

## METÁSTASE HEPÁTICA DE TUMOR GASTROINTESTINAL ESTROMAL (GIST) EM CÃO: RELATO DE CASO

### HEPATIC METASTASIS OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GIST) IN DOG: CASE REPORT

**S. H. MOREIRA<sup>1</sup>, G. N. TOLEDO<sup>2</sup>, J. L. G. ÁLVAREZ<sup>1</sup>, M. E. S. PELÓGIA<sup>3</sup>,  
G. J. U. CARRA<sup>3</sup> J. V. P. BERTT<sup>3</sup> A. B. DE NARDI<sup>4</sup>**

#### RESUMO

Os tumores mesenquimais originados a partir de células intersticiais de Cajal, denominados tumores gastrointestinais estromais (GIST) 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 uma cadela, sem padrão racial definido, oito anos, 17kg de peso corporal, com discreto aumento de volume abdominal, sendo evidenciada por ultrassom abdominal neoformação intra-abdominal em região mesogástrica, sem demais alterações clínicas. Durante celiotomia exploratória, identificou-se que a neoformação intestinal localizava-se em jejuno, optando pela realização de enterectomia, sendo posteriormente diagnosticada como leiomiossarcoma pela análise histopatológica. Preconizou-se a instituição de quimioterapia adjuvante com o uso de doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>), a cada 21 dias, totalizando seis sessões. Após dez meses do tratamento cirúrgico, a paciente foi submetida a novo estadiamento clínico, sendo visibilizado, mediante ultrassom abdominal neoformações sólidas em fígado. A partir de biópsia hepática guiada por ultrassom com agulha “tru-cut” e análise histológica e imuno-histoquímica, definiu-se que as neoformações hepáticas eram metástases de GIST, instituindo o tratamento com fosfato de toceranib (Palladia®). Desde o momento da enterectomia ao óbito da paciente, contabilizou-se 20,4 meses de sobrevida global.

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

#### SUMMARY

Mesenchymal tumors originating from interstitial cells of Cajal, called stromal gastrointestinal tumors (GIST) are rare in humans and their incidence is still unknown in dogs. The differentiation of GIST, leiomyosarcoma and leiomyoma based only on imaging, morphological and simple staining through histology is often difficult, and immunohistochemistry is indicated. A female dog, mixed breed, eight years old, 17kg of body weight, with a slight increase in abdominal volume, and ultrasound evidence of an intra-abdominal neoformation in the mesogastric region, without other clinical changes was seen. During exploratory celiotomy, it was identified that the intestinal neoformation in jejunum, opting for enterectomy, being identified as leiomyosarcoma according to histopathological analysis. Adjuvant chemotherapy was instituted using doxorubicin (30mg / m<sup>2</sup>) every 21 days, totaling six sessions. The patient underwent a new clinical staging, 10 months after enterectomy, where were visualized, by abdominal ultrasound, neoformations in the liver. Based on ultrasound guided liver biopsy with “tru-cut” needle and histological and immunohistochemical analysis, the neoformation was defined as GIST liver metastasis, being instituted treatment with toceranib phosphate (Palladia®). From the time of enterectomy to the death of the patient, 20,4 months of overall survival were counted.

**KEY-WORDS:** Enterectomy. GIST. Intestinal tumor. Tyrosine kinase inhibitor.

<sup>1</sup> Programa de pós-graduação em Cirurgia Veterinária, Unesp, FCAV, Câmpus de Jaboticabal – SP.

<sup>2</sup> Professora. Visitante UFCG- Campus Patos-PB

<sup>3</sup> Programa de Residência em Medicina Veterinária, Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” Unesp, FCAV, Câmpus de Jaboticabal – SP.

<sup>4</sup> Professor Adjunto Unesp, FCAV, Câmpus de Jaboticabal – SP.

## INTRODUÇÃO

Os tumores intestinais correspondem a 8% das neoplasias em cães, sendo os principais tumores nessa espécie leiomioma, leiomiossarcoma, linfoma, mastocitoma e tumores estromais gastrointestinais (GIST) (GILLESPIE *et al.*, 2011). Os GISTs são considerados tumores de origem mesenquimal, de ocorrência rara, oriundos de células intersticiais de Cajal, com função no peristaltismo intestinal (RUSSEL *et al.*, 2007). Os sinais clínicos comumente associados com neofomações no trato gastrointestinal são considerados inespecíficos, como êmese, letargia e inapetência, estando relacionados com o tamanho tumoral (TAN *et al.*, 2012).

A diferenciação entre GIST, leiomioma e leiomiossarcoma, no entanto, pode ser difícil apenas com exames de imagem como ultrassom abdominal, análises morfológicas e colorações simples como hematoxilina-eosina (DAILEY *et al.*, 2015). Assim, torna-se necessária a análise por meio de imuno-histoquímica para adequada diferenciação entre os principais tumores de trato gastrointestinal em cães. Em estudo realizado por Russel *et al.* (2007), 28 dos 42 tumores intestinais analisados foram reclassificados como GIST a partir de imuno-histoquímica.

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

O presente relato tem como objetivo expor o caso de uma cadela, s sem padrão racial definido, de oito anos, diagnosticada inicialmente com leiomiossarcoma intestinal e submetida a quimioterapia adjuvante com doxorubicina. Após dez meses, a paciente desenvolveu metástase hepática de GIST de

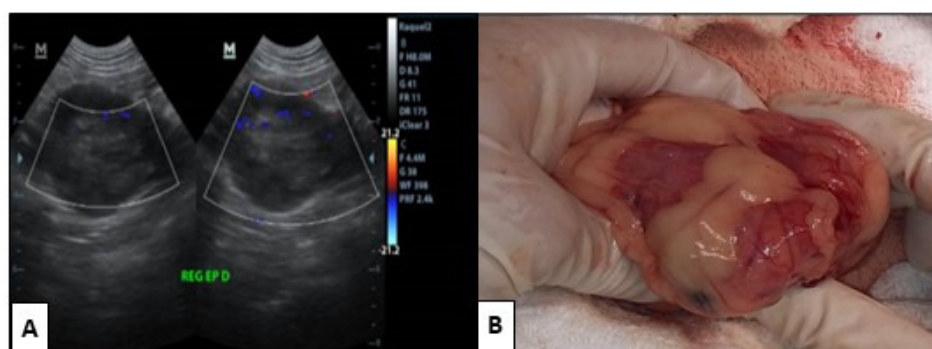
acordo com avaliação histológica e imuno-histoquímica, confirmando a necessidade de uso do marcadores histoquímicas em tumores intestinais para correto diagnóstico. Desse modo, iniciou-se novo tratamento com inibidor de tirosina quinase, sendo possível uma sobrevida global de aproximadamente 20 meses para a paciente.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi atendida pelo Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, uma cadela, sem raça definida (SRD), médio porte, de oito anos, 17 kg de peso corporal. O motivo inicial do atendimento foi estadiamento clínico semestral de mastocitoma cutâneo baixo grau/grau II. Ao exame clínico da paciente não foi verificada alterações, exceto pelo aumento de volume discreto em região abdominal, com ausência de sensibilidade dolorosa à palpação.

Não foram observadas alterações aos exames hematológicos, perfil bioquímico renal e hepático e radiografia de tórax nas projeções latero-lateral esquerda, direita e ventro-dorsal. Ao ultrassom abdominal, foi visibilizada em região mesogástrica direita presença de estrutura amorfa, aproximadamente 5cm de largura, parenquimatosa, hipocogênica, com moderada vascularização ao modo Doppler sugerindo neofomação intestinal (Figura 1A).

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



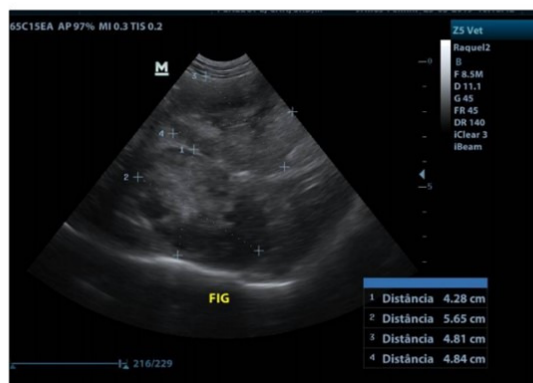
**Figura 1 - A)** Estrutura amorfa (seta branca) visibilizada por ultrassom abdominal em região epigástrica direita em cadela, SRD, 8 anos. **B)** Neofomação intestinal, acometendo jejuno, com pontos de ulceração e aderência de omento (seta branca). Fonte: Hospital Veterinária “Governador Laudo Natel”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Unesp, Câmpus de Jaboticabal.

Ao exame histopatológico foi observada presença de massa em borda anti-mesentérica de jejuno de 3,5 cm x 4,2 cm x 3,9 cm, corado em hematoxilina-eosina composta por proliferação neoplásica de células mesenquimais em jejuno dispostas aleatoriamente em meio a estroma colagenoso. Células apresentavam formas e limites poucos distintos, citoplasma alongado, moderado e acidófilo, com núcleos alongados, hipocorados, com cromatina grosseiramente agrupada e com nucléolos únicos e evidentes, sendo observadas 28 figuras de mitose em 10 campos de grande aumento. Verificou-se extensas áreas de necrose intratumoral. O diagnóstico histopatológico foi de leiomiossarcoma intestinal com margens cirúrgicas livres.

Foi realizado o tratamento quimioterápico adjuvante após 20 dias do procedimento de enterectomia, com doxorrubicina intravenosa, na dose de 30 mg/m<sup>2</sup>, a cada 21 dias durante seis sessões, com o uso prévio de difenidramina na dose de 2 mg/kg, intramuscular, como descrito por Cohen *et al.* (2003). Após a terceira sessão de quimioterapia realizou-se

novo estadiamento clínico, não sendo evidenciadas alterações como nódulos metastáticos ou recidiva intestinal. Novo estadiamento clínico foi realizado com 130 e 210 dias após a cirurgia e ao término do tratamento quimioterápico, não sendo evidenciadas lesões indicativas de metástase ou demais alterações aos exames hematológicos ou bioquímicos, radiografias de tórax ou ultrassonografia abdominal.

Após dez meses da realização da enterectomia, a paciente apresentou hiporexia e prostração, sendo solicitado novos exames hematológicos e de imagem, visibilizando neoformações arredondadas, com margens irregulares e conteúdo anecogênico em lobos hepáticos esquerdos com margens irregulares, com cavitações preenchidas com conteúdo anecogênico em perimeio ao parênquima de aspecto heterogêneo, medindo a maior 5,6 cm x 4,8 cm (Figura 2). Sem alterações em radiografia torácica, hemograma ou perfil bioquímico. Foi realizada biópsia guiada por ultrassom por meio de agulha de biópsia tru-cut das neoformações hepáticas.



**Figura 2** - Imagem ultrassonográfica de neoformação em lobo hepático esquerdo (seta branca) em meio ao parênquima heterogêneo em cadela, SRD, 8 anos. Fonte: Hospital Veterinária “Governador Laudo Natel”, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Unesp, Câmpus de Jaboticabal.

A partir da análise histopatológica de material obtido por biópsia hepática e corado em hematoxilina-eosina foram observadas células fusiformes com núcleos amplos, alongados, nucléolos pequenos e ausentes, citoplasma volumoso e ondulado, formando feixes e fasciculações. Estroma fibroso e presença de 3 figuras de mitose em 10 campos em aumento de 40x. Em fragmentos hepáticos coletados de áreas normais, notou-se marcante degeneração hepatocelular multifocal. A avaliação histológica revelou tratar-se de neoplasia fusocelular pouco diferenciada morfológicamente sugestiva de GIST (tumor gastrointestinal estromal) ou leiomiossarcoma.

Para diferenciação entre ambos tumores foi realizada avaliação imuno-histoquímica dos fragmentos. As células neoplásicas mostraram imunopositividade para os seguintes marcadores: marcador de tumores estromais gastrointestinais (DOG1 - discovered-on-GIST 1), actina de músculo específica (clone HHF35) e marcador de células derivadas da crista neural (proteína S100). Não houve expressão dos marcadores: 1A4 ( $\alpha$ -SMA) e Desmina.

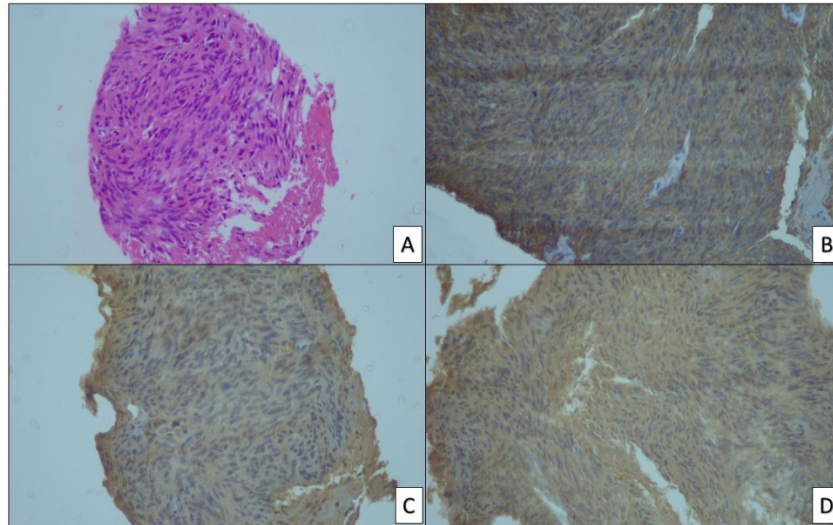
O marcador de proliferação Ki67 foi positivo em aproximadamente 8% das células tumorais. A partir do perfil imuno-histoquímico e morfológico definiu-se o diagnóstico de GIST. Diante do laudo e do histórico da paciente de neoplasia intestinal, considerou-se as neoformações hepáticas como metástase da neoplasia intestinal anterior (Figura 3 A, B, C e D).

Instituiu-se a administração de inibidor dos receptores de tirosina quinase (RTK), fosfato de toceranib (Palladia®), baseado em Berger *et al.* (2018); inicialmente na dose de 2,25 mg/kg, por via oral, três vezes por semana, às segundas, quartas e sextas. Ao longo do tratamento a paciente foi avaliada mensalmente com a realização de exames clínicos, ultrassom abdominal, hemograma, perfil bioquímico, urinálise e relação proteína/creatinina urinária (UPC), e a cada três meses radiografia de tórax em três projeções (latero-lateral direita, esquerda e ventrodorsal).

Nos primeiros 90 dias de tratamento com Palladia® a paciente não apresentou efeitos adversos e não houve alterações no padrão das nodulações

hepáticas. A partir do 4<sup>a</sup> mês de tratamento, observou-se progressão da doença ao exame ultrassonográfico, com novos nódulos hepáticos em menores tamanhos. Optou-se pelo aumento da dose do Palladia® para 3,0

mg/kg, mantendo o intervalo de administração, associada com Dipirona na dose de 25 mg/kg, *BID* (*bis in die*), por via oral e Cloridrato de Tramadol 3 mg/kg, *BID*, por via oral até novas recomendações.



**Figura 3** - Fotomicrografia em 40X de neoplasia hepática. **A)** Coloração em Hematoxilina e Eosina. **B)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação positiva em marrom de DOG1. **C)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação positiva em marrom de HHF35 **D)** Imagem microscópica de imuno-histoquímica com marcação positiva em marrom de S100 (Cromógeno Diaminobenzidina tetrachlorhydrate e contra coloração Hematoxilina).

Ao início do uso de inibidor RTK, a paciente apresentava UPC 0,34, creatinina 0,9 mg/dL e fosfatase alcalina 166 UI/L. Aos 150 dias com Palladia®, paciente apresentou aumento discreto de UPC para 0,44, creatinina 1,2 mg/dL e fosfatase alcalina 321UI/L, acompanhada de hiporexia, episódios esporádicos de êmese e cansaço após exercícios. Aos 150 dias de tratamento com RTK, visibilizou-se ao ultrassom abdominal perda de definição corticomedular renal bilateral, com espessamento de cortical e arquitetura renal preservada, sem sinais de cálculo ou hidronefrose. Fígado com dimensões aumentadas, contornos irregulares, parênquima heterogêneo com disseminação de nódulos em todos os lobos hepáticos, o maior medindo 7,14 cm de diâmetro em lobo hepático esquerdo e vesícula biliar sem alterações.

Concomitante às alterações renais aos 150 dias de tratamento com RTK, a paciente apresentou êmese, prostração, perda de apetite, diarreia e dores abdominais. Iniciou-se administração de S-Adenosil-Metionina (20 mg/kg, *semel in die* -*SID*, via oral) e Silimarina (20 mg/kg, *SID*, via oral), Pregabalina na dose de 4,0 mg/kg, *BID*, por via oral. Além disso, optou-se pela suspensão do uso do Palladia®. Como novo protocolo quimioterápico foi instituído uso de carboplatina na dose inicial de 200mg/m<sup>2</sup>, intravenoso, a cada 21 dias. Foram realizadas três sessões de carboplatina na dose de 200mg/m<sup>2</sup> ao longo de 65 dias. Tendo melhora do apetite, ausência de vômitos, mas persistindo discreta prostração. A partir da terceira sessão de carboplatina, paciente apresentou vômito e diarreia e evidentes alterações em exames: UPC 1,19,

creatinina 1,7 mg/dL, ureia 124 mg/dL, fósforo 6,3 mg/dL, cálcio 10,7 mg/dL. Ao ultrassom abdominal foi observado aumento generalizado do fígado em relação aos exames anteriores, dificultando a visibilidade de demais estruturas e aumento quantitativo de nodulações hepáticas. Aliado a isso, notou-se a presença de discreto volume de líquido livre entre os lobos hepáticos.

Diante do quadro da paciente aos 215 dias desde o diagnóstico de metástase de GIST em fígado, foi suspenso o uso de quimioterapia em dose máxima, sendo estabelecido protocolo analgésico com morfina 0,5 mg/kg, intramuscular, *TID* (*ter in die*), manejo alimentar via sonda e internação. Paciente veio a óbito de modo natural aos 8 meses após o diagnóstico de metástase hepática de GIST. Desde o momento da enterectomia para ressecção de massa intestinal ao óbito da paciente contabilizou-se 20,4 meses de sobrevida global.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

GIST, leiomiomas e leiomiossarcomas são tumores mesenquimais do trato gastrointestinal em cães (GILLESPIE *et al.*, 2011). GISTs são neoplasmas incomuns de origem de células intersticiais de Cajal; sendo estas importantes no peristaltismo e motilidade (RUSSEL *et al.*, 2007; BERGER *et al.*, 2018). A diferenciação de GIST, leiomiossarcoma e leiomioma com base apenas em exames de imagem, morfológicos e colorações simples é muitas vezes difícil, sendo indicada realização de imuno-histoquímica (DAILEY *et al.*, 2015; HOBBS *et al.*, 2015; BERGER *et al.*, 2018). De acordo com estudo de tumores intestinais em

cães, 28 dos 42 tumores analisados foram reclassificados como GIST a partir de imuno-histoquímica (RUSSEL *et al.*, 2007).

De acordo com Russel et al. (2007), paciente caninos com neoplasmas intestinais apresentaram sinais clínicos inespecíficos como letargia, êmese e inapetência. Diferente da paciente do presente relato, onde a massa em jejuno inicialmente foi identificada por meio de ultrassom abdominal para estadiamento clínico. Segundo Tan et al. (2012) pacientes caninos com GIST maiores que 6 cm apresentaram sinais clínicos relacionados ao trato gastrointestinal.

Em cães, os GISTs ocorrem em maior frequência em intestinal grosso, principalmente em região de ceco (FROST et al., 2003; RUSSEL et al., 2007). Enquanto a ocorrência de GIST em intestino delgado estava relacionada com possível metástase para fígado e linfonodos mesentéricos (COHEN et al., 2003; RUSSEL et al., 2007). Os locais mais comuns de ocorrência de GIST foram cavidade abdominal, fígado e raramente ossos e linfonodos, corroborando com o observado no presente relato (TAN *et al.*, 2012). Os leiomiossarcomas intestinais em cães, por sua vez, acometeram em maior frequência em ceco e jejuno, com possível metástase para mesentério (COHEN et al., 2003; RUSSEL et al., 2007).

O leiomiossarcoma intestinal da paciente foi compreendido como GIST devido as metástases hepáticas posteriores, evidenciando a necessidade de análise imuno-histoquímica para correta diagnóstico entre os tumores mesenquimais intestinais (DAILEY *et al.*, 2015; BERGER *et al.*, 2018; LINDEN et al., 2019). O leiomiossarcoma intestinal em cães está associado com média de sobrevida de 21 meses após enterectomia e quimioterapia adjuvante com protocolos utilizando doxorubicina, ciclofosfamida ou vincristina (COHEN *et al.*, 2003).

Em humanos, 80 a 95% dos GISTs expressam c-KIT, entretanto a marcação de DOG1, um canal de cloro dependente, foi determinante para diagnóstico, independente da expressão de c-KIT (BERGER *et al.*, 2018). Cães com GIST tem demonstrado sensibilidade diagnóstica semelhante de c-KIT e DOG1 (BERGER *et al.*, 2018). Em estudo realizado por Dailey *et al.* (2015), sugere que a marcação com DOG1 se mostrou com maior especificidade e sensibilidade se comparado ao c-KIT para diferenciação entre GIST e leiomiossarcoma. Assim, o marcador DOG1 foi considerado como marcador diferencial para diagnóstico, não optando pela realização de c-kit. Os marcadores  $\alpha$ -SMA (clone 1A4) e desmina foram considerados negativos em 28 amostras de GIST avaliadas, diferindo dos exemplares de leiomiossarcoma analisadas (RUSSEL et al., 2007), corroborando com a análise imuno-histoquímica do paciente em questão.

Localização, tamanho tumoral e índice mitótico são considerados indicadores prognósticos de GIST em cães e humanos (KONTOGIANNI *et al.*, 2003; GILLESPIE *et al.*, 2011). Índice mitótico foi significativamente maior em GIST em intestino delgado quando comparado com outras áreas do intestino (GILLESPIE *et al.*, 2011). Massas acima de

8cm, associadas com presença de necrose, índice mitótico acima de 5 figuras em 10 campos de grande aumento e presença de metástase foram considerados fatores prognósticos em menor sobrevida em pacientes com GIST (KONTOGIANNI *et al.*, 2003). Em estudo retrospectivo baseado em sarcoma de tecidos moles em vísceras abdominais em cães, o índice mitótico acima de nove figuras de mitose em 10 campos de grande aumento estava relacionado com menor sobrevida dos pacientes (LINDEN et al., 2019). Assim, considerando o presente relato, a presença de neoformação de GIST em jejuno com índice mitótico de neoformação intestinal de 28 figuras de mitose em 10 campos de grande aumento estão associados com pior prognóstico, menor sobrevida e metástase.

Berger et al. (2018) observaram que GIST com alto índice mitótico com presença de metástase em cães estava associado com progressão da doença mesmo com o uso de Palladia. Cães com GIST submetidos à enterectomia ou biópsia incisional de massa intestinal, sem tratamento adjuvante com quimioterapia tiveram média de sobrevida de 11,6 meses em um estudo retrospectivo (RUSSEL *et al.*, 2007). A paciente do presente relato apresentou uma sobrevida global de 20,4 meses, associando a enterectomia e tratamento adjuvante como quimioterapia e RTK.

A ressecção cirúrgica é o tratamento de escolha para o GIST, enquanto a utilização de agentes antineoplásicos isolados não tem eficácia confirmada (BERGER *et al.*, 2018). Cães que receberam apenas doxorubicina vieram a óbito quatro meses após a cirurgia, enquanto o uso de terapia alvo como inibidor de tirosina quinase se mostrou uma boa opção (DAILEY *et al.*, 2015; BERGER *et al.*, 2018). Existem relatos do uso de Imatinib® em GIST não ressecável, mantendo a doença estável aparentemente por 140 dias (KOBAYASHI *et al.*, 2013).

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

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

Considerando o relato em questão o período entre a enterectomia e o óbito da paciente foi correlacionada a uma sobrevida global de aproximadamente 20 meses. Do momento do diagnóstico de metástase hepática de GIST ao óbito da

paciente houve uma sobrevida de oito meses. O óbito natural ou eutanásia foi em consequência do GIST dentre 70% dos pacientes estudados, de acordo com Berger et al. (2018).

## CONCLUSÕES

Diante do presente relato é possível inferir a necessidade de avaliação imuno-histoquímica em tumores intestinais mesenquimais para a adequada diferenciação entre GIST, leiomiossarcoma e leiomioma. Dessa forma, definir prognóstico e protocolos quimioterápicos adjuvantes como tentativa de propiciar maior sobrevida e qualidade de vida ao paciente.

**CONFLITOS DE INTERESSE:** o presente relato de caso não apresenta conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- BERGER, E.P.; JOHANNES, C.M.; JERGENS, A.E.; ALLENSPACH, K.; POWERS, B.E.; DU, Y.; MOCHEL, J.P.; FOX, L.E.; MUSSER, M.L. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.32, n.6, p.2045-2053, 2018.
- COHEN, M.; POST, G.S.; WRIGHT, J.C. Gastrointestinal Leiomyosarcoma in 14 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.17, p.107-110, 2003.
- DAILEY, D.D.; EHRHART, E.J.; DUVAL, D.L.; BASS, T.; POWERS, B.E. *DOG1* is a sensitive and specific immunohistochemical marker for diagnosis of canine gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.2017, n.3, p.1-10, 2015.
- ELLIOTT, J.W.; SWINBOURNE, F.; PARRY, A.; BAINES, L. Successful treatment of a metastatic, gastrointestinal stromal tumour in a dog with toceranib phosphate (Palladia). *Journal of Small Animal Practice*, v.58, n.7, p.416-418, 2017.
- FROST, D.; LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Gastrointestinal Stromal Tumors and Leiomyomas in the Dog: A Histopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Genetic Study of 50 Cases. *Veterinary Pathology*, v.40, p.42-54, 2003.
- GILLESPIE, V.; BAER, K.; FARRELLY, J.; CRAFT, D.; LUONG, R. Canine Gastrointestinal Stromal Tumors: Immunohistochemical Expression of CD34 and Examination of Prognostic Indicators Including Proliferation Markers Ki67 and AgNOR. *Veterinary Pathology*, v.48, n.1, p.283-291, 2011.
- HOBBS, J.; SUTHERLAND-SMITH, J.; PENNING, D.; JENNINGS, S.; BARBER, L.; BARTON, B. Ultrasonographic features of canine gastrointestinal stromal tumors compared to other gastrointestinal spindle cell tumors. *Vet Radiol Ultrason*, v.56, n.4, p.432-438, 2015.
- KOBAYASHI, M.; KUROKI, S.; ITO, K.; YASUDA, A.; SAWADA, H.; ONO, K.; WASHIZU, T.; BONKOBARA, M. Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation. *The Veterinary Journal*, v.198, p.271-274, 2013.
- KONTOGIANNI, K.; DEMONAKOU, M.; KAVANTZAS, N.; LAZARIS, A.C.; LARIOU, K.; VOURLAKOU, C.; DAVARIS, P. Prognostic predictors of gastrointestinal stromal tumors: a multi-institutional analysis of 102 patients with definition of a prognostic index. *European Journal of Surgical Oncology*, v.29, p.548-556, 2003.
- LAROCK, R.G.; GIIN, P.E. Immunohistochemical staining characteristics of canine gastrointestinal stromal tumors. *Veterinary Pathology*, v.34, p.303-311, 1997.
- LINDEN, D.; LIPTAK, J.M.; VINAYAK, A.; GRIMES, J.A. Outcomes and prognostic variables associated with primary abdominal visceral soft tissue sarcomas in dogs: A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.17, p.265-270, 2019.
- RUSSEL, K.N.; MEHLER, S.J.; SKORUPSKI, K.A.; BAEZ, J.L.; SHOFER, F.S.; GOLDSCHMIDT, M.H. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.230, n.9, p.1329-1333, 2007.
- TAN, C.B.; ZHI, W.; SHAHZAD, G.; MUSTACCHIA, P. Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review of Case Reports, Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Internacional Scholarly Research Network*, v.2012, p.1-16, 2012.
- TJOSTHEIM, S.S.; STEPIEN, R.L.; MARKOVIC, L.E.; STEIN, T.J. Effects of Toceranib Phosphate on systolic blood pressure and proteinuria in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.30, n.4, p.951-957, 2016.