

TUMORES ESTROMAIS GASTROINTESTINAIS – GIST: RELATO DE UM CASO

FRANCISCO EDUARDO SILVA
MARIO HENRIQUE ASCOLY
VIVIAN SCOFANO
NELSON ARAKAKI JR
OTAVIANO REIS
MIGUEL ARCANJO GIALUISI DA SILVA SÁ - TSBCP

SILVA FE, ASCOLY MH, SCOFANO V, ARAKAKI JR N, REIS O, SÁ MAGS. Tumores Estromais Gastrointestinais – Gist: Relato de um Caso. *Rev Bras Coloproct*, 2004; 24(2): 159-164.

RESUMO: Os tumores estromais gastrintestinais foram por muito tempo confundidos com tumores originados de células do músculo liso ou células nervosas do trato gastrintestinal. Com o advento da microscopia eletrônica e da imunohistoquímica e a descoberta dos marcadores c-Kit (CD 117) e CD 34, hoje podemos diferenciá-los dos leiomiomas e leiomiossarcomas.

Os GISTs são mais freqüentemente encontrados no estômago, sem prevalência entre homens e mulheres, e ocorrem principalmente na 6ª década de vida. Recentemente com a supressão da tirosina quinase foram encontradas novas opções de tratamento das metástases e da recidiva tumoral com o uso do STI-171.

Unitermos: tumores estromais gastrintestinais; leiomiomas; leiomiossarcomas

INTRODUÇÃO

Seguindo os trabalhos iniciais apresentados nos anos 40 de Stouts et cols, os tumores mesenquimais originados no trato gastrintestinal foram generalizados como oriundos do músculo liso e os termos leiomiomas, leiomiossarcomas e leiomioblastomas foram largamente usados para descrever tais tumores. Em 1984 Schldenbrand e Appelman inicialmente chamaram tumores estromais para referir coletivamente um grupo de tumores mesenquimatosos que originalmente teriam inúmeras nomenclaturas relacionadas a sua origem neuronal ou miogênica.^{7,5} Muitos destes tumores demonstraram algumas características típicas de diferenciação de tumores da musculatura lisa e foram referidos como leiomiomas e leiomiossarcomas. Esta situação confusa foi perfeitamente esclarecida e reestruturada quando uma revelação sobre mutação na proteína c-KIT e sua expressão transformou rapidamente este campo. O termo para gastrintestinal stromal tumors (GIST) foi se difundindo, surgindo o interesse em

relação à sua histogênese e à dificuldade de predizer seu comportamento maligno.

Os GIST são tumores viscerais incomuns que se originam predominantemente no trato gastrintestinal e durante três décadas muitos debates foram realizados sobre sua nomenclatura, origem celular, diagnóstico e prognóstico. Devido a sua similaridade com o tumor do músculo liso, muitos foram confundidos com tumores deste tecido, porém com o advento da microscopia eletrônica e principalmente da imunohistoquímica grandes mudanças ocorreram. Grosseiramente os GISTs são descritos como massas bem delimitadas que surgem na lâmina própria. Por ter origem intramural eles freqüentemente se projetam exofiticamente e/ou intraluminal podendo ulcerar a mucosa, e seu diâmetro pode chegar a 30cm.⁵

Os tumores mesenquimais são as mais comuns neoplasias encontradas na submucosa intestinal e compreendem cerca de 1% de todos os tumores do trato gastrintestinal. Os recentes estudos usando a imunohistoquímica com marcadores moleculares tem demonstrado que a origem celular desta neoplasia é proveniente de células intersticiais de Cajal.¹⁴

Trabalho realizado no Hospital de Ipanema - Rio de Janeiro - RJ

RELATO DE CASO

C.M.F., 73 anos, branco, casado, aposentado e natural do estado do Rio de Janeiro. Relata que há quatro meses iniciou um quadro de alteração do hábito intestinal com episódios de constipação intestinal e fezes com sangue. Evoluiu com emagrecimento, queda do estado geral e há um mês começou a apresentar febre e enterorragia. Procurou o ambulatório de Proctologia do Hospital Municipal de Ipanema e o exame proctológico evidenciou um abaulamento na parede posterior do reto a 6 cm da margem anal, de consistência firme, imóvel e com a mucosa íntegra, sugerindo abscesso. Foi encaminhado ao centro cirúrgico e drenado com saída de material necrótico que foi mandado para análise anátomo-patológica.

O exame histopatológico concluiu por neoplasia maligna com áreas epitelióides e áreas fusocelulares, e foi sugerido o estudo imunohistoquímico deste material. O resultado do painel de anticorpos do exame de imunohistoquímica mostrou: CD117 (c-Kit) intensamente positivo, CD34 (QBEND 10, célula hematopoética progenitora) positivo, HMF35 (actina muscular) negativo, proteína S-100 negativo e Desmina negativo. Concluiu-se que a positividade para CD34 e CD117 confirma o diagnóstico de GIST (Tumor com potencial para comportamento biológico agressivo de acordo com o Workshop do National Institute of Health –USA.).

O paciente foi submetido a exames complementares pré-operatórios. A tomografia computadorizada de abdome e pelve mostrou volumosa massa sólida, ocupando a luz do reto e captante de meio do contraste; plano de clivagem com as vesículas seminais e próstata; ausência de linfonodos retroperitoneais. Foi solicitado o exame de ressonância magnética da pelve para avaliar invasão sacral em que se evidenciou volumosa lesão expansiva de contornos lobulados, apresentando sinal

heterogêneo, predominantemente isoíntenso em T1 e discretamente hipointenso em T2, com captação irregular de meio de contraste localizada excentricamente no reto inferior, determinando redução da sua luz. Em seu quadrante superior esquerdo a lesão apresentava nítido plano de clivagem com a próstata e vesículas seminais, sem evidência de linfonodomegalias. Videocolonosopia total demonstrou presença de lesão infiltrante vegetante e ulcerada a cerca de 5 cm da margem anal, ocupando ½ da luz intestinal.

No intra-operatório foi evidenciada uma grande massa em reto e nódulo hepático em segmento 5. Foi realizada a cirurgia de Miles e ressecção de lesão hepática. O resultado do exame anátomo-patológico da peça operatória (Figuras-1 e 2) composta de reto, sigmóide, canal anal e pele perianal foi: tumor estromal gastrointestinal com alto risco de comportamento agressivo (tamanho: oito centímetros e índice, mitótico > 5/50 HPF) compreendendo o reto inferior e canal anal com limites cirúrgicos livres. Tumor estromal gastrointestinal metastático para o fígado. O paciente obteve alta hospitalar e foi encaminhado ao ambulatório de Oncologia.

DISCUSSÃO E ATUALIZAÇÃO NA LITERATURA

Por muitos anos se pensava que estes tumores se originavam do músculo liso e muitos foram erroneamente classificados como leiomiomas, leiomioblastomas e leiomiossarcomas. Com o refinamento dos meios de diagnóstico em anatomia-patológica, suas células foram indicadas como originadas do mesênquima e não células do músculo liso.



Figura 1



Figura 2

São tumores imprevisíveis no comportamento, a maioria é assintomática e descoberta acidentalmente durante exame endoscópico e radiológico. Geralmente ocorrem com igual frequência entre homens e mulheres e geralmente com idades acima de 50 anos. São infrequentes no esôfago e muito mais comuns no estômago onde são encontrados cerca de 67%. No intestino delgado sua frequência é em torno de 25%, sendo que 1/3 está presente no duodeno. No cólon e reto está em torno de 10%. Já houve um caso relatado de um pequeno tumor estromal na vesícula biliar em uma mulher de 69 anos; também no mesentério, omento e retroperitônio já foram encontrados.^{10,16}

Os GISTS podem se apresentar de variadas formas. Dependendo da sua localização e seu tamanho, podem iniciar com um quadro de obstrução intestinal, principalmente em locais como a cárdia, o piloro, a válvula ileocecal e reto. Dor, perda de peso e massas palpáveis estão associados com tumores grandes e que muitas vezes sugerem malignidade, porém GISTS grandes podem ser benignos e seu diagnóstico diferencial no pré-operatório é bastante difícil. Alguns tumores crescem tão rapidamente em relação a seu suprimento vascular que podem levar a uma área de necrose, ulcerando a mucosa adjacente e causando quadros de melena e enterorragia.

O diagnóstico de GIST usualmente não é possível por biopsias endoscópicas por causa de sua localização submucosa e são bastante firmes. A diferenciação entre tumores malignos e benignos é difícil mesmo após a ressecção cirúrgica. Eles se apresentam com grande espectro no que concerne ao grau de malignidade, podendo ir desde tumores benignos até com alto grau de malignidade. Não existe um consenso quanto a sua diferenciação, embora muitos patologistas classifiquem o GIST somente como de baixo risco e alto risco de malignidade, sendo geralmente aceito que tumores <1cm são benignos e > 5 são geralmente malignos. Os tumores de intestino delgado se comportam mais freqüentemente como mais

agressivos que os de outros locais; entretanto a malignidade do tumor vai depender do desenvolvimento de recorrência e metástases. Vários fatores têm sido usados como forma de diferenciação que incluem: tamanho do tumor; velocidade e número de mitoses; necrose celular; aumento da celularidade, atipia celular e invasão a órgãos adjacentes. O mais recente workshop realizado pelo National Institute of Health nos Estados Unidos em abril de 2001 ditou uma nova regra de risco de comportamento agressivo destes tumores através do tamanho do tumor e contagem de figuras de mitoses, mostradas na Tabela-1.⁶

Recentes estudos sugeriram uma relativa homogeneidade relatada na imunohistoquímica e biologia molecular, porém histologicamente os GISTS são de forma notável heterogêneos e estão primariamente situados no interior da submucosa e muscular própria, embora o predominante envolvimento da serosa é uma característica de tumores exofíticos.

O exame de imagem tem como objetivo avaliar invasão local ou detectar metástases à distância. Pequenos tumores se apresentam como massas bem delimitadas e intramurais; os maiores podem se apresentar como complexas massas com áreas de necrose. O exame radiológico não é específico, na radiografia simples sua contribuição é muito pequena, o raio-X de tórax pode apresentar massa nas partes moles abaixo 1/3 do mediastino que pode sugerir tumor no esôfago. No abdome pode deslocar a bolha de ar do estômago e alças intestinais e nos casos de necrose pode apresentar ar no interior do tumor. O exame contrastado com bário pode mostrar massa com componentes exofíticos, com limites precisos por ser um tumor intramural e extramucoso. Quando a mucosa que o cobre não está intacta por ulceração, sendo mais comum no GIST maligno, há áreas de necrose e cavitação e o bário pode preencher o interior da massa. A tomografia computadorizada (TC) com contraste oral e venoso é ideal para definir a extensão exofítica

Tabela 1 - Proposta para Definir o Risco de Comportamento Agressivo do GIST

Risco de comportamento agressivo	Tamanho do tumor	Contagem de figuras de mitose
Risco muito baixo	< 2cm	< 5/50 HPF
Baixo risco	2-5 cm	< 5/50 HPF
Risco intermediário	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/50 HPF
Alto risco	>10 cm	Qualquer taxa de mitoses
	Qualquer tamanho	> 10/50 HPF

HPF = High – power field

e intramural do tumor. Ocasionalmente pode apresentar calcificação focal. Em GISTS com áreas de necrose há uma massa heterogênea com bordos elevados e com densidade variada, área central irregular com fluidos, ar e contraste oral. A TC também é essencial para o diagnóstico de metástases no fígado, pulmão, peritônio e lesões ósseas. O diagnóstico de GIST pelo TC pode ser sugerido por uma grande massa com áreas de densidades diferentes com metástase à distância principalmente para fígado, sem comprometimento linfonodal. Na Ressonância Nuclear Magnética (RNM) o GIST pode aparecer como uma massa heterogênea com áreas císticas ou necróticas. A massa tende a ser isointensa em relação ao músculo esquelético.

A ultrassonografia endoscópica tornou-se uma imprescindível modalidade de imagem para o diagnóstico clínico do GIST e sua diferenciação das outras neoplasias submucosas. O GIST possui uma aparência hipoeecóica e pode ser visto originado por quatro camadas endossônográficas hipoeecóicas na muscular própria. Geralmente se apresentam como massa ovóide ou em formato elíptico e pode ser multilobular ou pediculado. Muitos estudos vêm tentando usar esta modalidade de exame para obter material de biópsia no pré-operatório com uso de aspiração por agulha fina guiado por ultra-som. Porém existem algumas limitações para este procedimento:

1. São tumores muito firmes sendo necessário usar força para penetrá-los;
2. O tumor pode apresentar no seu interior material fibroso podendo dificultar a obtenção de material celular para estudo;
3. O diagnóstico de malignidade depende da histologia e arquitetura; mesmo se um adequado material citológico for obtido por aspiração de agulha fina, o confiável diagnóstico diferencial de GIST benigno e maligno não pode ser feito;
4. O perigo de sangramento e derramamento de material tumoral intra-peritoneal apresenta um índice maior de mau prognóstico.¹³

Existe uma grande dificuldade entre os patologistas no entendimento e tratamento dos GISTS para traçar prognóstico de recorrência ou metástases, metade dos tumores operados vão recidivar. O tempo médio de recorrência está entre 1.5 a 2anos de pós-operatório. Tumores volumosos e com grande atividade mitótica estão associados com pior prognóstico independente do sítio no trato gastrointestinal. Uma variedade de técnicas diagnósticas adjuvantes, incluindo a citometria de fluxo e a imunohistoquímica, avaliam o ciclo celular e a expressão das proteínas e

estão sendo usados na tentativa de aprimorar a acurácia e prever resultados.

O diagnóstico é frequentemente suspeitado histologicamente porque a maioria dos GISTS apresentam aparência uniforme dentro de três categorias:

1. Células fusiformes (70%);
2. Células epitelióides (20%);
3. Células fusiformes e epitelióides.

Os GIST diferem dos leiomiomas e leiomiiossarcomas histologicamente e imunohistoquimicamente, pois os primeiros expressam CD34 e CD117 c-KIT proteína (72-94%). Estudos recentes demonstraram mutação do c-KIT proto-oncogene em alguns GIST, outras linhagens tumorais e em alguns leucócitos. A proteína c-KIT expressa um receptor de membrana que é a tirosina quinase. A mutação oncogênica permite que o c-Kit receptor fosforile vários substratos protéicos levando a uma ativação no sinal de transdução em cascata no qual vai regular a proliferação celular, apoptose, (quimiotaxia e adesão).^{8,9}

A imunohistoquímica mostrou muitos GISTS com marcadores para músculo liso e outros com marcadores neuronais, ou com ambos os marcadores ou com nenhum marcador e quase todos expressam CD34. Apesar da grande positividade do KIT (CD117) no GIST cerca de 60% a 70% mostram positividade também para CD34. Outros antígenos que não são específicos para GIST também mostram positividade com 30 a 40% de imunopositividade para actina e cerca de 5% para proteína S-100, porém positividade para desmina é muito incomum, sendo mais comuns nas lesões do músculo liso. A imunohistoquímica ajudou a reafirmar o conceito de GIST como uma entidade de tumores separados e com histogênese específica.¹⁷

Nas últimas décadas muitos GISTS foram avaliados (aproximadamente 60%) expressaram CD34, que é um antígeno mielóide de células progenitoras, um marcador não expressado no músculo liso. Subseqüentemente foi demonstrado que a maioria dos GISTS expressavam c-KIT (CD117), que é um receptor tirosina quinase, que é largamente expressado em células da linhagem hematopoética, mastócitos e também nas células intersticiais de Cajal. As células intersticiais de Cajal são células conhecidas como “células marca-passo”, pois apresentam a função de controle da motilidade intestinal, e são encontradas no trato gastrointestinal, e a sua relação com os GIST é que ambos expressam CD34 e CD117, então tais tumores podem ser originados destas células ou podem ter um progenitor celular comum.^{14,18} Alguns GISTS

apresentam diferenciação neurogênica também referida como “gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANT) que provém de uma ultra-estrutura distinta de um subgrupo de tumores mesenquimais do trato gastrointestinal, porém dados sobre a sua biologia molecular e citogenética são bastante limitados”.²

No caso clínico acima relatado o diagnóstico só pôde ser dado após a imunohistoquímica, mostrando a importância deste meio de diagnóstico e sugerindo o prognóstico de acordo com o workshop realizado em abril de 2001. O painel de anticorpos demonstrou grande positividade do CD117 e CD34, afastando tumor específico de musculatura lisa e assim trazendo uma nova abordagem e um novo interesse no estudo destes tumores, já que podemos classificá-los numa nova linhagem de tumores.

CONCLUSÃO

Muitos GISTS demonstraram 68% a 90% expressão do c-KIT enquanto que uma mutação adquirida no gene c-KIT mostra ser uma nova característica do GIST. Pode ser um fato que muitos GISTS derivem das células intersticiais de Cajal. É indubitável que o c-KIT seja uma forma de diagnóstico proveitoso e que sua mutação mostra um importante fator de implicação no prognóstico. A mutação oncogênica permite que o c-KIT receptor fosforile vários substratos protéicos, levando a ativação do sinal de transdução em cascata no qual regula a proliferação celular.

A mutação do c-KIT em um tumor GIST, de um modo geral pode ser designado em dois grupos distintos, aqueles que envolvem a regulação de regiões responsáveis pela modulação da atividade enzimática do KIT (Regulatory-region KIT mutação) e aqueles que envolvem a sua própria regulação enzimática (enzymatic-region mutação). O critério para definir lesões benignas de malignas não está bem claro devido o fenômeno do inesperado ser bastante comum no GIST e pode levar a termos como: “potencial maligno incerto”. Fatores como invasão da mucosa, necrose tumoral e aumento da celularidade têm mostrado estatisticamente estarem associados com comportamento maligno. O uso do termo “benigno” tem seu uso reservado, com exceção de lesões muito pequenas, geralmente 1 cm, encontradas incidentalmente durante cirurgias abdominais e outros procedimentos. Não mais que 50% das lesões primárias apresentam recidiva nos primeiros cinco anos.³

O prognóstico depende de certa forma do tamanho do tumor em relação ao sitio de origem,

porém o subtipo histológico ainda não está claro sua participação em prever recidivas. Muitos autores apresentam pontos de vista diferentes em relação ao prognóstico; alguns estudos sugerem que lesões no esôfago e cólon apresentam maior potencial maligno. Já estudos mais recentes mostram que os tumores no esôfago são menos agressivos incluindo os tumores do músculo liso. Infelizmente o sitio de origem do tumor também não está estabelecido como fator prognóstico.⁴

A biópsia pré-operatória é usada, porém deve-se ter o cuidado para não haver sangramento e extravasamento do tumor. Muitas vezes a biópsia é inconclusiva, principalmente para prever se o tumor é maligno ou benigno. O tratamento principal e de escolha é cirúrgico. A técnica cirúrgica deve ser meticulosa para prevenir a ruptura intraoperatória do tumor, que está associada a um pior prognóstico. A linfadenectomia não é realizada de rotina já que metástase para os linfonodos é rara (cerca de 10%).

Após a ressecção primária, muitos pacientes vão desenvolver recorrência e em alguns casos a ruptura do tumor no intraoperatório vai levar a recorrência no peritônio. A média de tempo de recorrência é de 1,5 a 2 anos, e os principais locais de recidiva são o peritônio e o fígado, e nestes pacientes a chance de cura com nova cirurgia é extremamente baixa (<10%). No caso relatado, o paciente apresentava um tumor de alto comportamento agressivo (tamanho maior que 5 cm e índice mitótico maior que 5/50 HPF) e também já apresentava, no momento da primeira cirurgia, metástase à distância. A ressecção cirúrgica pode ser benéfica em alguns pacientes que desenvolvem recorrência peritoneal, porém o índice de cura destes pacientes é muito pequeno. A radioterapia não está indicada nas metástases por causa de sua distribuição geralmente difusa no peritônio e fígado. Pode ser usada apenas para palição, podendo reduzir a dor e o desconforto tanto nas metástases do fígado como nas recidivas pélvicas.⁷

A recente introdução de uma nova terapia, STI-571 (imatinib mesylate – Gleevec; Novartis.) um inibidor seletivo da tirosina quinase expressa na proteína c-Kit apresenta um efetivo tratamento nos casos de recorrência e metástases. Por causa das poucas opções terapêuticas efetivas nos casos de recidiva do GIST, essas lesões foram abandonadas ou pouco estudadas. Com a introdução do STI-571 houve um ressurgimento do interesse nestas lesões tanto nos Estados Unidos quanto na Europa.^{6,11} No Brasil já dispomos desta medicação para uso em casos selecionados de metástases e recidivas.

SUMMARY: The Gastrointestinal estromal tumors (GIST) had been misunderstood as smooth muscle cells tumors or gastrointestinal nervous cells. By electron microscopy and immunohistochemistry and using c-Kit (CD117) and CD 34 we can differentiate these tumors from leiomyoma and leiomyosarcoma.

The GIST is most frequently found on the stomach, without prevalence between men and women, after 6th decade. Nowadays, with the suppression of tyrosine Kinase, we found new options in the treatment of their metastasis and recurrence.

Key words: Gastrointestinal estromal tumors; leiomyoma; leiomyosarcoma

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman J, O'leary TJ: Gastrointestinal Stromal Tumors Workshop. **Hum Pathol** 32:578-582, 2001.
2. Debiec-Rychter M, Pauwels P, Lasota J, Franke S, De Vos R, De Wever J, Hagemeijer A, Sciot R – Complex Genetic Alterations in Gastrointestinal Stromal Tumors With Autonomic Nerve differentiation. **Mod Pathol**; 15(7): 692-8, 2002.
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF – Two Hundred Gastrointestinal Stomal Tumors, Recurrence, Patterns and Prognostic Factors for Survival. **Annals of Surgery**; 231(1): 26, 1999.
4. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of Gastrointestinal Smooth Muscle (stromal) tumors: Dependence on Anatomic site. **An J Surg Pathol** 23:82-87, 1999.
5. Fenoglio-Preiser CM – Gastrointestinal Pathology. 1 ed., New York, **Raven Press**, 1989. pp 543-585.
6. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'leary T, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW – Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: A consensus approach. **Human Pathology**; 33(5): 459-465, may 2002.
7. Giuli R: Gastrointestinal Stromal Tumors: updating. **Journal for residents in Surgery**; University of Siena, Italy; August 2002.
8. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA – Biology and Genetic Aspects of Gastrointestinal Stromal Tumors: KIT Activation and Cytogenetic Alterations. **Human Pathology**, 33(5): 484-95, may 2002.
9. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M – Mutations in Exon 11 of C-KIT Occur in Malignant versus Benign Gastrointestinal Stromal Tumors. **Am J Pathology**, 151(1): 53-60, Jan 1999.
10. O'Leary T, Bermann JJ – Gastrointestinal Stromal Tumors: answers and questions. **Hum Pathol**; 33(5): 456-458, may 2002.
11. Ronald P, DeMatteo MD – The Gist of Targeted Cancer Therapy. A tumor (Gastrointestinal Stromal Tumors), a Mutated gene (c-KIT), and a Molecular Inhibitor (STI571). **Annals of Surgical Oncology**; 9: 831-830, 2002.
12. Sarlomo RM, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for Gastrointestinal Stromal Tumors That is More Specific Than CD34. **Mod. Pathol** 1998; 11: 728-34.
13. Shen EF – Endoscopy Ultrasonography in the diagnosis and Management of Suspected Upper Gastrointestinal Submucosal Tumors. **British Journal of Surgery**; 89: 231-235, 2002.
14. Southwell BR, Stanton MP, Farmer P, Hengel P, Chow CW, Hutson JM – Quantitation of Nerve Fiber and Intestinal Cells of Cajal in Circular Muscle from Adult and Children's Colon.
15. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Iozaki K, Ito T, Nomura T et al. Effect of c-Kit mutation on Prognosis of gastrointestinal Stromal Tumors. **Cancer Research** 1999; 59: 4297-300.
16. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, et al: Stromal Tumors of the Jejunum and Ileum. **Mod Pathol** 10;200-209, 1997.
17. Veyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of gastrointestinal stromal tumors. **Cancer** 1992; 69: 947-55.
18. Wang L, Vargas H, French SW – Cellular Origin of Gastrointestinal Stromal Tumors: a Study of 27 Cases. **Arch Pathol Lab Med**; 124(10): 1471-5, Oct 2000.

Endereço para correspondência:

Hospital Municipal de Ipanema
Rua Antônio Parreiras, 67 Sl 510 – Serviço de Colo-Proctologia
Ipanema – Rio de Janeiro (RJ)