

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KARINA COSTA MAIA VIANNA

**TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST) : EXPERIENCIA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA E AVANÇADA NO PERÍODO DE
2003 A 2008 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

CURITIBA

2011

KARINA COSTA MAIA VIANNA

**TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST) : EXPERIÊNCIA NO
TRATAMENTO DA DOENÇA LOCALIZADA E AVANÇADA NO PERÍODO DE
2003 A 2008 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. José Zanis Neto

Co-orientador: Prof. Sérgio Lunardon Padilha

CURITIBA

2011

Dedico ao meu esposo, Rubens, meu filho, Igor, e
aos meus pais, Carlos e Soely pela inspiração,
apoio e eterna e incondicional confiança

AGRADECIMENTOS

Neste momento nunca conseguimos recordar de todos os nomes que em algum momento nos contribuiu com ensinamentos e apoio, à todos vocês muito obrigado.

Ao Rubens, meu esposo, sempre com seu apoio e sua paciência, nunca medindo forças para que eu consiga alcançar meus sonhos e objetivos.

Ao meu filho, Igor, por me fazer conhecer o amor de mãe, pela alegria diária e sorriso que contrapõem qualquer cansaço que possa ter surgido nessa jornada.

A todos os meus familiares, principalmente meus pais e irmãos, pelo incondicional apoio em todos os momentos solicitados.

Ao Professor Dr. José Zanis Neto pelo seu apoio e exemplo de interesse científico e aprimoramento contínuo na hematologia, oncologia e transplante de medula óssea.

Ao Professor Sérgio Lunardon Padilha, pelo seu apoio constante na realização desta dissertação, paciência no ensino básico da estatística e pelo exemplo de dedicação a oncologia clínica do Hospital de Clínicas da UFPR.

A Dra. Glaci L. Moura, a quem devo uma grande parte da decisão quanto a minha especialidade e ao interesse científico e no cuidado do paciente oncológico.

Ao Professor Dr. Ricardo Pasquini, Professora Dra. Mariester Malvezzi e Dr Carlos Medeiros, que sempre estimularam o meu interesse científico e o

aprimoramento contínuo na hematologia e oncologia durante minha formação na especialidade.

Ao Dr Eurípides Ferreira pelo exemplo diário de amor ao próximo, interesse científico e dedicação aos pacientes.

Aos acadêmicos de medicina Bianca Ramos Ferronato, Lucas Fernando Uratani e Felipe Augusto Santiago de Almeida pelo auxílio na realização desta pesquisa.

A todos os professores, médicos, colegas e residentes com quem aprendi a exercer a clínica médica, hematologia e oncologia desde o início da minha formação acadêmica no Hospital de Clínicas.

Aos funcionários do ambulatório de oncologia e hematologia, em especial a Karla e assistente social Mônica e Patrícia.

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	VI
LISTA DE TABELAS	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1 HISTÓRIA E ORIGEM.....	2
2.2 EPIDEMIOLOGIA	2
2.3 ASPECTOS CLÍNICOS	3
2.4 MORFOLOGIA, IMUNO-HISTOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR	3
2.5 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO	4
2.6 MANEJO DA DOENÇA LOCALIZADA	6
2.7 MANEJO DA DOENÇA AVANÇADA.....	7
2.8 AVALIAÇÃO DE RESPOSTA	10
2.9 REFRAATARIEDADE AO IMATINIBE.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIAL E MÉTODOS	13
4.1 DELINEAMENTO.....	13
4.2 CASUÍSTICA.....	13
4.3 DADOS CLÍNICOS, ANATOMO-PATOLÓGICOS E SEGUIMENTO.....	13
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	15
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	16
5. RESULTADOS	17
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS	17
5.2 TRATAMENTO E EVOLUÇÃO	20
5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA	20
5.4 TERAPIA COM O IMATINIBE	24
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÕES.....	34

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 01:	RISCO DE COMPORTAMENTO AGRESSIVO DO GIST	5
FIGURA 01:	MECANISMO DE AÇÃO DO MESILATO DE IMATINIBE.....	8
FIGURA 02:	A- SOBREVIDA GLOBAL DO GRUPO TOTAL	21
FIGURA 03:	SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DO GIST LOCALIZADO	22
FIGURA 04:	SOBREVIDA LIVRE DE PRIMEIRA PROGRESSÃO DA DOENÇA AVANÇADA	23
FIGURA 05:	A – SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA QUANTO AO TAMANHO TUMORAL.....	24
FIGURA 06:	SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE DOENÇA NO GRUPO QUE UTILIZOU O IMATINIBE E QUANTO AOS SÍTIOS DE METÁSTASES	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 01: CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	18
TABELA 02: APRESENTAÇÃO CLÍNICA INICIAL	19
TABELA 03: RELAÇÃO DOS FATORES PROGNÓSTICOS E SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DO GIST LOCALIZADO	23
TABELA 04: CARACTERÍSTICAS NO USO DO IMATINIBE	25
TABELA 05: EFEITOS COLATERAIS DO IMATINIBE	27

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOSOG - American College of Surgeons Oncology Group

ASCO - American Society of Clinical Oncology

CEP - comitê de ética em pesquisa

CD 34 – cluster of differentiation 34

CD117 - cluster of differentiation 117

CGA - campos de grande aumento

EORTC – european organisation for research and treatment of cancer

GIST - tumor estromal gastrointestinal

HE - hematoxilina eosina

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

NIH - National Institutes of Health

NCI - Instituto Nacional do Câncer

PDGFRA - receptor alfa do fator de crescimento derivado das plaquetas

PET-CT- pósitron emission tomography – computed tomography

RECIST - response evaluation criteria in solid tumors

TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido

UFPR - Universidade Federal do Paraná

RESUMO

Introdução: Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são neoplasias raras que se originam das células intersticiais de Cajal .A última década foi de grande avanço com o esclarecimento dos mecanismos moleculares, seguido da terapia molecular, que propiciaram um grande aumento na sobrevida.

Objetivo: Avaliar a experiência do Hospital de Clínicas de Curitiba no tratamento do GIST localizado e avançado, com análise das características clínicas e anatomo-patológicas e uso do imatinibe. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de 32 pacientes com diagnóstico de GIST por imuno-

histoquímica, c-Kit positivo, no período de 2003 a 2008 **Resultados:** Os dados evidenciaram que a idade mediana foi de 66 anos, o tamanho mediano de 8,4 cm e as localizações mais frequentes foram estômago em 46,9% e intestino delgado em 40,9%. Considerado com alto risco de agressividade 37,5% dos pacientes. Do grupo total, 23 pacientes apresentavam doença localizada no diagnóstico, sendo que 39,1% recaíram, e 9 pacientes doença avançada. O seguimento mediano foi de 43,7 meses. A sobrevida global em 5 anos no grupo total foi de 56,2%, sendo que na doença localizada foi de 73,8% e na doença avançada foi de 37,5% (p=0,03). Não foi observado impacto dos fatores prognósticos na sobrevida. A utilização do imatinibe ocorreu em 16 pacientes, 43,8% por metástase inicial, 37,5% por recaída a distância, 12,5% por recaída local e 6,2% por margem cirúrgica comprometida. A sobrevida global com uso do imatinibe mediana foi de 53 meses e a sobrevida livre de primeira progressão de 32,9 meses. Ocorreu uma boa tolerabilidade ao imatinibe, com 2 pacientes com toxicidade grau 3 e apenas dois pacientes utilizaram o sunitinibe. **Conclusão:** A maioria dos tumores foram grandes, de localização gástrica e de alto risco de agressividade. A taxa de recaída na doença localizada foi alta. E a sobrevida global dos pacientes de doença localizada e que utilizaram o imatinibe foi considerada satisfatória.

Palavras-chave: tumor estromal gastrointestinal, GIST, imatinibe, sunitinibe

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare neoplasms that originate from interstitial cells of Cajal. The last decade has been a major advance in the elucidation of molecular mechanisms, followed by molecular therapy, which provided a large increase in survival. **Objectives:** Describe the service experience of Hematology and Oncology, University Hospital of Curitiba in the treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) localized and advanced, with analysis of clinical and pathological characteristics and use of imatinib. **Methodology:** A retrospective study of 32 patients diagnosed with GIST by immunohistochemistry, c-Kit positive, from 2003 to 2008. **Results:** The dates show that the median age was 66 years, the median size of 8.4 cm and the most common locations were stomach in 46.9% and 40.9% in the small intestine. At high risk of progressive disease 37.5% of patients. Of the total group, 23 patients had localized disease at diagnosis, and 39.1% relapsed, and 9 patients had advanced disease. The median follow up was 43.7 months, overall survival at 5 years for the total group of 56.2%. In localized disease, overall survival at 5 years was 73.8% and 37.5% in advanced ($p = 0.03$). There was no impact of prognostic factors on survival. The use of imatinib occurred in 16 patients, 43.8% for initial metastasis, 37.5% disease progression, 12.5% local recurrence and 6.2% compromised margins. The median overall survival with the use of imatinib was 53 months and the first progression-free survival of 32.9 months. There was a good tolerance to imatinib, two patients with grade 3 toxicities, and only two patients received sunitinib. **Conclusion:** The predominance tumors were large, gastric location and high risk of progression. The relapse rate was high in localized disease. And the overall survival of patients with localized disease and who used the imatinib was considered satisfactory.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, GIST, imatinib, sunitinib

1. INTRODUÇÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são neoplasias raras que se originam das células intersticiais de Cajal¹. A última década foi de grande avanço no manejo do tumor estromal gastrointestinal (GIST), no esclarecimento dos mecanismos moleculares relacionados à patogênese da doença e na utilização da terapia molecular, fatores estes que levaram a um aumento na sobrevida poucas vezes atingido na história da oncologia .

A avaliação dos pacientes com diagnóstico de GIST localizado e avançado e em tratamento com mesilato de imatinibe no ambulatório de oncologia do Hospital de Clínicas torna-se importante para avaliação do perfil clínico e morfológico e a sobrevida global, livre de doença e progressão destes pacientes e compararmos aos dados recentemente disponíveis dos centros americanos, europeus e asiáticos. A escassez de estudos brasileiros sobre o tema torna-se obrigatório a realização deste trabalho. Além disso, sabe-se que a experiência acumulada em diversos centros mundiais, como o Brasil, identifica sub-populações, podendo-se assim conhecer melhor o comportamento desta neoplasia.

Os principais fatores na escolha do tema foram a relevância científica e a preocupação em tentar melhorar a qualidade do atendimento prestado aos pacientes do serviço de hematologia e oncologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 História e Origem

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são neoplasias que se originam das células intersticiais de Cajal, esta é uma célula marca-passo do trato gastro-intestinal responsável pela coordenação da motilidade ¹. Representam a neoplasia mesenquimal mais comum no trato gastrointestinal (80%), 5 a 6% de todos os sarcomas e 1 a 3% de todas as neoplasias do trato digestivo ^{2,4-6}. O GIST era classificado no passado como leiomioma, leiomiosarcoma, leiomioblastoma ou tumor derivado do plexo autonômico ^{6,7}. A sua caracterização patológica como uma doença distinta de outros sarcomas gastrointestinais foi inicialmente descrita por Mazur e Clark em 1983 ⁸. Em 1998, Nishida e Hirota demonstraram a presença de mutações que promoviam a ativação do Kit proto-oncogene, localizado no cromossomo 4, implicado na gênese molecular do GIST ^{7,9,10}. Estes achados permitiram o desenvolvimento de técnicas na identificação de uma porção do receptor de superfície celular codificado pelo gene do Kit, o CD117 ^{9,10}. Heinrich e colaboradores em 2003 encontraram também mutações no PDGRA em alguns casos de GIST ²⁹.

2.2 Epidemiologia

A estimativa nos Estados Unidos é de 4000 a 6000 novos casos ano e uma incidência de 6,8 casos por 1 milhão e 11 a 14,5 casos em cada 1 milhão de pessoas na Europa, não tendo sido identificados fatores de risco para sua ocorrência ou associação com outras neoplasias. Mas está associado a um aumento em sua incidência na neurofibromatose tipo I e na tríade de Carney (GIST gástrico, paraganglioma e condroma pulmonar) e existe também a síndrome do GIST familiar ^{4,12,13}. Não existe uma estimativa do GIST no Brasil.

2.3 Aspectos clínicos

A localização mais freqüente é o estômago, seguido pelo intestino delgado, cólon-reto e esôfago ³⁻⁵. Também pode ocorrer com menor freqüência no mesentério, omento, retroperitônio e pelve. O seu tamanho pode variar de menos de 10mm e incidentais, como o estudo de Nilsson e colaboradores em que 20% eram assintomáticos e 10% achados de necropsia ^{4,12}. Porém, outros estudos relataram grandes massas tumorais de mais de 35cm, sendo que a média na maioria dos estudos é de 5 cm ^{4,11}. Não existe predileção pelo sexo, a idade mediana no diagnóstico é de 58 anos e os principais sítios de metástases são o fígado e peritônio, raramente acometendo os pulmões e os ossos ^{4,5}.

O sintomas estão relacionados com o tamanho, a localização e o grau de agressividade da neoplasia ^{12,15,30}. Em aproximadamente 70% dos casos, os pacientes são sintomáticos, em 15% assintomáticos e em 10% os achados são incidentais ^{12,15}. As metástases ao diagnóstico, principalmente hepática, podem ocorrer em 15 a 47% ^{4,30}. As sintomatologias mais comuns são astenia, relacionada a anemia, saciedade precoce, flatulência, sangramento gastrointestinal, dor abdominal, massa palpável e em tumores maiores, oclusão intestinal ^{4,30}.

2.4 Morfologia, Imuno-histoquímica e Biologia Molecular

As lesões macroscopicamente são nodulares, únicas, não encapsuladas e bem delimitadas. A morfologia pode ser de três padrões: fusocelular (70%), epitelióide (20%) ou misto, consistindo nos dois padrões (10%) ^{4,15}. A imuno-histoquímica é positiva para a proteína Kit, CD117, em 90 a 95%. Entre os outros marcadores, o CD 34 é positivo em 60 a 70%, a actina pode ser focalmente positiva em 40%, raramente positiva para proteína S100 (menos de

5%) ou desmina (menos de 2%)^{2,24}. Um grupo multidisciplinar de estudo de GIST em 2006 recomendou para o diagnóstico o seguinte painel imunohistoquímico: CD117, CD34, actina, vimentina, S100 e desmina³¹. Esses marcadores irão auxiliar no diagnóstico diferencial com as seguintes entidades: leiomiomas, leiomiosarcomas, schwannomas, tumores fibrosos solitários, pólipos inflamatórios gástricos e tumores desmóides³¹.

A maioria dos tumores apresenta mutação do gene Kit, mais frequentemente envolvendo o éxon 11 (domínio justamembrana), em 67%, seguido pelo éxon 9 (domínio extracelular), em 10%, éxon 13 e 17 (domínio cinase I e II), 2% em ambos e éxon 8 em menos de 1%^{4,17}. O restante apresenta mutação no receptor alfa do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR alfa), em 5 a 8%, e ausência de mutação, em 12 a 15%. O tipo de mutação tem sido implicado como fator prognóstico, sendo a mutação do éxon 11 associada com a melhor resposta e maior sobrevida livre de doença com o uso do imatinibe¹⁸.

2.5 Estratificação de risco de comportamento agressivo do GIST

Devido aos diferentes potenciais de agressividade do GIST, criou-se medidas para estimá-los. Os principais fatores que influenciam o comportamento da doença são predominantemente morfológicos e clínicos. Um estudo da *Armed Forces Institute of Pathology* que apresenta uma das maiores séries publicadas, com 1765 casos, mostrou que menos de 3% dos pacientes com menos que 10 cm e menos de 5 mitoses a cada 50 campos de grande aumento (CGA) desenvolveram metástases e 86% dos pacientes com tumores maior que 10cm e mais de 5 mitoses por 50 CGA desenvolveram metástase a distância¹⁵. Alguns outros critérios desfavoráveis associados

encontrados foram localização no fundo e junção esôfago-gástrica, necrose coagulativa, ulceração e invasão da mucosa e tumores não gástricos ¹⁵. O consenso publicado pelo *National Institutes of Health* (NIH) propôs a seguinte escala de risco: Muito baixo risco (< 2cm e índice mitótico < 5 mitoses / 50 CGA), baixo risco (2-5 cm e índice mitótico <5/ 50CGA), risco intermediário (< 5cm e índice mitótico entre 6-10 e entre 5 e 10 cm e índice mitótico <5/50CGA) e alto risco (>10cm e >5 cm e índice mitótico > 5/ 50CGA) ¹⁶.

A localização do GIST também influencia no seu comportamento biológico, baseado nisso em 2002 , Miettinen e colaboradores acrescentaram esta variável na categoria de risco ³². O GIST então foi classificado em relação ao risco de comportamento agressivo baseado no tamanho tumoral, índice mitótico e localização ^{4,33} (Quadro 1).

Escala de Risco de comportamento agressivo no GIST					
Parâmetros do tumor		Caracterização do risco de metástases			
Tamanho(cm)	Contagem Mitótica	Estômago	Duodeno	Jejuno/Íleo	Reto
≤2	≤5 por 50 CGA	0	0	0	0
>2 ≤5		Muito Baixo (1,9%)	Baixo(4,3%)	Baixo (8,3%)	Baixo (8,5%)
>5 ≤10		Baixo (3,6%)	Moderado (24%)	Alto (34%)	Alto (57%)
>10		Moderado (12%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
≤2	>5 por 50 CGA	0	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes	Alto (54%)
>2 ≤5		Moderado (16%)	Alto (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
>5 ≤10		Alto (55%)	Alto (85%)	Alto (86%)	Alto (71%)
>10		Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Quadro 01: Risco de comportamento agressivo no GIST segundo Miettinen et al ³³

Outros fatores de pior prognóstico foram encontrados nos estudos recentes com o uso do imatinibe como *performance status*, sexo masculino, contagem elevada de neutrófilos absolutos basais e nível sérico baixo de albumina²³.

2.6 Manejo da Doença Localizada

O tratamento da doença localizada consiste na ressecção cirúrgica completa, com ressecção segmentar do sítio do tumor com margens negativas de 1 a 2 cm, sendo a única modalidade com capacidade de cura⁶. A ressecção R0, com ausência de doença residual, tem um papel importante no resultado do tratamento. Deve-se evitar a ruptura da cápsula, devido ao alto risco de disseminação intra-abdominal e diminuição da sobrevida⁴. O acesso laparoscópico, quando indicado para lesões menores e intermediárias, principalmente estômago, deve seguir os princípios da cirurgia oncológica⁴. A metástase linfonodal é rara, não sendo necessária a linfadenectomia. Entretanto, mais de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia curativa irão recidivar, principalmente no peritônio e fígado^{5,6}.

A alta taxa de recaída e os ótimos resultados do imatinibe na doença metastática estimularam a realização dos estudos na adjuvância com o mesilato de imatinibe. O estudo ACOSOG Z9001 com 713 pacientes randomizou os pacientes com GIST localizado maior de 3 cm para imatinibe 400mg/dia por 1 ano ou placebo e mostrou uma sobrevida livre de recaída de 98% versus 83% ($p < 0,0001$) em 1 ano, sem diferença na sobrevida global³⁴. Em sua atualização em 2010 mostrou benefício em tumores de risco intermediário e alto risco, com sobrevida livre de recaída em 2 anos de 98% versus 98% no grupo de baixo risco ($p = 0,92$), 98% versus 76% ($p = 0,05$) no

risco intermediário e 77% versus 41% ($p < 0,0001$) nos pacientes de alto risco³⁵.

Em junho de 2011 foi apresentado no Congresso da ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica) o estudo NCT00116935, randomizado, multicêntrico, fase III, com 400 pacientes de alto risco de recorrência que comparou imatinibe 400mg/dia por 12 meses versus 36 meses. Em um seguimento mediano de 54 meses, mostrou uma sobrevida livre de progressão em 5 anos de 47,9% versus 65,6% ($p < 0,0001$) e sobrevida global em 5 anos de 81,7% versus 92% ($p = 0,019$)³⁶.

Uma nova perspectiva para o GIST está na neoadjuvância, procurando aumentar o número de casos irressecáveis em ressecáveis e otimizar a resposta do imatinibe após a citorredução cirúrgica. Alguns estudos em andamento estão buscando esta resposta^{4,10}.

2.7 Manejo da Doença Avançada

O GIST apresenta como característica clínica ser altamente resistente a quimioterapia convencional. Na doença metastática o tratamento realizado no passado era a cirurgia quando possível em poucos casos, a quimioterapia sistêmica ou intraperitoneal e a quimioembolização hepática, mas sem evidência de benefício, com uma sobrevida mediana de 18 a 24 meses^{4,6}. O uso do STI571, o mesilato de imatinibe (Glivec®), previamente utilizado na leucemia mielóide crônica, revolucionou o seu tratamento, o conhecimento de mutações do gene Kit na gênese e progressão da doença proporcionou a utilização desta droga. O imatinibe interfere na atividade tirosina quinase dos receptores Kit, ligando-se no sítio de ligação de ATP, inibindo sua ligação e bloqueando a ativação do PI-3K (Figura 1)^{4,10}.

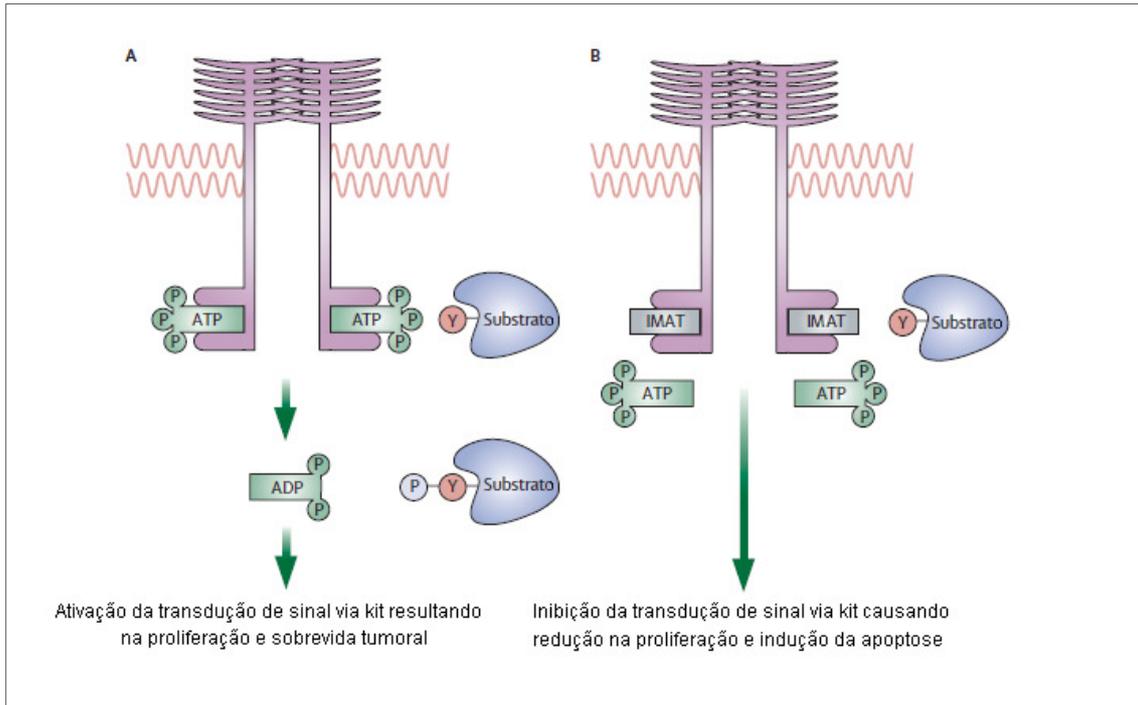


Figura 01: Mecanismo de Ação do Mesilato de Imatinibe (Adaptado de Rubin B. P. 2007 [4])

O primeiro relato de atividade da droga neste tumor foi publicado em 2001, a partir deste momento rapidamente foram desenhados estudos de fase I e II¹⁹. Os estudos fase I e II confirmaram sua atividade, utilizando 400mg ou 600 mg/dia com uma taxa de resposta de 66 e 71% e controle de doença (resposta completa e parcial e doença estável) de 83 e 89% respectivamente(20,21,37). Dois estudos de fase III, do EORTC-Australasian e NCI (US-Canadian), foram realizados para determinar a melhor dose do imatinibe, a dose de 400mg foi comparada a de 800mg/dia, mostrando ser semelhantes, com resposta objetiva de 48% e 50% e controle do tumor de 75 e 82% respectivamente ^{22,23}. A sobrevida mediana global em 5 anos de dados atualizados em 2008, com mediana de 4,5 anos, foi de 55 meses, com resposta parcial e completa de 45% e doença estável de 25% ²³. Em atualização do primeiro estudo fase II, encontrou-se uma taxa de resposta de 68,5% e sobrevida mediana de 57

meses , a sobrevida mediana na mutação do éxon 11 foi de 63 meses e do éxon 9 de 44 meses ⁴¹.

O estudo MetaGIST em 2010 realizou uma meta-análise, com 1640 pacientes, avaliando os dois maiores estudos randomizados, comparando a dose de 400mg/dia e 800mg/dia e não mostrou diferença na sobrevida global entre as dosagens, com sobrevida global em 3 anos de 60%, a diferença encontrada foi de sobrevida livre de progressão na mutação do éxon 9, de 30 versus 34% em 3 anos ($p=0,012$) ^{22,23,39}. Uma atualização do primeiro grande estudo com uso de imatinibe, o B2222, com seguimento mediano de 9,4 anos mostrou que 14% ainda encontravam-se em uso da droga sem progressão, com uma estimativa de sobrevida global em 9 anos de 35% ⁴⁵.

O estudo BFR14 francês comparou a utilização do imatinibe continuamente ou com a parada após 1 ano e mostrou benefício da continuidade do tratamento (38), com média de progressão de 6,1 meses após a parada. O grupo livre de progressão em 3 anos, foi randomizado novamente para a parada e continuidade e foi encontrado, em dados recentes publicados, uma diferença a favor da continuidade na sobrevida livre de doença em 2 anos de 80 versus 16% ($p<0,0001$) ⁴⁰.

A tolerabilidade ao imatinibe com o seu uso prolongado foi considerada boa, com ausência de eventos adversos sérios e baixa taxa de redução ou suspensão da droga, os principais efeitos colaterais encontrados foram edema, diarreia, náusea, câimbras, exantema e dor músculo-esquelética ^{23,41}.

Apesar deste ganho de sobrevida com o imatinibe, a doença metastática é considerada na maioria dos pacientes incurável. Portanto existe um grupo de pacientes que irão se beneficiar da cirurgia na ressecção da doença residual,

tendo um papel curativo em alguns pacientes. A cirurgia *debulking* pode também prolongar a sobrevida na doença metastática através da ressecção de clones da doença que adquiriram resistência. Um estudo de centro único com 69 pacientes mostrou um benefício da cirurgia em pacientes que utilizaram imatinibe com doença estável, progressão limitada e progressão generalizada, sem benefício nesta última, com 12 meses de sobrevida livre de progressão respectivamente de 80%, 33% e 0%⁵⁶.

2.8 Avaliação de resposta

A avaliação da resposta deve ser conduzida de forma diferente no GIST. Nos estádios iniciais da terapia, pode ocorrer uma rápida alteração na densidade do tumor, seguida por uma redução inicial em seu tamanho e posterior aumento, este fato ocorre pela hemorragia intratumoral ou a degeneração mixóide²⁴. Assim o critério RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) pela tomografia, que avalia apenas o maior diâmetro da lesão e considera como resposta diminuição maior de 30% da lesão, não é o melhor parâmetro. A avaliação metabólica com o PET-CT, com observação de correlação da resposta com a sobrevida livre de progressão, e a avaliação da variação na densidade tumoral medida nas tomografias, critério de Choi, são medidas mais fidedignas^{10, 26,42}. No critério de Choi, a redução de mais de 10% no diâmetro e de 15% na densidade do tumor medida pela tomografia, apresentaram melhores resultados na correlação com o PET-CT, com sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para a resposta ao tratamento, estas muito superior a sensibilidade de 52% do critério RECIST²⁶.

2.9 Refratariedade ao imatinibe

Embora um grande ganho na qualidade de vida e sobrevida tenha ocorrido nestes pacientes com o uso do mesilato de imatinibe, na maioria das vezes não existe a cura da doença metástática. Estes pacientes irão desenvolver resistência, que pode ser primária, quando ocorre progressão da doença em até 6 meses, normalmente em pacientes com mutação do éxon 9 ou sem mutação detectável, sendo pouco freqüente, de 10 a 20% ^{4,18,25}. E resistência secundária, sendo definida como progressão após 6 meses, decorre normalmente de mutações adquiridas, que alteram a estrutura do domínio quinase resultando na alteração da interação entre o mesilato de imatinibe e o receptor ^{4,18}.

Os pacientes com progressão da doença podem apresentar benefício clínico de 29,3% com o aumento da dose do imatinibe para 800mg/dia ^{23,27}. Após nova progressão pode-se utilizar um inibidor quinase alternativo que iniba as conformações com as mutações secundárias do Kit e PDGFRA. O sunitinibe, um inibidor multiquinase que também inibe fator de crescimento vascular, foi aprovado para o uso no GIST em 2006, mostrando um aumento no tempo livre de progressão da doença de 1,5 meses para 6,3 meses, com melhor resposta clínica nos pacientes com mutação do éxon 9 do que do éxon 11 ^{28,43}. O nilotinibe mostrou atividade em pacientes que progrediram com o uso do imatinibe e sunitinibe, apresentando resposta parcial em 10% e doença estável em 37% ⁴⁴. No Congresso da ASCO de 2011 foram apresentados diversos estudos fase II com outros inibidores quinases que mostraram também atividade como: o desatinibe, sorafenibe, regorafenibe e inibidor Hsp90 ganetespibe. Em estudo também estão outras classes de drogas como o everolimus e AMG-706 ⁴.

3. OBJETIVOS

Avaliar a evolução clínica dos pacientes com diagnóstico de tumor estromal gastrointestinal localizado e avançado, com ênfase nas :

- a) características clínicas
- b) características anatomo-patológicas
- c) resultado do tratamento cirúrgico
- d) resultado do tratamento com o imatinibe
- e) sobrevida livre de doença no GIST localizado
- f) sobrevida livre de primeira e segunda progressão no GIST avançado
- g) sobrevida global do grupo total, do GIST localizado e do GIST avançado

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento

Estudo observacional, transversal, descritivo e retrospectivo

4.2 Casuística

A população para o presente estudo foi composta por pacientes com diagnóstico por exame de imuno-histoquímica de tumor estromal gastrointestinal (GIST) no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, sendo que todos foram acompanhados no ambulatório de oncologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

A amostra foi selecionada pelo próprio pesquisador mediante identificação no serviço de anatomia patológica dos pacientes positivos para a pesquisa da proteína c-Kit (CD117) por imuno-histoquímica e diagnóstico conclusivo de GIST. Foram acrescentados a esta amostra os pacientes encaminhados ao serviço de oncologia e com diagnóstico de GIST em serviços externos de patologia, com as lâminas revisadas no serviço de anatomia patológica do Hospital de Clínicas e início do acompanhamento no ambulatório de oncologia no período de 2003 a 2008.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão foram os pacientes com diagnóstico conclusivo de GIST por imunohistoquímica no período de 2003 a 2008 no serviço de patologia do Hospital de Clínicas e os pacientes com diagnóstico conclusivo de GIST em outro serviço de patologia e encaminhados para seguimento clínico no ambulatório de oncologia no mesmo período.

O critério de exclusão consistia no paciente com diagnóstico patológico no Hospital de Clínicas mas sem dados no prontuário e seguimento ambulatorial neste hospital .

4.4 Definição dos grupos de estudo

Foram analisados dois grupos de pacientes. O primeiro constituiu de pacientes com doença localizada no diagnóstico inicial, que foi definido como acometimento do órgão primário ressecável. O segundo apresentou pacientes com doença avançada, definido como os pacientes com diagnóstico de metástase à distância (fígado, peritônio, pleura e pulmão) ou doença localmente avançada, isto é, invasão local de outras estruturas adjacentes ou irresssecável na apresentação clínica inicial.

4.5 Coleta de Dados

Foram coletados os seguintes dados dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo: gênero, idade, data do diagnóstico de GIST, principais sinais e sintomas, história de outra neoplasia, história familiar de GIST, localização do tumor, tamanho do tumor pela anatomia-patológica, índice mitótico (número de mitoses por 50 campos de grande aumento), imunohistoquímica (positividade para CD117, CD34, actina e S100) , local da metástase, cirurgia realizada (aberta ou laparoscópica), margem cirúrgica e doença residual na cirurgia, sendo neste estudo considerado R0 ausência de doença residual microscópica e macroscópica e R1 doença residual ou margem comprometida. No seguimento foram avaliados os seguintes dados: data da recorrência, local da recorrência, uso do imatinibe, data do início do imatinibe, dose do imatinibe utilizada, avaliação de resposta pelos critérios de RECIST (resposta completa, que consiste no desaparecimento radiológico da

lesão; parcial, que consiste na redução de mais de 30% do tamanho tumoral; doença estável, sem alteração, e progressão, que consiste no aumento do tamanho da lesão), efeitos colaterais do imatinibe, alteração da dose do imatinibe, data da progressão após uso do imatinibe e após o aumento da dosagem, data do início do sunitinibe, data do óbito, causa do óbito e perda do seguimento.

4.6 Estratificação de Risco

Para análise dos fatores prognósticos foi utilizada a categorização de risco pelo *NIH*, que consiste no risco de comportamento agressivo por Fletcher e colaboradores³, sendo muito baixo risco tumores com tamanho menor de 2 cm e índice mitótico menor que 5 por 50 campos de grande aumento (CGA); baixo risco com tamanho de 2 a 5 cm e índice menor 5 por 50 CGA; risco intermediário com menor que 5 cm e índice entre 6 e 10 e entre 5 a 10 cm e índice menor que 5 por 50 CGA e alto risco com tamanho maior que 5 cm e índice maior que 5 por 50 CGA, qualquer tumor maior que 10 cm e qualquer índice maior que 10 por 50 CGA.

4.7 Definição de Resposta ao Tratamento e Sobrevidas

A avaliação de resposta foi realizada pelos critérios de RECIST da tomografia: resposta completa, definido pelo desaparecimento radiológico da lesão; resposta parcial, definido pela redução de mais de 30% do tamanho tumoral; doença estável, definido pela ausência de alteração ou redução de menos de 30% do tamanho tumoral e progressão, definido pelo aumento de mais de 20% no tamanho da lesão ou novas lesões. A sobrevida livre de doença foi considerada o tempo entre o diagnóstico e a recaída ou óbito, a sobrevida livre de progressão o tempo entre o início do imatinibe e a

progressão ou óbito e a sobrevida global o tempo entre o diagnóstico e o óbito ou se vivo a data do censo.

4.8 Eventos adversos do imatinibe

Os eventos adversos foram graduados pelos critérios de toxicidade comuns do Instituto Nacional do Câncer (NCI) 2.0⁵⁷.

4.9 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa GraphPad Prism 5.0. As variáveis qualitativas foram descritas através de frequências absolutas e relativas. A idade e o tamanho tumoral foram descritos através da mediana e desvio-padrão. A avaliação da curva de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. As diferenças estatísticas entre os grupos foram analisadas pelo Teste de Long-rank (Mantel-Cox). O nível de significância estatística considerado foi $p < 0,05$.

4.10 Considerações éticas

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná cadastrado sob o número 2185.079/2010-04. O TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido) foi aplicado para os pacientes em acompanhamento no ambulatório de oncologia conforme aprovado pelo CEP.

5. RESULTADOS

5.1 Características clínicas e histopatológicas

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, 36 pacientes apresentaram suspeita de GIST na histologia (HE), destes 32 confirmaram o diagnóstico por imuno-histoquímica de GIST, o restante apresentava diagnóstico de adenocarcinoma, carcinoma pouco diferenciado, tumor inflamatório miofibroblástico e um com dúvida entre GIST c-kit negativo e melanoma . Dos 32 pacientes, 23 apresentaram diagnóstico inicial por imuno-histoquímica no Hospital de Clínicas e 9 foram encaminhados de serviços externos. Entre as características da amostra, a idade mediana foi de 66 anos, variando de 36 a 82 anos (tabela 1). Dos 32 pacientes, 16 eram homens e 16 eram mulheres. Os sintomas mais comuns na apresentação inicial foram dor abdominal em 17 indivíduos (53,1%), seguido de sangramento gastro-intestinal em 7 (21,8%), emagrecimento em 5 (15,6%), astenia em (9,3%), massa abdominal palpável em 2 (6,2%) e obstipação em 2 (6,2%), do total 3 pacientes eram assintomáticos (9,3%) (tabela 2). O sítio primário mais comum foi o estômago em 15 pacientes (46,9%) , seguido do intestino delgado em 13 (40,9%), reto em 2 (6,3%) e esôfago em um (3,2%). Nos pacientes com doença localizada inicial, o sítio primário foi o estômago em 54,1% e intestino delgado em 39,1% e nos pacientes com doença metastática inicial, 44,5 % era primário do intestino delgado e 33,3% primário do estômago.

Tabela 01: Características dos pacientes

Características dos Pacientes	Total (n = 32)		GIST Localizado (n = 23)		GIST Avançado (n = 9)	
	N	%	N	%	N	%
	Idade (Mediana)	59		58		59
Intervalo (anos)	29-79		29-77		36-70	
≤60	16	50	14	60,8	2	22,3
>60	16	50	9	39,2	7	77,7
Sexo						
Feminino	16	50	12	52,1	4	44,5
Masculino	16	50	11	47,9	5	55,5
Localização						
Estômago	15	46,9	12	52,1	3	33,3
Intestino Delgado	13	40,6	9	39,1	4	44,5
Esôfago	1	3,2	1	4,4	0	0
Reto	2	6,3	1	4,4	1	11,1
Desconhecido	1	3,2	0	0	1	11,1
Tamanho (mediana)						
Intervalo (cm)	8,4		8		9,8	
	2,0-19		2,0-15		2,5-19	
< 5	8	25	7	30,4	1	11,2
5 a 10	13	40,6	9	39,1	4	44,4
>10	8	25	6	26	2	22,2
Desconhecido	3	9,4	1	4,5	2	22,2
Índice Mitótico (50 CGA)						
< 5	16	50	13	56,6	3	33,3
> 5	9	28,1	5	21,7	4	44,4
Desconhecido	7	21,9	5	21,7	2	22,3
Risco de Agressividade						
Baixo Risco	5	15,6	4	17,4	1	11,1
Risco intermediário	6	18,7	5	21,7	1	11,1
Alto Risco	12	40,7	11	47,8	1	11,1
Metástase	6	18,7	0	0	6	66,7
Desconhecido	3	9,4	3	13,1	0	0
Imuno-histoquímica						
CD 117 positivo	32	100	23	100	9	100
CD 34 positivo	26	81,2	19	82,6	7	77,8
Margem de Ressecção						
R0	19	59,3	17	73,9	2	22,2
R1	8	25	5	21,7	3	33,3
Não avaliado	5	15,7	1	4,4	4	44,5
Uso do Imatinibe						
Sim	16	50	9	39,1	7	77,7
Não	16	50	14	60,9	2	23,3

Nenhum caso de GIST familiar foi informado, apenas 1 paciente apresentava história de várias neoplasias gástricas na família, mas desconhecia tratar-se de GIST. Em 4 pacientes (12,5%) foi informado outros casos individuais de neoplasia, em um tumor ovariano, outro com carcinoma de cólon e próstata, outro com carcinoma espino-celular de pele e o último com neoplasia endócrina múltipla 2 (carcinoma de tireóide, feocromocitoma e tumor de hipófise).

Tabela 02: Apresentação clínica inicial

Sinais e Sintomas	N= 32	%
Dor Abdominal	17	53,1
Sangramento GI	7	21,8
Emagrecimento	5	15,6
Astenia	3	9,3
Massa Abdominal	2	6,2
Obstipação	2	6,2
Disúria	1	3,1
Nictúria	1	3,1
Vômitos	1	3,1
Pirose	1	3,1
Oclusão intestinal	1	3,1
Anemia	1	3,1
Assintomático	3	9,3

A imuno-histoquímica foi positiva para CD117 em 100% e para CD34 em 81,2%, o S100 foi avaliado em apenas 56,2% dos pacientes e a actina em 40,6% . O tamanho mediano dos tumores foi de 8,4 cm, variando de 2 a 16 cm, com uma mediana de 8 cm para a doença localizada e 9,8 cm para a doença avançada. O índice mitótico foi < 5 por 50 campos de grande aumento em 58%, >5 em 28,1% e desconhecido em 21,9%. A categorização de risco pelo *NIH* ficou com nenhum caso para muito baixo risco, 15,6% de baixo risco,

18,7% de risco intermediário, 37,5% de alto risco, 18,7% não avaliável por metástase e 9,4 % desconhecido (tabela 1). Apesar de existirem 5 casos desconhecidos de índice mitótico na doença localizada, em 2 foi possível categorização de risco devido o tumor ter sido maior que 5 cm.

5.2 Tratamento e Evolução

Dos 23 pacientes com doença localizada inicialmente, 22 foram submetidos à cirurgia de ressecção do tumor primário, 21 com cirurgia aberta e 1 ressecção endoscópica, 4 apresentavam margens cirúrgicas comprometidas no exame anatomo-patológico (18,1%) e um paciente faleceu por infecção de prótese ortopédica antes da cirurgia. Destes, 1 paciente recebeu imatinibe adjuvante devido às margens comprometidas. Ocorreram 9 recaídas neste grupo (39,1%), 6 recaídas em fígado, 1 recaída em peritônio e 2 recaídas locais, os 3 pacientes com margens comprometidas que não utilizaram o imatinibe recaíram (tabela 1). O tempo mediano para recaída foi de 10,8 meses.

Dos 9 pacientes com doença avançada no diagnóstico, 6 apresentavam metástase apenas em fígado, 1 em fígado e peritônio, 1 em fígado e pleura e 1 em peritônio. Destes, 7 pacientes receberam o imatinibe e 2 não receberam por perda do seguimento ambulatorial.

5.3 Análise de Sobrevida

O acompanhamento mediano foi de 43,7 meses, variando de 1,8 e 103,4 meses. No ponto utilizado como censo (01/04/2011), do grupo total, 19 pacientes estavam vivos (59,3%), sendo que no grupo da doença localizada 17 pacientes estavam vivos (73,9%) e no grupo da doença avançada 2 estavam vivos (22,2%). Dos 12 pacientes que foram a óbito, a causa do óbito foi

relacionada à progressão da doença em 9 pacientes (75%) e em 3 pacientes foram de outras causas, 2 pacientes por septicemia e 1 por crise hipertensiva. Do grupo total, 4 pacientes perderam o seguimento ambulatorial (14,5%), sabendo-se por contato telefônico que 3 destes encontravam-se vivos.

A sobrevida global em 5 anos foi de 56,2% (figura 2A). Na doença localizada a sobrevida global em 5 anos foi de 73,2% (figura 2B) e a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 70% (figura 3). Na doença avançada a sobrevida global em 5 anos foi de 37,5%, com mediana de 47,3 meses, (figura 2B) e a sobrevida livre de progressão em 4 anos foi de 28,5 %, com mediana de 32,9 meses (figura 4). A diferença de sobrevida global entre os pacientes de doença localizada e avançada foi estatisticamente significativa ($p=0,03$) (figura 2B).

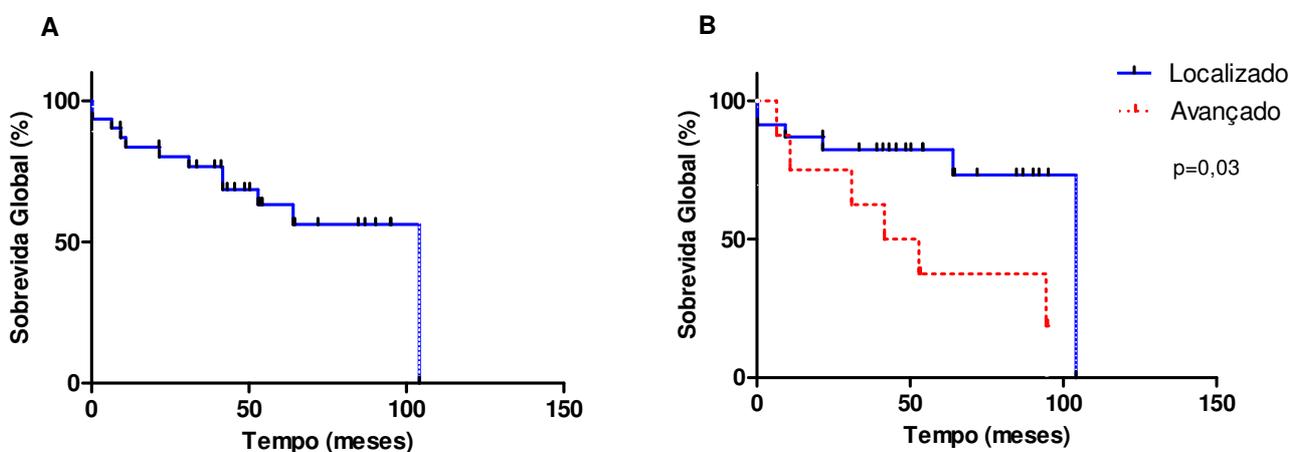


Figura 02: A- Sobrevida Global do grupo total . B- Sobrevida Global da Doença localizada e Doença avançada

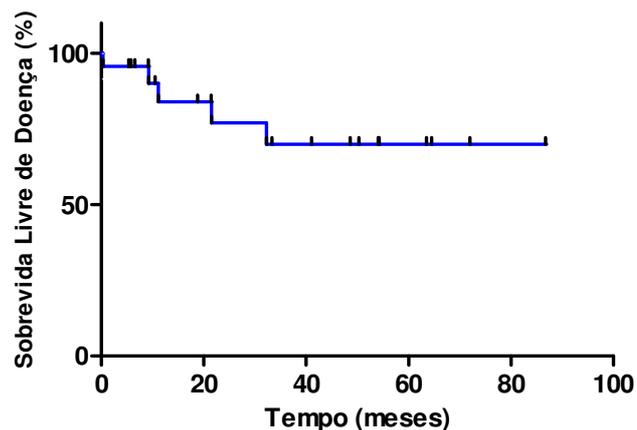


Figura 03: Sobrevida livre de doença do GIST localizado

Foram testados alguns fatores prognósticos (idade, sexo, tamanho tumoral, localização anatômica, grau de mitose, risco de agressividade, margem cirúrgica e CD34 positivo) do GIST localizado inicial na possibilidade de impacto adverso estatisticamente significativo na sobrevivida livre de doença e sobrevivida global e também avaliação da recaída na sobrevivida global. Não houve significância estatística em nenhum fator estudado (tabela 3). Foi encontrado uma tendência ($p=0,09$) no grau de mitose e quando retirado os 2 pacientes com óbito precoce (0,33 meses) após o diagnóstico do GIST, o fator se tornou adverso ($p=0,03$) na sobrevivida livre de doença (figura 5).

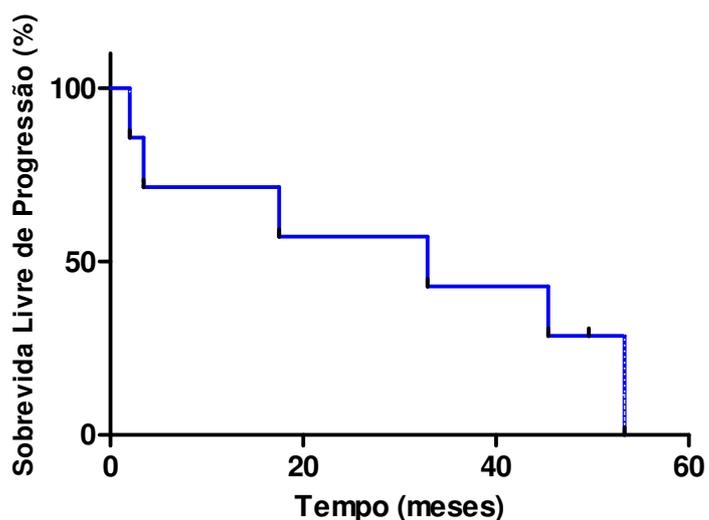


Figura 04: Sobrevida livre de primeira progressão da doença avançada

Tabela 03: Relação dos fatores prognósticos e sobrevivida livre de doença e sobrevivida global no GIST localizado

GIST Localizado	Sobrevida Livre de Doença	Sobrevida Global
Fatores Prognósticos (Comparações)	Valor do <i>Log-rank P</i>	Valor do <i>Log-rank P</i>
Idade		
<60 anos	0,53	0,14
>60 anos		
Sexo		
Masculino	0,58	0,64
Feminino		
Tamanho		
< 5 cm	0,18	0,10
≥ 5 cm		
Localização		
Estômago/Esôfago	0,96	0,23
Intestino Delgado/Reto		
Grau de Mitose		
<5 mitoses /CGA	0,09	0,4
>5 mitoses/CGA		
Risco de Agressividade		
Baixo/Intermediário Risco	0,53	0,25
Alto Risco		
Doença residual		
R0	0,46	0,30
R1		
CD34		
Positivo	0,51	0,52
Negativo		
Recaída		
Sim	-	0,20
Não		

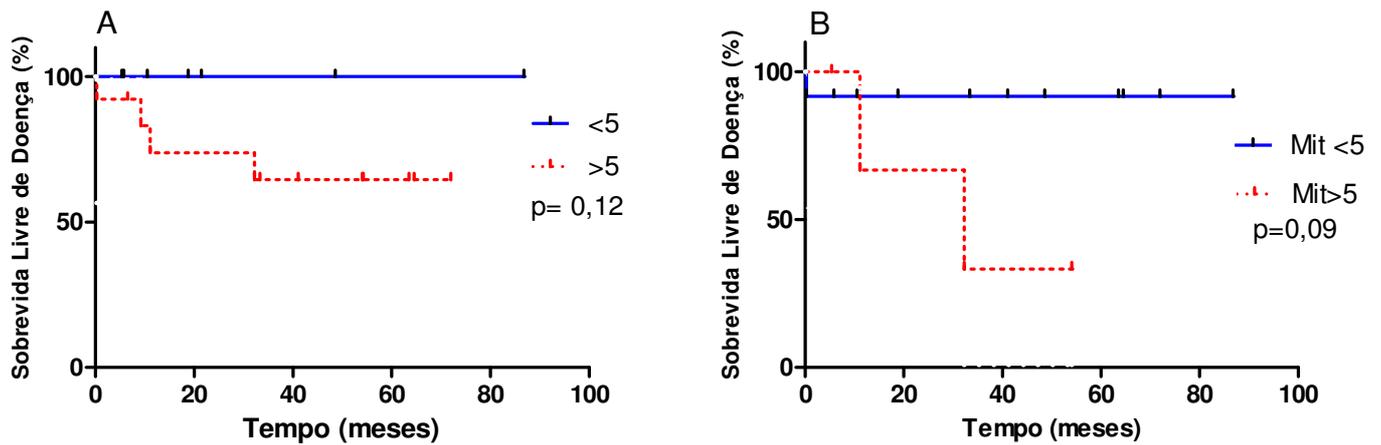


Figura 05: **A** - Sobrevida livre de doença quanto ao tamanho tumoral, < 5 cm versus > 5 cm . **B** - Sobrevida livre de doença quanto ao índice mitótico, < 5 mitoses por 50 CGA versus > 5 mitoses por 50 CGA

5.4 Terapia com o Imatinibe

Dos 32 pacientes, 16 utilizaram o mesilato de imatinibe (50%); 7 pacientes por doença metastática inicial (43,8%); 8 pacientes por recorrência, destes 6 recorrência a distância (37,5%) e 2 local (12,5%) e 1 paciente por margem comprometida (6,2%) (tabela 4). A dose inicial utilizada foi de 400mg/dia. O início do uso do imatinibe foi em setembro de 2003. O benefício clínico ou controle da doença ocorreu em 87,6% dos pacientes, com 50% apresentando doença estável e 37,6% resposta parcial. Ausência de resposta em 1 paciente (6,2%) e nenhum com resposta radiológica completa (tabela 4).

Tabela 04: Características no uso do imatinibe

Uso do Imatinibe	N=16	%
Indicação		
Margem positiva	1	6,2
Recorrência local	2	12,5
Recorrência a distância	6	37,5
Metástase a distância no diagnóstico	7	43,8
Resposta		
Resposta completa	0	0
Resposta parcial	6	37,6
Doença estável	8	50
Ausência de resposta	1	6,2
Não avaliado	1	6,2
Varição de Dose		
Manutenção da dose	7	43,7
Aumento da dose (progressão)	6	37,6
Redução da dose (toxicidade)	3	18,7

Do total de 16 pacientes, 9 foram a óbito (56,2%) no ponto utilizado como censo e em 1 a causa não foi relacionada à doença (septicemia). A dose de 400mg/dia foi utilizada até a progressão e esta ocorreu em 8 pacientes, destes 6 aumentaram a dose do imatinibe, 3 para 600 mg/dia e 3 para 800 mg/dia e na evolução todos apresentaram uma segunda progressão. Destes pacientes, 2 apresentaram óbito precoce (com 3 e 6 meses), 2 aumentaram a dose de 600 para 800mg/dia (1 com duração de resposta de 12 meses e óbito e o outro duração de 46 meses, troca para sunitinibe e óbito) e os outros 2 pacientes aumentaram de 400 para 800mg/dia (um com resposta de 14 meses e após óbito e o outro com resposta por 4,6 meses, troca para sunitinibe e encontrava-se vivo).

A sobrevida global em 3 anos foi de 81,2% e a sobrevida global em 5 anos de 51,5%, com mediana de 53 meses (figura 6). A sobrevida livre de

progressão foi de 55% em 3 anos e de 34,3% em 5 anos, com mediana de 32,9 meses e a sobrevida livre mediana de segunda progressão, definida como progressão após a primeira linha de tratamento, foi de 13 meses (figura 6). Em uma análise comparativa entre os pacientes com metástase hepática e aqueles com recaída local e em peritônio isolado, foi encontrado diferença estatística na sobrevida livre de progressão ($p=0,01$) e tendência na sobrevida global

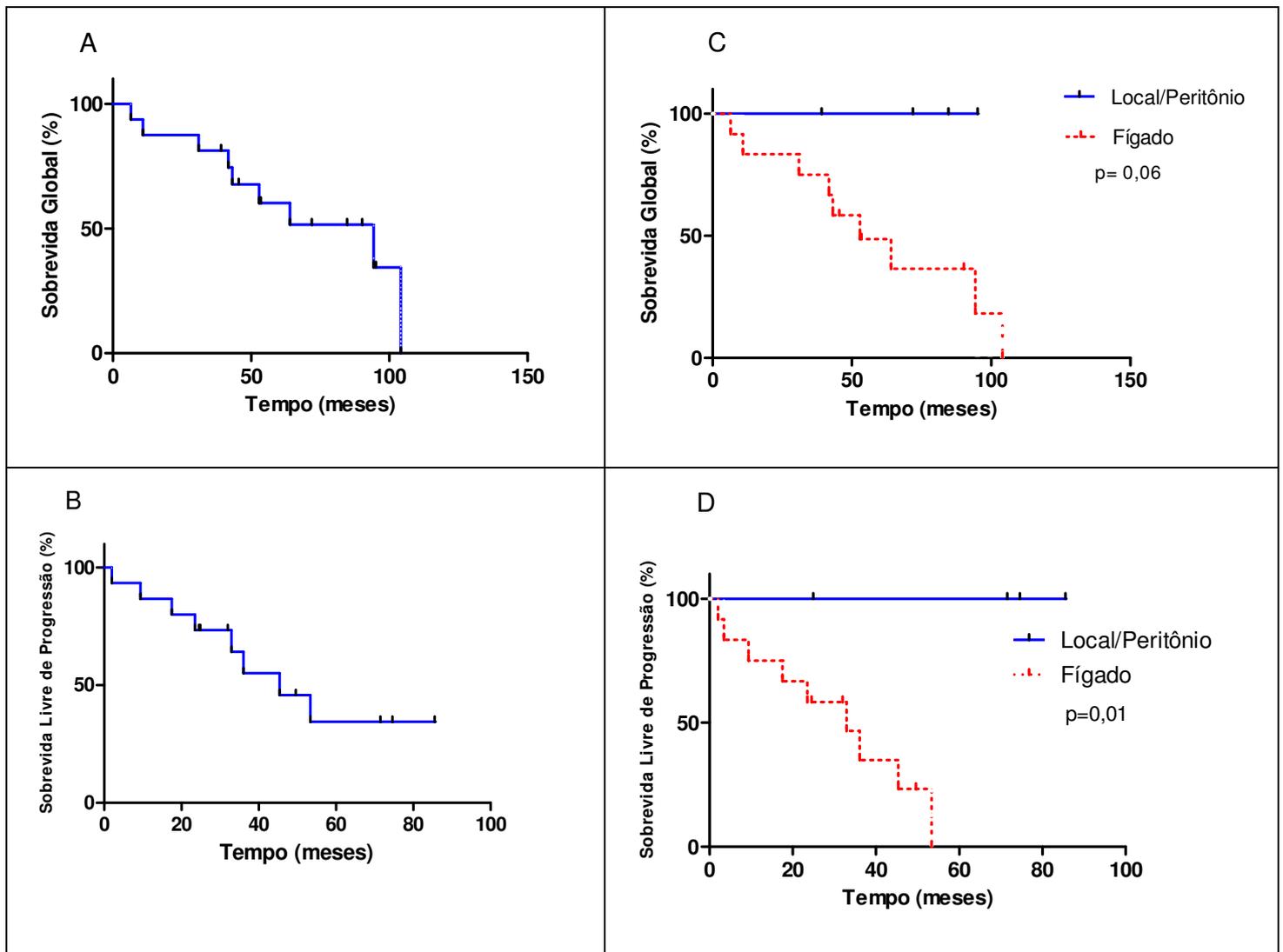


Figura 06: A- Sobrevida global do grupo que utilizou imatinibe B- Sobrevida livre de progressão do grupo que utilizou imatinibe C e D- Diferença de sobrevida global e livre de doença entre pacientes com metástase em fígado versus metástase peritoneal e recaída local e uso do imatinibe

(figura 6). Não existiu diferença estatística na sobrevida livre de progressão entre a doença estável e a resposta parcial ($p=0,051$).

Quanto a tolerabilidade, ocorreu necessidade de redução da dose por toxicidade em 3 pacientes (18,7%). Os efeitos colaterais mais freqüentes foram edema em 8 pacientes (50%), câimbras em 5 pacientes (31,6%), dor epigástrica em 3 pacientes (18,7%) e náuseas e tonturas em 2 pacientes (12,5%). A maioria dos efeitos colaterais foram considerados grau 1 pelos critérios de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer (NCI), com apenas 2 pacientes com grau 3, 1 com anemia e outro com vômitos (tabela 5).

Tabela 05: Efeitos colaterais do imatinibe

	N=16	%	Grau de Toxicidade (NCI)⁵⁷
Edema	8	50,0	Grau 1
Câimbras	5	31,6	Grau 1
Dor Epigástrica	3	18,7	Grau 1
Tontura	2	12,5	Grau 1
Náuseas	2	12,5	Grau 1
Fadiga	1	6,2	Grau 1
Vômitos	1	6,2	Grau 3
Constipação	1	6,2	Grau 1
Inapetência	1	6,2	Grau 1
Distensão gástrica	1	6,2	Grau 1
Artralgia	1	6,2	Grau 1
Hipermenorréia	1	6,2	Grau 1
Flatulência	1	6,2	Grau 1
Anemia	1	6,2	Grau 3

6. DISCUSSÃO

O tumor estromal gastrointestinal é uma neoplasia rara e devido ao sucesso do seu tratamento com a terapia molecular, tornou-se de grande interesse para a realização desta pesquisa. Foram 32 pacientes estudados em um período de 5 anos e com um seguimento mediano de 43,7 meses. Este número de pacientes foi considerado expressivo devido tratar-se de um centro único. As maiores séries brasileiras encontradas publicadas com avaliação da evolução clínica foram do Instituto Nacional do Câncer com 94 pacientes em um período de 14 anos e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre com 85 pacientes em um período de 17 anos. Uma outra série com 513 pacientes de um centro laboratorial de diagnóstico nacional avaliou principalmente dados anatomo-patológicos e biologia molecular ⁴⁶⁻⁴⁸.

A idade mediana ao diagnóstico de 59 anos e a falta de significância estatística entre os sexos foram comparáveis aos dados da literatura ^{5,33}. A maioria dos pacientes apresentou sintomas como: dor abdominal, sangramento gastrointestinal, emagrecimento e astenia, sendo apenas 9,3% assintomáticos. Este dado pode ser explicado pelo tamanho volumoso mediano de 8,4 cm das lesões. Em um estudo sueco com 288 pacientes, 20% eram assintomáticos e 10% eram achados de necrópsia ¹². A localização mais freqüente foi estômago em 54,1%, seguido por intestino delgado em 40,9%, resultados semelhantes observados em diversos estudos ^{12,13,46-48}. Na doença localizada o sítio mais freqüente foi estômago em 54,1% e na doença avançada inicial o sítio mais freqüente foi o intestino delgado em 44,5%. Este dado pode estar relacionado com o pior prognóstico da localização no intestino delgado e esta característica já era conhecida por estudos anteriores. Portanto, este sítio anatômico foi incorporado na classificação de risco de comportamento agressivo do GIST de

Miettinen et al ³³. A incidência de segunda neoplasia primária foi de 9,3%(12,5% acrescentando o CEC de pele). Um importante estudo com 783 pacientes com GIST encontrou uma taxa de 20% de segunda neoplasia, com redução da sobrevida quando apresentaram duas ou mais neoplasias ⁴⁹.

O tamanho tumoral e o índice mitótico são os dois principais fatores na estratificação de risco proposto por Fletcher e colaboradores ². Neste estudo observou-se um tamanho tumoral mediano de 8 cm na doença localizada, e de 9,8 cm na doença avançada. O índice mitótico mais freqüente foi o menor que 5 células por 50 campos de grande aumento mostrando frequência de 50%, resultado semelhante a outros estudos, porém ele foi desconhecido em 21,9% ^{50,51}. Este número é considerado alto, tratando-se de uma análise considerada simples pelo patologista e de extrema importância para a avaliação prognóstica desta neoplasia, este fato também foi observado em um outro estudo brasileiro ⁵¹. Quanto a classificação nas categorias de risco, foi observado maior incidência de tumores de alto risco, 37,5%, dado não observado em outros estudos publicados ^{12,50}. Entretanto, Joensuu e colaboradores revisaram seis estudos com mais de 100 pacientes e observaram uma média de alto risco de 44%, comparável ao presente estudo ⁵².

Para melhor análise e também por se tratar de dois grupos totalmente diferentes, os pacientes foram separados em doença localizada e doença avançada no diagnóstico. A ressecção cirúrgica completa consiste no tratamento principal do GIST localizado, a ressecção R0, com ausência de doença residual, é essencial para o bom resultado do tratamento ⁶. No presente estudo, dos 23 pacientes com doença localizada, 18,1% apresentavam margens comprometidas e destes 75% apresentaram recidiva,

na literatura a taxa de R0 apresenta grande variação, de 9,3% até 53%^{5,15}. A taxa de recaída do grupo de GIST localizado foi de 39,1%, com 77% de recaída à distância e 23% de recaída local, com tempo mediano de recaída de 10,8 meses. Esta taxa de recaída foi semelhante à alguns estudos que variou de 40% a mais de 50%^{5,6}. Devido esta alta taxa de recaída existe a proposta do tratamento adjuvante com o mesilato de imatinibe, em nosso estudo apenas um paciente recebeu adjuvância devido ter apresentado margens comprometidas. O estudo ACOSOG Z9001 com 713 pacientes randomizou os pacientes com GIST localizado maior de 3 cm para imatinibe 400mg/dia ou placebo e mostrou uma sobrevida livre de recaída de 98% versus 83% (p<0,0001) em 1 ano, sem diferença na sobrevida global, sua atualização em 2010 mostrou benefício no risco intermediário e alto risco^{34,35}.

A sobrevida global em 5 anos do grupo total foi de 56,2%, com 41,7% de óbitos, destes 75% relacionados à progressão da doença, este grupo é heterogêneo e utilizou imatinibe, não encontrado dado semelhante para comparação^{5,12}. Na doença localizada inicial a sobrevida global em 5 anos foi de 73,2% e a sobrevida livre de doença de 70%, estas sobrevidas são semelhantes a alguns estudos com doença localizada^{34,50}. Considerou-se um número satisfatório, provavelmente devido a alta taxa de uso do imatinibe na recaída, dos 8 pacientes, 100% utilizaram. Na doença avançada a sobrevida global em 5 anos foi de 37,5%, sendo que 77,7% utilizaram o imatinibe, este grupo também não é semelhante a outros da literatura para comparação, pois na literatura os maiores estudos são de uso de imatinibe, na recaída e doença metastática inicial, que será o último tema desta discussão.

Os fatores prognósticos no tumor estromal gastrointestinal é um tópico extensamente estudado, com alguns fatores bem estabelecidos como de pior prognóstico como sexo masculino, tamanho tumoral elevado, alto índice mitótico, localização em intestino delgado e mutação do éxon 9^{2,5,12,17,33}. No presente estudo foi realizada análise estatística dos subgrupos e sua influência na sobrevida e em nenhum foi encontrado significância estatística, isto ocorreu provavelmente devido ao pequeno número da amostra.

A experiência do uso do imatinibe no GIST avançado não foi publicada por nenhum centro brasileiro, em pesquisa no LILACS. Este estudo apesar de tratar-se apenas de 16 pacientes em uso de imatinibe, consiste de dados muito importantes, o seu uso foi iniciado em 2003, um ano após o primeiro estudo fase II ser publicado; o seguimento mediano foi longo, de 43,7 meses, variando de 1,8 a 103,4 meses; nenhum paciente deste grupo perdeu o seguimento e alguns chegaram até a terceira linha de tratamento⁵⁴. A dose inicial utilizada foi de 400mg/dia, dose atualmente confirmada como suficiente com os dados recentes do estudo MetaGIST, que não mostrou diferença na sobrevida global comparando-se com a dose de 800mg/dia⁵⁵. O controle da doença ocorreu em 87,6%, com doença estável em 50% e resposta parcial em 37,6%, semelhante a outros estudos que variaram de 74% a 90%⁴.

A sobrevida global em 5 anos foi de 51,5%, com mediana de 53 meses, com resultado semelhante a dois grandes estudos multicêntricos americanos e europeus com 746 e 147 pacientes, que mostraram sobrevidas medianas de 55 e 57 meses respectivamente^{22,23,41}. A sobrevida livre de progressão mediana foi de 32,9 meses, maior que nos estudos citados anteriormente que foram de 18 e 20 meses, esta diferença pode ter sido pela melhor detecção da

progressão, não apenas pelo RECIST como neste estudo, podendo ter sido utilizado os critérios de Choi, não utilizados no presente estudo ^{23,41,55}. Não ocorreu diferença estatística na sobrevida entre os pacientes com resposta parcial e doença estável, dado já observado em outros estudos, além disso os pacientes apresentaram menor taxa de resposta parcial, provavelmente pela dificuldade da avaliação radiológica de resposta ⁵⁵. Os pacientes utilizaram o imatinibe 400mg/dia até a progressão, dado validado pelo estudo recente francês que comparou o uso contínuo versus a parada em 3 anos e encontrou um alto risco de progressão rápida após a parada ⁴⁰.

A progressão após imatinibe ocorreu em 50% dos pacientes e destes 75% aumentaram a dose, na metade para 600mg/dia e o restante para 800mg/dia, observou-se resposta nos 2 grupos, não foi possível avaliar a diferença estatística da duração de resposta devido ao pequeno número de pacientes. O estudo fase III S0033 planejou o escalonamento de dose para 800 mg/dia nos pacientes que progrediram com 400 mg/dia e um terço dos pacientes obteve algum benefício, mas não existe um estudo que comparou 600 e 800mg/dia ²³. O papel do sunitinibe na doença resistente ao imatinibe foi demonstrado em um estudo randomizado de fase III que comparou sunitinibe versus placebo em pacientes refratários a imatinibe e mostrou aumento na sobrevida global, com redução do risco de morte de aproximadamente 50%, mas a resposta ao sunitinibe no tratamento de resgate foi pouco duradoura, sendo que 55 % foram tratados por 3 meses até desenvolverem nova progressão ⁴³. No presente estudo 2 pacientes utilizaram o sunitibe, 1 paciente por 2 meses e o outro encontrava-se em uso por 3 meses. O imatinibe foi bem tolerado, apresentando na maioria toxicidade grau 1, o efeito mais comum observado foi

edema, semelhante a literatura, a redução da dose de 18,7%, também foi similar a literatura e nenhum efeito adverso sério foi observado ^(23,41,53).

7. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou que a maioria dos tumores estromais gastrointestinais foram grandes, com mediana de 8,4 cm, de localização gástrica e de alto risco de agressividade. A taxa de recaída na doença localizada foi alta, de 40,9%, mas semelhante a outros centros internacionais e relacionada a própria biologia da doença. Nos pacientes com doença localizada não ocorreu significância estatística entre os fatores prognósticos e a sobrevida, provavelmente relacionada ao tamanho da amostra. O tratamento com o imatinibe mostrou bons resultados, comparáveis aos maiores centros americanos e com uma baixa perda de seguimento, uma preocupação constante de países em desenvolvimento. Apesar desses resultados, ainda ocorre uma alta taxa de recaída na doença localizada e a doença avançada na maioria dos pacientes não é curável, devido a ocorrência de refratariedade ao imatinibe. Assim deve ocorrer a continuidade das diversas pesquisas procurando ultrapassar essas barreiras ainda existentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kindblom, LG, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998, 152(5):1259-69
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10(2):81-9
3. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61(22):8118-21
4. Rubin BP, Heinrich MC, Corless, CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2007;369:1731-41
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Jeung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Sur* 2000;231:51-58
6. Valadão M, Linhares E, Mali Jr, J, Sousa J, Staduto, G. Novas perspectivas no tratamento do GIST. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(4):373-379
7. Hirota S, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80
8. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6):507-19
9. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998; 19(4):323-4
10. Fernandes, GS, Costa, FP. Tumor estromal gastrointestinal (GIST): tratamento com mesilato de imatinibe. *Câncer Hoje* 2008; 6(20):3-7

11. Demetri GD, Benjamin R, et al NCCN task force report:optimal management of patient with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and uptodate of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Comp Cancer Network 2004;2(suppl 1):S1-S26
12. Nilsson B, Bumming P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era- a population-based study in western Sweden. Cancer 2005;103:821-29
13. Tryggvason G, Gislason, HG, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Iceland GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. Int J Cancer 2005;117:289-93
14. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol 2005; 100(1):162-8
15. Miettinen M, Sabin Lh, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005;29(1):52-68
16. Fletcher CD, Berman JJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.Hum pathol 2002;33:459-65.
17. Singer S, Rubin BP, et al. Prognostic value of Kit mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2002;20:3898-3905
18. Heinrich MM, Corless CL, et al Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2003;21:4342-9

19. Joensuu H, Roberts PJ, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344:1052-6
20. van Oosterom AT, Judson I, et al Safety and efficacy of imatinib (STI 571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3
21. Demetri GD, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80
22. Verweij, J, Casali, PG, Zalcberg, J, LeCesne, A, Reichardt, P, Blay, JY. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34
23. Blanke CD, Rankin C, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase:S0033 *J Clin Oncol* 2008; 26(4):626-32
24. Blay JY, Bonvalot S, et al. On behalf of the GIST Consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal tumors. *Ann Oncol* 2005;16:566-578
25. Badalamenti, G, Rodolico, V, et al. Gastrointestinal stromal tumors(GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Annals of Oncology* 2007; 18 (Suppl 6):136-140

26. Choi, H, Charnsangavej, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria: J Clin Oncol 2007;25 (13):1753-9
27. Zalcborg JR, Verwij, L, et al .Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800mg after progression on 400mg. Eur J Cancer 2005;41:1751-1757
28. Judson I, Casali P, et al. Updated results from a phase III trial of sunitinib in advanced gastrointestinal stromal tumour (GIST). Annal Oncol 2006;17(Suppl 9):162
29. Heinrich MC, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors Science 2003; 299(5607): 708-10
30. Judson, I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Annals of Oncology 2007; 18(Suppl 10): 20-24
31. Blackstein, ME, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. Can J Gastroenterol 2006; 20(3):157:63
32. Miettinen M, et al Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. Hum Pathol. 2002; 32(5):478-83
33. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol. 2006;23(2): 70-83

34. De Matteo, RP, Ballman, KV, Antonescu, CR, Maki, RG, Pisters, PDT, Demetri, GD. Placebo-Controlled Randomized Trial of Adjuvant Imatinib Mesylate Following the Resection of Localized Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). *Lancet* 2009 ; 373(9669): 1097–1104

35. Blackstein ME, Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke C, Demetri GD, Von Mehren M, Maki RG, Pisters PW, DeMatteo RP; Risk assessment for tumor recurrence after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. Presented at the 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium: 22-24 January 2010; Orlando, FL, USA. Abstract 6.

36. Joensuu, H, Eriksson, M, Hatrman, J, Sundby Hall, K, Schutte, J, Reichardt, A. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). Presented at the 2011 ASCO Annual Meeting, Plenary Session. *J Clin Oncol* 2011: 29 (suppl; abstr LBA1)

37. Verweij J, van Oosterom A, Blay, JY, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006-11

38. Blay JY, Le Cesne A, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients of advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1107-13
39. VanGlabbeke M, Verweij, J, Blay, JY, Demetri, G, Heinrich, M, Borden, E, et al. Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:1247-53
40. Cesne, AL, Ray-Coquard, I, Bui, BN, Adenis, A, Rios, M, Bertucci, F. et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 942–49
41. Blanke, CD, Demetri, GD, von Mehren, M, Heinrich, MC, Eisenberg, B, Fletcher, JA, et al. Long-Term Results From a Randomized Phase II Trial of Standard- Versus Higher-Dose Imatinib Mesylate for Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008;26:620-25
42. Antoch G, Kanja J, et al. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 54(3):357-65
43. Demetri, GD, van Oosterom, AT, Garrett, CR, Blackstein, ME, Shah, MH, Verweij, J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-38

44. Montemurroa, M, et al. Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib
European Journal of Cancer 2009; 45: 2293-97
45. Mehren, MV, et al. Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol 2011; 29 (suppl; abstr 10016)
46. Guimarães DP, Braggio E, Bacchi CE, Lopes LF, Small IA, Valadão,M, et al. Clinical and morphological characterization of GIST patients (pts) in Brazil. Journal of Clinical Oncology 2004;22,(July 15 Supplement): 4178
47. Cerski MR. Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST): Fatores de risco e Análise molecular em 85 casos provenientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Rio Grande do Sul (dissertação). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
48. Lopes LF, Ojopi, EB, Bacchi CE. Gastrointestinal stromal tumor in Brazil: Clinicopathology, immunohistochemistry, and molecular genetics of 513 cases Pathology International 2008; 58: 344–352
49. Pandurengan RK, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. Ann Oncol 2010;21(10):2107-11
50. Cho, MY, Sohn, JH, Kim, JM, Kim KM, Park, YS, Kim,WH, et al. Current Trends in the Epidemiological and Pathological Characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumors in Korea, 2003-2004. J Korean Med Sci 2010,25:853-62

51. Valadão, M, Linhares, E, Monteiro, M, Fernandes, DS, Vidal EI, Saraiva, CF, et al. Perfil do Portadores de GIST operados no Estado do Rio de Janeiro: Estudo multicêntrico SBCO. Revista Brasileira de Cancerologia 2009; 55(2):145-9
52. Joensuu, H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008; 39(10):1411-9
53. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele, AD, Eisenberg, B, Roberts, PJ, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. N Engl J 2002; 347(7): 472-80
54. VanGlabbeke M, Verweij, J, Blay, JY, Demetri, G, Heinrich, M, Borden, E, et al. Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. J Clin Oncol 2010; 28:1247-53
55. Cesne, AL, Van Glabbeke, M, Verweij, J, Casali, PG, Findlay, M, Reichardt, P, et al. Absence of Progression As Assessed by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Predicts Survival in Advanced GI Stromal Tumors Treated With Imatinib Mesylate: The Intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial. J Clin Oncol 2009; 27:3969-74.
56. Raut, CP, et al. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors After Treatment With Targeted Systemic Therapy Using Kinase Inhibitors J Clin Oncol 2006; 24:2325-31.
57. http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf