

Estudo comparativo dos diferentes graus de risco no tumor estromal gastrointestinal

Comparative study of the different degrees of risk of gastrointestinal stromal tumor

RODRIGO PANNÓ BASILIO DE OLIVEIRA¹; PEDRO EDER PORTARI FILHO, TCBC-RJ²; ANTONIO CARLOS IGLESIAS, TCBC-RJ³; CARLOS ALBERTO BASILIO DE OLIVEIRA, TCBC-RJ⁴; VERA LUCIA NUNES PANNAIN⁵

R E S U M O

Objetivo: avaliar a aplicabilidade das principais categorias de risco e de fatores morfológicos no prognóstico tumor estromal gastrointestinal. **Métodos:** cinquenta e quatro casos de GIST foram estudados retrospectivamente considerando-se os principais fatores prognósticos da neoplasia: grau de risco, topografia, tamanho, índice mitótico, necrose, subtipo histológico e imunofenótipo. Foi também verificada a sua associação e a redução da sobrevida global dos pacientes. **Resultados:** a análise univariada mostrou que os tumores com número de mitoses maior que 5/50CGA (campos de grande aumento), a presença de necrose, de alto risco tanto para os sistemas propostos por Fletcher, quanto para Miettinen tiveram associação significativa com redução da sobrevida ($p=0,00001$, $0,0056$, $0,03$ e $0,009$, respectivamente). Enquanto que os demais fatores analisados (tamanho, subtipo histológico, topografia e imunofenótipo) não tiveram tal associação. A análise multivariada (índice de Jacard) demonstrou que o grau de risco de Miettinen foi aquele que melhor se relacionou com o prognóstico. **Conclusão:** os critérios de risco de Fletcher e de Miettinen são importantes na avaliação do prognóstico de pacientes com tumor estromal gastrointestinal, principalmente este último, que se soma ao índice mitótico e a necrose tumoral.

Descritores: Tumores do Estroma Gastrointestinal; Fatores de Risco; Neoplasias do Sistema Digestório. Prognóstico. Índice Mitótico.

INTRODUÇÃO

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são as neoplasias mesenquimais mais comuns do tubo gastrointestinal¹, cuja incidência está estimada em 14 a 20 casos por milhão de habitantes², sendo mais frequentes em indivíduos masculinos acima de 50 anos de idade³. A sua patogênese está ligada a alterações mutacionais em dois receptores tirosina-quinase: KIT e PDGFR-alfa (receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaqueta), presentes na superfície das células intersticiais de Cajal, sendo a primeira mais comum (85% dos casos)^{4,5}. Os tumores estromais gastrointestinais podem se desenvolver em qualquer topografia, desde o esôfago até o reto. Entretanto, é mais comum no estômago (50% a 60%), seguido do intestino delgado (20% a 30%), cólon (10%), reto e esôfago (5%)⁶. Ao exame macroscópico, as lesões tumorais costumam apresentar habitual forma nodular, comprometimento transmural e crescimento submucoso, com ulceração ou não da mucosa. À luz da microscopia, observam-se três tipos histológicos: o fusiforme mais comum (70%),

epitelióide (20%) e o misto (10%), quando ocorre combinação dos modelos fusiforme e epitelióide⁷.

O diagnóstico das neoplasias estromais está baseado no estudo imunoistoquímico com o marcador CD117, expresso na maioria das neoplasias¹. Destacam-se, também, outros marcadores como: DOG 1, nestina, proteína quinase C teta e anidrase carbônica II⁸. O diagnóstico diferencial inclui: o tumor desmoide, o miofibroblastoma inflamatório, o leiomioma, o pólipio fibroide inflamatório, o neuroma, o neurosarcoma, o mesotelioma sarcomatoide e o melanoma metastático^{7,9,10}.

O prognóstico do GIST constitui-se ainda, em grande ponto de discussão. Atualmente existem diferentes classificações^{7,11-15} que visam estratificar os tumores em grupos, relacionando-os a um maior ou menor risco de recorrência tumoral e/ou metástase à distância^{8,12}. De todas as classificações citadas anteriormente, as duas mais utilizadas são a de Fletcher *et al.*⁷ e de Miettinen *et al.*¹¹. A primeira, estabeleceu dois fatores como parâmetros prognósticos, um macroscópico e outro microscópico. Esta combinação resultou num sistema que classificou os tumores

1. Departamento de Patologia e Apoio Clínico da Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO; 2. Departamento de Cirurgia Geral e Especializada da Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO; 3. Hospital Universitário Gaffrée-Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO; 4. Anatomia Patológica da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro – PUC / RJ; 5. Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ.

estromais em diferentes graus de risco. A segunda, baseada em número maior de casos, cujo diagnóstico foi comprovado tanto por estudo imunoistoquímico, quanto genético e, principalmente, com um tempo prolongado de seguimento dos pacientes. Além dos critérios utilizados na classificação de Fletcher *et al.*⁷, um terceiro foi adicionado na classificação de Miettinen *et al.*¹¹, a localização da neoplasia, o que permitiu maior estratificação dos grupos de risco e também a constituição de uma percentagem relacionada às chances de desenvolvimento de recorrência e/ou metástase.

O objetivo do presente estudo é avaliar a aplicabilidade das principais categorias de risco (Fletcher e Miettinen) e de fatores morfológicos no prognóstico do tumor estromal gastrointestinal.

MÉTODOS

Em estudo retrospectivo foram estudados 54 casos de tumores estromais gastrointestinais com expressão imunoistoquímica positiva para o anticorpo anti-CD117, totalmente excisados, sem evidência de doença disseminada e não associados a outras neoplasias. Estes foram provenientes dos arquivos dos Serviços de Anatomia Patológica dos Hospitais Universitários Gaffrée e Guinle (HUGG/UNIRIO) e Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ). Os dados relativos à idade, ao sexo e à evolução clínica dos pacientes foram obtidos dos prontuários médicos e das requisições dos exames anatomopatológicos. O estudo avaliou os

dados de pacientes vivos e sem recorrência e de pacientes falecidos pela doença e vivos com doença recorrente. O tempo de evolução foi contado a partir da data da operação até o último contato do paciente, registrado no prontuário médico. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF, sob o número 079/05.

Dados morfológicos e graus de risco

A topografia e o tamanho do tumor foram obtidos das requisições dos exames anatomopatológicos. O índice mitótico foi avaliado em 50CGA (campos de grande aumento), usando microscópico Olympus BX40, com objetiva de 40X e ocular de 10X⁷. Ressalta-se que a contagem de mitoses foi feita por dois patologistas. O subtipo histológico foi determinado pela forma de apresentação microscópica predominante (fusiforme, epiteloide, misto), a presença de necrose foi avaliada em áreas distantes daquelas correspondentes à ulceração da mucosa sobrejacente, quando presente⁷. Na avaliação dos graus de risco foram empregados os propostos por Fletcher *et al.*⁷ (Tabela 1) e Miettinen *et al.*¹¹ (Tabela 2).

Imunoistoquímica

Foram empregados os seguintes anticorpos: anti-CD117 (Dako, Carpinteria, CA/USA) diluição: 1:100, anti-proteína S-100 (Dako, Carpinteria, CA/USA) diluição: 1:1.000 e anti-actina músculo liso (Dako, Carpinteria, CA/USA) diluição: 1:250. Posteriormente, os cortes foram incubados com (Universal LSAB™2 Kit/HRP, Rabbit/Mouse - K0675 - Dako, Carpinteria, CA/USA). A positividade para

Tabela 1 - Grau de risco de Fletcher.

Grau de risco	Tamanho macroscópico (cm)	Índice mitótico (50 CGA)
Baixíssimo	<2	<5
Baixo	2-5	<5
Intermediário	<5 5-10	6-10 <5
Alto	> 5> 10qualquer tamanho	> 5qualquer índice> 10

Fletcher *et al.*⁷

Tabela 2 - Grau de risco de Miettinen.

Parametros tumorais	Risco de progressão da doença					
	Índice Mitótico	Tamanho	Estômago	Duodeno	Jejuno/ Íleo	Reto
< 5 por50CGA	< 2 cm	Nenhum(0%)	Nenhum (0%)	Nenhum(0%)	Nenhum(0%)	Nenhum(0%)
	>2 a < 5 cm	Baixíssimo(1,9%)	Baixo(4,3%)	Baixo(8,3%)	Baixo(8,5%)	Baixo(8,5%)
	>5 a < 10cm	Baixo(3,6%)	Moderado(24%)	Dados insuficientes	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
> 5 por50 CGA	> 10 cm	Moderado(10%)	Alto(52%)	Alto(34%)	Alto(57%)	Alto(57%)
	< 2 cm	Nenhum(0%)	Alto(61%)	Dadosinsuficientes	Alto(54%)	Alto(54%)
	>2 a < 5 cm	Moderado(16%)	Alto(73%)	Alto(50%)	Alto(52%)	Alto(52%)
	>5 a < 10cm	Alto(55%)	Alto(85%)	Dados insuficientes	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
	> 10 cm	Alto(86%)	Alto(90%)	Alto(86%)	Alto(71%)	Alto(71%)

Miettinen *et al.*¹¹



Figura 1 - Tumor estromal gastrointestinal do jejuno com abaulamento da serosa.

o anticorpo anti-proteína S-100 e anti-actina músculo-específico definiram o imunofenótipo das neoplasias classificando-as, respectivamente, como muscular, neural, duplo ou nulo (sem expressão)⁷.

Análise estatística

Todos os fatores foram submetidos às análises das frequências diretas e univariada utilizando o teste qui-quadrado. A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$. Os critérios que mostraram significância estatística na análise univariada foram submetidos ao índice de similaridade de Jaccard.

RESULTADOS

O grupo de estudo foi composto por 54 pacientes constituídos por 30 mulheres (59,5%) e 24 homens (40,5%) com média de idade de $57,34 \pm 13,71$ variando entre 24 – 83 anos. Em relação à topografia das neoplasias, os tumores situavam-se: um (1,8%) no esôfago, 27 (50%) no estômago, 20 (37,1%) no intestino delgado e seis (11,1%) no intestino grosso.

O tamanho das neoplasias variou entre de 2,0 – 33 cm (mediana de 8cm) (Figura 1), sendo que 12 mediam até 5cm (inclusive) no maior eixo (22,3%) e 42 foram maiores de 5cm (77,7%). Quanto ao índice mitótico, 36 casos apresentavam menos que cinco mitoses / 50 CGA (66,8%) e os demais (18) mais que cinco mitoses / 50 CGA (33,2%). Em relação ao subtipo histológico 32 tumores (59,3%) eram fusiformes, nove epitelioides (16,6%) e 13 mistos (24,1%). A necrose estava ausente em 33 casos (61,2%), e presente em 21 casos (38,8%). O imunofenótipo foi o seguinte: 26 (48,1%) tumores evidenciaram diferenciação muscular, 11 (20,4%) diferenciação neural, sete (13,3%), diferenciação dupla (neural e muscular) e 10 (18,2%), nula (sem diferenciação).

Quanto ao grau de risco, de acordo com Fletcher *et al.*⁷ os tumores foram assim classificados: dez (18,6%) de baixo risco, 17 (31,4%) de risco intermediário e 27 (50%)

de alto risco e nenhum de baixíssimo risco, e segundo Miettinen *et al.*¹¹: três (5,4%) nenhum risco, quatro (7,4%) baixíssimo risco, dez (18,6%) de baixo risco, 14 (26%) de risco intermediário e 23 (42,6%) de alto risco.

Quanto ao *status* dos pacientes, 33 indivíduos (61,2%), encontravam-se vivos sem doença (bom prognóstico) e 21 (38,8%) pacientes vivos com doença e/ou foram ao óbito devido à neoplasia, sendo que o período de acompanhamento variou entre um e 248 meses, com mediana de 53 meses. Dentre os parâmetros estudados e testados na análise univariada, aqueles que apresentaram efeito adverso na sobrevida global foram: número de mitoses maior que cinco mitoses/50CGA ($p=0,00001$). Na análise multivariada empregando-se o índice de Jaccard, demonstrou-se que o grau de risco de Miettinen apresentou melhor associação com a redução da sobrevida global.

DISCUSSÃO

A caracterização do comportamento biológico do GIST é fundamental para a sinalização dos pacientes que serão acompanhados ambulatorialmente, daqueles que terão a indicação do tratamento com o mesilato de imatinibe. Nesta série, a distribuição por sexo foi diferente da citada na literatura, houve predominância do sexo feminino (59,5%), enquanto a literatura indica uma distribuição homogênea ou uma leve predominância do sexo masculino^{11,16-18} e, ao contrário, a média idade dos pacientes (57 anos) foi semelhante àquela encontrada em outras séries^{2,17}.

Nesta amostra, a localização preferencial no estômago, seguida de delgado, grosso e esôfago também foi observada por outros autores^{2,11}. Embora não tenhamos encontrado diferença estatisticamente significativa entre os diferentes órgãos acometidos ($p=0,08$), alguns estudos^{11,19,20} mostraram que a localização do GIST influenciou diretamente o prognóstico e que aqueles localizados no estômago apresentavam curso mais favorável do que os encontrados em outras topografias. Estatisticamente se analisarmos os dados de nossa série, verificamos que a topografia colônica influenciou diretamente no prognóstico, pois, das seis neoplasias, cinco tiveram seguimento desfavorável (metástase/óbito), fato este também encontrado em outro estudo³.

A importância do tamanho do tumor no prognóstico do GIST sofreu grandes mudanças, desde a publicação de Miettinen *et al.*¹¹, e veio a corroborar evidências⁷, que vincularam o diâmetro neoplásico à topografia da lesão, ou seja, os tumores gástricos de pior prognóstico evidenciaram tamanho maior que 10cm, enquanto as neoplasias de intestino delgado a partir de 5cm mostraram prognóstico desfavorável. Entretanto, de forma geral, as neoplasias estromais gastrointestinais com mais de cinco centímetros estão relacionadas a um pior prognóstico^{19,20}. Nesta série não houve demonstração da associação do prog-

nóstico com o tamanho tumoral, fato esse possivelmente influenciado pelo número de casos. Independente desta demonstração, alguns dados precisam ser ressaltados, pois o tamanho médio das neoplasias dos pacientes com pior prognóstico foi superior àquela dos pacientes com bom prognóstico e, ainda, dos 21 tumores que recidivaram, 17 tinham tamanho superior a 5cm, donde entende-se que o tamanho constitui importante critério prognóstico.

O índice mitótico (IM) superior a 5/50CGA também foi uma variável associada ao prognóstico, como observado por outros autores^{7,11,15,17,18,20}. A avaliação desta variável está presente nos dois principais graus de risco^{7,11} utilizados para caracterização prognóstica do GIST. No grau de risco de Fletcher *et al.*⁷, há três níveis de divisão do IM (<5, 6 a 10 e >5), enquanto no grau de risco de Miettinen *et al.*¹¹, há uma divisão binária (<5 e >5). Estas formas de divisão diminuem o poder discriminatório do IM, fato descrito após a análise de 929 tumores e da observação das diferenças na sobrevida dos pacientes quando a estratificação foi feita em quatro segmentos (<5, 5-10, 10-30, >30)²¹. Além disso, a correta interpretação da verdadeira mitose consiste em outro problema, já que o tempo de fixação do material pode prejudicar a sua identificação¹⁸.

O subtipo histológico, em nosso estudo, não mostrou relação com o prognóstico dos pacientes. Contudo, cabe ressaltar que dentre as 12 neoplasias epitelioides e mistas, dez apresentaram seguimento desfavorável. A pior sobrevida dos pacientes nos tumores de padrão misto ou epitelióide, também foi relatada, mas esta constatação somente se sustentou para o padrão misto, quando da análise multivariada^{22,23}. O padrão histológico fusiforme ainda surge em outro estudo como associado à maior sobrevida dos pacientes²⁰. Tendo em vista estes conflitantes resultados, entendemos que este ponto ainda necessita de mais estudos.

A presença de necrose mostrou-se associada ao pior prognóstico, o que também foi encontrado em outros trabalhos^{18,20}. Acredita-se que a presença de necrose esteja diretamente ligada a acentuada atividade proliferativa da neoplasia, ou seja, as mais agressivas apresentariam áreas de necrose.

Em relação aos marcadores imunoistoquímicos estudados, não houve correlação do imunofenótipo da neoplasia com o prognóstico dos pacientes como evidenciado em outra série², entretanto as neoplasias com diferenciação muscular evidenciaram maior tempo livre de doença¹⁷. Contudo, os próprios autores ressaltam que esses resultados precisam ser avaliados de forma cuidadosa, já que os tumores com diferenciação muscular tiveram um curso biológico menos agressivo.

Quanto aos dois sistemas de caracterização prognóstica do GIST houve demonstração da associação com o prognóstico tanto na classificação de Fletcher *et al.*⁷, quanto na de Miettinen *et al.*¹¹, fato este também encontrado por outros autores^{14,18,24,25}. Contudo, nesta série encontramos uma melhor correlação estatística do risco de Miettinen *et al.*¹¹. Isto pode ser justificado pela introdução de um terceiro critério (localização), pelo estudo com mais de 2000 casos, com longo tempo de acompanhamento dos pacientes e, principalmente, pela maior estratificação das categorias de risco, o que permitiu uma reclassificação das neoplasias²⁵, que pode ser observada no presente estudo com o aparecimento de três tumores com nenhum risco, quatro tumores com baixíssimo risco e, ainda, diminuição das neoplasias tanto de risco intermediário (de 17 para 14), quanto de alto risco (de 27 para 23).

Apesar da relação entre o prognóstico e as duas classificações, ainda existem tumores que não seguem esta história natural, ou seja, há neoplasias classificadas como de baixo risco, que evoluem para metástase/óbito, além de outras categorizadas como de alto risco, cujos pacientes apresentam seguimento favorável (vivos sem recorrência)⁷. Este fato anteriormente exposto pode ser explicado devido a diversas situações conflitantes nos dois sistemas propostos. Em Fletcher *et al.*⁷ ocorre falha em apontar o método de contagem das mitoses, o modo de medição do tamanho, a definição do que é um campo de grande aumento e, ainda, não define o grau para aquela neoplasia com exatamente cinco mitoses/50CGA²⁵. Enquanto que em Miettinen *et al.*¹¹ determinados subgrupos como tumores duodenais com menos de 2cm e índice mitótico maior que cinco por 50CGA têm poucas neoplasias documentadas, o que impede a sua categorização⁸. E, ainda, não existe classificação para GIST localizados no esôfago ou cólon, cujo comportamento biológico pode ser erroneamente interpretado²⁵.

Concluímos que ambos os sistemas propostos, por Fletcher *et al.*⁷ e por Miettinen *et al.*¹¹, em casos de GIST apresentaram relação com o prognóstico, embora, nesta série, o último tenha se mostrado superior. Entretanto, entendemos que tais sistemas precisam ser reavaliados, seja através de uma nova forma de divisão dos atuais critérios (número de mitoses/CGA e tamanho da neoplasia), seja através da inclusão de outras variáveis morfológicas, como a necrose e os sítios de localização menos frequentes. Todavia, entendemos que ainda são necessários mais estudos envolvendo mais casos, principalmente naqueles sítios onde os GIST são menos comuns.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the applicability of the main categories of risk and morphological factors in the prognosis of gastrointestinal stromal tumors. **Methods:** we retrospectively studied fifty-four cases of GIST, assessing the main prognostic factors of this neoplasia: risk levels, topography, size, mitotic index, necrosis, histological subtype and immunophenotype. We also verified their association and the reduction of overall survival. **Results:** Univariate analysis showed that tumors with mitoses number greater than 5 per 50CGA (high-power fields), the presence of necrosis and a high risk for both the systems proposed by Fletcher and Miettinen had a significant association with reduced survival ($p = 0.00001$, 0.0056 , 0.03 and 0.009 , respectively). The remaining analyzed factors (size, histological subtype, topography and immunophenotype) had no such association. Multivariate analysis (Jacard index) showed that the Miettinen degree of risk was the one that best correlated with prognosis. **Conclusion:** the risk criteria of Fletcher and Miettinen are important in assessing the prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors, especially the latter, which adds to the mitotic index and the presence of tumor necrosis.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumors. Risk Factors. Digestive System Neoplasms. Prognosis. Mitotic Index.

REFERÊNCIAS

- Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol*. 2011;104(8):865-73.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103(4):821-9.
- Gold JS, van der Zwan SM, Gönen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, et al. Outcome of metastatic GIST in the era before tyrosine kinase inhibitors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):134-42. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):3027.
- Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci*. 2003;94(4):315-20. Erratum in: *Cancer Sci*. 2003;94(10):930.
- Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology*. 2006;48(1):83-96.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):162-8.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33(5):459-65.
- Wong NA. Gastrointestinal stromal tumours—an update for histopathologists. *Histopathology*. 2011;59(5):807-21.
- Shidham VB, Chivukula M, Gupta D, Rao RN, Komorowski R. Immunohistochemical comparison of gastrointestinal stromal tumor and solitary fibrous tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2002;126(10):1189-92.
- Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, Torn Broers GH, Pijpe J, Mastik MF, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3211-20.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1466-78.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265-74.
- Huang H, Liu YX, Zhan ZL, Liang H, Wang P, Ren XB. Different sites and prognoses of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: report of 187 cases. *World J Surg*. 2010;34(7):1523-33.
- Goh BK, Chow PK, Yap WM, Kesavan SM, Song IC, Paul PG, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(8):2153-63.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008;39(10):1411-9.
- Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, et al. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol*. 2005;36(7):828-37.
- Belev B, Brëiæ I, Prejac J, Golubiæ ZA, Vrbanc D, Boïkov J, et al. Role of Ki-67 as a prognostic factor in gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2013;19(4):523-7.
- Artigiani Neto R, Logullo AF, Stávale JN, Lourenço LG. Ki-67 expression score correlates to survival rate in gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Acta Cir Bras*. 2012;27(5):315-21.
- Cao H, Zhang Y, Wang M, Shen DP, Sheng ZY, Ni XZ, et al. Prognostic analysis of patients with gastrointestinal stromal tumors: a single unit experience with surgical treatment of primary disease. *Chin Med J*. 2010;123(2):131-6.
- Hou YY, Lu SH, Zhou Y, Qi WD, Shi Y, Tan YS, et al. Stage and histological grade of gastrointestinal stromal tumors based on a new approach are strongly associated with clinical behaviors. *Mod Pathol*. 2009;22(4):556-69.
- Dei Tos AP, Wagner AJ, Modena P, Comandone A, Leyvraz S. Epithelioid soft tissue tumors. *Semin Oncol*. 2009;36(4):347-57.
- Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3898-905.
- Koay MH, Goh YW, Iacopetta B, Griew F, Segal A, Sterrett GF, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a clinicopathological and molecular study of 66 cases. *Pathology*. 2005;37(1):22-31.
- Eisenberg BL, Pipas JM. Gastrointestinal stromal tumor—background, pathology, treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1239-59.
- Patel S. Navigating risk stratification systems for the management of patients with GIST. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1698-704.

Recebido em 15/02/2014

Aceito para publicação em 18/04/2014

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Endereço para correspondência:

Carlos Alberto Basilio de Oliveira

E-mail: basiliopatologia@br.inter.net