

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL: ANÁLISE DE FATORES RELACIONADOS AO PROGNÓSTICO

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR: ANALYSIS OF FACTORS RELATED TO THE PROGNOSTIC

Rodrigo Panno Basilio de Oliveira¹; Vera Lucia Pannain²;
Pedro Eder Portari Filho, TCBC-RJ³; Alemar Roge Salomão, ACBC- RJ⁴;
Antonio Carlos Iglesias, TCBC-RJ⁵; Carlos Alberto Basilio de Oliveira, TCBC-RJ⁶

RESUMO: Objetivo: estudar os critérios morfológicos e imunoistoquímicos relacionados ao prognóstico dos tumores estromais gastrointestinais. **Métodos:** o estudo foi retrospectivo de 42 casos de tumor estromal gastrointestinal (GIST). Vinte e cinco casos foram obtidos no arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e os outros dezessete, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. **Resultados:** de acordo com a análise univariada os tumores maiores que 5 cm, com número de mitoses maior que 5/50 CGA, presença de necrose, de alto risco, revelaram significância em relação a redução da sobrevida ($p= 0,017, 0,010, 0,001$ e $0,016$, respectivamente). Os outros fatores analisados (subtipo histológico, topografia e imunofenótipo) não mostraram significância. **Conclusão:** os resultados confirmam a utilidade do grau de risco, do tamanho tumoral, do índice mitótico e da necrose como fatores preditores do comportamento biológico dos tumores estromais gastrointestinais (*Rev. Col. Bras. Cir. 2007; 34(6): 374-380*).

Descritores: Tumores do Estroma Gastrointestinal; Neoplasias gastrointestinais; Células estromais; Morfologia; Imunoistoquímica; Prognóstico.

INTRODUÇÃO

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) representa uma entidade patológica distinta que compreende cerca de 80% dos casos das neoplasias mesenquimais do tubo digestório^{1,2}. A maioria dos GIST resulta da ativação oncogênica do receptor *Kit* tirosina-quinase ou de seu homólogo, o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaqueta (*PDGFR α*)^{3,4}. Este tumor tem sob o ponto de vista de sua histogênese a mesma linhagem das Células Intersticiais de Cajal^{5,6}. No passado, este tipo de neoplasia mesenquimal era confundido com outras histologicamente semelhantes, como aquelas derivadas da musculatura lisa ou dos nervos autônomos do tubo digestório. No entanto, com o apuro do exame histopatológico a partir do advento dos marcadores imunoistoquímicos, tanto para o *Kit* (CD 117), o CD34, como para a actina músculo-específico, a vimentina, a proteína S-100, entre outros, tornou-se mais fácil dirimir as controvérsias quanto ao diagnóstico^{7,8}.

O GIST ocorre em praticamente todo o tubo digestório, da metade distal do esôfago até a região ano-retal, com uma incidência estimada em 10 a 20 casos/milhão de habitantes⁸. Contudo, a localização mais freqüente é no estômago com cerca de 60% dos casos, seguido pelo intestino delgado (30%), cólon e reto (5%) e esôfago (5%)⁹. É possível ainda que o GIST se desenvolva fora do trato gastrointestinal, como por exemplo no mesentério, no omento ou no retroperitônio, embora de forma muito menos freqüente^{10,11}. Quando localizados no trato digestório variam de pequenos tumores subserosos até grandes massas com áreas sólido-císticas; à luz da microscopia podem apresentar três subtipos histológicos: os mais comuns de células fusiformes que representam aproximadamente 70% dos casos, os epitelióides (20%) e os mistos (10%)¹².

A despeito do conhecimento adquirido a respeito desta doença ao longo dos últimos anos, persistem ainda dúvidas relacionadas aos possíveis fatores prognósticos. A identificação destes se prende na importância da estratificação dos paci-

1. Professor Substituto da Disciplina Anatomia Patológica da Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO. Mestre em Anatomia Patológica - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.
2. Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.
3. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia Geral e Especializada da Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.
4. Cirurgião do Instituto Nacional do Câncer - INCA I.
5. Professor Titular da Disciplina de Clínica Cirúrgica da Escola de Medicina e Cirurgia; Chefe do Serviço de Cirurgia Geral e Aparelho Digestivo - 6ª Enfermaria do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.
6. Professor Titular da Disciplina Anatomia Patológica da Escola de Medicina e Cirurgia; Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Recebido em 02/07/2007

Aceito para publicação em 03/09/2007

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Hospital Universitário Gaffrée-Guinle e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

entes em grupos de risco e, por conseguinte, do reconhecimento daqueles com maior possibilidade de recidiva da doença ou de menor sobrevida após o tratamento cirúrgico, permitindo com isso o emprego de terapia adjuvante nos casos de pior prognóstico. Deste modo, estudos nos quais busca-se conhecer fatores que influenciem o prognóstico são de reconhecida importância.

De modo geral tem sido utilizadas duas variáveis para compor o grau de risco do GIST, quais sejam: o tamanho do tumor e o seu índice mitótico¹². Entretanto, algumas neoplasias de pequeno tamanho e baixo índice mitótico podem apresentar comportamento biológico agressivo^{12,13}.

O objetivo do presente estudo é avaliar a influência de diferentes parâmetros na sobrevida de pacientes após o tratamento cirúrgico do GIST de diversas localizações do trato digestório.

MÉTODO

No período compreendido entre janeiro de 1982 e outubro de 2005 foi obtido nos Laboratórios de Anatomia Patológica dos Hospitais Universitários Gaffrée-Guinle e Clementino Fraga Filho as informações referentes a 113 casos que receberam laudo anatomo-patológico de GIST. A partir daí foram revisados os respectivos prontuários médicos. Para análise no presente estudo foram incluídos aqueles casos que apresentavam as seguintes características: 1) GIST do tubo digestório; 2) avaliação imunohistoquímica positiva para o CD 117; 3) inexistência de evidência de metástase à distância (M0); 4) e tratamento cirúrgico que tivesse alcançado a remoção completa do tumor sob o ponto de vista macroscópico (R0/R1). A evolução clínica foi classificada em três grupos da seguinte forma: paciente vivo sem recidiva, vivo com recidiva e falecido pela doença. O tempo de evolução foi contado a partir da data da operação até o último contato do paciente registrado no prontuário médico. Assim sendo, foram estudados de forma retrospectiva 42 casos, 25 dos quais oriundos do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle e 17 do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

Foram avaliados os seguintes parâmetros referentes à neoplasia: tamanho, localização no trato digestório, presença de necrose, subtipo histológico, índice mitótico, imunofenótipo e grau de risco do comportamento biológico da neoplasia segundo o proposto por Fletcher *et al* (risco muito baixo, baixo, intermediário e alto)¹². O estudo imunohistoquímico constou da realização dos testes para os anticorpos anti-CD117 (Dako® A4502), anti-Proteína S-100 (Dako® Z0311) e anti-actina músculo-específico (Dako® M0635). A positividade para o anticorpo anti-proteína S-100 e anti-actina músculo-específico definiram o imunofenótipo das neoplasias classificadas respectivamente como muscular, neural, duplo ou sem expressão¹².

A análise estatística foi feita com auxílio do programa SPSS 11.0. A sobrevida global foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. A comparação da sobrevida entre os grupos de cada parâmetro foi feita pela análise univariada por meio do Teste de Log-rank. A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de ambos Hospitais.

RESULTADOS

Dentre os 42 pacientes estudados 25 eram mulheres (59,5%) e 17 homens (40,5%), a idade variou de 24 a 83 anos com a mediana de 62 anos e a distribuição dos casos conforme a faixa etária foi a seguinte: 24 a 40 anos: cinco casos; 41 a 60 anos: 15 casos; 61 a 80 anos: 20 casos; > 80: dois casos.

Em relação à topografia das neoplasias, três (7,1%) situavam-se no esôfago, 18 (42,9%) no estômago, 15 (35,7%) no intestino delgado e seis (14,3%) no intestino grosso (Figuras 1 e 2).

O tamanho dos tumores variou de 1,2 a 24 cm, com média de $8,1 \pm 5,08$ cm, sendo que 16 (38,1%) tumores mediam até cinco centímetros no maior eixo e 26 (61,9%) eram maiores de 5cm (Figuras 3 e 4).

Quanto ao subtipo histológico, 23 tumores (54,8%) eram fusiformes, cinco epitelióides (11,9%) e 14 mistos (33,3%). A necrose estava ausente em 27 (64,3%) e presente em 15 (35,7%) tumores (Figura 5).

Em relação ao número de mitoses, 30 (71,4%) casos apresentavam menos que cinco mitoses / 50 campo de grande aumento (CGA) e os outros 12 (28,6%) mais do que cinco mitoses / 50 CGA. O imunofenótipo foi o seguinte: 18 neoplasias (42,9%) evidenciaram diferenciação muscular, 12 (28,6%) com diferenciação neural, cinco (11,9%) com dupla diferenciação (neural e muscular) e sete (16,7%) não expressavam diferenciação.

A aplicação da classificação do comportamento biológico do GIST revelou: um caso (2,4%) de baixíssimo risco, 13 (31%) de baixo risco, 13 (31%) de risco intermediário e 15 (35,7%) de alto risco.

A mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 29 meses (1 a 195 meses). Quanto à sobrevida global, 26 pacientes (62%), encontravam-se vivos sem recidiva da doença, oito pacientes (19%) vivos com recorrência da doença e oito (19%) haviam morrido em decorrência da doença.

Dentre os parâmetros estudados e testados pela análise univariada, aqueles que apresentaram efeito adverso na sobrevida global foram: tumor maior do que cinco centímetros ($p = 0,017$), número de mitoses maior que cinco mitoses / 50 CGA ($p = 0,010$), presença de necrose ($p = 0,001$) e tumor classificado como de comportamento biológico de alto risco ($p = 0,016$) (Figura 6).

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico do GIST localizado é considerado como o padrão ouro da abordagem terapêutica deste tipo de neoplasia. Com o objetivo de evitar a recidiva da doença é necessária a remoção completa do tumor, inclusive se preciso incluindo estruturas adjacentes na ressecção. No entanto, não se faz obrigatório associar a linfadenectomia de forma sistemática, tendo em vista que a metástase linfonodal no GIST em fases iniciais é rara¹⁴⁻¹⁶. O advento do mesilato de imatinibe, cuja ação compreende a inibição seletiva das tirosinaquinases c-kit/PDGFRa, trouxe uma opção de valor significativo para o tratamento adjuvante e quiçá neoadjuvante da doença avançada¹⁴⁻¹⁷.

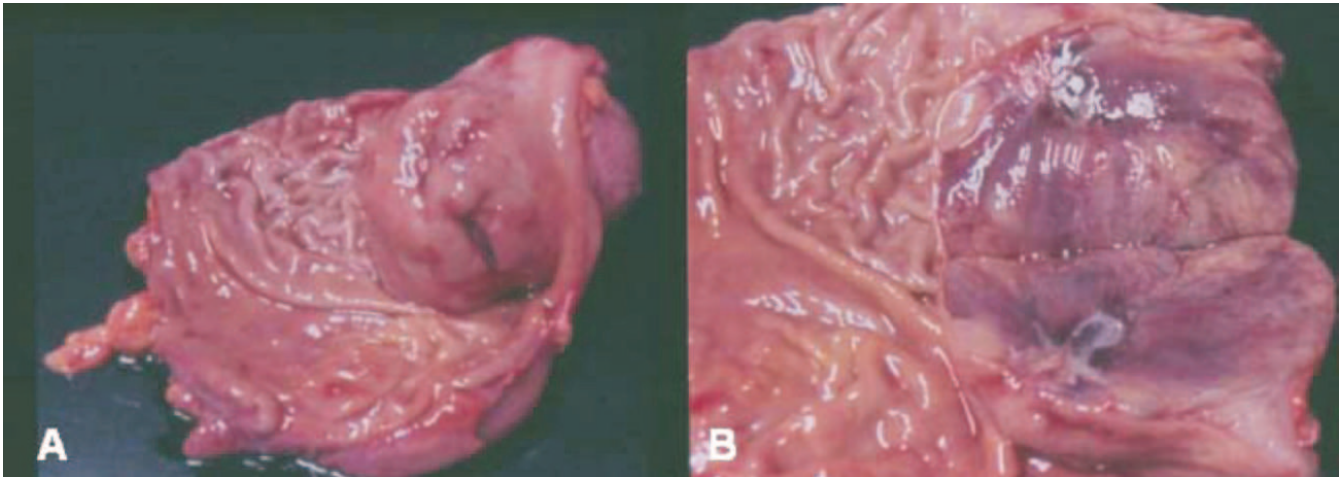


Figura 1 - GIST gástrico de pequeno tamanho, de crescimento intra e extra luminal, recoberto por mucosa lisa, apresentando umbilicação central (A). Em B, superfície de corte que mostra o aspecto sólido e os limites definidos da neoplasia maligna.

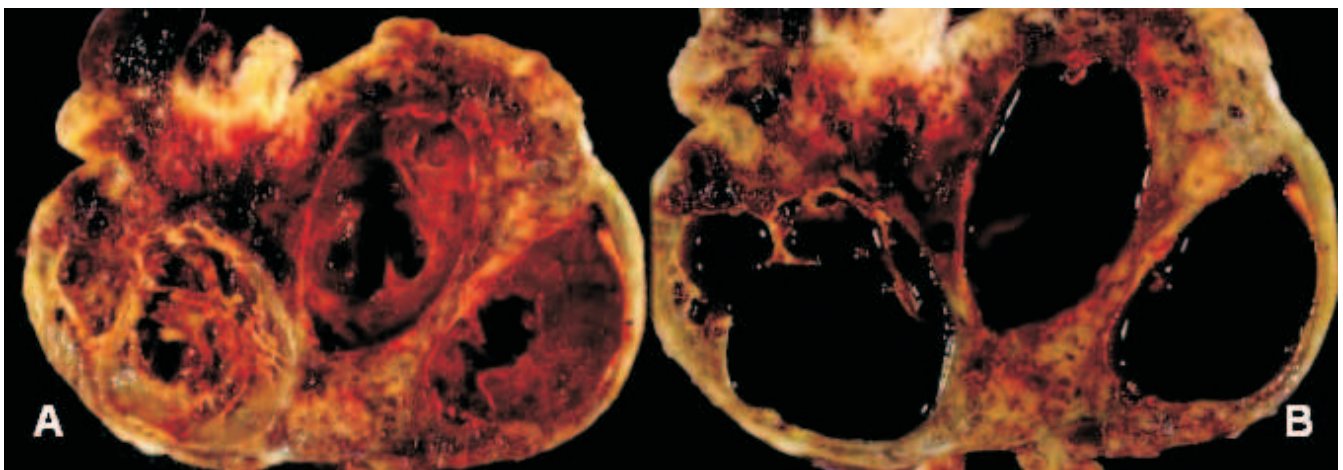


Figura 2 - Superfície de corte de GIST de grande dimensão oriundo do intestino delgado onde é possível observar extensa área de necrose (A) e diversas cavidades císticas (B).

O conhecimento do comportamento biológico do GIST tratado cirurgicamente tem se revelado um desafio, mantendo-se ainda hoje como alvo de discussão e pesquisa. Apesar dos avanços alcançados a recidiva do GIST, em grande parte decorrente da resistência secundária à terapia com o imatinibe, continua se mostrando como um problema ainda a ser resolvido. Portanto, a abordagem terapêutica inicial adaptada ao risco do paciente é de fundamental importância para evitar a recidiva precoce assim como também é a identificação daqueles que sejam candidatos a receber tratamento adjuvante após a exérese completa do tumor.

Nos casos do presente estudo houve predomínio de pacientes do sexo feminino (60%), achado este semelhante ao encontrado por outros¹⁸⁻²⁰. Contudo, estes dados diferem de alguns achados, cujo maior número de casos é do sexo masculino^{15,17,22}. A mediana da idade (62 anos) e a maior concentração de pacientes entre os 40 e os 80 anos de idade foi semelhante ao observado por outros autores^{15,17,18-20,22}.

O GIST de localização no trato digestório origina-se mais frequentemente no estômago (50-70%), seguido pelo intestino delgado (25-35%), cólon e reto (5-10%) e esôfago (<5%)

^{14,16,20-22}. Os resultados por nós obtidos mostram cifras bastante semelhantes às relatadas na literatura médica, de modo que em 43% dos pacientes a localização era no estômago, 36% no intestino delgado, 14% no cólon e 7% no esôfago.

A taxa de sobrevida global em nosso estudo foi de 81%, sendo que oito pacientes evoluíram para o óbito em decorrência da progressão tumoral. Este achado é semelhante ao encontrado por Hinz *et al.*¹⁹. Da mesma forma, as taxas de sobrevida em um ano (90%) e de cinco anos (81%) estão próximas aquelas encontradas em outros estudos^{16,20}.

O índice de recidiva após o tratamento cirúrgico é descrito como variando entre 17% a 24%^{16,19}, fato este também encontrado em nossa série, onde oito pacientes (19%) apresentaram recidiva com uma mediana do tempo de recorrência de 15 meses (variando entre 7 e 33 meses). Como o observado em outras séries^{16,23}, o sítio de recorrência mais freqüente foi o fígado (sete casos), cujos os sítios primários foram o intestino delgado (tres casos), seguido pelo reto (dois casos) e o estômago e o cólon com um caso cada. O oitavo caso de recorrência deu-se na cicatriz cirúrgica em paciente cuja neoplasia primária era de localização gástrica. Deve-se ressaltar que a recidiva ocorreu nos primeiros cinco anos após a

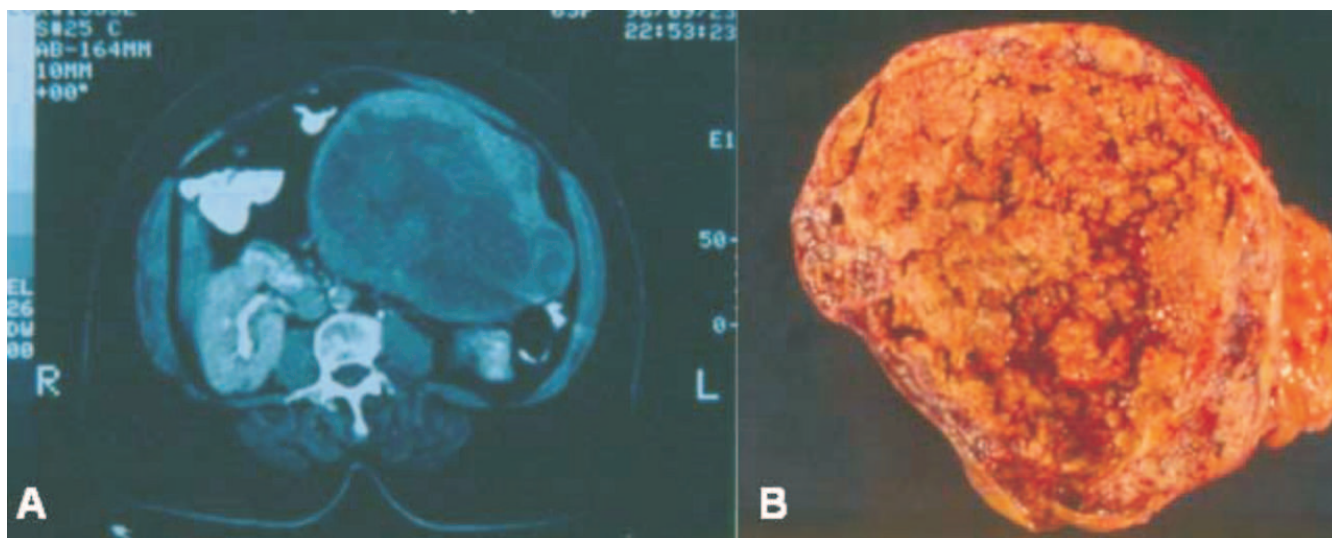


Figura 3 - Em A, tomografia computadorizada de abdome que revela volumoso tumor intra-abdominal de limites definidos, contornos bocelados, com área hipodensa no interior. Em B, lesão gástrica de crescimento exofítico com extensa área de necrose circundada por faixa de tecido neoplásico maligno preservado.

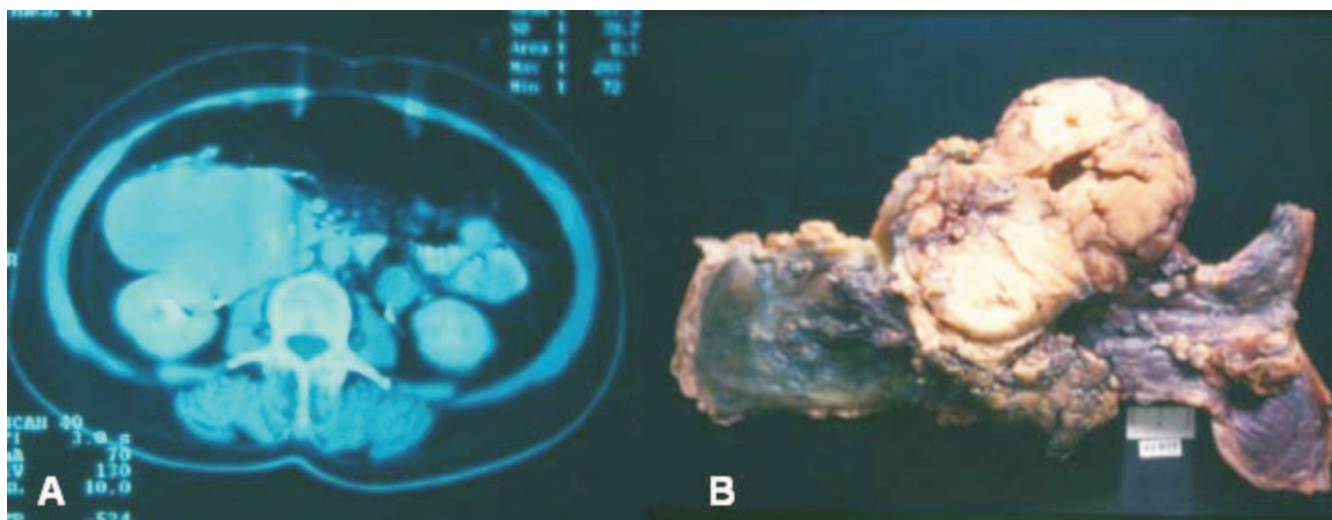


Figura 4 - Em A, tomografia computadorizada de abdome que evidencia em topografia do arco duodenal tumor sólido de contorno irregular. Em B, peça cirúrgica de duodenopancreatectomia que mostra GIST duodenal cuja superfície de corte revela aspecto compacto e brancacento da neoplasia maligna.

primeira manifestação da doença, situação esta também referida por outros autores^{16,24}.

No presente estudo os parâmetros representados pelo tamanho do tumor, número de mitoses por 50 CGA, presença de necrose e grau de risco do comportamento biológico da neoplasia influenciaram de forma independente na sobrevida global dos pacientes. Já a localização, o subtipo histológico e o imunofenótipo não influenciaram na evolução pós-operatória dos pacientes.

Atualmente, o prognóstico do GIST, está baseado num sistema que identifica os tumores de acordo com o grau de risco, resultante da associação do tamanho tumoral com o índice mitótico, classificando os tumores em diferentes níveis (baixíssimo, baixo, intermediário e alto)¹². Em nosso estudo, quinze (35,7%) indivíduos tiveram seus tumores classificados como de alto risco. Desses, apenas quatro (26,6%) pacientes, encontram-se vivos e sem doença, o que confere ao grau de

risco, importante papel como fator prognóstico, achado este também encontrado em outras séries^{2,12,25,26}. Existem pacientes, entretanto, nos quais esta avaliação prognóstica não se mostrou contundente. Observam-se casos classificados como de baixo e até de baixíssimo risco, onde houve o desenvolvimento de doença metastática^{12,27}. Essa situação também ocorreu em nossa série, no qual a neoplasia classificada como de baixo risco (índice mitótico menor que 5 / 50CGA e tamanho menor que 5 cm), se fez acompanhar com posterior desenvolvimento de metástase hepática. Esta constatação foi, também, encontrada em outros trabalhos. Entende-se, diante dessa evidência, que o grau de risco precisa ser mais discutido, principalmente nos tumores classificados como de riscos baixo e intermediário, tendo como uma das propostas a associação do grau de risco com outros fatores tanto morfológicos (atipia celular e necrose)²⁸ quanto imunistoquímicos (Ki67 e p16)^{26,29}. Além do grau de risco, o tamanho macroscópico maior que

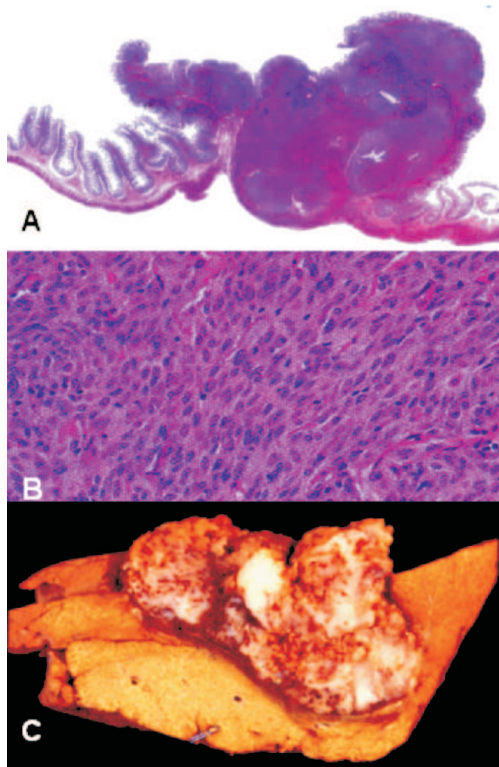


Figura 5 - Fotomicrografia da peça cirúrgica (A) de GIST jejunal de baixo risco e de modelo fusiforme (B) (HE; 20x). Em C, segmento hepático abrigando implante metastático diagnosticado e operado um ano após o tratamento cirúrgico primário desta mesma neoplasia maligna.

5cm, também se constituiu em importante fator prognóstico, pois na nossa revisão, nenhum paciente com tumor menor que cinco centímetros faleceu devido à doença, havendo apenas dois (12,5%) pacientes com metástase, diferentemente do grupo de pacientes (26) com tumores maiores que cinco centímetros, no qual 14 (53,9%) tiveram metástases e/ou faleceram. Outro critério morfológico que mostrou significância estatística ($p = 0,010$) quanto ao prognóstico em relação à sobrevida global foi o índice mitótico; os tumores com mais de cinco mitoses / 50 CGA, levaram seus portadores ao óbito e/ou metástase em 83,4% das vezes. Por outro lado, pacientes com neoplasias que evidenciaram índice mitótico menor que cinco mitoses / 50 CGA, encontram-se vivos e sem recidiva em 80% dos casos, fato esse também encontrado em outras séries recentes^{2,26}. Apesar do baixo índice mitótico indicar geralmente um prognóstico favorável, é importante ressaltar que a baixa contagem de mitose não indica com segurança um comportamento clínico benigno. Destaca-se por último, a necrose, que se revelou como fator prognóstico histopatológico, de maior significância estatística ($p = 0,001$) no presente estudo. A presença de necrose foi achada em quinze tumores, sendo que sete (46,7%) pacientes evoluíram para o óbito. No outro grupo (27 pacientes), sem necrose, cinco (18,5%) tiveram metástase e apenas um (3,7%) paciente evoluiu para o óbito. Todos os resultados descritos anteriormente também são encontrados por outros autores^{2,30-32}. Quanto à topografia geral das neoplasias estromais, não houve correlação entre a localização da neoplasia com a

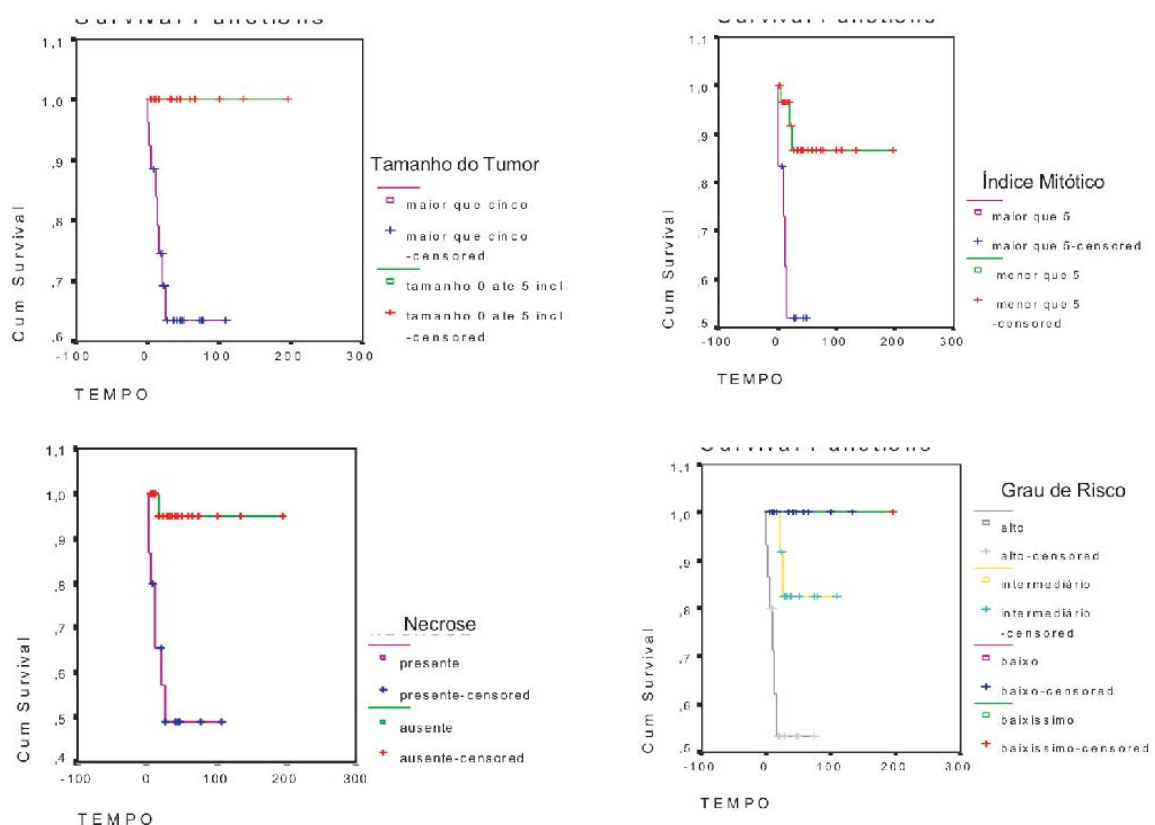


Figura 6 - Curvas de sobrevida global relacionadas aos fatores prognósticos (tamanho do tumor, índice mitótico, necrose tumoral e grau de risco do comportamento biológico).

sobrevida global, o que confirma achados de outras séries, de que o sítio primário não tem influência significativa quanto ao prognóstico^{28,33,34}, apesar de outros acharem o contrário^{8,35}

Em relação ao subtipo histológico e o imunofenótipo, a literatura corrobora os nossos achados, de que estes não são capazes de trazer informações relevantes quanto a evolução do paciente^{2,26,36,37}. Apesar disso, destaca-se a importância da proteína S-100 e da actina-músculo específico no diagnóstico diferencial das neoplasias estromais, em relação aos leiomiomas e schwannomas, respectivamente.

Além dos fatores relatados anteriormente, a extensão da doença e a margem cirúrgica microscópica, apesar de não terem sido motivo de avaliação no presente estudo, também possuem valor prognóstico. Quanto à extensão da doença, a invasão da serosa e a presença de metástases peritoneais ou hepáticas, estão relacionadas com o prognóstico adverso^{16,27}. Por outro lado, lesões pequenas,

subserosas, descobertas acidentalmente, possuem curso clínico benigno³⁷. Já a margem cirúrgica é fonte de controvérsia no que diz respeito ao prognóstico do paciente e o limite cirúrgico é dado de significância estatística na análise univariada, apesar não ser fator independente preditor de sobrevida³⁸. Gupta *et al.*¹⁶ consideram como ressecção completa (R0) a retirada da doença macroscópica com margem microscópica negativa, sendo a extensão da ressecção significativa de sobrevida, especialmente quando comparado com casos de doença residual macroscópica (R2). Contudo, De Matteo *et al.*³⁹ afirma que a margem não possui relevância, pois ocorre disseminação de células neoplásicas diretamente na cavidade peritoneal peculiarmente nos tumores exofíticos.

No presente estudo o tumor com mais do que cinco centímetros, o número de mitoses maior do que cinco/50 CGA, a presença de necrose e o alto grau de risco do comportamento biológico da neoplasia influenciaram de forma negativa e independente na sobrevida global dos pacientes.

ABSTRACT

Objective: study the morphologic criteria and immunohistochemical related with the prognostic of the gastrointestinal stromal tumors. **Methods:** the study was retrospective of 42 cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Twenty-five cases were obtained in the file of the Services of Pathological Anatomy of the Hospital Gaffrée and Guinle and the other 17 of Pathological Anatomy of the Hospital Clementino Fraga Filho. **Results:** in agreement with the univariate analysis, the tumors largest than 5 cm, with mitoses number greater than 5/50 CGA, presence of necrosis, high risk, revealed significance with regarding the reduction of the survival ($P = 0.017, 0.01, 0.001$ and 0.016 , respectively). The other analyzed factors (histological subtype, topography and immunophenotype) they didn't show significance. **Conclusion:** the results confirm the usefulness of the risk degree, the tumorous size, the mitotic index and the necrosis as predictor factors of the biological behavior of the gastrointestinal stromal tumors.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumors; Gastrointestinal neoplasms; Stromal Cells; Morphology; Immunohistochemistry; Prognosis.

REFERÊNCIAS

- Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol.* 2005;40(8):775-80.
- 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(1):52-68.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 1998;279(5350):577-80.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299(5607):708-10. Epub 2003 Jan 9.
- 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(5):1259-69.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30(10):1213-20.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
- 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.
- Ferchichi L, Kourda N, Zermani R, Aouem J, Zauouche A, Abdjellil Z, Najah N, Baltagi Ben Jilani S. Les tumeurs stromales extradiigestives: à propos de quatre observations. *Ann Chir.* 2006;131(4):271-5. Epub 2005 Oct 17.
- Park SS, Min BW, Kim WB, Choi JW, Lee JH, Chae YS, Um JW, Mok YJ, Moon HY. Malignant extragastrointestinal stromal tumor of retroperitoneum. *Acta Oncol.* 2005;44(5):497-9.
- 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(5):459-65.
13. Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, Lise M. Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer.* 2003;107(2):171-6.
 14. Efron DT, Lillemoie KD. Current management of gastrointestinal stromal tumors. *Adv Surg.* 2005;39:193-221.
 15. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg.* 2006;244(2):176-84.
 16. Gupta M, Sheppard BC, Corless CL, MacDonell KR, Blanke CD, Billingsley KG. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(8):1099-105.
 17. Gutierrez JC, De Oliveira LOP, Perez EA, Rocha-Lima C, Livingstone AS, Koniaris LG. Optimizing diagnosis, staging, and management of gastrointestinal stromal tumor. *J Am Coll Surg.* 2007;205(3):479-91 (Quiz 524). Epub 2007 Jul 16.
 18. Valadão M, Lourenço LG, Linhares E, Romano S, Kesley R, Siqueira D. Fatores prognósticos clínicos e anatomopatológicos dos tumores estromais gastrointestinais (GIST) de origem gástrica. *Rev Col Bras Cir.* 2006;33(5):298-304.
 19. Hinz S, Pauser U, Egberts JH, Schafmayer C, Tepel J, Fändrich F. Audit of a series of 40 gastrointestinal stromal tumor cases. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(10):1125-29. Epub 2006 Jul 20.
 20. Hsu K-H, Yang T-M, Shan Y-S, Lin P-W. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg.* 2007;194(2):148-52.
 21. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1-12.
 22. Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007;23(2):149-58.
 23. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer.* 1985;56(9):2242-50.
 24. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(10):1098-103.
 25. Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, Yamada T, Nawata H, Tsuneyoshi M. 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. Erratum in: *Hum Pathol.* 2006;37(4):503.
 26. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. 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.
 27. 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(1):51-8.
 28. Yan H, Marchettini P, Acherman YI, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol.* 2003;26(3):221-8.
 29. Ricci R, Arena V, Castri F, Martini M, Maggiano N, Murazio M, Pacelli F, Potenza AE, Vecchio FM, Larocca LM. Role of p16/INK4a in gastrointestinal stromal tumor progression. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(1):35-43.
 30. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer.* 2003;6(1):39-48.
 31. Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, Carey FA, Brewster DH, Han C, . Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology.* 2003;43(2):118-26.
 32. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol.* 2002;33(6):669-76.
 33. Özgüç H, Yilmazlar T, Yerci O, Soyulu R, Tümay V, Filiz G, Zorluoglu A. Analysis of prognostic and immunohistochemical factors in gastrointestinal stromal tumors with malignant potential. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(3):418-29.
 34. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler MA. Are there any prognostic factors for small intestinal stromal tumors? *Am J Surg.* 2004;187(6):761-6.
 35. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-89.
 36. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002;33(5):478-83.
 37. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol.* 2000;13(10):1134-42.
 38. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20(18):3898-905.
 39. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol.* 2002;33(5):466-77.

Como citar este artigo:

Oliveira RPB, Pannain VL, Portari Filho PE, Salomão AR, Iglesias AC, Oliveira CAB. Tumor estromal gastrointestinal: análise de fatores relacionados ao prognóstico. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2007; 34(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rbcb>

Endereço para correspondência:

Rodrigo Panno Basilio de Oliveira
Rua Álvaro Ramos 71, Apto. 505
22280-110 – Rio de Janeiro - RJ
rodrigobasilio@yahoo.com.br