

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE GIST ESOFÁGICO RELATO DE CASO

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESOPHAGUS GIST - CASE REPORT

JEFERSON LUIS MATTANA. Cirurgião Geral - Médico Residente do Programa de Cancerologia
Cirúrgica - Hospital Erasto Gaertner – PR

JULIANA CORRÊA DALLAGNOL. Cirurgiã Geral - Médica Residente do Programa de
Cancerologia Cirúrgica - Hospital Erasto Gaertner – PR

JOÃO GUILHERME CAVALCANTI KRIEGER. Acadêmico de Medicina - Universidade Federal do
Paraná – PR

VINICIUS BASSO PRETI. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica -
Hospital Erasto Gaertner – PR

GERARDO G. VALLADARES. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica -
Hospital Erasto Gaertner – PR

FLAVIO DANIEL SAAVEDRA TOMASICH. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Abdominal
e Torácica - Hospital Erasto Gaertner – PR

GIOVANNI ZENEDIN TARGA. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica -
Hospital Erasto Gaertner – PR

LUIZ ANTÔNIO NEGRÃO DIAS. Médico Assistente do Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica -
Hospital Erasto Gaertner – PR

MASSAKAZU KATO. Chefe do Serviço de Cirurgia Abdominal e Tórax - Hospital Erasto Gaertner,
Departamento de Cirurgia Abdominal e Torácica

Endereço correspondência: Rua João Guerino Fabri, 317, Cajuru. CEP: 82940-170 –
Curitiba, Paraná, Brasil. jefemattana@hotmail.com

RESUMO

Os tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST) embora raros, são os mais frequentes tumores malignos mesenquimais. Com maior prevalência no estômago e duodeno, esse tipo de tumor geralmente se apresenta assintomático e, não raro, são diagnosticado em exames de imagem. Apesar dos avanços genéticos possibilitando a identificação de mutações específicas, o diagnóstico por vezes é dificultado pela sua localização intra-mural. A ressecção cirúrgica completa da lesão é o tratamento de escolha com potencial curativo. Descrevemos um caso de GIST do esôfago tratado cirurgicamente no Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica do Hospital Erasto Gaertner.

PALAVRAS CHAVE: GIST, CD117, Cirurgia, oncologia, esôfago.

ABSTRACT

The gastrointestinal stromal tumors (GIST), although rare, are the most common malignant mesenchymal tumors. Most prevalent in the stomach and duodenum, these types of tumor usually are asymptomatic and often are diagnosed on imaging studies. Despite the genetic advances enabling the identification of specific mutations, the diagnosis is sometimes complicated due to its intra-mural site. Surgical resection of the lesion is the treatment of choice with curative potential. We describe a case of GIST of the esophagus treated surgically in department of Thoracic and Abdominal Surgery of the Hospital Erasto Gaertner.

KEYWORDS: GIST, CD117, Surgery, oncology, esophagus.

INTRODUÇÃO

Os tumores estromais do trato gastrointestinal (GIST), embora raros e com uma incidência de aproximadamente 1,5 casos /100.000 habitantes /ano, são os mais frequentes tumores malignos mesenquimais (CASALI et al., 2009). Antigamente generalizados como oriundos da musculatura lisa, os termos leiomioma, leiomiossarcoma e leiomioblastoma foram largamente usados para descrever tais tumores. Com o auxílio da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica, foram descobertas características de diferenciação da musculatura lisa, como a expressão do receptor kit (CD117), servindo de marcador diagnóstico e contribuindo recentemente para adoção da identidade mais bem definida como GIST. Com isso, foi possível diferenciá-los de outras entidades que acometem o trato gastrointestinal.

O tratamento cirúrgico padrão é a ressecção completa do tumor, sem ruptura tumoral (ROBERTS & EISENBERG, 2002) A quimioterapia adjuvante irá depender de fatores prognósticos tumorais relacionados principalmente ao tamanho, grau de diferenciação tumoral e número de mitoses. Nesse artigo, apresentamos um relato de caso de uma paciente com GIST esofágico admitida no Serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica do Hospital Erasto Gaertner (HEG) e uma atualização sobre os tratamentos instituídos para a doença.

RELATO DO CASO

O presente relato de caso foi realizado com o consentimento da paciente que assinou termo de consentimento informado e foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner.

I.P.S., 47 anos, feminina, admitida no serviço de Cirurgia Abdominal e Torácica do Hospital Erasto Gaertner, em 09/12/2009 por queixa de tosse há 3 meses associado a disfagia a sólidos e dispepsia. Ao exame apresentava-se eutrófica segundo IMC (23,06km/m²), em bom estado geral, performance status 1, sem alterações ao exame físico como massas abdominais palpáveis ou linfonodomegalias. A paciente não apresentava comorbidades, relatava ser alérgica a penicilina. A esofagogastroduodenoscopia evidenciou lesão vegetante e estenosante, com limites imprecisos de aproximadamente 2 cm de diâmetro com mucosa irregular a 34 cm da arcada dentária superior. A biópsia da lesão revelou neoplasia mesenquimatosa da parede esofágica sugestiva de GIST.

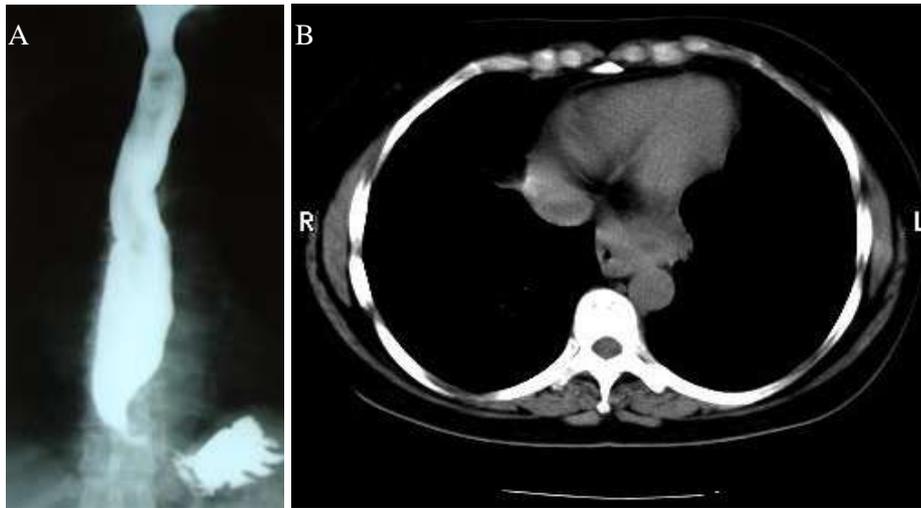


Figura 1. Exames de imagem pré-operatórios. A: Raios X contrastado de Esôfago, evidenciando lesão infiltrativa na porção terminal; B: TC de tórax, evidenciando espessamento das paredes esofágicas distal. /cárdia).

Foram solicitado exames de estadiamento e pré-operatório, assim descritos: 1) Tomografia de abdômen superior: normal; 2) Tomografia de Tórax: espessamento das paredes do esôfago distal/cárdia com obliteração praticamente completa de sua luz, observa-se que a lesão estende-se para os planos adiposos adjacentes (figuras 1B e 2); 3) Rx contrastado de esôfago: lesão infiltrativa no esôfago terminal com provável acometimento da cárdia (Figura 1A); TC de abdômen superior: normal; 4) Prova de função pulmonar de baixo risco com avaliação cardiológica normal; 5) Imunohistoquímica de biópsia pela endoscopia: CD117 negativo, S100 positivo, Desmina negativo, Vimentina positivo, quadro sugestivo de Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) apesar do CD117 negativo pela positividade do S100. Foi proposto esofagogastrectomia. Realizado esofagogastrectomia dia 21/01/2010 em 2 campos cirúrgicos sem linfadenectomia extendida, iniciando pelo tempo abdominal seguido de toracotomia direita.



Figura 2. TC de tórax, evidenciando espessamento da cárdia e extensão para os planos adiposos adjacentes.

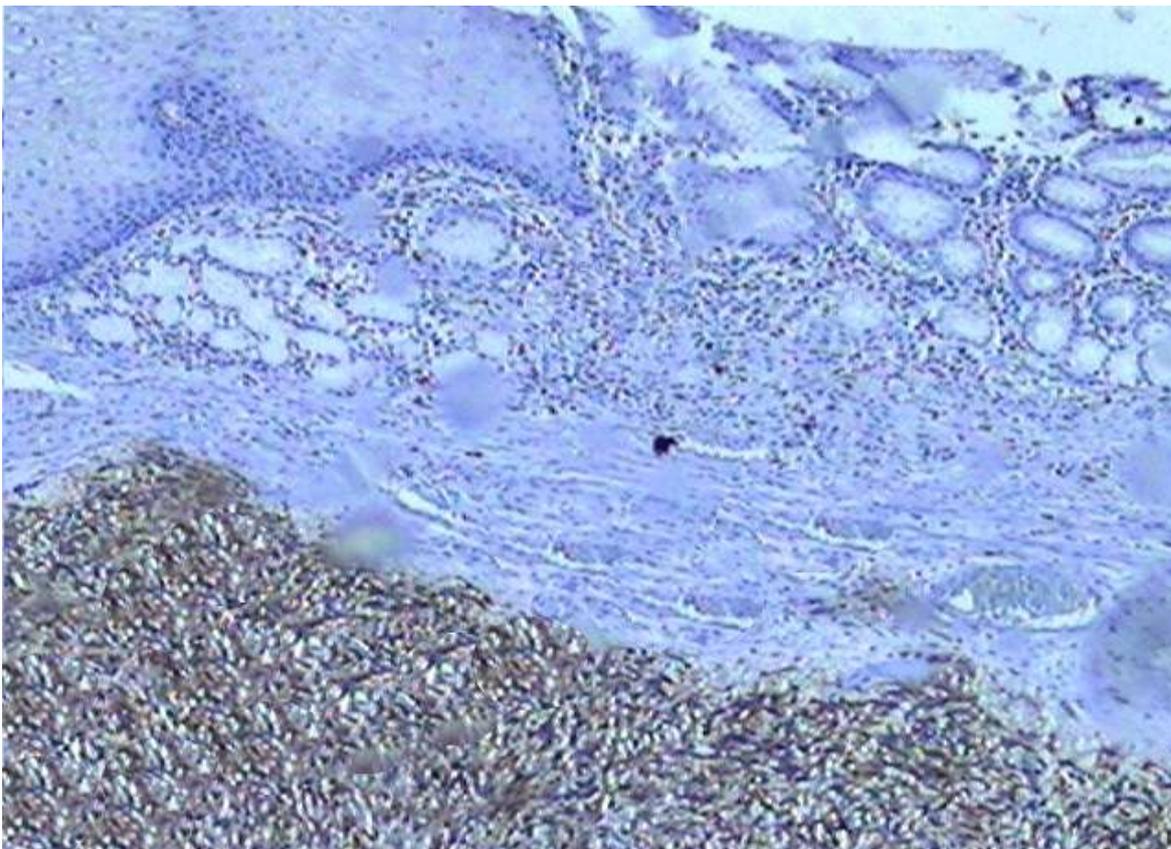


Figura 3. Imagem de lâmina de imunohistoquímica para CD117 aumentada 100x. Perfil imunohistoquímico condizentes com tumor estromal gastrointestinal de risco intermediário pela classificação de risco de Fletcher

A reconstrução foi realizada com tubo gástrico. Em nosso serviço, a confecção de jejunostomia para alimentação pós operatória é utilizada de rotina. No intra-operatório a lesão se apresentava em terço distal do esôfago torácico com aproximadamente 3cm a palpação sem invasão de outros órgãos ou estruturas, ausência de implantes peritoniais ou pleurais, ausência de metástases hepáticas ou em outras vísceras; durante dissecação da peça cirúrgica não houve rompimento tumoral, sendo identificado pequena abertura de pleura esquerda o que necessitou de drenagem torácica fechada em selo d'água contra-lateral (esquerda) ao término da cirurgia; iniciou-se dieta pela jejunostomia no segundo dia de pós-operatório (PO); dreno de tórax esquerdo foi retirado no 4º dia de PO; no 6º PO retirou-se a sonda nasogástrica e dreno de tórax direito; no 7º dia de PO realizado rx contrastado de esôfago para avaliar controle da anastomose, não sendo identificado fístulas, permitindo iniciar dieta restrita no 8º dia; paciente evolui bem durante toda internação recendo alta após bom restabelecimento da dieta no 11º dia pós cirúrgico.

Retornou ao ambulatório após uma semana, apenas com queixas de dores em região de toracotomia, encontrava-se em bom estado geral, eupneica, afebril, com ferida operatória seca e limpa.

O exame anatomopatológico da peça evidenciou tumor de 3,5 x 3,5 x 2,5cm e estudo imunohistoquímico assim descrito: CD117 positivo, ALFA AML negativo, Vimentina positivo, índice mitótico/KI67 positivo em 15% dos núcleos das células neoplásicas, com 9 mitoses por 50 campos de grande aumento, Desmina negativo, S100 negativo, diferentemente da revisão de lâmina da biópsia quando o CD117 havia sido negativo porém com S100 positivo, com 9 mitoses/50 campos de aumento. Quadro morfológico e perfil

imunohistoquímico condizentes com tumor estromal gastrointestinal de risco intermediário pela classificação de risco de Fletcher e colaboradores evidenciado na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativa do potencial de malignidade segundo classificação de risco de Fletcher e colaboradores

| RISCO DE MALIGNIDADE | TAMANHO (cm) | ÍNDICE MITÓTICO (50CGA) |
|----------------------|------------------|-------------------------|
| MUITO BAIXO | < 2 | < 5 |
| BAIXO | 2-5 | < 5 |
| INTERMEDIÁRIO | < 5 | 6-10 |
| | 5-10 | < 5 |
| ALTO | > 5 | > 5 |
| | > 10 | QUALQUER INDICE |
| | QUALQUER TAMANHO | > 10 |

O tratamento adjuvante foi contra-indicado neste momento. Realizou seguimento regular a cada 4 meses no primeiro ano após cirurgia com exames de imagem (tomografia de tórax, abdômen e pelve) e a cada 6 meses no segundo ano. Todos exames sem sinais de recidiva.

A paciente atualmente encontra-se em seguimento ambulatorial sem evidência de doença em atividade, com boa aceitação de dieta via oral.

REVISÃO DA LITERATURA

A literatura sobre tumores estromais gastrointestinais (GIST) tem expandido de forma exponencial, demonstrando que o avanço da medicina na compreensão de uma doença pode revolucionar seu diagnóstico e tratamento. Por muitos anos se postulou que estes tumores se originavam do músculo liso e muitos foram erroneamente classificados como leiomiomas, leiomioblastomas e leiomiossarcomas. Com o refinamento dos meios de diagnóstico em anatomia-patológica, suas células foram indicadas como originadas do mesênquima (MAZUR & CLARK, 1983). Este auxílio da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica, descobriu características de diferenciação da musculatura lisa, como a expressão do receptor kit (CD117), servindo de marcador diagnóstico e contribuindo recentemente para adoção da identidade mais bem definida como GIST. O diferenciando de outras entidades que acometem o trato gastrointestinal (HIROTA et al., 1998).

As células intersticiais de Cajal são responsáveis pela motilidade intestinal,⁷ apresentam características imuno-fenotípicas e ultra-estruturais tanto de músculo liso quanto de diferenciação neural e expressam o receptor Kit (CD117) semelhante ao tumor estromal

gastrointestinal (HIROTA et al., 1998). O Kit é um receptor tirosina quinase transmembrana, responsável por várias funções celulares, dentre as quais proliferação, adesão, apoptose e diferenciação celular (HUIZINGA et al., 1995). A gênese do GIST está intimamente relacionada à mutação no gene Kit, responsável pela ativação constitutiva na proteína Kit causando estímulo sem oposição para proliferação celular. O consenso atual é que o diagnóstico de GIST é feito quando existirem quadro clínico, características morfológicas celulares típicas e imunohistoquímica positiva para c-Kit (CD117). Porém, alguns tumores (em torno de 4%) apresentam características clínicas e patológicas compatíveis com GIST mas não expressam a proteína Kit. Heinrich e colaboradores demonstraram que este grupo (GIST c-Kit negativo) apresenta mutação em outro receptor tirosina quinase com atividades semelhantes ao Kit (Receptor do Fator de Crescimento Ativado Plaquetário-PDGFR α), representando uma via alternativa na patogênese desta neoplasia.

Os GISTs são tumores raros, com uma incidência de aproximadamente 1,5 casos /100.000 habitantes /ano (CASALI et al., 2009). Acometem com igual frequência homens e mulheres com idades geralmente acima de 50 anos. O estômago é o órgão mais acometido com 67% dos casos, intestino delgado em torno de 25% (destes 1/3 em duodeno), no cólon e reto a incidência é de 10%. São infrequentes no esôfago (em torno de 5%), sendo o leiomioma o tumor mesenquimal mais predominante do órgão (DEMATTEO et al., 2009).

Descritos como massas bem delimitadas que surgem na lâmina própria e origem intramural, frequentemente se projetam exofiticamente e/ou intraluminalmente que podem ulcerar a mucosa do tecido. A maioria dos pacientes é assintomática sendo sua descoberta acidentalmente durante exame endoscópico e radiológico. Os sintomas mais comuns de apresentação de GIST são hemorragia gastrointestinal, desconforto abdominal e massa abdominal. Estas manifestações estão relacionadas a necrose e sofrimento celular devido ao baixo suporte sanguíneo pelo rápido crescimento tumoral (DEMATTEO et al., 2009).

A predição do comportamento biológico do GIST é problemática, pois apesar da identificação na literatura de inúmeras variáveis capazes de prever sua evolução os achados são conflitantes, não havendo consenso. Diante disto, tem-se evitado o termo “benigno” e classificado o GIST de acordo com o potencial de malignidade com base nos dois fatores prognósticos mais relevantes reconhecidos na literatura (Tabela 1) (FLETCHER et al., 2002)

Além do tamanho do tumor e da taxa de mitose, a localização tumoral entre outras variáveis como: ruptura do tumor durante sua ressecção, índice de proliferação celular (Ki67), aneuploidia, invasão da difusa da mucosa, expressão da telomerase e extensão da doença são considerados fatores prognósticos. Sendo que a ruptura tumoral antes ou durante a ressecção tem sido correlacionada com disseminação peritoneal (MIETTINEN et al., 2000).

Na doença localizada, a ressecção cirúrgica completa é o tratamento padrão para o GIST, pois é a única modalidade capaz de proporcionar a cura. A ressecção R0 (ausência de doença residual) é o fator mais importante em relação ao intervalo livre de doença e sobrevida (DEMATTEO et al., 2000). Em 2004, a Conferência de Consenso para GIST definiu como objetivo do tratamento cirúrgico a ressecção completa (R0), embora admitindo que margens microscópicas positivas não alteram definitivamente a sobrevida (BLAY et al., 2005). Na revisão de 2007 o National Comprehensive Cancer Network (NCCN) redefiniu as metas de ressecção cirúrgica ao incluir margens microscópicas negativas como tratamento padrão. Entretanto não relatou evidência nenhuma evidência da necessidade de re-excisão em casos R1, pelo fato das amostras, por vezes, retratarem resultados falso-positivos (DEMETRI et al., 2007) No entanto, re-excisão deve ser considerada em casos de tumores intramurais, e em tumores ressecados de forma intralesional que não mostram evidências de infiltração da superfície serosa. Outros autores indicam cirurgia revisional para pacientes aptos com alto risco de recorrência se não tratada (AHMED et al., 2008)

Não está estabelecido qual a extensão ideal da margem cirúrgica, porém há consenso de que não é necessária margem ampla para ressecção completa da lesão. É necessária uma

técnica cirúrgica meticulosa visando a prevenir a rotura tumoral durante o ato cirúrgico, pois a cápsula do tumor se rompe com facilidade, podendo causar disseminação neoplásica e pior prognóstico. A metástase nodal é infreqüente, não há subsídio na literatura que corrobore a realização de linfadenectomia de rotina salvo na presença de linfonodos macroscopicamente suspeitos (CASALI et al., 2009)

Descrita em pequena série de casos na literatura, a ressecção laparoscópica tem sido empregada no tratamento de lesões menores que 3 a 5 cm, conferindo vantagens como eficácia no diagnóstico e mínima manipulação tumoral (ROTHLIN et al., 2001).

A presença de recidiva é freqüente apesar da ressecção cirúrgica completa do tumor primário. Na experiência do MD Anderson Cancer Center somente 10% dos pacientes estavam livres de doença após 10 anos de acompanhamento (VALADÃO et al., 2004). O padrão de recidiva envolve, predominantemente, o peritônio e o fígado. Pacientes submetidos a um resgate cirúrgico apresentam prognóstico ruim mesmo após ressecções completas, tendo sobrevida média de 15 meses após procedimento (MUDAN et al., 2000)

A abordagem cirúrgica da doença metastática está restrita a número limitado de casos, visto que a grande maioria dos pacientes com doença metastática apresenta disseminação extensa, impossibilitando a ressecção tumoral.

Diante deste fato, alguns tipos de tratamento foram utilizados para controlar doença metastática irressecável como radioterapia, quimioterapia sistêmica ou intra-peritoneal e a quimioembolização da artéria hepática, porém sem evidência de benefício (PIDHORECKY et al., 2000)

A descoberta do mesilato de imatinib, revolucionou o tratamento por ser a primeira terapia a agir especificamente na alteração molecular responsável pela etiologia do câncer. O uso de imatinib após ressecção completa do GIST primário foi avaliado em um estudo clínico de fase 2 liderada pelo Colégio Americano de Cirurgiões Oncology Group (ACO-SOG). Os dados mostraram que o imatinib prolonga sobrevida livre de recidiva, e está associada com melhora da sobrevida global quando comparadas com grupo controle (DEMATTEO et al., 2009). O acompanhamento a longo prazo de portadores de GIST de alto risco submetidos a ressecção cirúrgica indica que a cirurgia isolada geralmente não é capaz de proporcionar cura, pois 85% a 90% desses casos irão desenvolver algum evento adverso (recidiva, metástase ou morte). Em geral, mais de 50% dos pacientes submetidos a cirurgia potencialmente curativa irão desenvolver recidiva ou doença metastática e irão cursar com sobrevida reduzida (ROBERTS et al., 2002).

O tempo sugerido para a terapia pode variar entre 6-12 meses. Terapia neoadjuvante com imatinib deve ser considerada em pacientes localmente avançados, a fim de se reduzir o tamanho primário da lesão para uma posterior ressecção (EISENBERG et al., 2008).

Em pacientes inoperáveis ou com doença metastática, o imatinib é o tratamento padrão na dose de 400 mg por dia, podendo esta ser aumentada para 800mg/dia se houver progressão durante tratamento. Nesses casos o tratamento deve ser continuado indefinidamente, uma vez que a interrupção do tratamento é geralmente seguido por progressão do tumor em praticamente todos os casos, mesmo quando as lesões tenham sido previamente ressecadas (ZALCBERG et al., 2005).

Não existe consenso para seguimento de pacientes tratados cirurgicamente com doença localizada. Avaliação de risco com base na contagem mitótica, tamanho do tumor e local do tumor podem ajudar na escolha do seguimento de rotina (VERWEIJ et al., 2004). Em algumas instituições os acompanhamentos são realizados da seguinte maneira: pacientes de alto risco são submetidos a TC a cada 3-4 meses por 3 anos, então a cada 6 meses até 5 anos e anualmente depois; baixo risco com tomografia a cada 6 meses por 5 anos; GIST de muito baixo risco, provavelmente, não merecem acompanhamento de rotina, embora se deva estar ciente de que risco não é nulo (CASALI et al., 2009).

REFLEXÕES

O paciente relatado foi operado conforme padrão de tratamento com ressecção cirúrgica completa e margens livres. Optou-se pela esofagectomia sem linfadenectomia como escolha do tratamento pelo fato que diferentemente do estômago (dependendo da localização e tamanho tumoral) a ressecção segmentar do órgão não pode ser factível. Deve-se sempre lembrar que cirurgias de grande porte necessitam de cuidados e análise pré-operatória meticulosa das condições clínicas do paciente, pelo elevado índice de morbimortalidade relacionados a este procedimento.

A descoberta do STI571 mesilato de imatinib revolucionou o tratamento do câncer por ser a primeira terapia a agir especificamente na alteração molecular responsável pela etiologia do câncer. Inicialmente utilizada no tratamento da leucemia mielóide crônica com grande sucesso, o STI571 começou a ser utilizado no tratamento dos GIST. Se por um lado está claro que o imatinib traz benefícios aos pacientes com doença irresssecável ou metastática, por outro, o questionamento se o imatinib seria benéfico no subgrupo de pacientes operados que tivessem prognóstico ruim ou de maneira neoadjuvante para citorredução está sendo estudado em diversas linhas de pesquisa como: Grupo de Oncologia do Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG-Z9000) que tem como finalidade avaliar sobrevida, taxa de recidiva e toxicidade após tratamento adjuvante com imatinib por 1 ano em pacientes de alto risco; o Colégio Americano de Cirurgiões (ACOSOG-Z9001) objetiva responder, se existe benefício, a longo prazo, a utilização do imatinib adjuvante em pacientes portadores de GIST de risco intermediário operados; e o RTOG-S0132 visando avaliar o impacto dessa abordagem na sobrevida livre de progressão e na taxa de resposta objetiva no tratamento neoadjuvante com imatinib.

Lembrando que o padrão inicial de recidiva envolve, predominantemente, o peritônio e o fígado, exames de seguimento para tal devem ser realizados conforme guidelines exemplificados anteriormente, para identificar-se a doença em estágio a qual seja possível uma nova ressecção cirúrgica, conduta a qual se obtêm melhor resultado quando comparado ao imatinib isoladamente.

Conclui-se que é necessário para o tratamento de GIST esofágico uma boa avaliação pré-operatória, estadiamento completo e excluir patologias benignas como leiomioma para que pacientes não sejam submetidos a procedimentos com alta morbimortalidade desnecessariamente. Já o uso de tratamento adjuvante irá depender dos achados anatomopatológicos conforme estudos exemplificados.

Declaração dos autores:

Os autores declaram não haver conflito de interesses, suporte financeiro ou de qualquer outra natureza para a elaboração deste manuscrito. A paciente referida foi esclarecida e consentiu formalmente com este relato de caso.

BIBLIOGRAFIA

1. AHMED, I. et al. **Gastrointestinal stromal tumours (GIST): 17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom)**. Eur J Surg Oncol, v.34, p.445–449, 2008.
2. BLAY, J.Y. et al. **Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors: Report of the GIST Consensus Conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO**. Ann Oncol v.16, p.566 – 578, 2005.
3. CASALI, P.G. et al. **Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up**. Annals of Oncology, v.20 (Supplement 4): iv64–iv67, doi:10.1093/annonc/mdp131, 2009.
4. DE MATTEO, R.P. et al. **Management of resectable Gastrointestinal Stromal Tumor**. Hematol Oncol Clin N Am, v.23, p.79–96, 2009.

5. DE MATTEO, R.P. et al. **Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.** *Ann Surg*, v.231, p.51-58, 2000.
6. DEMETRI, G.D. et al. **NCCN Task Force report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—Update of the NCCN clinical practice guidelines.** *J Natl Compr Canc Netw*, 5:S1–S29, 2007.
7. EISENBERG, B.L. et al. **Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665.** *J Surg Oncol*, Oct 21 [Epub ahead of print], 2008.
8. FLETCHER C.D. et al. **Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.** *Hum Pathol*, v.33, p.459-465, 2002.
9. HIROTA et al. **Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors.** *Science*, v.279, p.577-580, 1998.
10. HUIZINGA, J.D. et al. **W/Kit gene required for intestinal cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity.** *Nature*, v.373, p.347-349, 1995
11. MAZUR & CLARK. **Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis.** *Am J Surg Pathol*, v.7, p. 507 – 519, 1983.
12. MIETTINEN et al. **Esophageal stromal tumors: a clinic pathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas.** *Am J Surg Pathol*, v.24(2), p.211–222, 2000.
13. MUDAN, S.S. et al. **Salvage surgery in recurrent gastrointestinal sarcoma: Prognostic factors to guide patient selection.** *Cancer*, v.88, p.66-74, 2000.
14. PIDHORECKY, I. et al. **Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management.** *Ann Surg Oncol*, v.7, p.705-12, 2000.
15. ROBERTS & EISENBERG. **Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease.** *Eur J Cancer*, v.38(suppl 5), p.537-8, 2002.
16. ROTHLIN, M. et al. **Laparoscopic wedge resection for benign gastric tumors.** *Surg Endosc*, v.15, p.893-5, 2001
17. VALADÃO, M. et al. **GIST gástrico-Experiência do INCA.** *Rev Bras Cancerol*, v.50(2), p.121-126, 2004.
18. VERWIJ, J. et al. **Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial.** *Lancet*, v.364, p.1127–1134, 2004.
19. ZALCBERG, J.R. et al. **Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg.** *Eur J Cancer*, v.41, p.1751–1757, 2005.