentina, HHF35, Desmina, S100, ENS.

O tipo de ressecção realizada foi classificado em R0, se não houve doença residual ou comprometimento microscópico de ressecção cirúrgica; R1 quando houve presença de doença residual e R2 quando doença residual macroscópica. A abordagem laparoscópica no INCA foi indicada nos tumores gástricos menores de 5cm, conforme rotina do Serviço.

Não houve uso do Imatinib como adjuvante. Esta droga foi indicada nos doentes com doença metastática ou irrecorrível. Nos casos de risco de irrecorribilidade durante a operação ou de grande mutilação cirúrgica, indicou-se o tratamento neoadjuvante. Na avaliação dos resultados dos tratamentos, analisamos: sobrevida global, sobrevida livre de doença, sobrevida após introdução do Imatinib. O tratamento com Imatinib foi classificado em neoadjuvante, quando realizado previamente ao tratamento cirúrgico.

Definimos sobrevida global como intervalo entre o primeiro tratamento e a última consulta ou óbito; sobrevida livre de doença, como o intervalo de tempo entre cirurgia e recidiva; sobrevida após introdução do Imatinib, como a sobrevida do paciente portador de doença irrecorrível ou metastática que usou a droga. Também apresentamos a sobrevida conforme grupo de risco⁹.

O padrão de recidiva foi avaliado por exames de imagem e reoperações, sendo definido conforme o órgão comprometido. O seguimento dos pacientes foi realizado por equipe multidisciplinar e envolveu exames de imagem periódicos, preferencialmente a tomografia computadorizada. A avaliação de análise mutacional não estava enquadrada dentro desta linha de pesquisa e não foi aqui reportada.

Este trabalho foi aprovado pela direção do INCA e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição (SISNEP/ CONEP) sob o número 079/08.

Análise Estatística

Os dados obtidos no presente estudo quanto às variáveis sobrevida global e tempo livre de doença (em meses), foram analisadas utilizando-se: A) gráficos e tabelas; B) médias, medianas, desvios padrões, valores mínimos e máximos; C) método de *Kaplan-Meier* para determinação da curva de sobrevida global e tempo livre de doença; D) avaliação do Teste de *Kruskal-Wallis* para comparação dos tempos de sobrevida global, segundo grupos de risco de Fletcher; E) utilização do teste não paramétrico de Mann-Whitney, para identificar os contrastes significantes quanto aos tempos de sobrevida global, segundo os grupos de risco anteriormente mencionados. Na aplicação dos testes estatísticos foi adotado o nível de significância de 5% de probabilidade ($p=0,05$).

RESULTADOS

Após a análise de 204 prontuários e pacientes com suspeita de sarcoma gastrointestinal, identificamos 146 que tiveram o diagnóstico definitivo de GIST. A idade variou de seis a 86 anos, com mediana de 44,5 anos. Predominou o sexo feminino, com 62,5% dos casos.

Tabela 1 – Estimativa do potencial de malignidade (Fletcher *et al.*⁹).

Risco de Malignidade	Tamanho (Cm)	Índice Mitótico (50CGA)
Muito Baixo	< 2	< 5
Baixo	2-5	< 5
Intermediário	< 5	6-10
	5-10	< 5
Alto	> 5	> 5
	> 10	Qualquer Índice
	Qualquer Tamanho	> 10

50CGA= Cinquenta campos de grande aumento (400x).

Na apresentação clínica o principal sintoma referido foi dor abdominal (43%), seguido de perda de peso (10%). A hemorragia digestiva alta foi relatada no prontuário em 23 pacientes (15%). O principal achado de exame físico foi massa palpável, em 17% dos casos. Em um caso houve associação à neurofibromatose tipo 1.

No diagnóstico por imagem, a tomografia computadorizada foi usada em 126 casos (86%) e a RM, em 13 casos (8,9%). Um pequeno percentual de pacientes 4,7%, realizou exames de imagem fora do hospital e não foram recuperáveis para fim de revisão. O principal achado radiológico foi massa abdominal com hipervascularização periférica e necrose central.

A endoscopia digestiva foi realizada em 98 casos (66%) e teve como principal achado massa subepitelial. A colonoscopia foi indicada em 33 casos (22%) e teve como principal achado no cólon lesão ulcerada e no reto, massa subepitelial.

A ocorrência de segundo primário foi 22% (31 casos). Os principais tumores associados ao GIST foram: adenocarcinoma de estômago (8 casos), carcinoma colorretal (6 casos), carcinoma uterino/ovário (4 casos), carcinoma mamário (3 casos), adenocarcinoma de próstata (2 casos), carcinoma de esôfago (2 casos), neuroblastoma de adrenal, carcinoma vesícula biliar, carcinoma renal, meningioma, sarcoma de partes moles, tonsila palatina, um caso cada.

Na imuno-histoquímica, 135 pacientes expressaram positividade para o antígeno CD117 (92%) e 72 pacientes para o antígeno CD34 (49%). Houve expressão positiva para Vimentina (35 casos), HHF35 (8 casos), Desmina (6 casos), S100 (21 casos), ENS (6 casos). Em quatro pacientes não dispusemos de material para revisão quanto à imuno-histoquímica e, em sete foram negativos. Os sete negativos foram considerados GIST pelo patologista em face da expressão fenotípica.

Quanto à localização, encontramos: estômago (80 casos), intestino delgado (36 casos), cólon/reto (20 casos), extragastrointestinal (14 casos), massa pélvica (2 casos), retroperitônio (3 casos), pâncreas (2 casos) e baço (1 caso).

O tratamento cirúrgico foi realizado em 137 pacientes. Nove pacientes foram submetidos à biópsia e não fizeram um posterior tratamento cirúrgico. A radicalidade cirúrgica foi classificada como R0 em 70,8%, R1 em 2,9%, R2 em 21,9% e NA 4,4% (Tabela 2). O achado incidental de GIST durante a laparotomia realizada por outra indicação ocorreu em 17 casos (12%). A abordagem videolaparoscópica foi realizada em 11 pacientes, com sucesso em nove casos, havendo necessidade de conversão em dois casos pela posição do tumor. Ambos localizavam-se na parede posterior justa cárdico. Houve ruptura tumoral em 11 casos. Em 24 pacientes, a doença já apresentava metástases. A principal localização das metástases ocorreu no fígado de forma isolada, em 16 casos, a metástase hepática associada à metástase

peritoneal em ocorreu em um paciente e, associado ao baço, em outro. Em seis casos houve o acometimento do peritônio isoladamente e em um caso, a metástase foi retroperitoneal.

Na avaliação histopatológica, o tamanho do tumor foi analisado em 125 casos e variou de diâmetro de 0,2 – 77cm, com média de 11,8cm e mediana de 10cm. A contagem do número de mitoses por 50CGA foi avaliada em 85 casos. Em 52 casos foi menor que 5/50CGA, em 17 casos ficou entre 5-10/50CGA, em 16 casos foi maior que 10/50CGA, e em 61 casos não pode ser avaliado. Avaliando o grupo de risco, observamos que dez pacientes foram de muito baixo risco, 14 de baixo risco, 22 de risco intermediário, e 69 de alto risco. Em 31 casos não pudemos fazer a classificação dada a impossibilidade de caracterizar o índice mitótico. Em 92 casos foram isolados linfonodos nas peças cirúrgicas e nove casos (9,8%) se mostraram positivos. Destes, em seis casos a localização do tumor primário foi gástrica e em três casos, no intestino delgado. Houve um caso de GIST gástrico multicêntrico.

Dos 97 pacientes operados para fins curativos (cirurgia R0), 37 (38%) apresentaram recidiva. O sítio mais frequente de metástase foi o fígado, acometido em 27 dos 37 casos, seguido do peritônio com 18 casos (27%). Houve o acometimento isolado do fígado em 13 pacientes e do peritônio em oito. Nos demais, foram combinações que envolveram fígado, peritônio, retroperitônio, recidiva local, linfonodos, pulmão, baço e adrenal esquerda. O tratamento da recidiva variou ao longo de nossa casuística. Assim, três pacientes foram tratados com DTIC (dacarbazina), dez com cirurgia visando ressecção, três realizaram tratamento de suporte e 21 receberam Imatinib, assim que a droga se tornou disponível no Serviço.

Os pacientes inicialmente submetidos à cirurgia não curativa, receberam tratamento para fins paliativos. Assim, três pacientes receberam DTIC (dacarbazina) ou adriamicina, dois suporte terapêutico, um radioblação de metástase hepática, seis tentativa de resgate cirúrgico e 18 pacientes Imatinib. Os pacientes não submetidos ao tratamento com Imatinib tiveram sobrevida média de 31 meses. Os pacientes que receberam Imatinib tiveram a sobrevida média de 46 meses.

A avaliação da sobrevida global (Figura 1) mostrou que 76% dos pacientes estavam vivos no segundo ano e esta taxa caiu para 59% em cinco anos.

Tabela 2 – Radicalidade cirúrgica.

Radicalidade	Pacientes / %
R0	97 – 78,8%
R1	4 – 2,9%
R2	30 – 21,9%
NA	6 – 4,4%

NA = Não Aplicável.

A análise da sobrevida livre de doença nos pacientes submetidos à cirurgia R0, mostrou uma queda mais acentuada após 18 meses (Figura 2).

Realizamos a análise de sobrevida com o somatório dos grupos considerados de menor risco, a saber: muito baixo, baixo e intermediário *versus* o de alto risco. Pudemos verificar nítida diferença nas curvas de sobrevida entre esses dois grupos (Figura 3). Aos dois anos não foi significativa, porém aos cinco anos, apresentou-se significativo ao nível de 1% ($p=0,001$) no teste de *Kruskal-Wallis*. O Teste não-paramétrico de Mann-Whitney no quinto ano apresentou $p=0,029$.

DISCUSSÃO

Os tumores mesenquimais gastrointestinais são considerados raros e já tiveram diferentes denominações e classificações¹⁰. Não existem estatísticas brasileiras, nem mesmo no Anuário do INCA, quanto à incidência e mortalidade por câncer¹¹. Na verdade, acreditamos que o diagnóstico de GIST esteja subestimado, pois representam 80% dos tumores mesenquimais do trato digestivo e constituem 5% de todos os sarcomas⁹. Acreditamos que à medida que realizarmos mais exames de endoscopia e de radiologia, teremos um aumento de detecção destes tumores. Na Europa, estimou-se a incidência anual em 11-14 casos novos por milhão de habitantes¹². Se considerarmos a população brasileira em 188 milhões, conforme censo de 2006, podemos esperar algo como 2500 casos novos/ano. Embora existam relatos de GIST na população pediátrica, eles ocorrem, predominantemente, em indivíduos de meia idade (média em torno de 60 anos de idade), sendo infrequente a ocorrência em idades extremas. Embora tenha havido discreto predomínio do sexo feminino, a literatura mostra que não há predileção por sexo¹³. A nossa casuística sugere que em nada diferimos quanto aos dados demográficos dos outros relatos da literatura internacional.

O GIST é assintomático em quase 69% dos casos, sendo descobertos em exames de rotina, laparotomias e autópsias¹⁴. Nos sintomáticos, as queixas mais referidas são a dor e o desconforto abdominal, tumor palpável e a hemorragia digestiva. O principal sinal foi a presença de massa palpável, fato constatado desde o início de nossa experiência¹⁵. Quando consideramos os sintomas em função do sítio primário, temos massa palpável para estômago, delgado e mesmo colorretal¹⁶. Obviamente, este achado nos sugeriu que lidamos com doença avançada confirmado pela mediana de tamanho do tumor e alto percentual de alto risco com reflexo na sobrevida global. Este fato foi avaliado por Hassan¹⁷ que confirmou, em análise multivariada, que a existência de sintomas estão relacionados ao pior prognóstico.

Quanto ao diagnóstico por exames de imagem, usamos preferencialmente a tomografia computadorizada

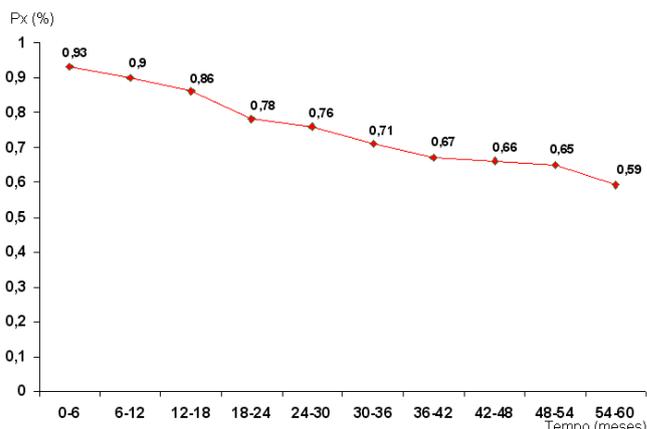


Figura 1 – Curva de sobrevida global.

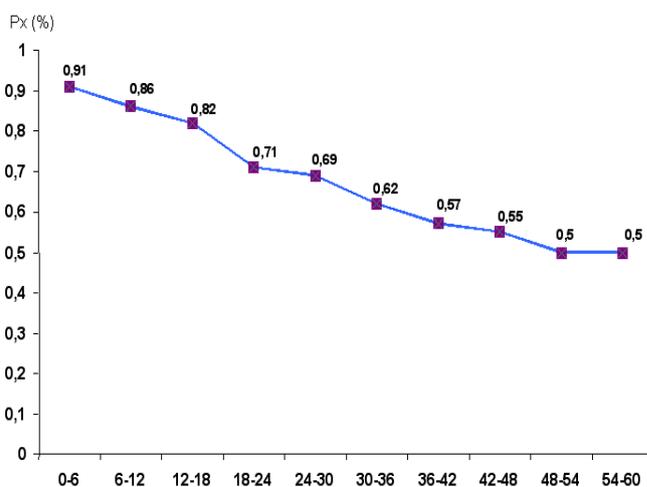


Figura 2 – Sobrevida livre de doença.

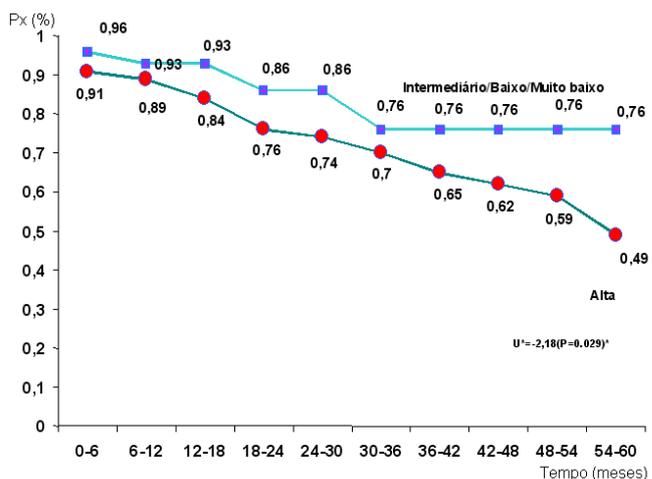


Figura 3 – Sobrevida conforme grupo de risco: Alto Risco vs Intermediário + Baixo + Muito Baixo.

por ter boa avaliação do fígado e do peritônio, sítios mais frequentes de metástases e boa relação custo/benefício. Os achados tomográficos mais importantes para o diagnóstico do GIST gástrico são: localização em corpo/fundo, crescimento eminentemente extraluminal,

hipervascularização periférica com heterogeneidade central¹⁸. Nesta série constatamos que estes achados são válidos para outras localizações. Assim, tendo-se este padrão como bem definido, inclusive na literatura mundial¹⁹, podemos suspeitar, com grande chance de acerto, o diagnóstico de GIST quando diante de massas abdominais que apresentem tais características.

A endoscopia digestiva alta e a colonoscopia foram realizadas para fins de diagnóstico e mostraram o achado típico de doença avançada, a ulceração. Na doença precoce, a lesão permanecerá situada subepitelial, ulcerando a mucosa, inicialmente por isquemia, e, posteriormente, por invasão direta. Por isso, a biópsia endoscópica convencional só tem valor quando positiva, visto que a neoplasia pode estar situada mais profundamente. No setor de endoscopia do INCA, desenvolveu-se a técnica para solucionar esta situação além da ecoendoscopia. Realiza-se uma gastrotomia endoscópica com faca até alcançar visualmente a neoplasia onde, então, são realizadas as biópsias. Embora seja uma proposta alternativa, o padrão ouro²⁰ é o uso da ecoendoscopia, que só se tornou plenamente disponível em nosso hospital em 2009, e, por isso, não foi objeto de nossa avaliação.

A associação de GIST com outros tumores é bem conhecida e ocorre mais frequentemente com o adenocarcinoma gástrico. Kalmar *et al.*²¹ detectaram uma maior incidência de tumores gastrointestinais sincrônicos ou metacrônicos em pacientes com GIST quando comparados à população normal²¹. Kawanowa *et al.*²², estudaram 100 peças de estômago ressecados para adenocarcinoma e identificaram, em 35 delas, 50 focos microscópicos de GIST²². Nosso grupo, em outra publicação²³, revisou este tema e é descrito que os portadores de GIST podem ter mutações que facilitem a gênese de neoplasias. Na presente série, tivemos um alto percentual de associação, mas acreditamos que reflita um viés de encaminhamento hospitalar especializado em Oncologia.

As principais localizações foram o estômago (60% a 70%), seguido por intestino delgado (20% a 30%), com esôfago, cólon e reto correspondendo a cerca de 10% dos casos, podendo, em menor proporção, também serem encontrados em sítios extragastrointestinais da cavidade abdômino-pélvica^{24,25}. Nosso grupo trouxe como curiosidade um número grande de EGIST (*Extragastrointestinal stromal tumor*) (14%), quando comparado aos achados da literatura. O EGIST é o GIST situado fora do trato gastrointestinal, mais frequentemente localizados no retroperitônio, mesentério e omento^{26,27}. No entanto, também podem ser encontrados na vesícula biliar, no pâncreas e no septo retovaginal²⁸⁻³⁰.

O GIST é tipicamente caracterizado pela expressão imuno-histoquímica do c-Kit (CD117), um receptor tirosino quinase transmembrana presente nas células intersticiais de Cajal (CIC) que estão localizadas no plexo mioentérico da camada muscular do intestino e funcionam

como marca-passo gastrointestinal. Assim, considerando a célula de origem, a expressão do c-Kit também presente no EGIST não deveria ser esperada. Uma hipótese de histogênese é que o GIST e o EGIST teriam origem a partir de um precursor comum das CICs e músculo liso²⁷. Outra hipótese sugere que o EGIST se origina a partir de um GIST mural com crescimento extramural extensivo, resultando em eventual perda de conectividade com a parede intestinal³¹. Nosso elevado número de EGIST pode encontrar melhor explicação na segunda hipótese. Em revisão a propósito do EGIST, que aguarda publicação³², o tamanho médio destes tumores foi de 18cm acima do grupo total (11,8cm) caracterizando que se tratava de tumores grandes e que, portanto, haveria a perda de contato com o trato gastrointestinal e aderência ou fixação a outros órgãos.

O diagnóstico de GIST é confirmado quando existe quadro clínico, características morfológicas celulares típicas e imuno-histoquímica positiva para c-Kit (CD117). Porém, alguns tumores, em torno de 4%, apresentam características clínicas e patológicas compatíveis com GIST, mas não expressam a proteína Kit. Heinrich *et al.*³³ demonstraram que este grupo (GIST c-Kit negativo) apresenta mutação em outro receptor tirosina quinase com atividades semelhantes ao Kit (Receptor do Fator de Crescimento Ativado Plaquetário – PDGFR α), representando uma via alternativa na patogênese desta neoplasia. Mais recentemente foi incorporado ao painel imuno-histoquímico, quando for CD117 negativo, o antígeno DOG1 (Discovered On GIST 1). Este antígeno mostrou-se de alta especificidade e sensibilidade, sendo positivo em mais de 91% dos casos de GIST globalmente, e positivo em mais da metade dos CD117 negativos³⁴⁻³⁶.

A predição do comportamento biológico do GIST é problemática, pois, apesar da identificação na literatura de inúmeras variáveis capazes de sugerir sua evolução, os achados são conflitantes, não havendo consenso^{15,37-40}. Diante disto, tem-se evitado o termo “benigno” e o GIST foi classificado de acordo com o potencial de malignidade com base nos dois fatores prognósticos mais relevantes reconhecidos na literatura⁹.

A tabela 1 tem o mérito da fácil memorização e ainda é bastante usada, contudo não contempla um dado sabidamente de alto valor prognóstico, a localização do primário. Miettinen e Lasota reformularam a tabela prognóstica com este novo dado, permitindo inferir o risco de recorrência baseado no tamanho, índice mitótico e localização do primário⁴¹. Este estudo mostrou que quanto mais distal é o tumor no trato gastrointestinal pior é o prognóstico, cabendo, portanto um melhor prognóstico ao estômago e um pior ao cólon e reto. Em nossa análise, não a usamos, pois entendemos que dividiríamos a população em muitos subgrupos com baixo número, o que dificultaria ou impossibilitaria qualquer comparação. Nossa população chama atenção

pelo elevado percentual de alto risco (69/146=47%) estando, provavelmente, subavaliado devido ao grupo encaminhado no qual não pudemos avaliar o índice mitótico. Assim, este percentual é função principalmente do tamanho, e corrobora nossas publicações^{37,42} demonstrando que realizamos detecção tardia. A publicação inicial de DeMatteo²⁴ mostrou que o tamanho maior que 10cm correspondeu a 19% dos casos e impactou negativamente na sobrevida, sendo na época, ano 2000, considerado o fator de pior prognóstico. Outras series internacionais^{17,43-45} confirmam este achado válido tanto para a era pré como pós Imatinib.

O índice mitótico é outro fator prognóstico considerado vital e, segundo alguns relatos, deve ser considerado atualmente o principal fator prognóstico⁴⁶⁻⁴⁸. A dificuldade relacionada ao índice mitótico é a reprodutibilidade entre examinadores, e, nesse ponto, reside a principal crítica ao nomograma proposto pelo grupo do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* como critério preditor de comportamento⁴⁹. O motivo é que, neste modelo, há exagerado impacto na sobrevida calculada, quando consideramos dois indivíduos com lesões, em tudo semelhantes, salvo que um tem quatro mitoses por campo de grande aumento e outro tem cinco mitoses. Diferentes fatores inerentes ao tumor têm impacto prognóstico no GIST como: necrose tumoral, tipo de mutação, Ki 67, invasão da mucosa, perfuração tumoral, tipo histológico^{13,15,46-48,50}. Mas, indubitavelmente, os principais no momento são: índice mitótico, tamanho, localização do primário, tipo de mutação e ruptura tumoral.

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento padrão para o GIST, pois é a única modalidade capaz de proporcionar a cura. A ressecção R0 (ausência de doença residual) representa uma das influências mais importantes para o resultado do tratamento (intervalo livre de doença e sobrevida), sendo alcançada em torno de 40% a 60% de todos os casos de GIST e em mais de 70% nos casos de doença não metastática^{13,17,43,51,52}. O objetivo primordial do tratamento cirúrgico é a ressecção completa, e o tipo de ressecção dependerá da localização e do tamanho do tumor. A lesão com suspeita de invasão de órgãos adjacentes devem ser tratadas por meio da ressecção em monobloco do órgão acometido. É mandatório que a ressecção obtenha margens negativas checadas por exame de congelação intraoperatória, pois a presença de doença residual influencia negativamente a sobrevida^{48,53}. Não está estabelecida qual a extensão ideal da margem cirúrgica, porém há consenso de que não é necessária margem ampla para ressecção completa da lesão. Desta forma, dependendo da localização e do tamanho do tumor, a ressecção segmentar do órgão de origem da lesão pode ser empregada. É necessária uma técnica cirúrgica meticulosa para prevenir a ruptura tumoral durante o ato cirúrgico, pois a cápsula do tumor se rompe com facilidade, podendo resultar em disseminação neoplásica e pior prognóstico^{47,53,54}.

A metástase nodal é um evento raro²⁴ não havendo subsídio na literatura que indique a realização sistêmica de linfadenectomia⁵². Nossa experiência mostrou um percentual de quase 10% de comprometimento linfonodal, corroborando nossa publicação anterior⁵⁵ na qual justificamos uma abordagem seletiva com linfadenectomia quando o cirurgião suspeitar macroscopicamente da presença de linfonodos comprometidos. Este ponto de vista encontra base na experiência de outro grupo⁵⁶.

A ressecção laparoscópica foi inicialmente considerada imprópria no tratamento do GIST pelo risco de ruptura tumoral, mais, em 2006⁵⁷, nosso grupo já propunha o uso judicioso. Em nosso estudo, realizamos ressecção videolaparoscópica em tumores menores que 5cm, todos com êxito. Atualmente, a ressecção videolaparoscópica é considerada uma ferramenta valiosa e deve ser considerada quando exequível sem riscos⁵⁸.

A presença de recidiva é frequente, apesar da ressecção cirúrgica completa do tumor primário. Na experiência do *MD Anderson Cancer Center*, somente 10% dos pacientes estavam livres de doença após dez anos de acompanhamento⁵³. O padrão inicial de recidiva envolve, predominantemente, o peritônio e o fígado. Na casuística do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, 40% dos pacientes submetidos à cirurgia potencialmente curativa (R0) desenvolveram recidiva, com acometimento do peritônio em 50% dos casos e do fígado em 75%, tendo sobrevida média de 15 meses após resgate cirúrgico⁵³.

Nossos achados confirmam as evidências mundiais de serem fígado e peritônio os principais sítios de metástases. Os demais sítios só aconteceram nos casos de doença disseminada e nunca de forma isolada. A sobrevida mediana de 69% em cinco anos deve ser considerada muito boa, mas inclui pacientes tratados com Imatinib e, portanto, não deve ser comparada aos achados de séries tratadas com ressecção isolada, como a de DeMatteo²⁴ que teve 35% ou Ng⁵³ com 28%. Quando comparamos com séries similares nas quais encontramos variação de 63%⁴⁶ a 84%⁴⁵, podemos ponderar que, na verdade, devemos analisar de forma estratificada, pois os fatores de risco certamente serão muito diferentes entre estas populações e a nossa. Quando analisamos a sobrevida estratificada por grupo de risco tivemos uma diferença significativa ($p=0,029$) com pior sobrevida para o grupo de alto risco. A sobrevida livre de doença mostrou uma queda mais visível após 18 meses de seguimento e não teve um *plateau* ou ele ocorrerá após o quinto ano. Chamou-nos atenção a similaridade entre a curva de sobrevida do grupo alto risco, que corresponde a praticamente metade da população, e a curva de sobrevida livre de doença. Nossa explicação reside no fato que provavelmente esta população contaminou a curva e determinou um pior achado.

A descoberta do STI571 (mesilato de Imatinib [Glivec®]; Novartis, Basel, Switzerland) revolucionou o tratamento do câncer por ser a primeira terapia a agir especi-

ficamente na alteração molecular responsável pela etiologia do câncer. O conhecimento de mutações (com ganho de função do gene Kit) na gênese e progressão do GIST proporcionou o desenvolvimento de uma droga com alvo molecular definido que interfere na atividade tirosina quinase dos receptores Kit.

Os resultados encorajadores com o primeiro caso levaram à implementação de estudos fase I e II^{59,60}, evidenciando que o mesilato de Imatinib apresentava atividade significativa nos doentes com GIST avançado, alcançando taxa de resposta parcial em 53,7%, estabilização da doença em 27,9% e toxicidade grau 3 e 4 (hemorragia, dor abdominal e distúrbio eletrolítico) em 21,1% dos casos.

No passado, alguns tipos de tratamento foram utilizados para controlar doença metastática irredutível, como radioterapia, quimioterapia sistêmica ou intraperitoneal e a quimioembolização da artéria hepática, porém sem evidência de benefício⁶¹.

Atualmente, sem qualquer dúvida, os portadores de doença metastática ou recidivada deverão ser tratados por Imatinib conforme algoritmos da ESMO⁵² e NCCN⁶².

A abordagem cirúrgica da doença metastática está no momento limitada a estudos investigacionais em pacientes com doença ressecável estável ou responsivo ao tratamento com Imatinib⁶⁵⁻⁶⁷. Aqueles que progridem doença na vigência da droga só terão indicação de cirurgia em situações bem restritas^{52,62}.

O acompanhamento em longo prazo de portadores de GIST de alto risco submetidos à ressecção cirúrgica indica que só a ressecção isolada, geralmente, não é capaz de proporcionar cura em percentual elevado. Em nosso grupo, apenas 50% dos pacientes estavam vivos no quinto ano. Com o objetivo de melhorar a sobrevida deste grupo, linhas de pesquisa estão em andamento com o intuito de esclarecer essas questões. O estudo fase III, multicêntrico, randomizado, patrocinado também pelo Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG-Z9001)⁶⁶, objetivou responder, se existe benefício, em longo prazo, com a utilização do Imatinib adjuvante em pacientes portadores de GIST de risco elevado/intermediário operados. Na sua primeira análise pós-fechamento do estudo⁶⁷ houve definitivamente ganho de sobrevida livre de doença em

um ano. O grupo de sarcoma ósseo e de partes moles da EORTC⁶⁶ também está avaliando os resultados da terapia adjuvante com Imatinib, sendo projetada a alocação de 400 casos para o ensaio clínico. O ensaio clínico do grupo de sarcoma escandinavo (SSGXVII)⁶⁶ espera concluir seu estudo multicêntrico, randomizado, com 80 casos de GIST distribuídos em dois braços (400mg de Imatinib adjuvante por 12 ou 36 meses).

O racional da terapia neoadjuvante com Imatinib é aumentar o número de casos irredutíveis convertidos para ressecção (redução tumoral farmacológica) e otimizar a resposta ao Imatinib após citorredução cirúrgica, reduzindo as chances de recidiva local e de metástase à distância, prolongando o intervalo livre de doença e a sobrevida global. O tratamento neoadjuvante com Imatinib também está sendo testado, tendo como exemplo o estudo RTOG-S0132⁶⁶, visando avaliar o impacto dessa abordagem na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva. Em nossa própria instituição temos em andamento estudo intitulado CONVERT 1 no qual administramos Imatinib pré-operatório por três meses.

Os nossos pacientes apresentam-se principalmente sob forma de doença de alto risco com repercussão óbvia na sobrevida. O uso de Imatinib melhorou a sobrevida dos pacientes com doença metastática e recidivada. Devemos estudar seu uso no cenário de adjuvância e neoadjuvância visando melhorar os índices do grupo de alto risco. A criação de centros referenciais é uma necessidade para o estudo de doenças pouco frequentes.

Sabemos como é difícil estudar doenças pouco frequentes em nosso meio e pensamos que isto só seja possível mediante criação de centros de referência para atingirmos números que permitam elaborar um estudo. A análise de dados coletados retrospectivamente é sempre criticável e torna-se mais difícil quando diferentes centros contribuem. Contudo, acreditamos que, embora com limitações, este tipo de trabalho tenha valor e deva ser encorajado.

Agradecimentos

- Ao Prof. Pedro Carvalho pelo estudo estatístico deste material.
- Aos Hospitais Gerais do Rio de Janeiro que nos encaminharam seus pacientes contribuindo para o estudo.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the treatment of GIST in INCA. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of all cases of GIST treated at INCA in the period from 1997 to 2009. **Results:** We analyzed 146 patients with a mean age of 44.5 years and female predominance. The main symptom was abdominal pain. We observed the occurrence of a second primary tumor in 22% of cases and 92% of the immunohistochemistry exams were positive for CD117. The most frequent location was in the stomach and the high-risk group was predominant. Surgery was considered R0 (extensive) in 70% of the cases and the main sites of metastases were liver and peritoneum. Overall survival in two and five years was, respectively, 86% and 59%. There was a significant difference between overall survival ($p = 0.29$) of the high-risk group versus the other. **Conclusion:** Our patients presented mainly in the form of high-risk disease, with obvious impact on survival. The use of imatinib improved survival of patients with recurrent and metastatic disease. We should study its use in the setting of adjuvant and neoadjuvant therapy to improve results of the high risk group. The creation of reference centers is a need for the study of rare diseases.

Key words: Neoplasms. Gastrointestinal stromal tumors. Surgery. Survivorship. Mesylates.

REFERÊNCIAS

- Bazin P, Cabanne F, Feroldi J, Martin JF. Tumeurs myoïdes intramurales de l'estomac; consideration microscopiques a propos de 6 cas. *Ann Anat Pathol* 1960;5: 484-97.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7(6):507-19.
- Herrera GA, Pinto de Moraes H, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29(3):275-84.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17(9):887-97.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152(5):1259-69.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350):577-80.
- Isozaki K, Hirota S, Nakama A, Miyagawa J, Shinomura Y, Xu Z, et al. Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-Kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology* 1995;109(2):456-64.
- Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/Kit gene required for intestinal cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373(6512):347-9.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.
- Silva AO. Tumores musculares do estomago [tese de livre docência] Rio de Janeiro: Universidade do Rio de Janeiro, Clínica Cirúrgica; 1992.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil [online]. Rio de Janeiro 2010. Acessado em 06 ago. 2010. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/conteudo_view.asp?ID=2
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2868-72.
- Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hemat Oncol Clin North Am* 2009;23(1):49-68, vii-viii.
- Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2008;98(5): 384-92.
- 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.
- Linhares E, Herchenhorn D, Gil C, Mansur G, Castro L, Vilhena B, et al. Colorectal GISTs: from presentation to survival. An analysis of 13 cases. *Hepatogastroenterology* 2010;57(101):755-9.
- Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):52-9.
- Pelandró GL, Djahjah MC, Nobre LF, Gasparetto EL, Marchiori E, Pereira BV, et al. Aspectos tomográficos do tumor estromal gastrointestinal de origem gástrica: estudo de 14 casos. *Radiol bras* 2008;41(5):297-303.
- Boonsirikamchai P, Podoloff DA, Choi H. Imaging of gastrointestinal stromal tumors and assessment of benefit from systemic therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(1):35-48, vii.
- Rodrigues SA, Faigel DO. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal stromal cell tumors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(5):539-43.
- Kalmár K, Tornóczy T, Póto L, Illényi L, Kalmár Nagy K, Kassi M, et al. Gastrointestinal stromal tumours in a single institute: is there an association to other gastrointestinal malignancies ? *Magy Seb* 2004;57(5):251-6.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37(12):1527-35.
- Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadão M, Vilhena B, Romano S, et al. Occurrence of others tumors in patients with GIST. *Surg Oncol* 2010;19(4):e140-3.
- 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.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definitions, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438(1):1-12.
- Goh BK, Chow PK, Kesavan SM, Yap WM, Chung YF, Wong WK. A single-institution experience with eight CD117-positive primary extragastrointestinal stromal tumors: critical appraisal and a comparison with their gastrointestinal counterparts. *J Gastrointest Surg* 2009;13(6):1094-8
- Nakagawa M, Akasaka Y, Kanai T, Takabayashi T, Miyazawa N. Clinicopathological and immunohistochemical features of extragastrointestinal stromal tumors: report of two cases. *Surg Today* 2005;35(4):336-40.
- Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J. Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000;24(10):1420-3.
- Park JK, Choi SH, Lee S, Min KO, Yun SS, Jeon HM. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the gallbladder. *J Korean Med Sci* 2004;19(5):763-7.
- Daum O, Klecka J, Ferda J, Treska V, Vanecek T, Sima R, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the pancreas: case report with documentation of KIT gene mutation. *Virchows Arch* 2005;446(4):470-2.
- Agaimy A, Wünsch PH. Gastrontestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391(4):322-9.
- Barros A, Linhares E, Valadão M, Gonçalves R, Vilhena B, Gil C, et al. Extragastrointestinal stromal tumors (EGIST): a series of case reports. *Hepatogastroenterology* 2011;58(107-108):865-8.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607): 708-10.
- Lee C, Liang CW, Espinosa I. The utility of discovered on gastrointestinal tumor 1 (DOG1) antibody in surgical pathology—the GIST of it. *Adv Anat Pathol* 2010;17(3):222-32.
- Espinosa I, Lee CH, Kim MK, Rouse BT, Subramanian S, Montgomery K, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2008;32(2):210-8.
- Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):437-46.
- Valadão M, Linhares E, Castro L, Pinto CE, Lugão R, Quadros C, et al. GIST gástrico: experiência do INCA. *Rev bras cancerol* 2004;50(2):121-6.
- Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003;6(1):39-48.
- Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative

- resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg* 2004;28(9):870-5.
40. Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003;43(2):118-26.
 41. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2):70-83.
 42. Valadão M, Linhares E, Monteiro M, Fernandes DS, Vidal EI, Saraiwa CF, et al. Perfil dos portadores de GIST operados no Estado do Rio de Janeiro: estudo multicêntrico SBCO. *Rev bras cancerol* 2009;55(2):145-9.
 43. Gutierrez JC, De Oliveira LO, Perez EA, Rocha-Lima C, Livingstone AS, Koniaris LG. Optimizing diagnosis, staging and management of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2007;205(3):479-91.
 44. Perez EA, Gutierrez JC, Jin X, Lee DJ, Rocha-Lima C, Livingstone AS, et al. Surgical outcomes of gastrointestinal sarcoma including gastrointestinal stromal tumors: a population-based examination. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1):114-25.
 45. Hsu KH, Yang TM, Shan YS, Lin PW. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg* 2007;194(2):148-52.
 46. DeMatteo RP, Gould JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008;112(3):608-15.
 47. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2008;39(10):1411-9.
 48. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Wozniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2018-27.
 49. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1045-52.
 50. Braggio E, Braggio Dde A, Small IA, Lopes LF, Valadão M, Gouveia ME, et al. Prognostic relevance of KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res* 2010;30(6):2407-14.
 51. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 5:S37-8.
 52. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY, ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 2:ii35-8.
 53. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215(1):68-77.
 54. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008; 98(8):588-93.
 55. Valadão M, de Mello EL, Lourenço L, Vilhena B, Romano S, Castro Ldos S. What is the prognostic significance of metastatic lymph nodes in GIST ? *Hepatogastroenterology* 2008;55(82-83):471-4.
 56. Agaimy A, Wünsch PH. Lymph node metastasis in gastrointestinal stromal tumours (GIST) occurs preferentially in young patients < or = 40 years: an overview based on our case material and the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(2):375-81.
 57. Linhares E, Valadão M. Atualização em GIST. *Rev Col Bras Cir* 2006;33(1):51-54.
 58. Dholakia C, Gould J. Minimally Invasive resection of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am* 2008;88(5):1009-18, vi.
 59. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358(9291):1421-3.
 60. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
 61. Pihdorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):705-12.
 62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) [online]. Acessado em 06 ago. 2010. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
 63. Zalinski S, Palavecino M, Abdalla EK. Hepatic resection for gastrointestinal stromal tumor liver metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(1):115-27, ix.
 64. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1):14-24.
 65. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Anonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245(3):347-52.
 66. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):465-75.
 67. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373 (9669):1097-104.

Recebido em 21/12/2010

Aceito para publicação em 25/02/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Linhares E, Gonçalves R, Valadão M, Vilhena B, Herchenhom D, Romano S, Ferreira MA, Ferreira CG, Ramos CA, Jesus JP. Tumor estromal gastrointestinal: análise de 146 casos do Centro de Referência do Instituto Nacional do Câncer – INCA. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Eduardo Linhares Riello de Mello

E-mail: doutor@eduardolinhares.com.br