

METÁSTASE HEPÁTICA DE GIST EM CÃO: RELATO DE CASO

(HEPATIC METASTASIS OF GIST IN DOG: CASE REPORT)

RESUMO

Os tumores mesenquimais originados a partir de células intersticiais de Cajal, denominados GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) são raros em humanos e com incidência ainda desconhecida em cães. A diferenciação de GIST, leiomiossarcoma e leiomioma com base apenas em exames de imagem, morfológicos e colorações simples por meio da histologia é muitas vezes difícil, sendo indicada realização de imuno-histoquímica. Foi atendida cadela, sem padrão racial definida, 8 anos, 17kg, com neoplasia intra-abdominal em região mesogástrica, sem demais alterações clínicas. Durante laparotomia exploratória, identificou-se neoplasia intestinal em jejuno, optando pela realização de enterectomia, sendo diagnosticado como leiomiossarcoma de acordo com análise histopatológica. Preconizou-se a instituição de quimioterapia adjuvante com o uso de doxorubicina (30 mg/m²) a cada 21 dias totalizando 6 sessões. Após 10 meses decorridos da enterectomia, a paciente foi submetida a novo estadiamento clínico, sendo visibilizado mediante ultrassom abdominal neoplasias em fígado. A partir de biópsia hepática guiada por ultrassom com agulha “tru-cut” e análise histológica e imuno-histoquímica, definiu-se a neoplasia como metástase hepática de GIST, instituindo o tratamento com fosfato de toceranib (Palladia®). Paciente veio a óbito 8 meses após o diagnóstico de metástase hepática de GIST e desde o momento da enterectomia ao óbito da paciente contabilizou-se 20,4 meses de sobrevida.

PALAVRAS-CHAVE: Enterectomia. GIST. Inibidor tirosinaquinase. Tumor intestinal.

ABSTRACT

Mesenchymal tumors originating from interstitial cells of Cajal, called GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) are rare in humans and their incidence is still unknown in

26 dogs. The differentiation of GIST, leiomyosarcoma and leiomyoma based only on imaging,
27 morphological and simple staining through histology is often difficult, and
28 immunohistochemistry is thoroughly indicated. A female dog, mixed breed, 8 years old, 17kg,
29 with intra-abdominal neofomation in the mesogastric region without other clinical changes
30 was seen. During exploratory laparotomy, an intestinal neofomation in jejunum was identified,
31 opting for enterectomy, being identified as leiomyosarcoma according to histopathological
32 analysis. Adjuvant chemotherapy was instituted using doxorubicin (30mg / m²) every 21 days,
33 totaling 6 sessions. The patient underwent a new clinical staging, 10 months after enterectomy,
34 where were visualized, by abdominal ultrasound, neofomations in the liver. Based on
35 ultrasound guided liver biopsy with “tru-cut” needle and histological and immunohistochemical
36 analysis, the neofomation was defined as GIST liver metastasis, being instituted treatment with
37 toceranib phosphate (Palladia®). The patient died 8 months after the diagnosis of liver
38 metastasis from GIST and from enterectomy to the patient’s death 20.4 months of survival were
39 counted.

40 **KEYWORDS:** Enterectomy. GIST. Intestinal tumor. Tyrosine kinase inhibitor.

41 **INTRODUÇÃO**

42 Os tumores intestinais correspondem a 8% das neoplasias em cães, sendo os principais
43 tumores em trato gastrointestinal em cães os leiomiomas, leiomiiossarcomas e GIST
44 (GILLESPIE *et al.*, 2011). Os GISTs são considerados tumores de origem mesenquimal, de
45 ocorrência rara de origem de células intersticiais de Cajal, com função no peristaltismo
46 intestinal (RUSSEL *et al.*, 2007). Os sinais clínicos comumente associados com neofomações
47 no trato gastrointestinal são considerados inespecíficos, como vômito, letargia e inapetência,
48 estando relacionados com o tamanho tumoral (TAN *et al.*, 2012).

49 Entretanto a diferenciação entre GIST, leiomioma e leiomiossarcoma pode ser difícil
50 apenas com exames de imagem como ultrassom abdominal, análises morfológicas e colorações
51 simples como hematoxilina-eosina (DAILEY *et al.*, 2015). Assim, torna-se necessária a análise
52 por meio de imuno-histoquímica para adequada diferenciação entre os principais tumores de
53 trato gastrointestinal em cães. Em estudo realizado por Russel *et al.* (2007), 28 dos 42 tumores
54 intestinais analisados foram reclassificados como GIST a partir de imuno-histoquímica.

55 O tratamento de escolha para tumores em trato gastrointestinal em cães são biópsia
56 incisional ou enterectomia, associado a protocolos de quimioterapia, na tentativa de se obter
57 controle da doença e maior sobrevida aos pacientes. Protocolos com o uso de agentes
58 antineoplásicos incluem o uso de doxorrubicina, ciclofosfamida ou inibidores tirosina-quinase
59 (DAILEY *et al.*, 2015).

60 O presente relato tem como objetivo expor o caso de uma cadela, sem padrão racial
61 definido, 8 anos com leiomiossarcoma intestinal e submetida a quimioterapia adjuvante. Após
62 10 meses, paciente desenvolveu metástase hepática de GIST de acordo com biópsia guiada por
63 ultrassom e avaliação histológica e imuno-histoquímica, verificando a necessidade de uso de
64 marcadores histoquímicas em tumores intestinais. Iniciou-se o tratamento com o uso de inibidor
65 tirosina quinase, sendo possível uma sobrevida de 20 meses a paciente.

66 **MATERIAL E MÉTODOS**

67 Foi atendida pelo Serviço de Oncologia Veterinária ----- uma cadela, sem raça
68 definida (SRD), 8 anos, 17 kg, médio porte, apresentando neoformação intra-abdominal em
69 região mesogástrica. O motivo inicial do atendimento foi reavaliação semestral de mastocitoma
70 cutâneo baixo grau/grau II. Ao exame clínico paciente não apresentou alterações, exceto pelo
71 aumento de volume discreto em região abdominal sem dor à palpação.

72 Não foram observadas alterações aos exames hematológicos, perfil bioquímico renal e
73 hepático e radiografia de tórax nas projeções látero-lateral esquerda, direita e ventro-dorsal. Ao

74 ultrassom abdominal em região epigástrica/mesogástrica direita, visibilizada-se presença de
75 estrutura amorfa com cerca de 4,2 cm x 5,2 cm, parenquimatosa, hipocogênica, no modo
76 Doppler moderada vascularização, sugerindo neoformação intestinal (Fig.1A).

77 Diante do quadro optou-se pela realização de laparotomia exploratória, aonde observou-se
78 se massa firme de aproximadamente 5x5 cm, acometendo jejuno aboral (Fig.1B). Realizou-se
79 enterectomia incluindo 3 cm de tecido intestinal saudável em sentido oral e aboral, seguida de
80 enteroanastomose término-terminal e omentalização. Durante procedimento de laparotomia,
81 não foram observadas alterações sugestivas de metástase ou linfadenomegalia mesentérica.

82 Ao exame histopatológico foi observada presença de massa em borda anti-mesentérica de
83 jejuno de 3,5 cm x 4,2 cm x 3,9 cm composta por proliferação neoplásica de células
84 mesenquimais em jejuno dispostas aleatoriamente em meio a estroma colagenoso. Células com
85 formas e limites poucos distintos, citoplasma alongado, moderado e acidófilo. Núcleos
86 alongados, hipocorados, com cromatina grosseiramente agrupada e com nucléolos únicos e
87 evidentes, sendo observadas 28 figuras de mitose em 10 campos de grande aumento. Observa-
88 se extensas áreas de necrose intratumoral. Diagnóstico de leiomiossarcoma com margens
89 cirúrgicas consideradas livres.

90 Foi realizado o tratamento quimioterápico adjuvante após 20 dias do procedimento de
91 enterectomia, com o uso de doxorubicina intravenosa, na dose de 30 mg/m² a cada 21 dias
92 durante 6 sessões, com o uso prévio de difenidramina na dose de 2 mg/kg, intramuscular,
93 baseado em Cohen *et al.* (2003). Após a terceira sessão de quimioterapia, paciente foi submetida
94 a novo estadiamento clínico, não sendo evidenciadas alterações. Novo estadiamento clínico foi
95 realizado com 130 e 210 dias após a cirurgia e ao término do tratamento quimioterápico, não
96 sendo evidenciadas lesões indicativas de metástase ou demais alterações aos exames
97 sanguíneos, radiografias de tórax ou ultrassonografia abdominal.

98 Após 10 meses da cirurgia de enterectomia, a paciente apresentou hiporexia e prostração,
99 sendo solicitado novos exames hematológicos e de imagem, observando formações
100 arredondadas, com margens irregulares e conteúdo anecogênico em lobos hepáticos esquerdos
101 com margens irregulares, preenchidas por pequenas cavitações com conteúdo anecogênico em
102 permeio ao parênquima de aspecto heterogêneo, medindo a maior 5,6 cm x 4,8 cm (Fig.02).
103 Sem alterações em tórax, hemograma ou perfil bioquímico. Foi realizada biópsia guiada por
104 ultrassom por meio de agulha de biópsia tru-cut de neofomações hepáticas.

105 A partir da análise histopatológica da biópsia hepática foram observadas células
106 fusiformes com núcleos amplos, alongados, nucléolos pequenos e ausentes, citoplasma
107 volumoso e ondulado, formando feixes e fasciculações. Estroma fibroso e presença de 3 figuras
108 de mitose em 10 campos em aumento de 40x. Em fragmentos hepáticos coletados em áreas
109 normais, nota-se marcante degeneração hepatocelular multifocal. Diagnóstico de neoplasia
110 fusocelular pouco diferenciada morfológicamente sugestiva de GIST (tumor gastrointestinal
111 estromal) ou leiomiossarcoma.

112 Para diferenciação entre GIST e leiomiossarcoma optou-se pela avaliação
113 imunohistoquímica dos fragmentos. As células expressaram os seguintes anticorpos: marcador
114 de tumores estromais gastrointestinais (DOG1 - discovered-on-GIST 1), actina de músculo
115 específica (clone HHF35) e marcador de células derivadas da crista neural (proteína S100). Não
116 houve expressão dos marcadores: 1A4 (α -SMA) e Desmina. Marcador de proliferação Ki67
117 positivo em aproximadamente 8% das células tumorais. Perfil imunohistoquímico e
118 morfológico favorecendo o diagnóstico de GIST. Diante do laudo e do histórico da paciente de
119 neoplasia intestinal, considerou-se as neofomações hepáticas como metastáticas de neoplasia
120 intestinal anterior (Fig. 03 A,B, C e D).

121 Institui-se a administração de inibidor dos receptores de tirosina quinase (RTK), fosfato
122 de toceranib (Palladia®), baseado em Berger et al. (2018); inicialmente na dose de 2,25 mg/kg,

123 por via oral, três vezes por semana, às segundas, quartas e sextas. Ao longo do tratamento a
124 paciente foi avaliada mensalmente com a realização de exames clínicos, ultrassom abdominal,
125 hemograma, perfil bioquímico, urinálise e relação proteína/creatinina urinaria (UPC), e a cada
126 3 meses radiografia de tórax nas projeções LLD, LLE e VD.

127 Nos primeiros 90 dias de tratamento com Palladia® a paciente não apresentou efeitos
128 adversos relativos ao uso da medicação e não houveram alterações no padrão das nodulações
129 hepáticas. A partir do 4ª mês de tratamento, observou-se progressão da doença ao ultrassom
130 abdominal, com novos nódulos hepáticos em menor tamanho. Optou-se pelo aumento da dose
131 do Palladia® para 3,0 mg/kg as segundas, quartas e sextas, associada com Dipirona, 25 mg/kg,
132 BID, por via oral e Cloridrato de Tramadol 3 mg/kg, BID, por via oral até novas recomendações.

133 Ao início do uso de inibidor RTK, paciente apresentava UPC 0,34, creatinina 0,9 mg/DL
134 e fosfatase alcalina 166 UI/L. Aos 150 dias com Palladia®, paciente apresentou aumento
135 discreto de UPC para 0,44, creatinina 1,2 mg/DL e fosfatase alcalina 321UI/L, acompanhada
136 de discreta redução do apetite, episódios esporádicos de vômito e maior cansaço após
137 exercícios. Aos 150 dias de tratamento com RTK, visibilizou-se ao ultrassom abdominal perda
138 de definição corticomedular renal bilateral, com espessamento de cortical e arquitetura
139 preservada, sem sinais de cálculo ou hidronefrose. Fígado com dimensões aumentadas,
140 contornos irregulares, parênquima heterogêneo com a presença de diversas nodulações em
141 todos os lobos hepáticos, o maior medindo 7,14 cm de diâmetro em lobo hepático esquerdo e
142 vesícula biliar sem alterações

143 Concomitante às alterações renais aos 150 dias de tratamento com RTK, a paciente
144 apresentou vômito, prostração, perda de apetite, diarreia e dores abdominais. Iniciada
145 administração de S-Adenosil-Metionina (20 mg/kg, SID, via oral) e Silimarina (20 mg/kg, SID,
146 via oral), Pregabalina na dose de 4,0 mg/kg, BID, por via oral. Suspensão do uso do Palladia®.
147 Como novo protocolo quimioterápico foi instituído uso de carboplatina na dose inicial de

148 200mg/m², intravenoso, a cada 21 dias. Foram realizadas três sessões de carboplatina na dose
149 de 200mg/m² ao longo de 65 dias. Tendo melhora do apetite, ausência de vômitos, mas
150 persistindo discreta prostração. A partir da terceira sessão de carboplatina, paciente apresentou
151 vômito e diarreia e evidentes alterações em exames: UPC 1,19, creatinina 1,7 mg/dL, ureia 124
152 mg/dL, fósforo 6,3 mg/dL, cálcio 10,7 mg/dL. Ao ultrassom abdominal foi observado aumento
153 generalizado do fígado em relação aos exames anteriores, dificultando a visibilidade de demais
154 estruturas e aumento quantitativo de nodulações hepáticas. Presença de discreto volume de
155 líquido livre entre os lobos hepáticos.

156 Diante do quadro da paciente aos 215 dias desde o diagnóstico de metástase de GIST em
157 fígado, foi suspenso o uso de quimioterapia em dose máxima, sendo estabelecido protocolo
158 analgésico com morfina 0,5 mg/kg, intramuscular, *TID*, manejo alimentar via sonda e
159 internação. Paciente veio a óbito 8 meses após o diagnóstico de metástase hepática de GIST.
160 Desde o momento da enterectomia ao óbito da paciente contabilizou-se 20,4 meses de
161 sobrevida.

162

163

RESULTADOS E DISCUSSÃO

164 GIST, leiomiomas e leiomiossarcomas são os mais comuns tumores mesenquimais do
165 trato gastrointestinal em cães (GILLESPIE *et al.*, 2011). GISTs são neoplasmas mesenquimais
166 incomuns de origem de células intersticiais de Cajal, importantes no peristaltismo e motilidade
167 (RUSSEL *et al.*, 2007; BERGER *et al.*, 2018). A diferenciação de GIST, leiomiossarcoma e
168 leiomioma com base apenas em exames de imagem, morfológicos e colorações simples é muitas
169 vezes difícil, sendo indicada realização de imunohistoquímica (DAILEY *et al.*, 2015; HOBBS
170 *et al.*, 2015; BERGER *et al.*, 2018). De acordo com estudo de tumores intestinais, 28 dos 42
171 tumores analisados foram reclassificados como GIST a partir de imuno-histoquímica (RUSSEL
172 *et al.*, 2007).

173 Considerando o atual relato, a neoformação presente em jejuno foi diagnosticado por
174 análise histopatológica como leiomiossarcoma, como achado ultrassonográfico, sem sinais
175 clínicos específicos. Diferindo de Russel *et al.* (2007), ao observar letargia, vômito e
176 inapetência, como sinais mais frequentes em cães com tumores intestinais, sendo sintomas
177 inespecíficos (BERGER *et al.*, 2018). Os sinais clínicos observados por Tan *et al.* (2012) em
178 pacientes com GIST estavam relacionados a massas maiores de 6cm.

179 Estudos relatam a ocorrência de GIST em cães principalmente em intestino delgado, com
180 possível metástase para fígado e linfonodos mesentéricos. Porém, alguns estudos citam a
181 ocorrência de leiomiossarcoma em maior frequência em ceco (Russel *et al.*, 2007). Entretanto,
182 leiomiossarcoma acometem frequentemente jejuno, com possível metástase para mesentério
183 (Cohen *et al.*, 2003).

184 Estudos retrospectivos reportam maior ocorrência de GIST em intestino grosso,
185 principalmente ceco, diferindo da ocorrência de GIST em jejuno no paciente em questão
186 (FROST *et al.*, 2003; RUSSEL *et al.*, 2007). Os locais mais comuns de ocorrência de metástase
187 foram cavidade abdominal, fígado e raramente ossos e linfonodos, corroborando com o
188 observado neste relato (TAN *et al.*, 2012).

189 O leiomiossarcoma intestinal da paciente foi compreendido como GIST devido as
190 metástases hepáticas posteriores, evidenciando a necessidade de análise imunohistoquímica
191 para correta diferenciação em tumores intestinais (DAILEY *et al.*, 2015; BERGER *et al.*, 2018;
192 LINDEN *et al.*, 2019). O leiomiossarcoma intestinal em cães está associado com média de
193 sobrevida de 21 meses após enterectomia e quimioterapia adjuvante com protocolos utilizando
194 doxorrucinina, ciclofosfamida ou vincristina (COHEN *et al.*, 2003).

195 Os marcadores imunohistoquímicos utilizados para diferenciação tumoral a partir de
196 fragmentos hepáticos foram: marcador do receptor transmembrana da tirosina-quinase (c-kit),
197 marcador de tumores estromais gastrointestinais (DOG1 – *discovered-on-GIST1*), marcador de

198 células musculares estriadas ou lisas (desmina), actina de músculo específica (clone HHF35),
199 actina de músculo liso (1A4 ou SMA – *α-smooth muscle actin*) e marcador de células derivadas
200 da crista neural (S100) (LAROCK e GINN, 1997; DAILEY *et al.*, 2015). Em humanos, 80 a
201 95% dos GISTs expressam c-KIT, entretanto a marcação de DOG1, um canal de cloro
202 dependente foi determinante para diagnóstico independente da expressão de c-KIT (BERGER
203 *et al.*, 2018). Cães com GIST tem demonstrado a mesma expressão de c-KIT e DOG1
204 (BERGER *et al.*, 2018). Em estudo realizado por Dailey *et al.* (2015), sugere que a marcação
205 com DOG1 se mostrou com maior especificidade e sensibilidade se comparado ao c-KIT para
206 diferenciação entre GIST e leiomiossarcoma. Assim, o marcador DOG1 foi considerado com
207 diferencial para diagnóstico, não optando pela realização de c-kit. Os marcadores α -SMA (clone
208 1A4) e desmina foram considerados negativos em 28 amostras de GIST avaliadas, diferindo
209 das amostras de leiomiossarcoma analisadas, corroborando com a análise imuno-histoquímica
210 do paciente em questão (RUSSEL *et al.*, 2007).

211 Localização, tamanho tumoral e índice mitótico são considerados indicadores
212 prognósticos de GIST em cães e humanos (KONTOGIANNI *et al.*, 2003; GILLESPIE *et al.*,
213 2011). Índice mitótico foi significativamente maior em GIST em intestino delgado quando
214 comparado com outras áreas do intestino (GILLESPIE *et al.*, 2011). Massas acima de 8cm,
215 associada com presença de necrose, índice mitótico acima de 5 figuras em 10 campos de grande
216 aumento e presença de metástase foram considerados fatores preditivos em menor sobrevida
217 em pacientes com GIST (KONTOGIANNI *et al.*, 2003). Em estudo retrospectivo baseado em
218 sarcoma de tecidos moles em vísceras abdominais em cães, o índice mitótico acima de 9 figuras
219 de mitose em 10 campos de grande aumento estava relacionado com menor sobrevida dos
220 pacientes. Assim, considerando o presente relato, a presença de neoformação de GIST em
221 jejuno com índice mitótico de neoformação intestinal de 28 figuras de mitose em 10 campos de
222 grande aumento estão associados com pior prognóstico, menor sobrevida e metástase.

223 Cães com GIST submetidos à enterectomia ou biópsia incisional de massa intestinal, sem
224 tratamento adjuvante com quimioterapia tiveram média de sobrevida de 11,6 meses em estudo
225 retrospectivo (RUSSEL *et al.*, 2007). Berger *et al.* (2018) observou que quadros de metástase
226 ao diagnóstico com alto índice mitótico estava associado com progressão da doença mesmo
227 com uso de Palladia. Desde o momento da enterectomia ao óbito da paciente contabilizou-se
228 20,4 meses de sobrevida.

229 O tratamento de escolha, quando possível para GIST é cirúrgico, enquanto a utilização de
230 agentes antineoplásicos isolados não tem eficácia confirmada (BERGER *et al.*, 2018). Cães que
231 receberam apenas doxorrubicina vieram a óbito 4 meses após a cirurgia, enquanto o uso de
232 terapia alvo como inibidor de tirosina quinase se mostrou uma opção (DAILEY *et al.*, 2015;
233 BERGER *et al.*, 2018). Existem relatos do uso de Imatinib® em GIST não ressecável, mantendo
234 a doença estável aparentemente por 140 dias (KOBAYASHI *et al.*, 2013).

235 O fosfato de toceranib (Palladia ®) é um inibidor tirosinaquinase utilizado em cães que
236 inibe a sinalização por meio de receptores c-KIT. É utilizada a dose média inicial de 2,5mg/KG,
237 3 vezes na semana (ELLIOTT *et al.*, 2017; BERGER *et al.*, 2018). O tratamento de GIST a
238 base de Palladia® apresentou benefício clínico em pacientes com ausência de metástase à
239 distância, sendo a média de 340 dias (BERGER *et al.*, 2018). Em paciente com diagnóstico de
240 GIST em ceco com metástase hepática e em linfonodos mesentéricos, o uso regular de
241 Palladia® promoveu redução das lesões e sobrevida de 9 meses (ELLIOTT *et al.*, 2017).

242 Os principais efeitos adversos observados com o uso Palladia® são gastrointestinais como
243 vômito, diarreia, anorexia e perda de peso, sem a causa de descontinuidade do tratamento
244 (BERGER *et al.*, 2018). No presente relato, efeitos adversos gastrointestinais ocorreram
245 concomitantes ao aumento de UPC e início de uremia. Entretanto, a proteinúria associada ao
246 uso de Palladia® não está totalmente esclarecida (TJOSTHEIM *et al.*, 2016).

247 Considerando o relato em questão o período entre a enterectomia e o óbito da paciente,
248 houve sobrevida de 20 meses. Do momento do diagnóstico de metástase hepática de GIST ao
249 óbito da paciente houve uma sobrevida de 8 meses. A causa de morte ou eutanásia foi em
250 consequência do GIST dentre 70% dos pacientes estudados (BERGER *et al.*, 2018).

251

252

CONCLUSÃO

253 Diante do presente relato é possível inferir a necessidade de avaliação imuno-
254 histoquímica em tumores intestinais para a adequada diferenciação entre GIST,
255 leiomiossarcoma e leiomioma. Dessa forma, predizer prognóstico e protocolos quimioterápicos
256 adjuvantes propiciando maior sobrevida e qualidade de vida ao paciente.

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270 **Conflitos de Interesse:** o presente relato de caso não apresenta conflitos de interesse.

271

REFERÊNCIAS

- 272
- 273 BERGER, E.P.; JOHANNES, C.M.; JERGENS, A.E.; ALLENSPACH, K.; POWERS, B.E.;
- 274 DU, Y.; MOCHEL, J.P.; FOX, L.E.; MUSSER, M.L. Retrospective evaluation of toceranib
- 275 phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *Journal*
- 276 *of Veterinary Internal Medicine*, v.32, n.6, p.2045-2053, 2018.
- 277 COHEN, M.; POST, G.S.; WRIGHT, J.C. Gastrointestinal Leiomyosarcoma in 14 Dogs. *J Vet*
- 278 *Intern Med*, v.17, p.107-110, 2003.
- 279 DAILEY, D.D.; EHRHART, E.J.; DUVAL, D.L.; BASS, T.; POWERS, B.E. DOG1 is a
- 280 sensitive and specific immunohistochemical marker for diagnosis of canine gastrointestinal
- 281 stromal tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.2017, n.3, p.1-10, 2015.
- 282 ELLIOTT, J.W.; SWINBOURNE, F.; PARRY, A.; BAINES, L. Successful treatment of a
- 283 metastatic, gastrointestinal stromal tumour in a dog with toceranib phosphate (Palladia). *Journal*
- 284 *of Small Animal Practice*, v.58, n.7, p.416-418, 2017.
- 285 FROST, D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas
- 286 in the Dog: A Histopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 50
- 287 Cases. *Vet Pathol*, v.40, p.42-54, 2003.
- 288 GILLESPIE, V.; BAER, K.; FARRELLY, J.; CRAFT, D.; LUONG, R. Canine Gastrointestinal
- 289 Stromal Tumors: Immunohistochemical Expression of CD34 and Examination of Prognostic
- 290 Indicators Including Proliferation Markers Ki67 and AgNOR. *Veterinary Pathology*, v.48, n.1,
- 291 p.283-291, 2011.
- 292 HOBBS, J.; SUTHERLAND-SMITH, J.; PENNINCK, D.; JENNINGS, S.; BARBER, L.;
- 293 BARTON, B. Ultrasonographic features of canine gastrointestinal stromal tumors compared to
- 294 other gastrointestinal spindle cell tumors. *Vet Radiol Ultrassound*, v.56, n.4, p.432-438, 2015.
- 295 KOBAYASHI, M.; KUROKI, S.; ITO, K.; YASUDA, A.; SAWADA, H.; ONO, K.;
- 296 WASHIZU, T.; BONKOBARA, M. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-

297 resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. The
298 Veterinary Journal, v.198, p.271-274, 2013.

299 KONTOGIANNI, K.; DEMONAKOU, M.; KAVANTZAS, N.; LAZARIS, A.C.; LARIOU,
300 K.; VOURLAKOU, C.; DAVARIS, P. Prognostic predictors of gastrointestinal stromal tumors:
301 a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index. EJSO, v.29,
302 p.548-556, 2003.

303 LAROCK, R.G.; GIIN, P.E. Immunohistochemical staining characteristics of canine
304 gastrointestinal stromal tumors. Vet Pathol, v.34, p.303-311, 1997.

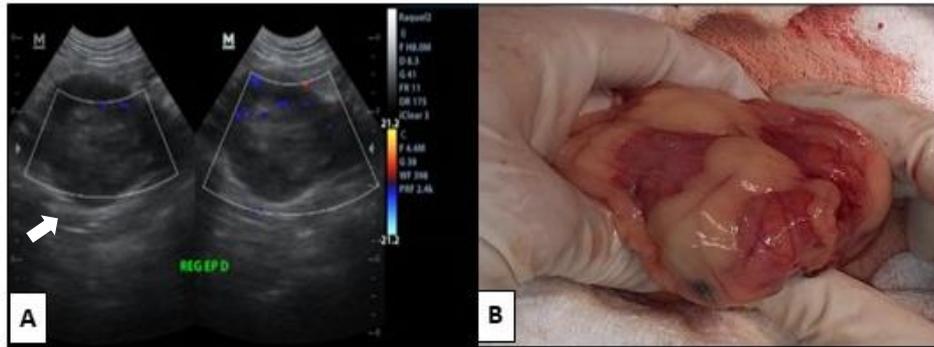
305 LINDEN, D.; LIPTAK, J.M.; VINAYAK, A.; GRIMES, J.A. Outcomes and prognostic
306 variables associated with primary abdominal visceral soft tissue sarcomas in dogs: A Veterinary
307 Society of Surgical Oncology retrospective study. Veterinary and Comparative Oncology, v.17,
308 p.265-270, 2019

309 RUSSEL, K.N.; MEHLER, S.J.; SKORUPSKI, K.A.; BAEZ, J.L.; SHOFER, F.S.;
310 GOLDSCHMIDT, M.H. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal
311 stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990–2003). JAVMA, v.230, n.9,
312 p.1329-1333, 2007.

313 TAN, C.B.; ZHI, W.; SHAHZAD, G.; MUSTACCHIA, P. Gastrointestinal Stromal Tumors: A
314 Review of Case Reports, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. Internacional Scholarly
315 Research Network, v.2012, p.1-16, 2012.

316 TJOSTHEIM, S.S.; STEPIEN, R.L.; MARKOVIC, L.E.; STEIN, T.J. Effects of Toceranib
317 Phosphate on systolic blood pressure and proteinuria in dogs. J Vet Intern Med, v.30, n.4, p.951-
318 957, 2016.

319



320

321 **Fig.01:** A) Estrutura amorfa (seta branca) visibilizada por ultrassom abdominal em região
 322 epigástrica direita em cadela, SRD, 8 anos. B) Neoformação intestinal, acometendo jejuno, com
 323 pontos de ulceração e aderência de omento. Fonte:

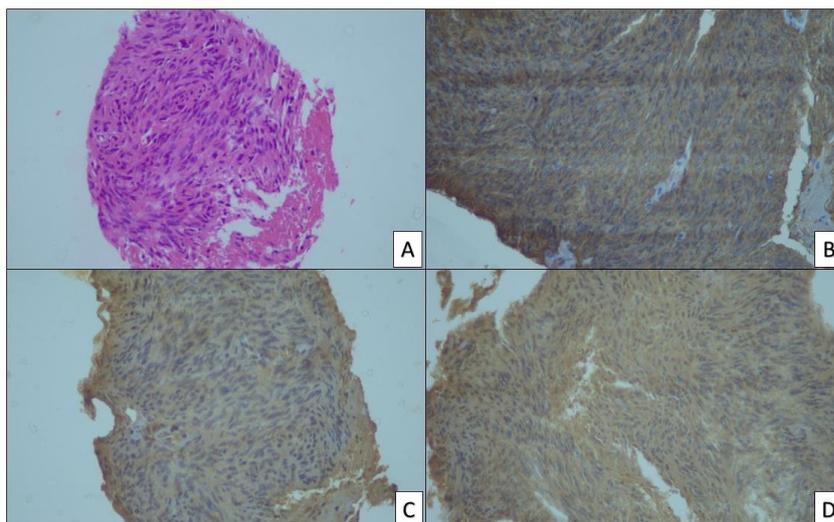
324



325

326 **Fig.2:** Imagem ultrassonográfica de neoformação em lobo hepático esquerdo (seta
 327 branca) em meio ao parênquima heterogêneo em cadela, SRD, 8 anos. Fonte:

328



329

330 **Fig.03:** Imagens microscópicas em 40X de neoformação hepática. **A)** Coloração em
331 Hematoxilina e Eosina. **B)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação
332 positiva em marrom de DOG1. **C)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação
333 positiva em marrom de HHF35 **D)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação
334 positiva em marrom de S100 (Cromógeno Diaminobenzidine tetrachlorhydrate e contra
335 coloração Hematoxilina).