

PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE TUMORES ESTROMAIS GASTROINTESTINAIS (GIST)

Profile of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Eduardo Marcucci **PRACUCHO**, Luiz Roberto **LOPES**, Renato Morato **ZANATTO**, Karla Thaisa **TOMAL**, Celso Roberto **PASSERI**, Joel Roberto Sagioro **MOLAN**, Ari de Almeida **PRADO**

Trabalho realizado no Hospital Amarel Carvalho, Jaú, SP, Brasil.

DESCRIPTORIOS - Tumores do estroma gastrointestinal. Taxa de sobrevida. Fatores de risco. Cirurgia.

Correspondência:

Eduardo Marcucci Pracucho,
 email: epracucho@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 09/01/2015
 Aceito para publicação: 10/03/2015

HEADINGS - Gastrointestinal stromal tumors. Survival rate. Risk factors. Surgery.

RESUMO - Racional: O tratamento do GIST tem se aprimorado muito na última década através das pesquisas biomoleculares e o uso adjuvante dos inibidores das tirosinas quinases. Entretanto, nos hospitais públicos brasileiros nem sempre são disponíveis tais ferramentas. **Objetivo:** Avaliar o perfil dos pacientes portadores de GIST em hospital público oncológico. **Métodos:** Análise retrospectiva de todos os casos de GIST tratados no período de 2001 a 2013. **Resultados:** Analisaram-se 69 pacientes, com média de idade de 59 anos e com discreto predomínio no sexo feminino (51%). A principal forma de apresentação clínica foi dor abdominal associada com achado de exame de imagem. A ocorrência de outra neoplasia associada foi de 28,8%. A positividade do CD117 foi de 97,1%. A localização mais frequente foi o estômago em 55,1%. A ressecção R0 foi possível em 63,8% dos casos e a taxa de recidiva foi de 20,3%, sendo fígado e peritônio os sítios principais acometidos. A sobrevida global na amostra toda foi de 71%. A taxa de sobrevida livre de doença foi de 64%. A utilização do imatinibe ficou restrita aos pacientes com doença residual (ressecção R2, R1 ou metastáticos), irressecáveis ou com recidiva. **Conclusão:** Afim de aprimorar o tratamento do GIST é necessário acrescentar a análise biomolecular à estratificação de risco. Porém, para que isto ocorra, políticas de incentivo e fomento na pesquisa biomolecular são necessárias, ampliando a possibilidade de sobrevida dos pacientes.

ABSTRACT - Background: There is an improvement on the GIST treatment in last decade due to biomolecular research and adjuvant therapy with tyrosine kinases inhibitors. However, both modalities of treatment rarely are available in Brazilian public hospital. **Aim:** Evaluate GIST patients profile in public oncologic hospital. **Methods:** A retrospective study was made on patients with GIST diagnosed and treated between 2001 and 2013. **Results:** Sixty-nine patients were included, mean age 59 years with slight predominance in females (51%). The main symptom was abdominal pain associated with incidental imaging finding. The occurrence of other associated neoplasm was in 28.8% of cases. The positivity of CD117 was 97.1%. The most frequent location was the stomach in 55.1% of cases. The R0 resection was possible in 63.8% and the recurrence rate was 20.3 %, with liver and peritoneum the main affected sites. Overall survival in the whole sample was 71%. Free survival rate of disease was 64%. The use of imatinib was limited to patients with residual disease (unresectable disease, R2 and R1 resection), metastatic disease or recurrence. **Conclusion:** In order to improve GIST treatment is necessary to add the biomolecular analysis to risk stratification. However, for this to occur, incentive in biomolecular research is required, to increase the possibility of patient survival.

INTRODUÇÃO

Dentre as neoplasias do trato digestivo, os tumores estromais (do tecido conjuntivo) gastrointestinais têm tido destaque dentro do ambiente de pesquisa clínica. As células precursoras destes tumores são intersticiais de Cajal, situadas na parede do trato gastrointestinal e fazem a ligação da musculatura lisa com o plexo nervoso autônomo. São células pluripotentes, com características tanto neuronais como da musculatura lisa sendo chamadas células "marca-passo" do peristaltismo do trato digestivo¹⁵.

Historicamente, estes tumores começaram a ser estudados por volta de 1940 sendo por muito tempo confundidos como sarcomas da musculatura lisa². Com o uso da microscopia eletrônica e o advento da imunistoquímica, o tumor estromal gastrointestinal (GIST – Gastrointestinal Stromal Tumor) ganhou sua denominação pela primeira vez em 1983 por Mazur e Clark³ e se ratificou em 1998 com Kindblom¹⁵ e Hirota¹⁰ através da demonstração dos antígenos CD34 (marcador de célula precursora mesenquimal hematopoiética) e CD117 (proteína c-kit).

Inicialmente, a positividade para o CD34 deu o título de "GIST" a outros tumores miogênicos e neuronais²¹, ao passo que após o uso do CD117, estes tumores foram eliminados desse diagnóstico, devido à sua negatividade ao CD117.

O antígeno de superfície celular CD117 é a parte extra-celular da proteína transmembrana tirosina quinase que é produto do proto-oncogene KIT. Deste modo, em aproximadamente 80% dos casos dos GISTs, a mutação neste gene leva à ativação

da proteína e desencadeia o processo de hiperplasia celular²⁸.

Em 2001, no Hospital Amaral Carvalho foram iniciadas as análises imunoistoquímicas para detecção do CD117 (C-kit) afim de diagnosticar casos de GIST e assim incluí-los em protocolos de tratamento conforme o estadiamento da doença. Deste modo, a partir daí, o hospital tornou-se um centro de referência para o tratamento deste tipo raro de tumor.

O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil destes pacientes bem como os resultados quanto às complicações, taxas de recidiva e de sobrevivência, e identificar possíveis falhas no tratamento passíveis de serem melhoradas.

MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (SISNEP/CONEP) sob o número 138/11.

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os casos com diagnósticos de GIST no período de 2001 a 2013. Após o levantamento, os prontuários foram analisados e colhidos dados demográficos, história clínica, localização e tamanho do tumor, perfil imunoistoquímico, número de mitoses por 50 campos de maior aumento, neoplasias associadas, intervalo livre de doença e sobrevida global.

Foi analisada também a sobrevida conforme o grupo de estratificação de risco com base nas seguintes diretrizes: NIH (National Institute of Health) modificado por Joensuu¹⁴; AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 2006; Nomograma do MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center); Classificação TNM 2010 (UICC).

Após computados os dados no programa SPSS19, a análise de sobrevida e incidência cumulativa foi obtida pelo método Kaplan-Meier. A análise estatística de significância foi realizada pelo método de Long rank. O nível de significância adotado foi de 5% de probabilidade ($p=0,05$). Os demais resultados foram distribuídos em gráficos e tabelas com cálculos de médias, medianas e valores mínimos e máximos.

RESULTADOS

Foram analisados 77 prontuários com diagnóstico anatomopatológico de neoplasia fusocelular, sendo eliminados oito devido à perda de seguimento. Deste modo, 69 casos foram incluídos com diagnóstico firmado de GIST por análise imunoistoquímica ou pelo perfil fenotípico da lâmina analisada. Dentre os casos da amostra 97,1% foram positivos para CD117 e 87% para CD 34. Os dois casos C-kit negativos foram considerados GIST pelo patologista devido à sua expressão fenotípica (Tabela 1).

TABELA 1 - Perfil imunoistoquímico da amostra analisada

Imunoistoquímica	n (%)
CD117	67 (97,1)
CD34	60 (87)
Vimentina	24 (34,8)
Actina muscular lisa	25 (36,2)
Desmina	11 (15,9)
S-100	11 (15,9)
H-Caldesmon	25 (36,2)
Actina muscular específica (HHF-35)	17 (24,6)
CD68	1 (1,4)
CD10	1 (1,4)

A idade variou de 15 a 88 anos, com média de 59 anos. Cerca de 75% dos casos apresentaram-se com mais de 50 anos, 22% entre 20 e 50 e apenas 3% abaixo de 20 anos. Houve discreto predomínio do sexo feminino (51%). A raça branca foi a mais prevalente com 97% dos casos.

A maioria dos pacientes (64%) foram provenientes de outras regiões de referência, 25% da própria referência e 11%

oriundos de Jaú, SP.

O sintoma de dor abdominal associado ao achado de tumoração em exame de imagem (US ou TC de abdome) foi o mais frequente (31,9%). Apenas 10 pacientes (14,5%) cursaram com hemorragia digestiva alta. Em 16 (23,2%) tratava-se de achado incidental no intra-operatório.

A localização preferencial foi o estômago com 39 pacientes (55,1%), seguido pelo intestino delgado com 18 (26,1%), retroperitônio com oito (11,6%) e 7% em outros sítios (reto 2, duodeno 1, esôfago 1 e cólon 1 caso).

A presença de neoplasia associada resultou em 28,8% dos casos. Os três principais tumores foram: adenocarcinoma gástrico (oito casos), adenocarcinoma de próstata (quatro casos) e adenocarcinoma de cólon (quatro casos).

O tratamento de escolha, sempre que possível, foi operatório com ressecção completa da lesão (ressecção tipo R0). No entanto, não foi possível em aproximadamente 1/3 dos casos.

Em dois casos com sítio primário no estômago foi identificada a presença de acometimento linfonodal. Estes pacientes receberam imatinibe adjuvante por serem considerados com doença residual. Um paciente também com sítio primário no estômago, recebeu um esquema de tratamento neoadjuvante com imatinibe por ser considerado inicialmente irressecável e, após 10 meses, foi submetido a ressecção R0.

O tamanho mais comum do tumor no momento do diagnóstico foi >10 cm em 34,8% dos pacientes e o tamanho médio na amostra foi de 8 cm, variando de 0,6 a 28 cm.

Em relação ao índice mitótico, 76,8% apresentaram <5/50 campos, 18,8% cursaram com >5/50 campos e em três casos ele não foi avaliado. O tipo histológico mais encontrado foi o fusocelular (91,3%) seguido do misto 5,8% e epitelioide 2,9%.

Dentre os 57 casos operados (ressecção R0), 13 (18,5%) evoluíram com recidiva, sendo o fígado o órgão mais acometido (85,7% dentre os casos recidivados). Foram submetidos à operação de resgate quatro pacientes: uma enucleação de metástase hepática, uma hepatectomia esquerda, uma ressecção de nódulo da parede abdominal e uma colectomia parcial com histerectomia.

O total de pacientes submetidos ao tratamento com imatinibe foi de 29, sendo 13 casos por recidiva, seis por lesão irressecável, sete de ressecção R2, dois de linfonodo positivo e um devido à sua classificação como de alto risco de recidiva. A taxa de resposta ao imatinibe foi parcial em 69% dos pacientes e completa em 31% deles. A sobrevida global em cinco anos dos que receberam o imatinibe foi de 43%. Os pacientes considerados irressecáveis receberam tratamento exclusivo com imatinibe apresentando sobrevida global de 50%. Efeitos adversos do imatinibe foram identificados em nove casos, sendo a maioria por nefrotoxicidade (17,2%). Dentre outras adversidades, dois apresentaram cardiotoxicidade, um leucopenia e um síndrome dispéptica.

A sobrevida global em cinco anos foi de 74% sendo que os pacientes submetidos ao imatinibe, apresentaram pior sobrevida (57%) contra 86% para os pacientes que não receberam imatinibe. No entanto, é importante lembrar que dentre os usuários do imatinibe encontram-se os pacientes com metástases na admissão, os irressecáveis, aqueles com doença residual e com recidiva tumoral (13/29 ou seja, 44,8%) levando este grupo a cursar com pior prognóstico.

DISCUSSÃO

Os GISTs são tumores raros e correspondem a 1-3% dos tumores do trato gastrointestinal e 80% dos tumores mesenquimais gastrointestinais. Acomete principalmente pacientes com média de idade de 60 anos²⁰. A ocorrência abaixo dos 40 anos é rara variando de 5 a 20%. Quando presente abaixo dos 18 anos é classificado como GIST pediátrico, ou também chamado de GIST SDH deficiente, representando menos de 1% dos casos²⁴.

A média de idade nesta série foi de 59 anos sendo dois casos (2%) com menos de 20 anos, muito semelhante aos dados da literatura^{18,20}.

A localização preferencial do GIST é o estômago, seguido do intestino delgado, cólon, reto e esôfago²⁰, o que também foi encontrado neste levantamento. Existem ainda os chamados e-GIST (extragastrointestinal stromal tumor), quando localizados fora do trato gastrointestinal⁹. No presente levantamento dentre os e-GIST, foram identificados oito (11,6%) todos do retroperitônio.

O quadro clínico é bastante variável, podendo ser diagnosticado em função de massa abdominal palpável, em achado de exame de imagem ou endoscópico, ou ainda durante a investigação de um quadro de hemorragia digestiva. Existem ainda outros sintomas, como anorexia, perda de peso, náuseas, disfagia ou obstrução intestinal⁶. Nesta série o sintoma de dor abdominal acompanhado do achado de exame de imagem foi a apresentação clínica mais comum, seguido de massa palpável.

Na literatura a positividade para CD117 varia ao redor de 95-98%²⁵. Os outros marcadores como CD34, SMA, Proteína S-100 e Desmina variam respectivamente 60-70%, 30-40%, 5% e <1%. A amostra mostrou 97,1% dos casos positivos para CD117 e 87% para CD34.

Operação com ressecção R0 é o tratamento de escolha para estes tumores em 70% dos casos de doença não metastática⁸. Dentre os 69 casos da amostra, 56 (81,2%) foram submetidos a ela (17,4% necessitando de ressecção múltipla, ou seja, mais de um órgão por invasão adjacente).

A taxa de recidiva em cinco anos na literatura varia de 10-40% nos pacientes ressecados¹⁹. Na amostra ela foi de 19,7%, sendo que os pacientes estratificados como alto risco segundo NIH 2008 foi de 30,4%, segundo a AFIP 2006 de 38%, segundo Nomograma MSKCC (considerando >50%=alto risco) de 41% e segundo TNM (considerando IIIA e IIIB como alto risco) de 36%.

O sítio preferencial de recidiva relatado é o fígado seguido do peritônio¹⁹. Neste estudo os mesmos sítios foram encontrados, sendo o fígado responsável por 85,7% e o peritônio por 42,8% dos casos recidivados.

A associação com outras neoplasias já é previamente conhecida na literatura¹, variando de 4,5-33%. A maioria dos casos com associação (47%) está associada a neoplasias do trato gastrointestinal. Nesta amostra, tivemos 20 (28,9%) casos associados com outras neoplasias, sendo 17,8% dos casos correspondentes a neoplasias do trato gastrointestinal.

Por definição todo GIST é neoplasia maligna²⁵. Os principais fatores que interferem no prognóstico são o tamanho e o número de mitoses por campo de microscopia identificados pelos critérios da NIH - também chamado de critérios de Fletcher⁸ -, o sítio de localização primária segundo os critérios da AFIP criados em 2006 pelo Miettinen¹⁹ e por fim se existe ruptura ou não do tumor, analisado por Joensuu em 2008¹⁴. Em 2009, com o objetivo de criar ferramenta que facilitasse a estratificação de risco o Hospital Memorial Sloan-Dettering Cancer Center criou um nomograma que, de forma automática através de cálculo matemático computando-se o tamanho do tumor, o número de mitoses em 50 campos de microscopia e o sítio primário, proporciona o risco de recidiva em cinco anos após operação com ressecção completa da lesão³. Em 2010 a American Joint Committee on Cancer em conjunto com outras organizações definiu estadiamento TNM para o GIST e publicou em seu manual da 7ª edição⁷. Deste modo, pode-se utilizar diferentes classificações para estratificar-se o risco de recidiva. Esta amostra foi analisada segundo os critérios de AFIP 2006, NIH modificado 2008, TNM e o Nomograma.

O uso do imatinibe permitido hoje no Sistema Único de Saúde restringe-se aos casos irresssecáveis, metastáticos ou com doença residual após ressecção. Nesta série apenas um paciente recebeu tratamento adjuvante (portador de plano de saúde privado). Deste modo, este paciente, após a ressecção e

realização da estratificação de risco foi considerado como alto risco, sendo portanto contemplado com o emprego do imatinibe adjuvante por três anos como estabelecido na literatura¹³.

A sobrevida global em cinco anos desta série foi de 74%, com 18 óbitos em 12 anos de seguimento, incluindo os pacientes tratados com imatinibe. Os tratados exclusivamente com operação foram 40 com sobrevida global de 86% em cinco anos, sendo que os seis óbitos que ocorreram neste grupo, três foram por causas gerais e três por outras neoplasias associadas (estômago e pulmão). Na literatura a sobrevida global varia de 28 a 84% em cinco anos^{12,22}. Esta disparidade acontece porque nem sempre a sobrevida é avaliada separadamente conforme a estratificação de risco de cada grupo de pacientes. A sobrevida do grupo de alto risco, segundo a NIH 2008, foi de 65%, segundo a AFIP 2006 de 71%, o Nomograma MSKCC (>50% de risco) de 71% e TNM (estadio III) de 81%. Já a sobrevida global dos pacientes que não usaram imatinibe (40 casos) foi de 86% contra 43% dos que o usaram (29 casos), lembrando que neste grupo 13 pacientes eram recidivas.

Sobrevida média na literatura dos pacientes irresssecáveis e submetidos à ressecção R2 varia de 18 (na era pré-imatinibe) a 60 meses³. Nesta série, para os pacientes irresssecáveis e para aqueles com doença residual foi de 33,6 meses e 36 meses respectivamente, lembrando que todos utilizaram imatinibe.

O uso do imatinibe revolucionou o tratamento do GIST sendo o tratamento de escolha conforme a estratificação de risco²⁶.

No entanto, existe uma minoria dos casos (ao redor de 10%) que a expressão do KIT não ocorre. Em parcela menor de 4%^{11,18}, a mutação ocorre em outro receptor de tirosina quinase, no gene do receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA). Não menos importante, existe ainda uma diminuta classe de GIST que são KIT negativo e PDGFRA negativo, conhecidos como tipo "selvagem". Esta classe parece apresentar mutações relacionadas a quatro genes envolvidos na produção da succinato desidrogenase (SDH)²³ e em gene chamado BRAF, frequente em pacientes com melanoma. Esta classe está mais associada com casos esporádicos de GIST presentes em síndromes tais como Carney-Stratakis e são mais resistentes ao tratamento com imatinibe⁵.

Tais aspectos biomoleculares são importantes, pois conforme as mutações presentes nos componentes citados obtém-se informações quanto à resistência ao imatinibe (Tabela 2).

TABELA 2 - Classificação molecular do GIST

KIT	sítio mais comum de mutação (66,9%)
Exon 11	segundo sítio mais comum de mutação (9,8%)
Exon 9	
Exon 13 & 17	sítio raro de mutação (2%)
PDGFRA	sítio raro de mutação (1,4%)
Exon 12 & 14	sítio incomum de mutação (6,1%)
Exon 18	
Tipo selvagem (KIT negativo e PDGFRA negativo)	etiologia molecular incerta
GIST Familiar	Linha germinativa de mutações no KIT e no PDGFRA
Pediátrico	mutações no KIT e PDGFRA são raras
Triade de Carney	mutações no KIT e PDGFRA são ausentes
Neurofibromatose tipo 1	mutações no KIT e PDGFRA são ausentes

Deste modo, mutações nos exon 9,11,13 e 17 do KIT e 12 e 14 do PDGFR indicam sensibilidade ao imatinibe. Em contrapartida, mutações nos exon 18 (D842V) do PDGFR sugerem baixa resposta ao imatinibe.

Em 2004, foi descoberta outra proteína que auxilia na avaliação imunoistoquímica do processo de diagnóstico de GIST com KIT negativo e PDGFR negativo: DOG1 (Discovered on Gist-1) também conhecido como anoctamina 1 através da expressão do gene FLJ10261, presente em 98% dos GISTs^{16,27} e na minoria dos outros sarcomas.

CONCLUSÃO

Afim de aprimorar o tratamento do GIST é necessário acrescentar a análise biomolecular à estratificação de risco. Porém, para que isto ocorra, políticas de incentivo e fomento na pesquisa biomolecular são necessárias, ampliando a possibilidade de sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):120-9.
- Appelman HD: Mesenchymal tumors of the gut: Historical perspectives, new approaches, new results and does it make any difference? *Monogr Pathol* 31:220-246, 1990.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, Joensuu H. 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* 26 (2008), pp. 620–625.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. 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* 25:1753-1759.2007.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-3825.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann surg* 2000; 231-51.
- Edge SE, DR Byrd, MA Carducci, CC Compton, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7^a ed. New York, NY: Springer, 2010.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-465.
- Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio GM, Matsuzawa Y, Kanakura H, Shinomura Y and Kira Mura Y (1998) Gain-of-function of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577–580.
- Hirota s, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol int.* 2006 Jan;56(1):1-9.
- Hsu KH, Yang TM, Shan YS, Lin PW. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg* 2007;194(2):148-52.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265–72.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-9.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F and Meis-Kindblom JM (1998) Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 152: 1259–1269.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg f, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998; 152:1259-1269.
- Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD.. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009;33(3):437–46.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumor. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 oct;130(10):1466-78.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 oct;130(10):1466-78.
- Miettinen M, Sobin 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;29:52-68.
- Miettinen M. Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterol Clin N Am* 42 (2013) 399-415.
- Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991; 164:107
- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215(1):68-77.
- Pantaleo MA, Astolfi A, Indio V, Moore R, Thiessen N, Heinrich MC, Gnocchi C, Santini D, Catena F, Formica S, Martelli PL, Casadio R, Pession A, Biasco G. SDHA loss-of-function mutations in KIT-PDGFRα wild-type gastrointestinal stromal tumors identified by massively parallel sequencing. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:983.
- Prakash S, Sarran L, Socci N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, Maki RG, Wexler LH, LaQuaglia MP, Besmer P, Antonescu CR. Gastrointestinal Stromal Tumors in Children and Young Adults. A Clinicopathologic, Molecular, and Genomic Study of 15 Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* Volume 27, Number 4, April 2005.
- Raul CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Current Opinion Gastroenterology.* 2007;23:149-58.
- Reichardt P, Blay JY, Mehren M. Towards global consensus in the treatment of gastrointestinal stromal tumor. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 10(2), 221–232 (2010)
- West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC, van de Rijn M. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165(1):107–13.
- Williams DE, Eisenman J, Baird A, Rauch C, Van Ness K, March CJ, Park LS, Martin U, Mochizuki DY, Boswell HS, Burgess GS, Cosman D, Lyman SD. Identification of a ligand for the c-kit proto-oncogene. *Cell.* 1990;63:167-174.