

HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
CIRURGIA GERAL

VANISSE PORTELA RAMOS

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST):
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
Relato De Caso

São Paulo
2011

VANISSE PORTELA RAMOS

**TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST):
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
Relato De Caso**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM – SP, para obtenção do título de Residência Médica, na área de Cirurgia Geral.

ORIENTADORA: Dra. Maristela Gomes de Almeida

São Paulo
2011

Ramos, Vanisse Portela

**Tumor estromal gastrointestinal (GIST): diagnóstico e tratamento
relato de caso** / Vanisse Portela Ramos – São Paulo 2011.

44 f. il.

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Comissão de Residência Médica do HSPM – SP, para obtenção do título de Residência Médica, na área de Cirurgia Geral.

Orientadora: Maristela Gomes de Almeida

VANISSE PORTELA RAMOS

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST):
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO
Relato De Caso

Aprovado em 01 de Agosto de 2011

Parecer 20/2011

Protocolo 42/2011

BANCA EXAMINADORA

HSPM -SP

HSPM -SP

HSPM -SP

A Deus, fonte de vida.

Aos meus pais e irmãos que pela palavra, sorriso ou simples lembrança me deram coragem e determinação para traçar esse objetivo. A vocês, o sonho, um abraço e o futuro em um universo de esperança!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela presença constante em minha vida! Por me auxiliar nas escolhas, confortar-me diante das dificuldades, iluminar meus caminhos, dar-me força para seguir e tornar tudo possível.

Aos meus pais, Gaspir e Eulina, que se doaram inteiros e renunciaram muitas vezes os seus sonhos para que pudesse realizar os meus.

As minhas irmãs, Vanessa e Viviane, que serão sempre minhas melhores amigas.

As minhas sobrinhas, Rafa e Dani, que mesmo tão pequenas são fonte de alegria e inspiração.

Ao meu cunhado, Alysson, que me presenteou com a gratuidade de sua amizade.

Ao meu namorado, Carlos, pela compreensão do tempo restrito e ausências.

À minha orientadora, Maristela, por ser a idealizadora dessa obra e a grande responsável pela orientação e concretização da mesma. Por ter acreditado e confiado em mim.

Aos meus amigos de curso por todo apoio e companheirismo, por todos os momentos juntos desfrutados, por todas as discussões animadas e exaltadas.

Agradeço aqueles que, mesmo de fora, mas sempre presentes, me quiseram bem e me apoiaram nos bons e maus momentos.

Dividam comigo os méritos desta conquista porque ela também pertence a vocês!

Obrigada a todos!

“O Senhor Deus é a minha fortaleza,
faz os meus pés como os da corsa e
me faz andar em lugares altos.”

Habacuque 3,19

RESUMO

Introdução: O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é raro, porém é a neoplasia mesenquimal mais comum do trato gastrointestinal. A média de idade ao diagnóstico é de 60 anos e sua incidência para ambos os sexos é praticamente igual. O quadro clínico está relacionado à sua localização anatômica, mas o sangramento gastrintestinal é comum e pode gerar anemia. As lesões pequenas são geralmente achadas acidentalmente por laparoscopia, enquanto as lesões maiores podem ser detectadas por achado radiológico incidental. O tratamento cirúrgico é o sustentáculo da terapia, mas geralmente é incapaz de proporcionar cura devido a grande chance de eventos adversos (recidiva ou metástase). O desenvolvimento dos inibidores da tirosina-quinase, como o mesilato de imatinib e o sunitinib, revolucionaram o tratamento de doença avançada, irresecável ou metastásica. Este estudo tem por objetivo apresentar um caso de GIST submetido a tratamento cirúrgico e revisão de literatura sobre o assunto. **Relato de caso:** Paciente de 64 anos, sexo feminino, procura auxílio proctológico por queixa de prurido anal, negando qualquer outros sintomas intestinais. Ao exame proctológico, apresentava dermatite perianal. No toque retal, notou-se nodulação de 2 cm, dolorosa à mobilização em reto inferior, a 5cm da borda anal, lateral à direita. Foi submetida à colonoscopia: abaulamento extramucoso em parede lateral direita do reto distal. A paciente foi submetida à excisão do local da lesão e o exame anatomopatológico com imunohistoquímica revelou tratar-se de um GIST. Não houve necessidade de terapia adjuvante e a paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial sem evidências clínicas ou radiológicas de recidiva do tumor. **Conclusões:** Embora a cirurgia continue sendo o tratamento de escolha no GIST, o alvo terapêutico com inibidores de tirosina quinase revolucionou o atendimento dos pacientes, proporcionando melhores resultados para aqueles com tumores completamente ressecados e resultando em prolongada resposta naqueles que tenham doença avançada. O uso do imatinib como agente adjuvante e neoadjuvante mantém uma área de intensa investigação. Com o avanço em curso no campo é possível que a terapia medicamentosa possa ser selecionada e orientada para o futuro baseada na mutação específica exibidas em cada GIST.

Palavras-Chave: Tumor estromal gastrointestinal; tratamento

ABSTRACT

Introduction: The gastrointestinal stromal tumor (GIST) is rare, but it's the most common mesenchymal neoplasm in the gastrointestinal tract. The average age of patients at diagnosis is 60 years old and the incidence for both genders is almost the same. The clinical presentation is related to their anatomical location, and gastrointestinal bleeding is common and may lead to anemia. The lesions are usually small found accidentally by laparoscopy, while the big lesions can be detected by incidental radiological finding. Surgical treatment is the mainstay of the therapy, but it's generally not able to heal due to high chance of adverse events (recurrence or metastasis). The development of inhibitors of tyrosine kinase, as imatinib mesylate and sunitinib, revolutionized the treatment of advanced or metastatic disease. The aim of this study is to present a case of GIST in patient underwent surgical treatment. **Case report:** Patient of 64 years, female looking for help proctological complaint of anal pruritus, and deny any other intestinal symptoms. Proctological examination, had perianal dermatitis. On digital rectal examination, it was noted 2 cm nodule, painful mobilization in lower rectum, 5 cm from the anal verge to the right side. She underwent colonoscopy: extramucous bulging in the right lateral wall of the distal rectum. The patient underwent local excision of the lesion and pathological examination with immunohistochemistry revealed that it was a GIST. There was no need for adjuvant therapy and the patient is in outpatient treatment without clinical or radiological evidence of tumor recurrence. **Conclusions:** Although surgery remains the treatment of choice in GIST, the therapeutic target of tyrosine kinase inhibitors has improved the care of patients, providing better results for those with completely resected tumors, resulting in prolonged response in those who have advanced disease. The use of imatinib as an adjuvant and neoadjuvant therapy remains an area of intense research. With the ongoing progress in the field it is possible that drug therapy can be selected and targeted for the future based on specific mutation displayed in each GIST.

Keyword: gastrointestinal stromal tumor; surgery.

LISTA DE IMAGENS

Quadro 1 - Resultados dos exames laboratoriais.....	18
Figura 1 - Padrão histológico de GIST do tipo fusocelular à microscopia óptica do paciente em estudo.	19
Figura 2 – Ressonância magnética realizada no pós operatório do paciente em estudo.....	20
Quadro 2 - Avaliação do risco de comportamento agressivo nos tumores estromais gastrointestinais, segundo Fletcher e colaboradores.....	23

LISTA DE SIGLAS

ALP	– Fosfatase alcalina
ALT	– Alanina Transaminase
AST	– Aspartato Aminotransferase
ATP	– Adenosina trifosfato
CIC	– Célula intersticial de Cajal
CSF	– Fator estimulante de colônias
EDA	– Endoscopia Digestiva Alta
GANT	– Tumor gastrointestinal do nervo autonômico
GIST	– Tumor estromal gastrointestinal
HUPD	– Hospital Universitário Presidente Dutra
MRSA	– Staphylococcus coagulase negativo
PDGFRA	– receptor de fator de crescimento ativado plaquetário
PET	– Tomografia por emissão de pósitrons
RTK	– Receptor tirosina quinase
SIC	– Segundo informa o cliente
STI571	– Mesilato de imatinib
TC	– Tomografia computadorizada
US	– Ultra-sonografia
UTI	– Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

RESUMO	0
ABSTRACT	8
LISTA DE IMAGENS.....	0
LISTA DE SIGLAS	9
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVO	0
3 METODOLOGIA	1
4 RELATO DE CASO	1
5 DISCUSSÃO	1
6 CONCLUSÃO	3
REFERÊNCIAS	1
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	6
ANEXO B – TERMO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	1
	6
	1
	6
	2
	0
	3
	2
	3
	3
	3
	9
	4
	0

1 INTRODUÇÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) embora relativamente raros são as mais comuns neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal, representando 80%, e constituem 5% de todos os sarcomas. (LASOTA apud KAWANOWA, 2006).

Estes tumores, foram por muito tempo confundidos com tumores originados de células do músculo liso ou de células nervosas do trato gastrointestinal, porém com o advento da microscopia eletrônica e técnicas de imunohistoquímica, pode-se esclarecer que esta neoplasia é uma entidade bem definida originada a partir do mesênquima. (HERRERA GA et al., *apud* LINHARES et al., 2006).

Recentemente foi esclarecido que essa neoplasia constitui uma entidade bem definida, através das descobertas de sua origem a partir das células intersticiais de Cajal e da expressão da proteína c-Kit. (HIROTA S. apud LINHARES et al., 2006).

A célula intersticial de Cajal (CIC), inicialmente relacionada à regulação do estímulo do trato gastrointestinal desde 1972, está presente ao longo de toda a parede do trato digestivo. A CIC é considerada como o marca-passo gerador de estímulos responsável pela motilidade do trato

gastrointestinal. (LIU, 1994), (KINDBLOM et al., 1998), (MOSKALUK et al., 1999).

Esse receptor KIT, por sua vez, de 972-977 aminoácidos e 145 KD, pertence à família de receptores tirosina quinase (RTK) classe III, está envolvido na sobrevivência celular, proliferação, diferenciação, adesão e apoptose, como já apregoavam Kitamura e Russel no ano de 1979. (CARDOSO et al., 2005).

O GIST ocorre em praticamente todo o tubo digestivo, ou seja, da metade distal do esôfago até a região anal. Contudo, a localização mais freqüente é no estômago (40 a 70%), seguido pelo intestino delgado (20 a 50%), cólon e reto (5%) e esôfago (5%). Porém, é possível ainda que essa neoplasia se desenvolva fora do trato gastrointestinal, como por exemplo no mesentério, omento, retroperitônio, pelve menor, apêndice e vesícula, embora de forma muito menos freqüente. (CICHOZ-LACH; KASZTELAN-SZCZERBINSKA; SLOMKA, 2008).

Quando localizados no trato digestivo, essa neoplasia varia de pequenos tumores subserosos até grandes massas sólido-císticas, de modo que à luz da microscopia podem apresentar três subtipos histológicos, o fusiforme, epitelióide ou misto, de acordo com o tipo predominante de célula. (FLETCHER CD et. al. Apud OLIVEIRA et. al., 2007).

Os GISTs ocorrem predominantemente entre 40 e 80 anos, sendo a idade média ao diagnóstico em torno de 60 anos, valendo destacar que a incidência entre os sexos é praticamente semelhante. (VALADÃO, 2004)

Essa neoplasia é raramente encontrada em crianças e adolescentes e sua distribuição em relação à raça é incerta. (DEMATTEO; SYMCOX; DEMETRI, 2006).

O quadro clínico dos tumores estromais gastrintestinais está relacionado à sua localização anatômica. (TOMORES, 2007)

A apresentação clínica mais comum dos GISTS é o sangramento gastrintestinal que pode ser agudo, na forma de melena ou hematêmese ou de forma crônica insidiosa, gerando anemia. Dependendo da sua localização e tamanho, podem iniciar um quadro de obstrução intestinal principalmente em locais como a cárdia, piloro, válvula ileocecal e reto. Dor, perda de peso e massas palpáveis estão associados com tumores grandes e que muitas vezes

sugerem malignidade, porém GISTs grandes podem ser benignos e seu diagnóstico diferencial pré-operatório é bastante difícil. Alguns tumores crescem tão rapidamente em relação ao seu suprimento vascular que podem levar a uma área de necrose, ulcerando a mucosa adjacente. (MITTINEM e LASOTA, 2006)

Com relação ao diagnóstico, as lesões pequenas são geralmente achadas acidentalmente à laparoscopia para tratamento de outras condições clínicas. Já as lesões maiores podem ser detectadas por achado radiológico incidental. No pré-operatório, a descoberta do tumor por endoscopia não é frequente, uma vez que o aspecto radiológico das lesões muito grandes se assemelha com sarcomas retroperitoneais. Além disso, a biópsia por endoscopia é insuficiente já que as lesões que erodem o estômago apresentam extensa área de necrose. (VALADÃO, 2004).

O diagnóstico da neoplasia é feito quando existem quadro clínico, características morfológicas celulares típicas e imunohistoquímica positiva para o c-Kit. Porém, nem todos os tumores apresentam essa positividade, mesmo apresentando características clínicas e patológicas compatíveis com a doença. Isso decorre do fato desse grupo c-Kit negativo apresentar mutação em outro receptor tirosina quinase, conhecido como receptor de fator de crescimento ativado plaquetário (PDGFRA), representando uma via alternativa na patogênese do GIST. (LINHARES et. al., 2006). Histologia, tomografia computadorizada, ultra-sonografia, punção com agulha fina, tomografia por emissão de pósitrons e radiografias seriadas também fazem parte dos métodos auxiliares de diagnóstico.

O tratamento principal e de escolha da neoplasia estudada é o cirúrgico que, sozinho, geralmente não é capaz de proporcionar cura, pois grande parte dos pacientes, após a ressecção cirúrgica, irão desenvolver algum evento adverso (recidiva ou metástase). O tipo de ressecção empregada vai depender da localização e do tamanho do tumor e a técnica cirúrgica empregada deve ser meticulosa, devido ao risco de ruptura tumoral durante o ato operatório, o que poderia resultar em disseminação neoplásica e pior prognóstico. Não há a linfadenectomia de rotina já que a metástase nodal é infrequente e a presença de recidiva, mesmo com a ressecção total do tumor

primário, é freqüente, como por exemplo, no peritônio e fígado, com sobrevida média de 15 meses após resgate cirúrgico. (LINHARES et. al., 2006).

O desenvolvimento de uma nova classe de drogas antineoplásicas, os inibidores de tirosina quinase, dentre eles, o mesilato de imatinib (STI571) e o sunitinib, revolucionaram o tratamento de casos de doença avançada, irrecorrível ou metastásica. Atualmente, essas duas drogas terapêuticas são as únicas aprovadas para o tratamento do GIST. (DEMATTEO; SUMEOX; DEMETRI, 2006).

Os inibidores de tirosina quinase, inibidores competitivos e específicos à atividade de receptores, como o c-Kit. Desse modo, poderão otimizar o tratamento cirúrgico, reduzindo as chances de recidiva local e de metástase à distância, prolongando o intervalo livre de doença e a sobrevida global. (DEMATTEO; SUMEOX; DEMETRI, 2006).

Devido sua grande morbidade e mortalidade, os GISTs são ainda objeto de grande estudo e discussão entre os principais estudiosos e pesquisadores contemporâneos.

2 OBJETIVO

Relatar um caso de tumor estromal localizado no reto, revisando a literatura quanto ao diagnóstico e tratamento instituído.

3 METODOLOGIA

Estudo descritivo baseado no relato de caso de um paciente atendido no setor de Coloproctologia do Hospital do Servidor Municipal (HSPM) – SP em 2011.

Utilizaram-se as normas do Manual para Normalização de Monografias da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2007.

Após adesão à pesquisa, por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A) o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Pesquisa do HSPM (ANEXO B), onde inteiramente realizado.

4 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 64 anos, parda, casada, natural e residente em São Paulo-SP, ensino médio completo, técnica de enfermagem aposentada.

Procurou atendimento no ambulatório de Coloproctologia do Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM – SP) em 18 de Julho de 2010 com queixa de prurido anal há 20 dias.

Com hábito intestinal diário, sem esforço evacuatório, sangramento ou muco nas fezes. Negava dor abdominal, perda ponderal ou qualquer outra sintomatologia.

Ao exame físico: em bom estado geral, corada, hidratada, anictérica, acianótica, eupnéica, sem edemas ou adenomegalias palpáveis, afebril, lúcida e orientada no tempo e no espaço.

O abdome encontrava-se normotenso, indolor à percussão e palpação. Traubes livres e ruídos hidroaéreos presentes.

Ao exame proctológico:

À inspeção: dermatite perianal. Ao toque retal: nodulação de +/- 2 cm, dolorosa à mobilização em reto inferior, a 5cm da borda anal, lateral à direita.

O exame físico dos demais aparelhos estava dentro da normalidade.

Foram então solicitados exames laboratoriais (Quadro 1).

Quadro 1 - Resultados dos exames laboratoriais.

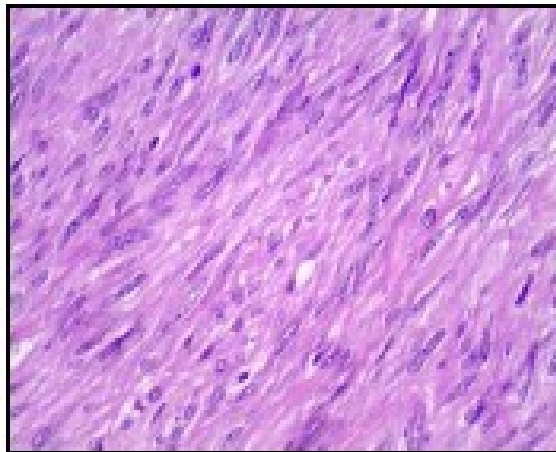
Exame	Resultado
Hemoglobina g/dl	12
Hematócrito %	37
Leucócitos (x10.e3/uL)	8000
Plaquetas (x10.e3/uL)	400 000
Tempo de Coagulação (min/seg.)	17
Uréia mg/dl	27
Creatinina mg/dl	0,9
Bilirrubina Total mg/dl	1
Bilirrubina Direta mg/dl	0,6
Aspartato Aminotransferase(AST) UI/l	34
Alanina Transaminase(ALT) UI/l	45
Albumina g/dl	3,5
Glicemia Atual mg/dl	100
Cálcio mmol/l	9
Magnésio mg/dl	1,9
Potássio mmol/l	4
Sódio mmol/l	140

Fonte: a autora.

Realizada colonoscopia em 24/08/2010 que evidenciou abaulamento extramucoso em reto distal, em parede lateral direita.

Em 16/02/2011 o paciente foi submetido à ressecção local da lesão. Foi realizada abertura da mucosa a cerca de 5cm da borda anal, dissecação da lesão que tinha 3cm de tamanho e consistência pétrea e que foi completamente ressecada com sua cápsula, fechamento da mucosa e a peça enviada para estudo anatomopatológico.

Figura 1 - Padrão histológico de GIST do tipo fusocelular à microscopia óptica do paciente em estudo.



Fonte: BIOFAST

Em 17/02/2011 o paciente recebeu alta hospitalar, sem intercorrências.

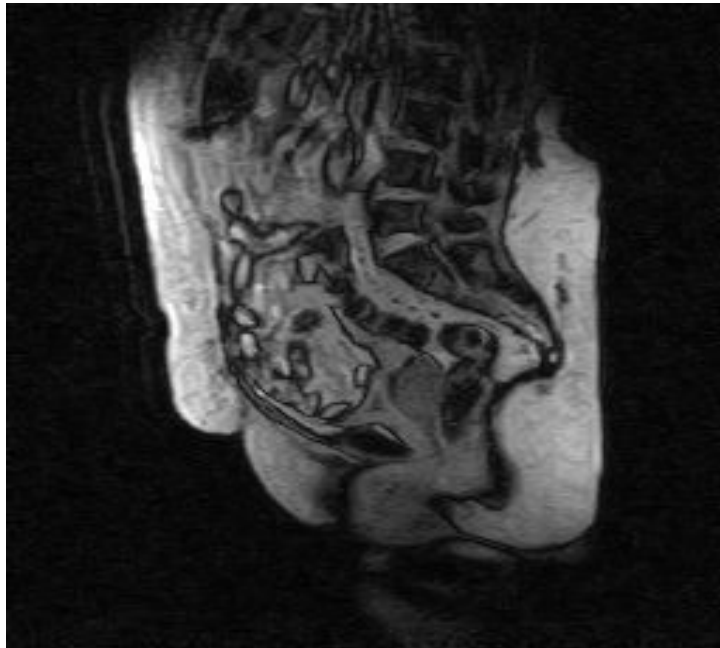
O estudo anatomopatológico evidenciou na macroscopia uma lesão elevada, mal delimitada, branco-avermelhada, comprometendo mucosa retal. À microscopia: neoplasia fusocelular sem atipias, podendo corresponder à GIST. Posteriormente, o estudo imuno-histoquímico comprovou o diagnóstico de Tumor Estromal Gastrointestinal com a positividade para o c-Kit.

Após estudo anatomopatológico, paciente foi encaminhada à oncologia e retorno proctológico com ressonância nuclear magnética, não evidenciava recidiva da lesão.

A oncologia orientou não realizar tratamento cirúrgico suficiente para a cura.

Realizou RNM de pelve em 15/05/2011 que não evidenciou alteração.

Figura 2 - Ressonância magnética realizada no pós operatório do paciente em estudo.



No momento, segue em acompanhamento ambulatorial com Oncologia e Proctologia, sem evidências de recidiva da doença.

6 DISCUSSÃO

Embora relativamente raro, o GIST representa 80% dos tumores mesenquimais gastrointestinais, 5% de todos os sarcomas e 3% de todas as neoplasias do trato digestivo (VALADÃO et. al., 2006).

A incidência nos Estados Unidos é aproximadamente de 3.000 a 5.000 novos casos por ano (MIETTINEN Apud CANDELARIA et. al., 2006).

No Brasil não há referência, porém estima-se que um número significativo de GIST seja encontrado de forma acidental em exames de imagem, endoscopia, cirurgias ou autópsias. (LOURENÇO, 2005).

Esses tumores ocorrem predominantemente entre 40 e 80 anos de idade, sendo a média de idade ao diagnóstico aos 60 anos (DEMATTEO et. al. Apud VALADÃO, 2004). O paciente em estudo possuía idade compatível com o intervalo, uma vez que foi diagnosticado para GIST aos 64 anos de idade.

De acordo com a literatura, fatores de risco e causas ainda não foram identificados, embora a neurofibromatose tipo I confira um risco aumentado da neoplasia estudada. (RUBIN, HEINRICH, CORLESS, 2007).

Há uma concordância na literatura de que os GISTs podem ter origem em todo trato gastrointestinal, desde o esôfago até a região ano-retal, ocorrendo onde haja camada muscular.

De acordo com Oliveira et. al. (2007), o sítio anatômico preferencial do tumor é o estômago, onde ocorrem numa incidência de 60%. (TUMORES, 2007).

Segundo Nigri et. al., (2007), o canal anal, por sua vez, representa um sítio extremamente raro desse tipo de neoplasia e tem sido estudado em conjunto com GIST do reto, local onde foi identificado o tumor do paciente no presente estudo.

Munoz T. et. al. (2005) relata que os GISTs apresentam frequentemente disseminação metastática para o fígado e peritônio e raramente para os gânglios linfáticos regionais e praticamente nunca aos pulmões. O paciente em estudo não apresentou metástases ao diagnóstico.

Os GISTs se manifestam frequentemente de forma assintomática, principalmente em seus estágios iniciais, constituindo frequentemente achados ocasionais, endoscópicos ou radiológicos, durante exames realizados para outras finalidades, bem como durante intervenções cirúrgicas realizadas por várias razões. (MUÑOZ T., et. al., 2005), exatamente como observado com o paciente estudado, que veio para consulta por queixa não relacionada com GIST (prurido anal).

Já nos casos sintomáticos, de acordo com Miettinen (2006), as apresentações clínicas vão depender basicamente do tamanho e da localização tumoral. Para esse autor que corrobora com o pensamento dominante, a apresentação mais comum é a hemorragia digestiva que pode ser tanto aguda, na forma de melena ou hematêmese; ou crônica, deixando o paciente anêmico. Neste caso, geralmente o diagnóstico dessa enfermidade é feito anos após o primeiro episódio de sangramento.

Os GISTs macroscopicamente apresentam-se de vários tamanhos (de 1 a mais de 20 cm de diâmetro) e costumam ser bem circunscritos, de contornos arredondados e não encapsulados, apesar de poderem, em alguns casos, apresentar uma pseudo-cápsula. (CORPA; IBRAHIM, 2006). O tumor do paciente em estudo possuía 2cm, bem circunscrito e arredondado.

Ao corte, geralmente possuem superfície homogênea, de consistência firme ou amolecida, podendo apresentar pigmentações variáveis que vão do branco ao vermelho, passando pelo cinza e pelo marrom, conforme o grau de hemorragia, adquirindo as colorações pálida, acastanhada, rosada ou combinações. (CORPA; IBRAHIM, 2006).

Quanto à localização, os tumores podem estar localizados sobre a submucosa, ulcerando ou não a mucosa adjacente, ser intramurais ou subserosos além de poderem ser sólidos, císticos, parcialmente císticos ou necróticos. A lesão do paciente era restrita à mucosa e submucosa e por isso não passível de biópsia, o que levou a opção de ressecção completa da mesma.

Em geral, um infiltrado inflamatório variável, composto principalmente por linfócitos e plasmócitos, é observado no tumor, sendo possível ainda o achado de necrose e hemorragia, juntamente com uma rede vascular de proeminência variada. (TUMORES, 2007).

A proliferação celular, como fator prognóstico, deve ser analisada com cautela, pois alguns tumores com baixa fração de crescimento podem progredir e gerar metástases. (TUMORES, 2007).

Estudos realizados por Sakano (2003) mostraram que não é possível prever com segurança o comportamento dos GISTs ou mesmo se a lesão tumoral apresentará evolução benigna ou maligna apenas através dos parâmetros imunohistoquímicos e ultraestruturais específicos desses tumores,

como a presença de actina, da proteína S-100, do c-Kit e do CD-34, já que nenhum deles mostrou diferença estatisticamente significativa.

Sakano (2003) concluiu também que a imunexpressão do p 53 mutado está relacionado com pior prognóstico, em concordância novamente com as mesmas séries supra citadas.

Os métodos auxiliares de diagnóstico dos tumores estromais gastrointestinais são: histologia, imuno-histoquímica, tomografia computadorizada, ultra-sonografia, punção com agulha fina, tomografia por emissão de pósitrons e radiografias contrastadas.

Os estudos histológico e imunohistoquímico determinam o diagnóstico do GIST através de análise de biópsias das lesões ou de peças resultantes de ressecção cirúrgica. Nestas análises, a histologia demonstra frequentemente uma alta celularidade o que acaba classificando essa neoplasia em três categorias, conforme o tipo celular predominante: fusiforme (75%), epitelióide (20%) ou mista (5%) (MACEDO et. al., 2007).

Para Valadão (2006), os GISTs, cujo predomínio é de células fusiformes, são geralmente compactados e altamente celulares, sendo compostos tipicamente por um arranjo relativamente uniforme em fascículos curtos, com citoplasma eosinofílico mais claro que o de neoplasias do músculo liso. Além disso, os limites celulares podem ser indistintos, proporcionando aspecto sincicial e os núcleos tendem a serem uniformes em aparência e mais ovóides que o citoplasma dos tumores do músculo liso.

Apesar da existência de inúmeros fatores prognósticos descritos na literatura, como bem ratificam Chan KH, Fletcher, Dougherty, Franquemont, dentre outros, é difícil prever o comportamento biológico do GIST, já que essa neoplasia apresenta uma ampla variedade de comportamento clínico, variando desde tumor francamente benigno até maligno, trazendo um resultado totalmente imprevisível. (GUPTA; TEWARI; SHUKLA, 2007).

Apesar de estudos Buxton et. al. (1960), Appelman et. al. (1976), Lindsay et. al. (1981), Shiu et. al. 1982, Lee (1983), Roy et. al. 1989, Lehnert et. al., (1990), Grant et. al. (1991), Sakano (2000) terem evidenciado que a agressividade tumoral esteja relacionada ao tamanho da lesão, demonstrando que lesões maiores têm prognóstico reservado, enquanto as menores apresentam melhor evolução, uma parcela significativa de tumores pequenos

também apresenta comportamento agressivo, conforme demonstrado em Sakano (2003). E isso significa que lesões pequenas podem ser tumores malignos, diagnosticados precocemente.

Há também discordância entre os autores no que diz respeito ao número de mitoses por campo em grande aumento. Enquanto diversos estudos mostram que essa variável tem relação direta com o grau de agressividade do tumor estromal Anderson et. al., (1950), Ranchod et. al., (1977), Shiu et. al., (1982), Lee (1983), Dougherty et. al., (1991), outros autores Miettinen et al., (1998), Sakano (2000), não concordam que o número e mitoses possa ser considerado como fator indicador único de malignidade, já que, os mesmos, observaram que lesões com tamanho maior de 5 cm podem ser malignas e metastáticas mesmo quando apresentam número reduzido de mitoses por campo. (SAKANO, 2003).

Um consenso publicado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos de 2001, propôs então, uma escala, baseada no tamanho e no índice mitótico tumoral, com o intuito de definir o risco de comportamento agressivo nesses tumores (Quadro 2). (FLETCHER apud TUMORES, 2007).

Quadro 2 - Avaliação do risco de comportamento agressivo nos tumores estromais gastrointestinais, segundo Fletcher e colaboradores.

Risco	Tamanho do tumor (cm)	Índice mitótico (mitoses/50 campos de alto poder)
Risco muito baixo	< 2	< 5
Risco baixo	2-5 cm	< 5
Risco intermediário	< 5	6-10
	5-10	< 5
Alto risco	> 5	> 5
	>10	Qualquer índice
	Qualquer tamanho	>10

Fonte: Fletcher (apud TUMORES, 2007).

Segundo essa escala, o prognóstico do paciente em estudo é bom, pois apresenta tumor de 2cm e < 5mitoses/50 campos de alto poder.

Já na imunohistoquímica, a histopatologia desse tipo de tumor acaba mimetizando a de certas neoplasias musculares lisas e neurais, como, por

exemplo, leiomiomas, leiomiiossarcomas, adenocarcinomas e schwannomas benignos e malignos, o que tornou importante o estudo de marcadores dos tumores estromais gastrointestinais. (TUMORES, 2007).

Atualmente, o marcador mais importante no diagnóstico do GIST é o KIT (CD117), um receptor do fator de crescimento da tirosina quinase, que está presente em até 94% desses tumores, em especial na maioria deles de padrão maligno. Assim como o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRs) A e B, CSF1R (fator estimulante de colônias), dentre outros. (FORCELEDO, 2004).

Apesar desse marcador ser bastante específico, existem tumores (cerca de 5%) que, embora apresentem quadro clínico e histológico característico de GIST, são KIT negativos, já que apresentam mutações no gene do PDGFR alfa. (CORPA; IBRAHIM, 2006). O paciente em questão possuía KIT positivo.

Além do CD117, ainda existem outros marcadores como a proteína S-100, CD-34, actina, desmina, KI-67 e p53, disposto em literatura vasta.

Quanto aos exames de imagens, a US abdominal costuma ser o primeiro método empregado na avaliação de um paciente com tumoração palpável ou com dor abdominal, porém esse método não permite, frequentemente, diferenciar o órgão primário da neoplasia, principalmente em casos nos quais a imagenologia mostra a presença de grande massa abdominal de ecogenicidade heterogênea e geralmente com necrose. (TUMORES, 2007).

A radiografia gastrointestinal contrastada com bário, por sua vez, pode funcionar como um método de achado da neoplasia visto que pode revelar a presença de uma falha de enchimento, o que causará a necessidade de um melhor estudo do caso através de outros exames de imagens. E essa mesma suspeita pode ser causada por uma US solicitada em caso de sintomas abdominais no paciente. (TUMORES, 2007).

Em contrapartida, a tomografia computadorizada constitui a imagenologia pré-operatória padrão, sendo importante para determinar a localização do tumor estromal, bem como o seu tamanho e identificar a ocorrência de metástases, através de uma avaliação rápida e reprodutível dos tumores. (TUMORES, 2007).

As lesões tumorais nesse exame, geralmente apresentam-se como massas bem circunscritas, homogênea com densidade de partes moles. (BURKILL GJC et. al. apud MACEDO et. al., 2007).

O GIST geralmente não invade os órgãos adjacentes, mas apenas os deslocam.

Ainda na TC, podem ser evidenciados focos de calcificações que estão relacionados comumente com lesões malignas, bem como áreas de atenuação central, correspondendo a degeneração cística, hemorragia ou necrose tumoral. (SHARP RM apud MACEDO et. al., 2007).

Nas suas formas mais avançadas, o GIST pode se disseminar para alguns locais, sendo o fígado (Figura 10) o sítio mais frequente, depois peritônio ou omento, mas também podem haver disseminações, só que de forma mais rara, para os ossos, linfonodos e pulmão. (CROSBY JA. apud SAMELIS, G. F.; EKMEKTSOGLU; ZOGRAFOS, 2006).

Outro método de imagem importante no diagnóstico do GIST é a ultra-sonografia endoscópica. Esse método, durante os últimos anos, tem contribuído no avanço do diagnóstico diferencial do GIST. Ele tem a capacidade de detectar pequenas lesões e caracterizá-las segundo seu aspecto e relação com as camadas da parede gastrointestinal, identificando, por exemplo, lesões submucosas. Além disso, a US endoscópica é capaz de fornecer informações a respeito da morfologia do tumor que sejam sugestivas de malignidade, tais como: tamanho mais de 4 cm, forma não oval, bordas irregulares e mal definidas, áreas ecogênicas ou císticas intramurais, linfonodos adjacentes e uma rápida taxa de crescimento no seguimento ultrasonográfico. (MUÑOZ T., 2005).

Com relação às punções por agulha fina, elas podem ajudar no diagnóstico do GIST através de estudos citológico, imunohistoquímico e molecular, sendo guiadas tanto por TC como por US. Esse método, porém, só deve ser indicado quando o diagnóstico pré-operatório puder mudar a conduta do caso, visto que os tumores estromais, por serem hipervascularizados, possibilitam, durante a realização da punção, a implantação de células tumorais, piorando, desse modo, o prognóstico do paciente. Sendo assim, nos tumores passíveis de remoção cirúrgica, a exérese com biópsia de congelação seguida de análise anátomo-patológica habitual são preferíveis. (TUMORES,

2007). E, por último, como exame de imagem tem-se a tomografia com emissão de pósitrons (PET) que é um método de imagem nuclear da medicina. Feito através da injeção endovenosa de um açúcar especial radioativo, o flúor desoglicose que é captado pelo tumor mais rapidamente do que por células normais, servindo dessa maneira, para a detecção de metástases e para o seguimento posterior ao tratamento com inibidores de tirosina quinase. A frequência de sua solicitação depende da extensão da doença, mas em geral, a PET scan do abdome e da pelve deve ser realizada a cada 3 a 6 meses, durante 5 anos após a remoção cirúrgica de um GIST primário. Já em caso de recorrência de metástase, esse método deve ser feito a cada 3 a 4 meses. (DEMATTEO; SUMEOX; DEMETRI, 2006).

É importante considerar o diagnóstico diferencial dos tumores estromais gastrointestinais com outros tipos de tumores, como, por exemplo, adenocarcinoma, linfoma, leiomiomas, schwannoma, neurofibroma, lesão carcinóide, dentre outros.

O tratamento padrão ouro de abordagem terapêutica para pacientes com GIST localizado, ou seja, não metastático é a ressecção cirúrgica completa da lesão, pois é a única modalidade potencialmente curativa dessa neoplasia. (HIDALGO et. al., 2007). Este foi o procedimento realizado no paciente em estudo, que evoluiu sem intercorrências.

A abordagem cirúrgica inclui a cirurgia a céu aberto ou por via laparoscópica (NOVITSKY YW et. al. apud GUPTA; TEWARI; SHUKLA, 2007), tendo a primeira, sido a modalidade empregada no paciente do caso em questão.

Demetri G. D. et. al. (apud GUPTA; TEWARI; SHUKLA, 2007) destaca que a técnica laparoscópica deve ser feita, por sua vez, apenas em casos selecionados, ou seja, em tumores intramurais e menores do que 2 cm.

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. (ROBERTS PJ apud VALADÃO, 2006).

Segue-se ainda, na literatura corrente, que o objetivo primordial da cirurgia é a ressecção completa do tumor, estando o tipo dessa na

dependência da localização e do tamanho tumoral, tomando-se o cuidado para assegurar uma retirada com margens livres, embora não excessivamente amplas, uma vez que, acredita-se que a presença de margens microscopicamente negativas seja suficiente.

As lesões com suspeita de invasão de órgãos adjacentes, devem ser tratadas, por sua vez, por cirurgia radical através de retirada em monobloco do órgão acometido. (LINHARES, 2006).

Como bem demonstra Borquez M^a (2008), durante a retirada do tumor, é necessária uma técnica cirúrgica meticulosa, uma vez que esses tumores por serem bastante friáveis, principalmente quando possuem hemorragia, degeneração cística ou necrose, podem romper espontaneamente ou no ato operatório, causando implantes peritoniais, trazendo, assim, impacto adverso no prognóstico do paciente.

E após essa abordagem de ressecção cirúrgica, surge a necessidade do acompanhamento a longo prazo dos pacientes, indicando que esse procedimento cirúrgico isolado, geralmente não é capaz de proporcionar cura, já que uma proporção de 85 a 90% desses casos, irão desenvolver com o tempo algum efeito adverso, como, por exemplo, recidiva ou metástase. (ROBERTS apud VALADÃO, 2006). O paciente em estudo encontra-se em acompanhamento ambulatorial periódico.

Com relação à doença metastática, aproximadamente 20 a 30% dos pacientes já apresentam disseminação tumoral no momento do diagnóstico e outros 50% dos pacientes terão recorrências após a ressecção completa do tumor primário, sendo que o tempo médio para isso acontecer varia de 18 a 24 meses. (MAZUR MT apud GUPTA, 2007). O paciente em estudo não apresentava metástase pré operatórias e encontra-se sem sinais de recidiva até o presente momento.

A recorrência hepática, por exemplo, é normalmente multifocal e difusa, motivo esse que impede a abordagem cirúrgica. Em casos de pacientes com lesões hepáticas ressecáveis, a recorrência após a hepatectomia parcial é quase regra. Devido a isso, atualmente a recomendação em casos de vários focos de metástases é o tratamento medicamentoso. Com relação à doença peritoneal, embora sua exérese costume ser tecnicamente simples por seu caráter superficial, ela é frequentemente multifocal, razão pela qual a

ressecção dessa doença está normalmente associada à recorrência. (TUMORES, 2007).

Diante do fato da grande maioria dos doentes com doença metastática apresentarem disseminação extensa, impossibilitando, assim, a ressecção tumoral, alguns tipos de tratamentos foram utilizados para tentar controlar a disseminação tumoral, como a embolização das metástases hepáticas, radioterapia, quimioterapia intraperitoneal ou sistêmica, porém sem evidência de benefícios (VALADÃO, 2006).

A partir dessas constatações, houve o desenvolvimento de uma droga que revolucionou o tratamento do tumor estromal gastrointestinal por ser a primeira droga a agir especificamente na alteração molecular responsável pelo câncer. O conhecimento de mutações, que ocasionavam ganho de função do gene Kit, na gênese e na proliferação do GIST acarretou o desenvolvimento dessa droga que possui alvo molecular definido agindo na atividade tirosina quinase dos receptores Kit. (VALADÃO, 2006).

O STI571 (mesilato de imatinibe [Glivec]; Novartis, Basel, Suíça) é um agente antineoplásico oral derivado de 2-fenilaminopirimidina que atua como um inibidor de pequenas moléculas com atividade tirosina quinase como Kit, ABL, BCR-ABL, PDGFRA, PDGFRB, ARG e possivelmente CSF1R- (GARRIDO, 2007).

Dolci (apud CANDELÁRIA et. al., 2006) salienta que o Imatinib atua como um inibidor competitivo do ATP, bloqueando a capacidade do Kit de transferir grupos fosfato da molécula de ATP aos resíduos de tirosina presentes nos substratos de proteínas, interrompendo, dessa forma, a transdução de sinais mediados pelo receptor Kit. E isso está correlacionado com a diminuição da proliferação celular, inibição de focos de formação e com o aparecimento de morte celular apoptótica.

A dose inicial recomendada da droga é de 400mg administrado continuamente por via oral ao dia. Essa conclusão foi baseada na comparação da sobrevida livre de doença entre pacientes com GIST metastático que usavam doses de 400 e 800mg, tendo como resultado a semelhança da resposta clínica entre os dois grupos de pacientes. Esse estudo também evidenciou que a dose de 800mg promoveu significativo aumento na sobrevida livre da progressão da doença. (VALADÃO, 2006).

O mesilato de imatinib é uma droga cuja absorção por via oral é de 98%, não sofrendo interferência por alimentos e que se liga em 95% à albumina, porém pouco às lipoproteínas. Circula no plasma, alcançando níveis estáveis entre 7 e 28 dias após iniciado sua administração, sendo eliminada, principalmente através das fezes. Essa droga, geralmente é bem tolerada pelos pacientes, porém seus efeitos colaterais, de acordo com a literatura, incluem os efeitos hematológicos, sendo os mais freqüentes, neutropenia e trombocitopenia; os gastrintestinais, dentre eles, náuseas, vômitos, diarréia hidroeletrolítica; os nervosos, cefaléia, insônia e parestesia; os psiquiátricos, depressão, anorexia; os hepáticos, icterícia, hiperbilirrubinemia e os dermatológicos, dermatite e edema periorbitário. (ACEVEDO, et. al., 2006).

Mas apesar desta droga ter mudado de maneira radical o prognóstico dos tumores estromais gastrointestinais não candidatos a manejo cirúrgico, estudos realizados por McLean SR, Theau N. no ano de 2005, já demonstraram a existência de resistência primária ou precoce e secundária, tardia ou adquirida ao Imatinibe. (CANDELARIA et. al., 2006).

O desenvolvimento de resistência ao Imatinibe e a conseqüente progressão da lesão tumoral podem seguir alguns padrões, incluindo um convencional aumento da massa tumoral e metástases, bem como o modelo descrito em 2004 como “nódulo dentro de uma massa”, ou seja, um nódulo no pré-existente tumor, observado na tomografia computadorizada. Este novo padrão parece ser fruto de clones resistentes à droga, como surge da presença de novas mutações ativadoras das quinases no fenótipo tumoral. (DESAI J. apud TUMORES, 2007).

Diante da presença dessas resistências à terapia com o Imatinibe, levando a progressão tumoral em um número significativo de pacientes, houve a necessidade da busca de novas opções terapêuticas, incluindo os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, tais como Sunitinibe, Dasatinibe, AMN107 e PKC412. (DEBIEC-RYCHTER et. al. apud CANDELARIA, et. al, 2006).

O Sunitinibe é um membro do grupo de drogas conhecidas como inibidores multiquinases, inibindo, dessa forma, múltiplas tirosinas quinases, incluindo VEGFR-1, VEGFR-2, KIT, PDGFR α e PDGFR β . Essas drogas, por inibirem uma gama maior de proteínas, permitem que as mesmas tenham um

papel mais significativo na interrupção do processo que leva a progressão da lesão tumoral. O Sunitinibe, além de inibir as células tumorais por bloquear as formas de mutações da proteína Kit, também bloqueia a proteína chamada de VEGF receptor. Esta particular proteína encontra-se presente na superfície das células cancerosas que formam os vasos sanguíneos responsáveis pela nutrição tumoral. Sendo assim, o Sunitinibe, bloqueando essa proteína, impede a nutrição sanguínea da neoplasia, e por fim, impede o crescimento da massa tumoral. (DEMATTEO; SUMEOX; DEMETRI, 2006).

Essa droga foi aprovada em 2006 e é eficaz no tratamento de pacientes resistentes ao Imatinibe ou que não o toleram. Seu uso como terapia após as falhas do Imatinibe é significativo por dois motivos: pode bloquear outras formas de mutações do Kit não tratadas pelo Imatinibe, e tem uma forma de ação suplementar, bloqueando a formação de novos vasos sanguíneos dentro dos tumores. (SUMEOX; DEMETRI, 2006)

E além do uso do Imatinibe no tratamento do GIST metastático, já existem estudos que, embora ainda não estejam claros, questionam seu uso como terapia adjuvante após ressecção completa do tumor primário e seu uso como terapia neoadjuvante. (VALADÃO, 2006).

Porém, o uso do Imatinibe como adjuvante de cirurgias de tumores não metastáticos de alto risco, ainda não conta com evidência de bom nível que o suportam, mas já existem dois estudos em curso que tentam justificar tal uso. O primeiro é um estudo em fase II em lesões de alto risco (lesões grandes, tumores complicados ou com muitos focos no peritônio) e o segundo, um ensaio clínico duplo-cego aleatório em fase III de Imatinibe versus placebo. (BÓRQUEZ M^a, 2008).

Quanto ao uso da droga neoadjuvante, já foram descritos alguns casos de resposta patológica completa, com ausência da expressão do CD 117 em tumores metastáticos ressecados, posterior ao uso do Imatinibe, porém são casos isolados. Na teoria, a administração da droga antes da cirurgia, poderia facilitar a ressecção do tumor ao reduzir sua vasculatura e seu volume, porém, tecnicamente, causaria maior dificuldade, já que produziria degeneração mixóide ou hialina no interior tumoral. (SCAIFE CL et. al. apud BÓRQUEZ, 2008).

Durante o uso dessa droga como terapia medicamentosa no tratamento do GIST, deve haver um seguimento rigoroso da imagenologia. Apesar da maior parte dos estudos sobre a eficácia do uso do Imatinibe tenha se baseado na TC para avaliar a resposta terapêutica do paciente, a PET permitiu uma avaliação funcional altamente sensível, capaz de evidenciar resposta em poucos dias de terapia medicamentosa, acrescentando mais especificidade ao seguimento imagenológico. (STROOBANTS S. et. al. apud MUIÑOZ T. et. al., 2005).

DeMatteo, Symcox e Demetri (2006) destacam que a CT scan é a maneira preferida de monitorar o GIST rotineiramente durante seu tratamento, contudo, a mensuração do tamanho tumoral por esse exame de imagem nem sempre reflete o quanto a lesão tumoral está respondendo a terapia medicamentosa.

Isso porque os GISTs sob tratamento com o Imatinibe, ocasionalmente, não mostram redução de tamanho à tomografia computadorizada, mas adquirem um aspecto cístico. E essa mudança na densidade tomográfica do tumor significa a expressão imagenológica da resposta ao tratamento que pode ter, com facilidade, sua confirmação pela PET (TUMORES, 2007).

Nem o Sunitinibe, nem o Imatinibe, que são até então as únicas drogas aprovadas para o tratamento de GIST, são capazes de tratar os casos dessa neoplasia com complexos mecanismos de resistência que geram formas altamente mutantes de comportamento agressivo dentro dos tumores.

Diante disso, no futuro, com um maior conhecimento sobre essa neoplasia, os pacientes poderão ser prescritos com combinações de duas ou mais terapias orientadas medicamentosas capazes de simultaneamente bloquear uma gama mais ampla de mutações tumorais.

6 CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico ainda é considerado o método sustentáculo da terapia, porém, sozinho pode ser incapaz de proporcionar a cura, já que uma proporção de 85 a 90% dos casos, desenvolverá com o tempo, algum efeito

adverso, como, por exemplo, recidiva ou metástase, surgindo a necessidade do acompanhamento a longo prazo dos pacientes.

Drogas da classe dos inibidores tirosina quinase, como o Imatinib e o Sunitinib, deram um grande salto na história do tratamento do GIST, visto que essas medicações agem especificamente na alteração molecular responsável pelo câncer.

Entretanto a eficácia dessas drogas é limitada pelos complexos mecanismos de resistência que geram formas altamente mutantes e de comportamento agressivo dos tumores.

No presente estudo, o tratamento cirúrgico foi considerado suficiente, não sendo necessário uso de adjuvância e a paciente encontra-se sem sinais de recidiva da doença no acompanhamento ambulatorial.

Portanto, estudos visando à compreensão dessa enigmática neoplasia são fundamentais, principalmente no que concerne à mutação específica exibida em cada GIST, o que serviria como guia na escolha do melhor tratamento a ser empregado em cada caso.

REFERÊNCIAS

ACEVEDO, Javier et. al. Tumores Del estroma gastrointestinal: resultados Del tratamiento. Revista Venezolana de Oncologia. V. 18, n. 1. Caracas, mar./ 2006. Disponível em: <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-05822006000100004&lng=pt&...>. Acesso em: 16 de abril/ 2011.

AMICO, Enio Campos. et. al. Tumor estromal gastrointestinal: estudo de oito casos. Rev Assoc Méd Bras, p. 48-52. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v52n1/a22v52n1.pdf>>. Acesso em: 18 de maio/ 2011.

ANDERSON, P. A.; DOCKERTY, M. B.; BUIE, L. A. Myomatous tumors of the rectum. **Surgery**. v. 28, p. 642-650, 1950.

APPELMAN, H. D.; HELWING, E. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). **Cancer**. V. 38, p. 708-728, 1976.

BÓRQUEZ M^a, Pablo; NEVEU C. Rodrigo. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), Um particular tipo de neoplasia. Revista médica de Chile. V. 136. n. 7. Santiago: Scielo, jul./ 2008. Disponível em: <<mhtml:file://E:\ARTIGOS GIST\Revista médica de Chile – bTumores Del estroma gás...>>. Acesso em: 18 jun./ 2011.

BUXTON, R. W. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. **Am. Surg.** v. 26, p. 666-677, 1960.

CANDELARIA, Myrna. et. al. Tumores gastrointestinales estromales: aspectos biológicos y terapêuticos actuales. Cancerologia., 2006. p. 99-112. Disponível em: <<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1172284848.pdf>>. Acesso em: 18 de jun./ 2011.

CAPONERO, Ricardo; GUSMÃO, Cid Ricardo; LOURENÇO, Laércio. GIST: Tratamento Clínico dos Tumores Estromais Gastrointestinais. São Paulo, 2006. Disponível em: <<E:\Monografia\GISTTratamento clinico.mht>>. Acesso em: 20 de jun./ 2011.

CARDOSO, Alfredo A. et. al. Tratamento sistêmico do GIST: novo paradigma com Imatinib. In: LINHARES, Eduardo; LOURENÇO, Laércio; SANO, Takeshi. **Atualização em Câncer Gástrico**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2005. p. 311-321.

CHOONG, P. F. et. al. Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki 67 in soft tissue sarcoma. Is prognostic significance histotype specific? **Apomis**. v. 103, p. 797-805, 1995.

CICHOZ-LACH; Halina; KASZTELAN-SZCZERBINSKA, Beata; SLOMKA, Maria. Gastrointestinal stromal tumors: epidemiology, clinical picture, diagnosis, prognosis and treatment. *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej*, 2008.

CORLESS CL, FLETCHER J., Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. **J Clin Oncol**. n. 22, p. 3813-3825, 2004.

CORPA, Marcus V. de Nigro; IBRAHIM, Roberto El. Tumor Estromal gastroentestinal - Aspectos Anatomopatológicos, 2006. Disponível em: <E:\Monografia\Aspectos anatomopatologicos.mht>. Acesso em: 18 de jun./2011.

DEMATTEO, Ronald P; SUMEFOX, Marina; DEMETRI, George D. 100 Questions & Answers About Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Novartis Oncology. Boston; Toronto London; Singapore: Novartis, 2006.

DOUGHERTY, M. J. et. al. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. **Ann. Surg**. v. 214, n. 5, p. 569-574, 1991.

FARRUGIA, G. et. al. Leiomyosarcoma of the stomach: Determinants of long-term survival. **Mayo Clin. Proc**. v. 67, p. 533-536, 1992.

FORCELLEDO, M. F. Fresno. Tumores Del estroma gastrointestinal: Determinación inmunohistoquímica de CD117/c-kit em el GIST (tumor estromal gastrointestinal). V. 27. n. 4, Madrid, 2004. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n4/23onco_13.pdf>. Acesso em: 19 de jun./2011.

GARRIDO S., Marcelo et. al. Efecto de um inibidor tirosina kinasa (imatinib) en pacientes con tumores estromales gastrointestinales metastásicos. Experiencia preliminar. *Revista médica de Chile*. Santiago, 2007. n. 135, p. 1327-1332. Disponível em: <mhtml:file://E:\ARTIGOS GIST\Revista médica de Chile – bEfecto de un inibidor tir..>. Acesso em: 10 de agosto/ 2011.

GRANT. C. S. et. al. Gastric leiomyosarcoma. Prognostic factors and surgical management. **Arch. Surg**. v. 126, p. 985-990, 1991.

GUPTA, Puneet; TEWARI, Mallika; SHUKLA, Hari S. Gastrointestinal stromal tumor. Accepted, 03 dez./ 2007. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/suronc>. Acesso em: 16 de julho/ 2011.

HEINRICH M. C. et. al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Journal of Clinical Oncology*. V. 21, p. 4342-4349, 2003. Disponível em: <<http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/21/23/4342>>. Acesso em: 19 de julho/ 2011.

HIDALGO, J. M. Sánchez et. al. Tumores Del estroma gastrointestinal (GIST): factores pronósticos de supervivencia tras citorreducción RO. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Madrid. V. 99, n. 12, 2007. <>. Disponível em: <mhtml:file://E:\ARTIGOS GIST\Revista Española de Enfermedades Digestivas – Tum...>>. Acesso em: 10 de julho/ 2011.

HUEMAN, Matthew T.; SCHULICK, Richard D. Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surgical Clinics of North America*. Baltimore: Elsevier Saunders, n. 88, p. 599-614, 2008. Disponível em: <<http://www.surgical.theclinics.com/>>. Acesso em: 18 de julho/ 2011.

JOENSUU, H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Annals of Oncology*. n. 17. p. 280-286, set./ 2006. (Supplement, 10).

KAWANOWA, Kaori, et. al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Tokyo: Human Pathology*. n. 37., p. 1527-1535 07 jul./ 2006. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/humpath>. Acesso em: 16 de jun./ 2011.

LEE, Y. T. N. M. Leiomyosarcoma of the gastro-intestinal tract: general pattern of metastasis and recurrence. **Cancer Treat. Rev.** v. 10, p. 91-101, 1983.

LEHNERT, T. et. al. Surgical treatment of soft tissue tumors of the stomach. **Eur. J. Surg. Oncol.** v. 16, p. 352-359, 1990.

LINDSAY, P. C.; ORDONEZ, N.; RAAF, J. H. Gastric leiomyosarcoma: Clinical and pathological review of fifty patients. **J. Surg. Oncol.** v. 18, p. 399-421, 1981.

LINHARES, Eduardo Linhares; VALADÃO, Marcus. Atualização em GIST, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912006000100012 &script=sci_arttext>. Acesso em: 16 de maio/ 2011.

LOURENÇO, Laércio Gomes. Tumores estromais gastrointestinais – GIST. In: LINHARES, Eduardo; LOURENÇO, Laércio; SANO, Takeshi. **Atualização em câncer gástrico**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2005. p. 303-308.

MACEDO, Leonardo Lopes de. et. al. Tumor do estroma gastrintestinal: achados clínicos, radiológicos e anatomopatológicos. *Radiol. Brás.* p. 149-153, maio-jun. 2007. Disponível em: <[http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/](http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=458034&indexSearch=ID)>. Acesso em: 18 de julho/ 2011.

MCLEAN SR et. al. Imatinib binding and cKIT inhibition is abrogated by the cKIT kinase domain I missense mutation Val654Ala. **Mol Cancer Ther**, n. 4, p. 15, 2005.

MIETTINEN, Markku. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on Morphology, Molecular Pathology, Prognosis, and Differential Diagnosis. *Arch Parthol Lab Med.* v. 130. oct./2006. Disponível em: <>. Acesso em: 18 de maio/ 2011.

Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. **Am J Surg Pathol**. n. 30, p. 477-489, 2006.

MIRANDA, Florentino José. et. al. Câncer gástrico de origem estromal. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rcbc/v35n3/a16v35n3.pdf>>. Acesso em: 18 de jun./ 2011.

MUÑOZ T., Cristián et. al. Tumores Del estroma gastrintestinal (GIST): Revisión de la literatura. Santiago: *Gastr Latioam*, v. 17. n. 1, p. 43-51. 2005. Disponível em: <http://www.socgastro.cl/imagenes/vol17_1/CristianMu%F1ozpdf.pdf>. Acesso em: 20 de jun./ 2011.

OLIVEIRA, Rodrigo Panno Basílio de. et. al. Tumor estromal gastrintestinal: análise de fatores relacionados ao prognóstico, 2007. Disponível em: <www.cbc.org.br/upload/pdf/sugestoes_de_leitura/01022008%20-%2001.pdf>. Acesso em: 16 de jun./2011.

OZGÜÇ H. et. al. Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. **J Gastrointest Surg**. n. 9, p. 418-429, 2005.

PARFITT^a, et. al. Gastrointestinal stromal tumors: A contemporary review. Received. 24 de ago./ 2006. Disponível em: <www.sciencedirect.com>. Acesso em: 20 de jun./ 2011.

RANCHOD, M.; KEMPSON, R. L. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. **Cancer**. v. 39, p. 255-262, 1977.

RAUT, Chandrajit P.; DEMATTEO, Ronald P. Prognostic Factors for Primary GIST: Prime Time for Personalized Therapy?. Boston: [s. ed.]; New York: [s. ed.]: Ann. Surg. Oncol. V. 15, n. 1, p. 4-6. Disponível em: <<http://www.annalsurgicaloncology.org/cgi/content/citation/15/1/4>>. Acesso em: 09 de jun./ 2011.

ROCHA, Manoel de Souza. GIST: Câncer Gástrico - Diagnóstico e Estadiamento por Métodos de Imagem. São Paulo: Novartis Oncologia, 2006. Disponível em: <E:\Monografia\Diagnostico e estadiamento por metodos de imagens.mht>. Acesso em: 14 de abril/ 2011.

ROY, M.; SOMMERS, S. C. Metastatic potential of gastric leiomyosarcoma. **Path. Res. Ptract**. v. 185, p. 874-877, 1989.

RUBIN, Brian; HEINRICH, Michael C; CORLESS, Christopher L. Gastrointestinal stromal tumour. V. 369, 19 de maio de 2007. Disponível em: <www.thelancet.com>. Acesso em: 19 de julho/ 2011.

SABAH, Muna; LEADER, Mary; KAY, Elaine. Gastrointestinal stromal tumours: An update. Current diagnostic pathology. n. 11, 2005. p. 400-410. Disponível em: <www.elsevier.com/locate/cdip>. Acesso em: 19 de julho/ 2011.

SAKANO, Alexandre Iwao. **Tumor estromal gastrointestinal**: caracterização imunohistoquímica e correlação com a sobrevivência. São Paulo: [s. ed.], 2003. (Tese de doutorado).

SAMELIS GIST. Tumores Estronais Gastrointestinais: Atualização Propedêutico-Terapêutica. São Paulo: Novartis Oncologia, 2006. Disponível em: < E:\Monografia\Atualização propedeutica terapeutica.mht >. Acesso em: 20 de julho/ 2011.

SAMELIS, G. F.; EKMEKTSOGLU; ZOGRAFOS, G.C. Gastrointestinal stromal tumours: Clinical overview, surgery and recent advances in imatinib mesylate therapy. Science Direct. EJSO the Journal of Câncer Surgery. Athens: Elsevier. n. 33, p. 942-950, 28 dez./ 2006. disponível em: <www.ejso.com>. Acesso em: 16 de julho/ 2011.

SARLOMO-RIKALA, M.; LASOTA, J. Gastrointestinal tumors. **Ann. Chir. Gynaecol**. v. 87, p. 278-281, 1998.

SHIU, M. H.; et. al. Myosarcomas of the stomach: Natural history, prognostic factors and management. **Cancer**. V. 49, p. 177-187, 1982.

THEAU N. et. al. Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors: a site-dependent expression and initial response to imatinib. **Clin Câncer Res.** n. 11, p. 7573-7578, 2005.

TUMORES estromais gastrintestinais (GIST) – Revisão para especialistas. Medicina Geral. Cirurgia Geral. Anatomia Patológica. Oncologia. Diagnóstico por Imagem. **Novartis**: oncologia. São Paulo: Novartis, 2007.

UEDA, T.; AOZASA, K; TSUJIMOTO, M. Prognostic significance of KI 67 reativity in soft tissue sarcomas. **Cancer.** v. 63, p. 1607-1611, 1989.

VALADÃO, Marcus. **Fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos dos tumores estromais gastrintestinais (GIST) de origem gástrica submetidos a ressecção cirúrgica.** São Paulo: [s. ed.], 2006. (Tese de mestrado).

VALADÃO, Marcus. Novas perspectivas no tratamento GIST. Revista Brasileira de Cancerologia 2005, p. 373-379. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_52/v04/pdf/revisao_literatura2.pdf>. Acesso em: 18 de julho/ 2011.

VALADÃO, Marcus et. al. GIST Gástrico – Experiência do INCA. Revista Brasileira de Cancerologia 2004, p. 121-126. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_50/v02/pdf/RELATO2.pdf>. Acesso em: 18 de julho/2011.

YAN H, Marchettini P. et. al. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. **Am J Clin Oncol.** n. 26, p. 221-228, 2003.

YAZIGI G., Raul. Rincones olvidados de la gastroenterología: Lãs células intersticiais de Cajal. Gastr Lationoam. v. 17 n. 1, 2006. p. 35-42. Disponível em: <http://www.socgastro.cl/imagenes/vol17_1/Yazigi.pdf>. Acesso em: 19 de julho/2011.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TUMOR ESTROMAL GASTRINTESTINAL (GIST):

Diagnóstico e Tratamento

Relato de Caso

O objetivo desta pesquisa é relatar o seu caso, que é uma lesão rara que acontece no intestino e que tem poucos casos relatados na literatura médica.

Você está sendo convidada a participar desta pesquisa e caso aceite, sua identidade será totalmente preservada.

RISCO: este estudo não trará qualquer risco ou desconforto físico.

BENEFÍCIO: o fornecimento de informações nos permitirá avaliar de forma mais detalhada o diagnóstico, condução e tratamento deste tipo de lesão que apresenta, ajudando no tratamento de outros pacientes.

CONFIDENCIALIDADE DO ESTUDO: os registros obtidos serão mantidos confidenciais, sendo as informações conhecidas somente pelos membros da equipe de pesquisa. Se algum relatório ou publicação forem feitos com os dados obtidos será respeitado o anonimato e sua identidade totalmente preservada.

PARTICIPAÇÃO: sua participação é totalmente voluntária, não havendo penalidade caso decida não participar. Poderá desistir de participar deste estudo no momento em que desejar, não havendo qualquer tipo de modificação em sua conduta.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador

CEP tel: 3397 8069, Pesquisadores tel: 7963 0701, 3246 4301

ANEXO B - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua: Castro Alves, 131 – 2º andar Liberdade – São Paulo – SP –

CEP:01532-900 - Telefone: 3397-8069



São Paulo, 01 de Agosto de 2011

Parecer nº 20/2011 - CEP

Protocolo Relato de Caso: 42/2011

Ilma Senhora

Dra. Maristela Gomes de Almeida

I. Identificação:

RELATO de CASO: "Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST): Tratamento Clínico e Cirúrgico – Relato de Caso"

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Dra. Maristela Gomes de Almeida

PESQUISADOR (A) EXECUTANTE: Dra. Vanisse Portela Ramos

UNIDADE E INSTITUIÇÃO: Setor de Coloproctologia do Hospital do servidor Público Municipal (HSPM)

II. Comentários:

Ao se proceder à análise do documento em referência (cf. Mem. nº: 187/2011 – GTEP, recebido em 05/07/2011) considerou-se que as informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96 e suas complementares sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Diante do exposto, ponderando-se os apontamentos dos relatores e após votação aberta no colegiado em 01/08/2011, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do relato



HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL

Comitê de Ética em Pesquisa

Rua: Castro Alves, 131 – 2º andar Liberdade – São Paulo – SP –

CEP:01532-900 - Telefone: 3397-8069



de caso proposto.

Informamos ainda, que de acordo com a legislação vigente (cf. Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº: 196, de 10/10/1996, item IX.2, alínea "c"), cabe ao pesquisador apresentar a este CEP uma cópia impressa do trabalho publicado.

III. Recomendações:

1. Acrescentar ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) os telefones pessoais dos pesquisadores e o telefone do CEP (3397 – 8069).

IV. Parecer do CEP:

RELATO de CASO APROVADO

Dr.ª Olga Sueli Póssas

Coordenadora do CEP – HSPM