



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

# **Terapêutica neoadjuvante na abordagem de GIST rectal – a propósito de um caso clínico**

Jéssica Cristina Fonseca Santos

---

**Julho'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Cirurgia II

### **Terapêutica neoadjuvante na abordagem de GIST rectal – a propósito de um caso clínico**

Jéssica Cristina Fonseca Santos

**Orientado por:**

Doutor Carlos Leichsenring

---

**Julho'2018**

## RESUMO/ ABSTRACT

Os tumores do estroma gastrointestinal (GISTs) são neoplasias raras correspondendo a cerca de 0.1-3% das neoplasias malignas gastrointestinais. Neste trabalho final de mestrado reporta-se um caso de GIST rectal, que corresponde a 2-3% dos GISTs. Sabe-se que a cirurgia é o tratamento de primeira linha em tumores ressecáveis e a sua ressecção completa é a abordagem mais eficaz para redução da recorrência do tumor e melhoria de prognóstico. No entanto, a ressecção completa do GIST rectal pode ser difícil, quer por critérios de dimensão ou razões anatómicas, sendo difícil a preservação de órgão. É nesse âmbito que se inclui a terapêutica neoadjuvante como ponte para a ressecção primária com o objetivo de redução de morbilidade associada à cirurgia e para preservação de órgão. Neste caso clínico, demonstra-se que a terapêutica neoadjuvante com imatinib é, não só segura, mas também eficaz na redução das dimensões do tumor e na redução da morbilidade associada à cirurgia. A duração do tratamento neoadjuvante com imatinib ainda não está bem definida. No presente caso, uma mulher, de 64 anos, foi diagnosticada com GIST rectal com dimensões de 32mm x 37 mm x 43mm (eixo longitudinal/antero-posterior/transversal) na ressonância magnética (RMN). Após discussão na reunião de Grupo de Cirurgia Colorectal do Hospital Fernando da Fonseca a doente iniciou tratamento neoadjuvante com imatinib 400 mg/dia que manteve durante nove meses e meio tendo apresentado uma redução de 71% do volume do tumor na RMN realizada ao fim de 5 meses de tratamento. Foi realizada cirurgia com ressecção completa, margens R0 e preservação do reto.

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare neoplasms corresponding to about 0.1-3% of gastrointestinal malignancies. In this final master's work a case of rectal GIST, which corresponds to 2-3% of GISTs, is reported. It is known that surgery is the first-line treatment in resectable tumors and its complete resection is the most effective approach to reduce tumor recurrence and improve prognosis. However, complete resection of rectal GIST can be difficult, either by dimension criteria or anatomical reasons, and organ preservation is difficult. It is within this context that neoadjuvant therapy is included as a link for primary resection with the objective of reducing morbidity associated with surgery and organ preservation. In this clinical case, it is demonstrated that neoadjuvant therapy with imatinib is, not only safe, but also effective

in reducing tumor size and reducing morbidity associated with surgery. The duration of neoadjuvant treatment with imatinib has not yet been well defined. In the present case, a 64-year-old woman was diagnosed with rectal GIST with dimensions of 32mm x 37mm x 43mm (longitudinal / antero-posterior / transverse axis) on magnetic resonance imaging (MRI). After discussion at the meeting of the Colorectal Surgery Group of the Fernando da Fonseca Hospital the patient started neoadjuvant treatment with imatinib 400 mg / day, which she maintained for nine and a half months, presenting a 71% reduction in tumor volume at the MRI performed after 5 months of treatment. Surgery was performed with complete resection, R0 margins and preservation of the rectum.

Palavras-chave/keywords: GIST rectal/ Rectal GIST; imatinib neoadjuvante/ neoadjuvant imatinib; Kit/Kit; GIST/GIST

# Índice

RESUMO/ ABSTRACT .....	3
INTRODUÇÃO .....	6
Metodologia .....	6
Objetivo primário.....	6
Definição e Contexto Histórico .....	6
EPIDEMIOLOGIA.....	8
ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA .....	8
Recetor tirosina cinase KIT e PDGFRA.....	9
Mutações KIT .....	9
Mutações PDGFRA .....	9
APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO.....	10
Diagnóstico Histológico .....	12
<i>Macroscopia e microscopia</i> .....	12
Diagnóstico Imunohistoquímico.....	13
ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	14
FACTORES DE PROGNÓSTICO .....	15
TRATAMENTO.....	17
Tratamento Cirúrgico.....	17
<i>Cirurgia Laparoscópica</i> .....	18
Tratamento Sistémico .....	19
<i>Tratamento Neoadjuvante</i> .....	19
<i>Tratamento Adjuvante</i> .....	20
<i>Abordagem de GIST resistente à terapêutica</i> .....	21
CASO CLÍNICO .....	22
Apresentação do caso.....	22
DISCUSSÃO .....	24
AGRADECIMENTOS .....	26
BIBLIOGRAFIA .....	27

## INTRODUÇÃO

### Metodologia

O presente trabalho final de mestrado teve como método a pesquisa de artigos de revisão e casos clínicos enquadrados no tema proposto na plataforma *pubmed*. Entre as palavras-chave utilizadas registam-se as seguintes: *GIST*, *Rectal GIST Epidemiology*, *Rectal GIST*, *KIT*, *PDGFRA*, *Imatinib*, *Neoadjuvant Imatinib*. Após seleção de 156 títulos enquadrados no tema e leitura dos respetivos resumos selecionei 69 artigos dos quais 22 foram utilizados na realização da revisão teórica aqui redigida. Os artigos foram selecionados tendo em conta a data da publicação e o enquadramento com o tema. Inicialmente selecionei artigos de revisão acerca da biologia molecular do GIST, do diagnóstico, do tratamento, do prognóstico e do estadiamento. Após recolher informação teórica acerca desses temas selecionei especificamente artigos acerca do GIST rectal e a sua abordagem.

### Objetivo primário

Pretende-se com este Trabalho Final de Mestrado reportar um caso clínico de GIST rectal, cuja abordagem realizada consistiu no tratamento neoadjuvante para preservação de órgão, para fins de discussão da eficácia deste tratamento. Pretende-se também efetuar uma revisão generalizada sobre este tipo de tumor.

### Definição e Contexto Histórico

Os Tumores do Estroma Gastrointestinal (GIST) são as neoplasias mesenquimatosas mais frequentes do trato gastrointestinal podendo ser benignas, 70-80% dos casos, ou malignas, 20-30% [1]. Não obstante, são neoplasias raras correspondendo a cerca de 0,1-3% das neoplasias malignas gastrointestinais [2]. O termo “tumor do estroma” foi introduzido em 1983 por Mazur e Clark de modo a refletir a variabilidade dos tumores do estômago, e rapidamente foi aplicado para descrever outras lesões semelhantes [3].

Embora possa ocorrer em qualquer localização gastrointestinal, são mais frequentes no estômago (60%), seguindo-se o jejuno-íleon (30%), o duodeno (5%), o reto (2-3%) e o cólon (1-2%). Mais raramente podem ser identificados no esófago (<1%) [4]. Ocasionalmente pode ser encontrado em localização extragastrointestinal sendo denominados de EGISTs (*extragastrointestinal stromal tumor*) como no mesentério, retroperitoneu e epíplon, embora alguns dos casos reportados possam

corresponder a metástases de GISTs [5]. O GIST pode ocorrer a qualquer idade, mas é mais frequente entre os 50 e os 70 anos, sendo raro na infância [6].

Historicamente, desde o início do séc. XX a origem do desenvolvimento das células intersticiais de Cajal (CIC) e dos GISTs tem vindo a ser debatida entre patologistas, pensando-se que as CICs teriam origem muscular, nervosa ou fibroblástica [7].

Por esse motivo, e em parte devido à predominância de células fusiformes e associação com a muscular própria, o que atualmente conhecemos como GIST foi em tempos classificado como tumor gastrointestinal de musculo liso, leiomioma - se benigno, leiomiossarcoma - se maligno, e leiomioblastoma - se histologicamente apresentasse características epitelioides [8] [9]. No entanto, estudos imunohistoquímicos realizados no final dos anos 60 demonstraram inconsistência e variabilidade relativamente a marcadores musculares nomeadamente a desmina, a actina e a miosina bem como a existência de subtipos de GIST que apresentavam marcadores neuronais como a S-100, enolase neuronal específica, o que fez questionar a origem muscular do GIST [7] [10].

Atualmente, sabe-se que as CICs funcionam como “pacemakers” dos movimentos peristálticos intestinais e que o GIST partilha características morfológicas e imunofenóticas com as mesmas [11].

Em 1995, Huizinga et al. reportou que ratos modelo com knockout para o gene KIT não desenvolveram CICs, levando à hipótese de que este seria essencial para o desenvolvimento das mesmas.

Só em 1998 foi reportado pela primeira vez por Hirota et. al a ligação entre mutações ativadoras do proto-oncogene c-KIT e a ocorrência de GIST [7]. Também em 1998, Sarlomo-Rikala et al. notou que os GISTs marcavam quase universalmente para CD117 (95%), que corresponde ao proto-oncogene c-kit. Outros marcadores tumorais incluem o CD34, positivo em 70-90% dos casos, a actina de musculo liso, em 20-30%, a S-100, em 8-10%, a desmina, em 5-10%, e o DOG1 reconhecido como o melhor marcador do GIST uma vez que identifica 36% dos GIST negativos para CD117 embora seja pouco específico uma vez que pode estar presente noutros carcinomas e alguns sarcomas. Não obstante, casos CD117 e DOG1 negativos correspondem a <1% dos GISTs [3].

Importa realçar que o diagnóstico de GIST aumentou cerca de 25 vezes nos últimos 20 anos, após a descoberta de que o c-kit, quando mutado, origina a base molecular para o crescimento e desenvolvimento destes tumores malignos [12] [13].

## EPIDEMIOLOGIA

A incidência do GIST não está bem definida uma vez que a sua individualização e diagnóstico como grupo é recente. No entanto, o programa de vigilância epidemiológica SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) do National Institutes of Health (*NIH*) reportou um aumento de incidência anual ajustada à idade de 0.028 por 100.000 habitantes em 1992 para 0.688 em 2002 [14]. Estudos mais recentes com base populacional demonstram ainda dados referentes à Suécia, Islândia e Holanda com incidências de 14.5, 11 e 12.7 casos/milhão/ano, respetivamente [1] [13]. Estima-se que a incidência mundial seja cerca de 10 a 15 casos por milhão por ano e a prevalência mundial de 13 casos por milhão por ano [15].

A idade média de diagnóstico corresponde aos 60 anos, sem diferença entre géneros [3].

## ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em 1998, Hirota et al, reportou pela primeira vez a ligação entre mutações ativadoras do proto-oncogene c-KIT e respetiva proteína tirosina cinase e a ocorrência de GIST. Estas mutações conferiam vantagem de crescimento por ativação constitutiva do recetor tirosina cinase que se tornava independente do ligando SCF (*stem cell factor*).

Inicialmente, todos os GIST sem evidencia de mutação KIT eram considerados GIST wild-type (*WT*), até 2003 quando, Heinrich et al., analisou GISTs WT e reportou uma nova mutação na cadeia  $\alpha$  do recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA), que resulta em ativação constitutiva das vias de sinalização STAT3 e PI3K, independente do ligando PDGF.

Atualmente, sabe-se que aproximadamente 80% dos GIST têm mutação no proto-oncogene c-KIT e 5-10% no PDGFRA. Os restantes GIST que não registam nenhuma destas mutações são considerados WT [7][16][10].

## Recetor tirosina cinase KIT e PDGFRA

O proto-oncogene c-kit e o PDGFRA pertencem à mesma superfamília de tirosina cinase tipo III, cujos genes estão codificados no braço longo do cromossoma 4 (*4q11-q12*). Esta família inclui também os recetores, PDGFRB, FLT3 (*tirosina cinase Fms-like 3*) e CSF1R (*recetor do fator estimulador de colónias de macrófagos*) [1].

### Mutações KIT

O recetor transmembranar KIT é composto por um domínio extracelular imunoglobulina-like (*IGM*), um domínio justamembranar (*JM*) e um domínio intracelular com dois domínios tirosina cinase.

O domínio tirosina cinase consiste em duas regiões separadas pelo domínio de inserção da cinase, cuja função ainda não está definida. O domínio proximal funciona como local de ligação do ATP e o distal contém o ciclo de ativação (*activation loop-AL*) que estabiliza a atividade do recetor [7].

O ligando SCF é uma proteína solúvel transmembranar que após ligação com o domínio extracelular do KIT resulta em homodimerização do recetor, levando à ativação da tirosina cinase e subsequente ativação de vias de sinalização múltiplas, incluindo a PI3K/AKT, MAPK (RAS/RAF/MEK) e STAT.

Em estado normal, o KIT é auto-inibido, pelo que na ausência de ligação do SCF, o estado inativo é favorecido. As mutações no recetor do KIT anulam a autoinibição permitindo que o recetor se mantenha ativo independentemente da ligação do SCF, mantendo-se a sinalização que favorece o crescimento celular [8][7].

A grande maioria das mutações no KIT encontram-se ao nível do exão 11 que codifica o domínio JM, correspondendo a cerca de 70-75% dos casos, seguem-se as mutações do exão 9 que codifica o domínio extracelular IGM (9-20%), do exão 13 codificando o domínio cinase proximal (0.8-4.1%) e do exão 17 que codifica o domínio cinase distal e o ciclo de ativação (<1%) [3].

### Mutações PDGFRA

Cerca de 5-10% dos GIST apresentam mutação no gene que codifica este recetor, a maioria destes tumores são gástricos e com morfologia epitelióide. Estas mutações afetam o exão 18 em 6% dos casos e o exão 12 em 0.7% dos casos, as

mutações ao nível do exão 14 são raras correspondendo a <0.1%. A mutação D842V é mais frequente encontrada no PDGFRA (56-75%) e mostra-se resistente à terapêutica de primeira linha com imatinib [3].

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Os GIST localizam-se tipicamente na parede do trato gastrointestinal, especificamente no estômago (50-60%), no jejuno-íleon (20-30%), no duodeno (3-5%), no reto e ânus (2-4.4%), no cólon (1.2%), no esófago (<1%), e no apêndice (<1%). Podem surgir fora do trato gastrointestinal nomeadamente no epíploon, no mesentério e no retroperitoneu [3].

Embora os sintomas associados dependam da localização, a maioria dos casos reportados apresentam sintomas inespecíficos como saciedade precoce, distensão abdominal, náuseas, vômitos e tumefação palpável. Os GIST são tumores submucosos que podem invadir a mucosa levando a ulceração e hemorragia, estes tumores ulcerados podem apresentar hemorragia ativa, visível ou oculta que se pode traduzir em melenas, hematemeses e anemia, que na maioria dos casos é ferropénica. O GIST rectal, embora raro, pode traduzir-se em hematoquézias ou retorragias. Tumores maiores podem causar obstrução intestinal (25-40%), mas que raramente progride para perfuração intestinal. Sabe-se também que os locais mais frequentes de metastização são o fígado e o peritoneu.

Importa ainda realçar as exceções às características clínicas gerais:

- Micro-GIST: lesão <1cm, assintomática, geralmente correspondem a incidentalomas durante estudos radiológicos ou endoscópicos ou durante cirurgia por motivos não relacionados.
- GIST pediátrico: a maioria dos casos encontrados no sexo feminino durante a infância. Estes tumores, geralmente multifocais e KIT/PDGFR WT, tendem a estar localizados no estômago e a desenvolver metástases ganglionares (29%) e hepáticas (25%). Apresentam comportamento indolente e com sobrevida longa na ausência de disseminação.

- GIST associado à tríade de Carney: Síndrome não hereditária que se apresenta com características semelhantes ao GIST pediátrico, mas associado a pelo menos um de 3 componentes – paraganglioma extra-adrenal, condroma pulmonar, leiomioma esofágico ou adenoma adrenocortical.
- GIST associado a síndrome de Carney-Stratakis: Síndrome autossômica dominante que manifesta suscetibilidade para paragangliomas e GIST. Esta síndrome caracteriza-se por mutações na linha germinativa de genes que codificam o complexo II SDH (*succinato desidrogenase ubiquinona*), nomeadamente na subunidade SDHB.
- GIST associado a neurofibromatose tipo I: Apresentação na idade adulta (idade média aos 46 anos) e caracterizada por hiperplasia das células intersticiais de Cajal e múltiplos GIST de pequenas dimensões no intestino delgado.
- GIST familiar: Encontrado em famílias portadoras de mutações hereditárias na linha germinativa do KIT e, menos frequentemente, do PDGFRA. A penetrância é elevada e os pacientes de meia-idade apresentam um ou mais GIST. A maioria destes tumores são benignos. Pacientes com mutações no exão 11 do KIT podem apresentar hiperpigmentação da pele e mastocitose.

O diagnóstico implica a avaliação do tamanho e localização do tumor, baseando-se na morfologia, na imunohistoquímica e eventual análise mutacional envolvendo o KIT e o PDGFRA (se imunohistoquímica negativa para CD117 e DOG1) [17]. A endoscopia e a eco-endoscopia são particularmente úteis em localizações mais proximais (esófago, estômago e duodeno) ou distais (cólon e reto), sendo que a última permite adquirir informação acerca do tamanho, regularidade das margens, presença de zonas ecogénicas ou anecogénicas e qual a camada intestinal afetada [1][3]. A técnica imagiológica de 1ª linha é a Tomografia Computorizada (TC) com contraste. Por outro lado, a Ressonância Magnética toma especial importância em tumores pélvicos, nomeadamente em tumores do reto, e para definição anatómica de metástases hepáticas.

A Tomografia de Emissão de Positrões com 18-fluordesoxiglicose (PET-FDG) não possui vantagens comparativamente às técnicas anteriores, mas pode ter importância na avaliação precoce da resposta a terapêutica neoadjuvante.

O diagnóstico histológico adquire-se através de biópsia guiada por eco-endoscopia. Quando não é possível pode-se recorrer à biópsia percutânea guiada por TC. Para pequenos tumores, a biópsia pré-cirúrgica pode ser dispensada se a lesão for altamente sugestiva de GIST e a sua localização permitir a remoção cirúrgica [3].

## Diagnóstico Histológico

### *Macroscopia e microscopia*

Os GIST são lesões solitárias bem circunscritas de dimensões variáveis (<1cm a 35cm) que se desenvolvem na parede do trato gastrointestinal com padrão de crescimento extra-luminal, intra-luminal ou misto. Os cortes apresentam textura firme, coloração acinzentada e podem apresentar hemorragia focal, necrose ou degeneração quística [3].

Histologicamente são neoplasias não-encapsuladas e podem ter 3 padrões histológicos distintos: Tipo fusiforme (70%), Tipo epitelióide (20%), Tipo misto (10%) [18].

Os GISTs com padrão fusiforme são compostos por células alongadas com citoplasma escasso e núcleo oval, organizadas de forma fascicular. Este padrão é mais comum nos tumores do intestino. Os principais diagnósticos diferenciais que se colocam são: leiomiomas; leiomiossarcomas; schwannomas; tumor maligno da bainha do nervo periférico; fibromatose intra-abdominal tipo desmoide; tumor inflamatório miofibroblástico; carcinoma sarcomatóide e tumor solitário fibroso [4][3][18].

Os GIST com padrão epitelióide possuem uma arquitetura difusa ou em nichos de células arredondadas com citoplasma eosinófilo e núcleo redondo ou oval. Por vezes o núcleo pode apresentar pleomorfismo focal ou multinucleação [3]. Este tipo de GIST é mais frequentemente encontrado no estômago (um terço das lesões gástricas são do tipo epitelióide) e no epíplon [4]. Se encontrado noutra localização sabe-se que geralmente apresentam evolução clínica mais agressiva. No caso destes GISTs epitelióides temos de considerar como diagnóstico diferencial as seguintes entidades: carcinoma; melanoma metastático; sarcoma de células claras; variantes de leiomiossarcoma e hemangioendotelioma epitelióide [18].

Importa também calcular o índice mitótico que possui valor prognóstico e deve ser expresso tendo em conta o número de mitoses numa área total de 5 mm<sup>2</sup> (equivalente ao antigo campo de grande ampliação de 50 vezes) [17].

Certas características histológicas sugerem determinados tipos de GIST. Os GISTs associados a neurofibromatose tipo I apresentam células do tipo fusiforme, baixa atividade mitótica e raramente apresentam um comportamento agressivo. O GIST pediátrico, o Síndrome de Carney-Stratakis e a tríade de Carney são caracterizados por uma arquitetura multinodular e células do tipo epitelióide ou misto, ocasionalmente podem apresentar zonas de pleomorfismo nuclear ou áreas de necrose. Os micro-GISTs são constituídos exclusivamente por células do tipo fusiforme com muito baixa atividade mitótica e um grau variável de esclerose e calcificação.

### Diagnóstico Imunohistoquímico

O marcador imunohistoquímico mais utilizado no diagnóstico de GIST é o CD117 (KIT), sendo positivo em cerca de 95% dos casos. Este marcador exibe um padrão predominantemente citoplasmático (75%) e, ocasionalmente, perinuclear ou membranoso num padrão ponteadado (*padrão Golgi-like*). Este marcador é altamente sensível, mas pouco específico, sendo encontrado noutros tumores, como o melanoma, o angiossarcoma (50%), tumores da família do sarcoma de Ewing (50%), neuroblastoma infantil (30%), tumor mieloide extramedular, seminoma e carcinoma pulmonar de pequenas células <sup>[18][3]</sup>.

O marcador imunohistoquímico praticamente patognomónico corresponde ao DOG1, transportador de potássio ANO1. Este, apesar de ser mais sensível relativamente ao CD117, também é pouco específico podendo ser positivo em certos carcinomas e, mais raramente, sarcomas. Não obstante, pode ser incluído no painel imunohistoquímico, particularmente em casos CD117 negativos, nos quais é altamente recomendado sendo que destes, 36% expressam DOG1 <sup>[3][4][19]</sup>.

Embora possam estar expressos outros marcadores como o CD34 (70-90%), a actina (20-30%), o S-100 (8-10%) e a desmina (2%), a positividade para CD117 e/ou DOG-1 confirmam o diagnóstico de GIST <sup>[4]</sup>. Por outro lado, a existência de GIST concomitantemente negativo para CD117 e DOG1 corresponde a <1% dos casos <sup>[3]</sup>.

No GIST pediátrico, a perda de imunoreatividade para o SDHB demonstra uma disfunção do complexo SDH corroborando o diagnóstico <sup>[3]</sup>.

## ESTADIAMENTO CLÍNICO

Em 2009, Woodall et al. propôs um sistema de estadiamento do GIST baseado num sistema *tumor-grade-metastatis* (TGM). Para isso, foi utilizada a base de dados do SEER composta por 2537 casos. Os autores determinaram a dimensão de 7 cm como a mais útil para prever o comportamento do tumor comparativamente aos valores anteriormente testados 2cm, 5cm e 10cm. Importa ter em conta que uma fração destes casos foram diagnosticados antes de 2000, sem avaliação da expressão KIT, pelo que existe um viés que possivelmente impede estes dados de serem representativos. Além disso, o método utilizado para a classificação do grau de diferenciação dos GISTs em quatro categorias e de forma semelhante à dos sarcomas dos tecidos moles não parece ser a mais adequada [20].

A sétima edição da classificação TNM da *International Union Against Cancer* (UICC) publicada em 2010 incluiu pela primeira vez a classificação e o estadiamento dos GISTs [21]. O objetivo principal é facilitar uma abordagem homogénea e padronizada dos tumores e o estabelecimento de follow-up uniforme dos doentes com base no estágio do tumor. A classificação TNM utiliza critérios da avaliação de risco para caracterizar os tumores em quatro categorias T, combinando o índice mitótico e a localização do tumor para definir os estádios clínicos. Em geral, dada a raridade das metástases ganglionares linfáticas nos GISTs, é recomendada a classificação de todos os casos em que os gânglios linfáticos regionais não foram estudados, como pN0. A presença de metástases ganglionares linfáticas, tal como a metastização à distância, corresponde a um estágio IV. A classificação TNM (tabela 1) reproduz, genericamente, os 8 subgrupos de prognóstico definidos pela classificação de Miettinen/AFIP4 [20] tabela 2.

Tabela 1. Classificação TNM atual para o GIST \*

Dimensão (cm)	Mitoses/50 CGA	Estadio T gástrico	Estadio T não-gástrico	UCCI gástrico	UCCI não-gástrico
≤2 cm	≤ 5	T1	T1	IA	I
>2-5 cm	≤ 5	T2	T2	IA	I
>5-10 cm	≤ 5	T3	T3	IB	II
> 10 cm	≤ 5	T4	T4	II	IIIA
≤2 cm	> 5	T1	T1	II	IIIA
>2-5 cm	> 5	T2	T2	II	IIIB
>5-10 cm	> 5	T3	T3	IIIA	IIIB
> 10 cm	> 5	T4	T4	IIIB	IIIB

\*Os estadios UCCI supracitados são válidos para tumores N0 e M0. Todos os tumores com metástases ganglionares ou outras são considerados UCCI estadio IV

## FACTORES DE PROGNÓSTICO

O comportamento biológico dos GISTs é variável e cerca de 30% dos doentes apresenta doença metastática aquando do diagnóstico. Por este motivo, foi necessário realizar uma estratificação que permitisse identificar os doentes com maior risco de recorrência.

A primeira estratificação do risco foi publicada originalmente em 2002 por Fletcher et. al baseado no consenso do *National Institute of Health* (NIH). A avaliação do risco proposta baseou-se na dimensão e no índice mitótico do tumor, 5cm e 5 mitoses por 50 CGA, respetivamente [13].

Posteriormente, Miettinen et. al do Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) publicou três estudos retrospectivos que validaram o critério do NIH e acrescentaram a localização do tumor como fator prognóstico de risco. De acordo com estes estudos, para dimensões e índices mitóticos idênticos, os GISTs localizados no estômago têm comportamento menos agressivo em relação aos do jejuno e íleon. (Tabela 2) [18].

Tabela 2 Estratificação do risco de GIST primário baseado no índice mitótico, localização e dimensões

Índice mitótico	Dimensões (cm)	Risco de progressão da doença (%)			
		Gástrico	Duodeno	Jejuno/íleon	Recto
≤5 por 50 CGA	<2	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)	Nenhum (0)
	>2, <5	Muito baixo (1,9)	Baixo (8,3)	Baixo (4,3)	Baixo (8,5)
	>5, <10	Baixo (3,6)	Dados insuficientes	Moderado (24)	Dados insuficientes
	>10	Moderado (10)	Alto (34)	Alto (52)	Alto (57)
>5 por 50 CGA	<2	Nenhum (0)	Dados insuficientes	Alto*	Alto (54)
	>2, <5	Moderado (16)	Alto (50)	Alto (73)	Alto (52)
	>5, <10	Alto (55)	Dados insuficientes	Alto (85)	Dados insuficientes
	>10	Alto (86)	Alto (86)	Alto (90)	Alto (71)

Adaptado de Miettinen et al. Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23:7

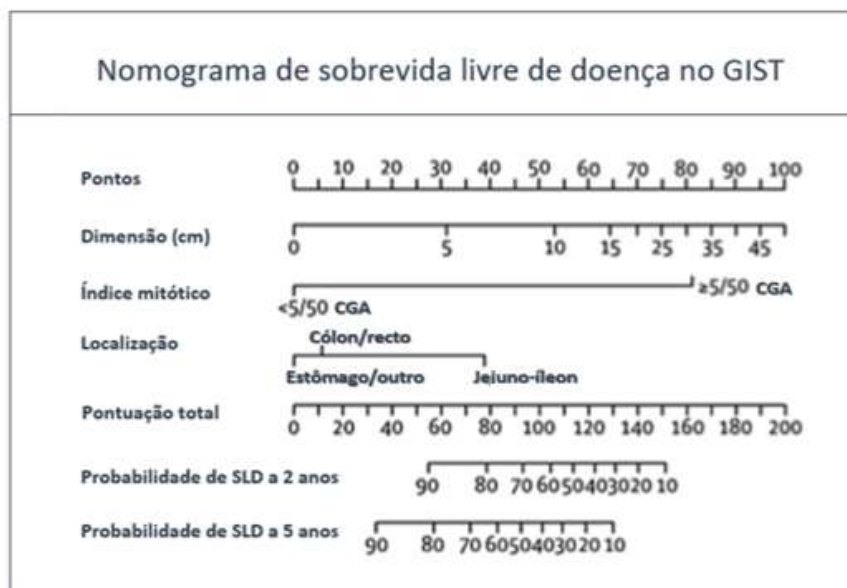
CGA – Campo de Grande Ampliação

\*indica poucos casos

A previsão do comportamento de um GIST permanece um desafio, aceitando-se atualmente que todos os GIST possam ter potencial maligno. Relativamente aos GISTs microscópicos desconhece-se a sua história natural.

Foi desenvolvido por Gold et. al do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, um nomograma prognóstico para estimativa da sobrevida livre de doença após ressecção cirúrgica completa de GISTs primários localizados aos 2 e aos 5 anos (Fig. 1) [13].

Fig.1 Nomograma do GIST, adaptado de Gold et al.



CGA – Campo de Grande Ampliação; SLD – Sobrevida Livre de Doença

O risco de recidiva pode ser estimado com base não só nas dimensões, índice mitótico e localização do tumor, mas também na qualidade das margens cirúrgicas e na ocorrência de ruptura do tumor. Rutkowski et. al demonstraram que a ressecção não radical (R1) e a ruptura do tumor associam-se a mau prognóstico, sendo que este último está associado a um risco de recorrência de 80-100% independentemente dos outros fatores [3][20].

Alguns estudos demonstram que o índice de Ki-67 pode também ser utilizado para estimar o potencial maligno do GIST [18].

## TRATAMENTO

### Tratamento Cirúrgico

A cirurgia é o tratamento de primeira linha quando se está perante doença primária localizada. Os critérios para considerar um tumor inoperável, como infiltração do tronco celíaco, da artéria mesentérica superior ou da confluência mesentérico-portal devem ser discutidos em abordagem multidisciplinar. A presença de metástases não constitui contraindicação para remoção do tumor primário, se da cirurgia advenha benefício clínico. Em casos específicos deve-se questionar os potenciais benefícios para tratamento neoadjuvante com o objetivo de conseguir uma ressecção R0 ou cirurgia com menor morbidade [3].

O manuseamento do GIST deve ser feito cuidadosamente por risco de ruptura da pseudo-cápsula e consequente disseminação do tumor. Estes tumores, tal como outros sarcomas tendem a ser adjacentes a outras estruturas sendo que por vezes se tornam aderentes às mesmas obrigando a ressecções segmentares do órgão afetado de modo a conseguir margens microscópicas negativas.

Os GIST <2cm de diâmetro são considerados de baixo risco e, como tal, deve-se optar por manter vigilância anual ecográfica. Reserva-se a excisão para os casos com progressão imagiológica ou que se tornem sintomáticos [17]. Alternativamente, a decisão pode ser partilhada com o doente e quando se opta pelo follow-up deverá ser feita vigilância de três em três meses durante o primeiro ano seguindo-se de uma vigilância mais espaçada [17].

É consensual o tratamento de GISTs primários de dimensão  $\geq 2$  cm e sem evidência de disseminação peritoneal ou metastização à distância com ressecção cirúrgica macroscópica completa [18][17]. Nos nódulos abdominais não passíveis de

avaliação endoscópica, a ressecção por via laparoscópica ou laparotômica é a abordagem padrão. Nos tumores rectais (ou do espaço reto-vaginal), a abordagem deve ser a realização de exérese, após avaliação por ecografia endoscópica, independente da dimensão do tumor, porque os GISTs nesta localização têm risco biológico mais elevado e as implicações de uma intervenção cirúrgica nesta região são mais críticas, sobretudo nos tumores de grandes dimensões [17]. O objetivo da cirurgia consiste em adquirir margens R0 e uma remoção completa do tumor com pseudocápsula intacta. Deve-se ter em conta que a execução de uma cirurgia mais extensa para excisar tecido não lesado é desnecessária. Como o GIST não tem geralmente padrão infiltrativo intraparietal, raramente é necessário efetuar ressecções alargadas.

A ressecção “em cunha” é a opção mais utilizada nos GISTs do estômago e a ressecção segmentar nos GISTs do intestino delgado. Nos GISTs de grandes dimensões, na pequena curvatura e/ou com envolvimento pilórico, pode não ser possível a ressecção “em cunha”, sendo mais adequada a gastrectomia distal. Quando há invasão de órgãos vizinhos é necessária remoção em bloco. A ressecção incompleta do tumor deve ser efetuada apenas como opção terapêutica paliativa, em casos de hemorragia, dor ou sintomas relevantes, secundários ao efeito de massa.

Quando a ressecção é R1, uma nova intervenção cirúrgica pode ser realizada se daí não advir maior morbidade e sequelas funcionais. Se esta ocorrer num tumor de baixo risco deve-se optar por uma atitude expectante e vigilante [4].

#### *Cirurgia Laparoscópica*

Nos últimos anos, a cirurgia laparoscópica tem sido uma opção cada vez mais utilizada, em parte devido às técnicas endoscópicas que melhoraram a capacidade de identificar GISTs gástricos com baixo risco de agressividade. Recomenda-se que a técnica deve seguir rigorosamente os princípios oncológicos da cirurgia aberta: ressecção completa do tumor com margens livres (R0), evitando a disseminação de células tumorais na cavidade peritoneal [18][17]. Nos GISTs de grandes dimensões a ressecção laparoscópica tem sido desaconselhada pelo risco de rutura intra-operatória e disseminação peritoneal.

Para tumores <5cm com localização anatómica favorável a abordagem cirúrgica laparoscópica deve ser ponderada uma vez que, com base em pequenas séries de doentes e análises retrospectivas, não só é possível como apresenta baixa taxa de recorrência, internamentos curtos e baixa morbidade. Também a taxa de recorrência

para tumores >5cm operados por via laparoscópica é comparável com a da técnica laparotômica [18]. Conclui-se assim que a abordagem laparoscópica deve ser utilizada sempre que possível tendo em consideração a individualidade de cada caso e tendo por base a localização e dimensões do tumor.

### Tratamento Sistémico

A quimioterapia citotóxica mostrou-se ineficaz no tratamento do GIST. Com a introdução dos inibidores da tirosina cinase (*TKI*) ocorreu um aumento significativo na sobrevivência associada a este tumor [1].

### *Tratamento Neoadjuvante*

O papel do tratamento neoadjuvante com imatinib em GIST localizado tem por base critérios cirúrgicos e médicos, sendo que atualmente não existem *guidelines* definidas para *downstaging* deste tumor.

Atualmente, a decisão da utilização de imatinib na dose recomendada de 400 mg/dia pré-operatória em pacientes com doença primária ressecável ou GIST localmente avançado deve ser feita de modo personalizado ao indivíduo. Caso o tumor seja irressecável ou localmente avançado, o tratamento neoadjuvante com imatinib pode permitir *downstaging*, aumentando a ressecabilidade e reduzindo a morbidade [18]. A duração ideal do tratamento neoadjuvante ainda não está definida. Contudo, preconiza-se a continuação do tratamento até obter a resposta máxima ao mesmo, isto é, até não se observar melhoria em duas TC consecutivas. Esta resposta máxima pode ser conseguida geralmente entre 6-12 meses de duração [13]. A análise mutacional nestes casos é crucial, uma vez que permite excluir certos genótipos que não beneficiam deste tratamento por serem menos sensíveis ou resistentes ao mesmo (como é exemplo a mutação D842V do PDGFRA) e, por outro lado, permite ajustar a dose em mutações do exão 9 do KIT para 800 mg por dia [17].

Importa ter em conta que a utilização de imatinib pré-operatório pode facilitar a preservação do órgão em questão, como no caso do GIST rectal e da junção gastroesofágica, geralmente sensíveis ao imatinib, tornando-se este uma opção ideal para potencial preservação do esfíncter e do esófago, respetivamente [18].

Relativamente à suspensão do Imatinib antes da cirurgia ainda não existem dados definitivos, no entanto sabe-se que é seguro parar uns dias ou na véspera da cirurgia e retomar logo que o doente recupere da mesma <sup>[17]</sup>.

#### *Tratamento Adjuvante*

Embora a única abordagem com intuito curativo seja a cirurgia com excisão completa, 40-90% dos casos sofre recorrência da doença <sup>[22]</sup>. No âmbito desta questão o estudo ACOSOG Z9000 (fase II) do *American College of Surgeons Oncology Group* avaliou o tratamento adjuvante com imatinib, administrado numa dose de 400 mg/dia durante 12 meses, após ressecção completa do tumor primário em GISTs de risco elevado. Os GISTs de alto risco foram definidos como tumores com dimensões > 10 cm, com rutura ou hemorragia intraperitoneal, ou tumores multifocais. Os resultados mostram que o tratamento adjuvante com imatinib em pacientes de alto risco de recorrência que fizeram ressecção completa prolonga a sobrevida livre de recidiva e a sobrevivência global comparativamente aos controlos históricos <sup>[18]</sup>. Posteriormente, foi conduzido um ensaio, o ACOSOG Z9001 (fase III), que mostrou uma sobrevida livre de doença (SLD) a um ano de 98% versus 83% favorecendo o imatinib relativamente à cirurgia isolada em pacientes com GIST primário de pelo menos 3 cm de diâmetro e positivo para KIT na imunohistoquímica submetidos a ressecção completa <sup>[13]</sup>.

Baseado nestes últimos resultados, o tratamento adjuvante com imatinib após ressecção de GIST positivo para KIT foi aprovado pela FDA (*Federal Drug Administration*) em Dezembro de 2008 <sup>[18]</sup>.

Embora a duração do tratamento adjuvante ainda não esteja bem definida, o estudo SSGX-VIII/AIO randomizou 400 pacientes com GIST primário de alto risco e definidos com um risco de recorrência > 50% em dois grupos, imatinib 400 mg/dia durante 1 ano e imatinib 400 mg/dia durante 3 anos. Após 54 meses de follow-up, o tratamento prolongado estava associado a uma SLD de 66% versus 48% para os pacientes com apenas 1 ano de imatinib. Tendo por base estes dados, o tratamento adjuvante com imatinib para pacientes de alto risco deve ser realizado durante pelo menos 3 anos <sup>[13][16]</sup>.

O tratamento adjuvante não está indicado em GISTs de baixo risco.

GISTs com mutação PDGFRA D842V não devem ser tratados com imatinib independentemente do risco de recorrência associado, uma vez que são resistentes ao mesmo.

No caso de ruptura pré ou per-operatória do tumor, com disseminação de células tumorais na cavidade peritoneal, pode assumir-se um estado de doença peritoneal oculta. Este estado coloca os doentes perante um risco elevado de recidiva peritoneal e, por esse motivo, podem considerar-se candidatos a tratamento com imatinib. A duração ideal do tratamento nestes casos é ainda desconhecida [17].

Relativamente aos GISTs de risco intermédio ainda não existe evidência científica que suporte o tratamento adjuvante com imatinib [4].

No caso de GIST avançado com doença recidivada e/ou metastática, o tratamento cirúrgico isolado não é suficiente, pelo que o tratamento de escolha consiste na administração de imatinib, mesmo nos casos em que toda a doença macroscópica é ressecada [17].

#### *Abordagem de GIST resistente à terapêutica*

Os inibidores da tirosina cinase (ITK) são classificados em tipo 1 e tipo 2 em conformidade com as suas características de ligação. Os inibidores tipo 2, como é o caso do imatinib e sunitinib ligam-se ao local de ligação quando a conformação do ciclo de ativação está fechada. No caso de mutação desta última região, como são exemplos as mutações do exão 17 no c-KIT e as mutações do exão 18 no PDGFRA, o ciclo de ativação encontra-se permanentemente na sua conformação aberta, o que impossibilita os ITK tipo 1 de se ligar e impedir a propagação do sinal e consequentemente o crescimento tumoral.

Os ITK tipo 2 conseguem ligar-se ao local de ligação independentemente da conformação do ciclo de ativação pelo que podem ser utilizados em caso de mutações do exão 17 e 18 [23].

Existem várias opções para ultrapassar a resistência ao imatinib. A estratégia inicial é aumentar a dose do fármaco embora a eficácia seja limitada. Existem ainda outros ITK como o sunitinib e o regorafenib. Este último foi o único fármaco que se mostrou efetivo no caso de existir mutação no exão 17 do c-KIT. Foi aprovado pela FDA em 2013 como 3ª linha quando existe progressão de doença sob terapêutica com imatinib ou sunitinib. Este fármaco inibe o c-KIT, PDGFRA, VEGFR, RET, FGFR e BRAF (a mutação V600E foi encontrada em GISTs c-KIT e PDGFRA WT).

Estão ainda em desenvolvimento fármacos que atuam em mutações específicas do c-KIT e do PDGFRA dos quais é exemplo o BLU-285 que inibe seletivamente mutações do exão 17 do c-KIT e a mutação D842V do PDGFRA<sup>[24]</sup>.

## CASO CLÍNICO

### Apresentação do caso

Mulher, 64 anos, inicia quadro de desconforto anal com alguns meses de evolução pelo que recorre ao seu médico geral e familiar (MGF).

A doente tem antecedentes pessoais de hipertensão arterial (HTA), doença degenerativa osteoligamentar/discal cervical e quistos renais. Tem também antecedentes alérgicos a ácido acetilsalicílico e iodo. Medicada com omeprazol e uma associação de ramipril com hidroclorotiazida.

Tem como antecedentes familiares neoplasia gástrica da mãe e irmão e neoplasia da mama da irmã.

Realizou inicialmente ecográfica abdominal, pélvica e renal, TC abdominal sem evidência de metastização e colonoscopia total que revelou adenomas tubulares com displasia de baixo grau e sem outras alterações. Recorreu também a outro médico ginecologista que identificou uma massa através de toque rectal e efetuou biópsia transvaginal cujo resultado da anatomia patológica demonstrou mucosa revestida por epitélio pavimentoso estratificado documentando-se, na profundidade da espessura dos fragmentos, uma proliferação fusocelular, sem necrose e sem mitoses atípicas cujo padrão morfológico e perfil imunocitoquímico (cd117 e cd34 positivos; pS100 e actina negativos) são enquadráveis num GIST. Realizou também ressonância magnética pélvica que evidenciou uma lesão com aparente ponto de partida na parede inferior do reto, junto à transição para o canal anal, insinuando-se no espaço interesfincteriano à esquerda, medindo 32mm x 37mm x 43 mm (eixo longitudinal/ antero-posterior/ transversal) (Fig. 2A).

Após discussão na reunião de Grupo de Cirurgia Colorectal do Hospital Fernando da Fonseca propôs-se, com o objetivo de estadiamento clínico, realização de TC toraco-abdomino-pélvica com contraste, onde se identificou, na transição do reto para o canal anal, uma lesão com densidade de partes moles com cerca de 7,2 cm no eixo ântero-posterior, 5,5 cm no eixo transversal e 4,5 cm no eixo longitudinal e PET-

CT com FDG de corpo inteiro que revelou uma massa pélvica posterior lateralizada à esquerda em topografia reto-vaginal com um eixo axial máximo de 5 cm. O estadiamento excluiu a presença de doença metastática. Perante os resultados dos exames complementares de diagnóstico a proposta de cirurgia imediata seria consideravelmente mutilante do ponto de vista funcional pelo que se optou por iniciar terapêutica médica neoadjuvante. Para esse efeito pediu-se estudo oncogénico e foi encontrada a mutação c.1670\_1675del (p.Trp557\_Val559delinsPhe) no exão 11 do gene c-KIT.

Tendo em conta o perfil oncogénico foi iniciado tratamento neoadjuvante com Imatinib, 400 mg/dia no dia 25 de novembro de 2016. Durante o seguimento em consulta o doente apresentou boa tolerância ao fármaco sem nenhum efeito secundário a registar. Em Fevereiro de 2017, 3 meses após iniciar o tratamento neoadjuvante, repetiu-se a PET FDG de corpo inteiro que traduziu resposta favorável à terapêutica. No quinto mês após o início de Imatinib a doente repetiu a ressonância magnética pélvica que apresentou uma redução de 71% de volume do nódulo já conhecido (43x37x32 mm para 31x19x29 mm de eixos transversal, antero-posterior e longitudinal) (Fig. 2B). Após 9,5 meses de tratamento neoadjuvante a doente foi submetida a exérese da massa por via perineal com dissecação do plano interesfincteriano e com preservação do complexo esfíncteriano. A análise anatomopatológica da peça cirúrgica mostrou planos de secção R0 com margem de 0,5mm.

Funcionalmente, a recuperação foi completa, sem qualquer grau de incontinência no pós-operatório.

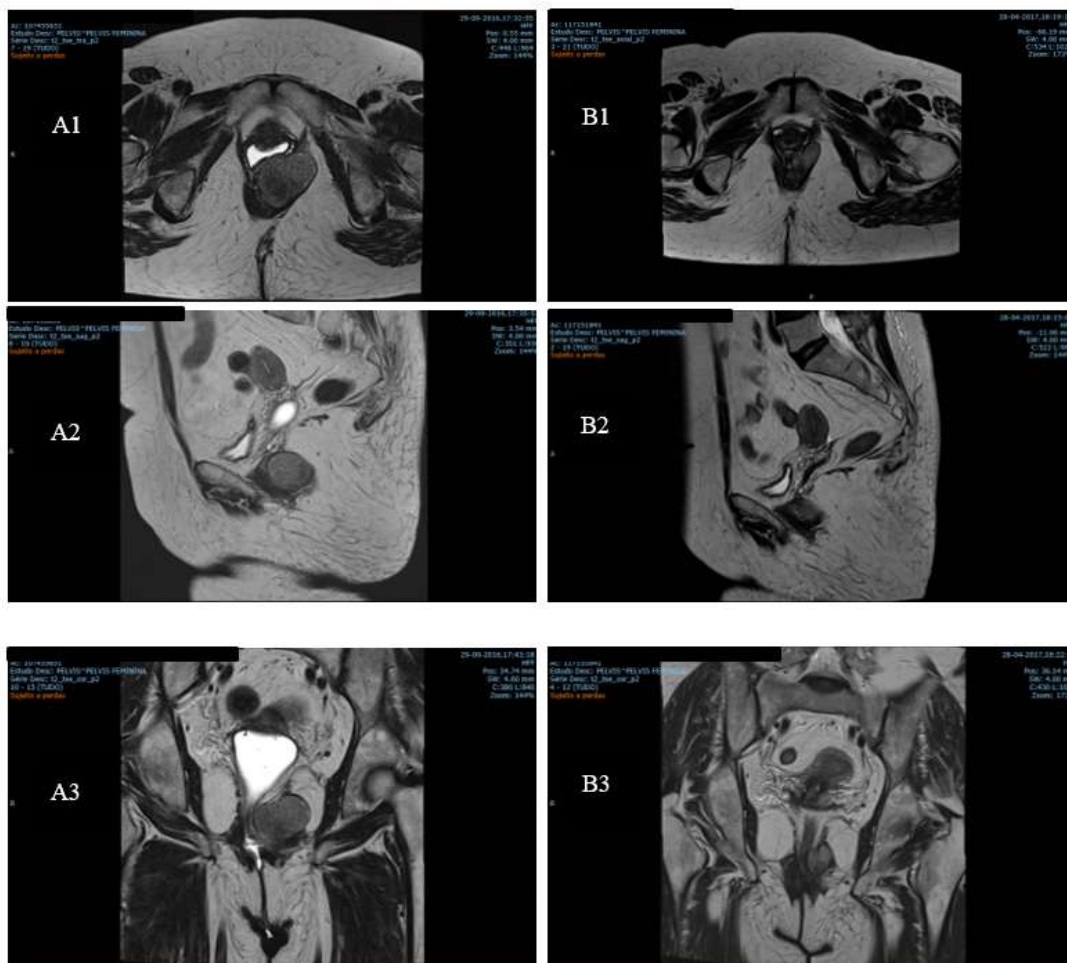


Figura 2. (A) RMN realizada quando do diagnóstico mostra uma massa para-rectal de contornos bem definidos e sem invasão das estruturas adjacentes (A1- corte axial; A2- corte sagital; A3- corte coronal); (B) RMN repetida após 5 meses de tratamento neoadjuvante com imatinib mostra uma franca diminuição das dimensões da massa presente em (A) (B1- corte axial; B2- corte sagital; B3- corte coronal).

## DISCUSSÃO

O GIST rectal, como anteriormente abordado, corresponde a cerca de 2-3% dos tumores do estroma gastrointestinal. No entanto, deve ser tido em conta que o número relativo à época anterior à existência de imunohistoquímica não é conhecido.

O caso reportado corresponde a um GIST rectal que se apresentou com clínica de “mal-estar anal” sem outra sintomatologia associada e sem alterações analíticas a destacar.

Ao toque rectal foi perceptível uma massa pelo que se realizou biópsia cujo resultado foi compatível com um GIST (CD117 e CD34 positivos).

Para estadiamento do tumor foi realizada RMN pélvica e TC toraco-abdomino-pélvica já referidas acima. Uma vez que a proposta cirurgia imediata seria mutilante do

ponto de vista funcional, foi efetuado estudo oncogenético para decisão acerca da terapêutica neoadjuvante. O resultado do estudo demonstrou uma mutação no exão 11 do gene do c-KIT pelo que se optou por terapêutica neoadjuvante de 1ª linha, imatinib 400mg/dia. A doente realizou também PET-FDG de corpo inteiro para avaliação posterior da resposta ao tratamento neoadjuvante.

A duração ideal do tratamento ainda não está estabelecida e não existem *guidelines* relativamente ao GIST rectal, em parte devido ao número escasso de casos clínicos reportados desta entidade. Recomenda-se a continuação de imatinib até se atingir resposta terapêutica máxima, definida como ausência de melhoria em duas TC consecutivas, geralmente situada entre os 6 e 12 meses de duração.

Após 3 meses sob imatinib repetiu a PET-FDG que revelou resposta favorável à terapêutica e 5 meses após o início do tratamento neoadjuvante apresentava uma redução de 71% do volume na RMN pélvica. O caso clínico aqui apresentado completou 9,5 meses de imatinib neoadjuvante.

Após a cirurgia, tendo em conta o risco elevado de recorrência do tumor, a doente iniciou imatinib adjuvante que deverá efetuar durante três anos. Relativamente ao follow-up a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (*ESMO*) recomenda a realização de TC abdomino-pélvica ou RMN a cada três a seis meses durante três anos durante o tratamento adjuvante, de três em três meses durante dois anos após termino do tratamento com imatinib e anualmente durante mais cinco anos. Uma vez que o caso reportado é um GIST rectal a RMN poderá ser mais indicada.

Concluiu-se assim que a utilização de tratamento neoadjuvante em GIST rectal possibilitou uma abordagem segura e eficaz com diminuição significativa das dimensões do tumor, permitindo uma resseção com margens R0 e preservação do complexo esfinteriano.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e a todos os docentes desta instituição que tanto me ensinaram ao longo destes seis anos. Não poderia deixar de agradecer também primeiramente à minha família e amigos que me apoiaram durante todo o trajeto e sem os quais teria sido uma viagem bem mais difícil. Quero agradecer especialmente ao meu namorado que mesmo longe esteve sempre presente e me ajudou a ultrapassar todos os obstáculos com os quais me deparei e à minha irmã sem a qual este trajeto teria sido muito menos feliz. Foram sem dúvida seis anos excepcionais repletos de uma aprendizagem constante tanto nos momentos mais felizes como nos momentos mais difíceis e trabalhosos.

Quero agradecer ao Dr. Carlos Leichsenring, médico da Unidade de cirurgia colorectal do serviço de Cirurgia Geral do Hospital Fernando da Fonseca, por toda disponibilidade e todo o apoio durante a orientação do presente trabalho. Não poderia deixar de agradecer também ao Dr. David Aparício que sempre prontamente me auxiliou em todas as dúvidas que me surgiram ao longo deste trabalho.

Por fim, quero ainda agradecer ao Professor Doutor José Mendes de Almeida, Diretor de Serviço da Clínica Universitária de Cirurgia II, por ter autorizado a realização deste Trabalho Final de Mestrado em Medicina o qual, sem a sua aprovação, teria ficado por realizar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Iorio, N., Sawaya, R.A. and Friedenberg, F.K. (2014) Review article: the biology, diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **39**, 1376–1386. <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12761>.
2. Keung, E.Z. and Raut, C.P. (2017) Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Surgical Clinics of North America*, **97**, 437–452. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2016.12.001>.
3. Martin-Broto, J., Martínez-Marín, V., Serrano, C., Hindi, N., López-Guerrero, J.A., Ramos-Asensio, R., et al. (2017) Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP–SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clinical and Translational Oncology*, **19**, 1–10.
4. Poveda, A., García del Muro, X., López-Guerrero, J.A., Cubedo, R., Martínez, V., Romero, I., et al. (2017) GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treatment Reviews*, **55**, 107–119.
5. Miettinen, M. and Lasota, J. (2006) Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **23**, 70–83.
6. Essat, M. and Cooper, K. (2011) Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: A systematic review. *International Journal of Cancer*, **128**, 2202–2214.
7. Gounder, M.M. and Maki, R.G. (2011) Molecular basis for primary and secondary tyrosine kinase inhibitor resistance in gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **67**.
8. Barnett, C.M., Corless, C.L. and Heinrich, M.C. (2013) Gastrointestinal Stromal Tumors. Molecular Markers and Genetic Subtypes. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **27**, 871–888. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.07.003>.
9. Tumors, G.S. (2014) NIH Public Access. **42**, 399–415.
10. Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y., Blay, J., Rutkowski, P., Gelderblom, H., et al. (2013) NIH Public Access. *Lancet*, **381**, 1–17.
11. Dupart, J., Zhang, W. and Trent, J.C. (2011) Gastrointestinal stromal tumor and its

- targeted therapeutics. *Chinese Journal of Cancer*, **30**, 303–314.
12. Bednarski, B.K., Araujo, D.M., Yi, M., Torres, K.E., Lazar, A., Trent, J.C., et al. (2014) Analysis of prognostic factors impacting oncologic outcomes after neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 2499–2505.
  13. Watson, G.A., Kelly, D., Melland-Smith, M., Gleeson, J., McEntee, G., Kelly, C.M., et al. (2016) Get the GIST? An overview of gastrointestinal stromal tumours. *Irish Journal of Medical Science*, **185**, 319–326.
  14. Eisenberg, B.L. and Trent, J.C. (2011) Adjuvant and neoadjuvant imatinib therapy: Current role in the management of gastrointestinal stromal tumors. *International Journal of Cancer*, **129**, 2533–2542.
  15. Nishida, T., Blay, J.-Y., Hirota, S., Kitagawa, Y. and Kang, Y.-K. (2016) The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer*, **19**, 3–14. <http://link.springer.com/10.1007/s10120-015-0526-8>.
  16. Eisenberg, B.L. and Pipas, J.M. (2012) Gastrointestinal Stromal Tumor-Background, Pathology, Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, **26**, 1240–1259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2012.08.003>.
  17. Clinical, E. and Guidelines, P. (2014) Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, **25**, iii21-iii26.
  18. Demetri, G. and Mehren, M. Von (2010) NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National ...*, **8**, S1–S40. [http://www.jnccn.org/content/8/Suppl\\_2/S-1.short](http://www.jnccn.org/content/8/Suppl_2/S-1.short).
  19. Novelli, M., Rossi, S., Rodriguez-Justo, M., Tanriere, P., Seddon, B., Toffolatti, L., et al. (2010) DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*, **57**, 259–270.
  20. Agaimy, A. (2010) Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **3**, 461–471.

21. Sobin L, Gospodarowicz M, W.C. (eds). (2009) TNM : classification of malignant tumours.
22. Yoon, K.J., Kim, N.K., Lee, K.Y., Min, B.S., Hur, H., Kang, J., et al. (2011) Efficacy of imatinib mesylate neoadjuvant treatment for a locally advanced rectal gastrointestinal stromal tumor. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, **27**, 147–52. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3145886&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
23. George, S. Ask the Professional - Resistance Mutations in GIST. *GIST Support International*.
24. Li, K., Cheng, H., Li, Z., Pang, Y., Jia, X., Xie, F., et al. (2017) Genetic progression in gastrointestinal stromal tumors: mechanisms and molecular interventions. *Oncotarget*, **8**, 60589–60604. <http://www.oncotarget.com/fulltext/16014>.