

Tumores gástricos sincrônicos: um relato de caso

Synchronous gastric tumors: a case report

Beatriz Moraghi Dias da Silva¹, Larissa Barros Bezerra Cunha¹, Rachel Bonavita Soriano¹, Diego Ito², Arlem Cesar Damasceno Perez², Helena Vecchia D'Elia², Fernando Bray Beraldo³, José Eduardo Gonçalves⁴, Nagamassa Yamaguchi⁵

RESUMO

Modelo de estudo: Relato de caso. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com tumores gástricos sincrônicos e demonstrar a importância sobre o reconhecimento desta coexistência, tendo em vista que, normalmente, a sincronidade só é detectada após o procedimento cirúrgico. **Método:** Estudo do prontuário médico do paciente pertencente ao Hospital do Servidor Público de São Paulo. **Resultados:** Apresentamos o caso de um paciente de 69 anos, sexo masculino, apresentando sintomas dispépticos, perda ponderal e astenia. Foram realizados exames laboratoriais, tomografia computadorizada e endoscopia digestiva alta. Os resultados demonstraram que se tratava da associação de duas lesões gástricas de aspectos diferentes, um adenocarcinoma gástrico com um tumor estromal gastrointestinal (GIST), próximos, todavia sem colisão. **Conclusão:** O paciente foi submetido a uma gastrectomia total com reconstrução em Y de Roux. **Importância do problema:** O câncer gástrico é a maior causa de mortalidade de natureza neoplásica, tendo em vista sua elevada frequência e por ser oligossintomático. Apesar de os dois serem muito diferentes quanto aos seus aspectos histopatológicos, podem ocorrer sincronicamente no estômago. É de grande importância a identificação pré-operatória da sincronidade destes tumores, para um melhor aperfeiçoamento do planejamento cirúrgico. **Comentários:** No atual momento, ainda não há um exame específico para o rastreio de GIST, levando a dificuldade diagnóstica deste tumor. Neste caso, foi realizado o diagnóstico de adenocarcinoma, porém, apesar de ter sido evidenciado duas lesões gástricas distintas no exame de imagem, o diagnóstico final de GIST só pode ser feito com a análise anatomopatológica.

Palavras-chave: Adenocarcinoma. Neoplasias Gástricas. Tumores do Estroma Gastrointestinal. Neoplasias Sincrônicas.

ABSTRACT

Objective: The aim of this report is to describe a case of a patient with synchronous gastric tumors and demonstrate the importance of identifying this coexistence before surgery, considering that synchronicity is generally detected only after the surgery. **Methods:** The medical records of patients from Servidor Público Estadual Hospital of São Paulo were analyzed. **Results:** We identified a case of a 69-year-old

1. Médicas graduadas, Universidade Cidade de São Paulo (UNICID).
2. Médicos Residentes, Serviço de Gastroenterologia e Proctologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo/SP.
3. Médico Assistente, Serviço de Gastroenterologia e Proctologia Cirúrgica do HSPE.
4. Docente, Encarregado do Setor de Enfermagem e Preceptor de Ensino do Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica e Colo-Proctologia do HSPE-SP.
5. Diretor, Serviço de Gastroenterologia e Proctologia Cirúrgica do HSPE -SP.

CORRESPONDÊNCIA:
Beatriz Moraghi Dias da Silva
Instituto de Assistência Médica ao
Servidor Público Estadual - IAMSPE
Rua Pedro de Toledo, 1800 - Vila Clementino
CEP: 04039-000 - São Paulo/SP

Recebido em 20/03/2017
Aprovado em 13/03/2018

male patient who presented with symptoms of dyspepsia, weight loss, and asthenia. The patient underwent serum laboratory tests, abdominal computed tomography, and upper digestive endoscopy. Analysis of the results revealed that the symptomatology was related to the association of two different gastric lesions, gastric adenocarcinoma and a nearby gastrointestinal stromal tumor (GIST), although without collision. **Conclusion:** The patient was submitted to a total gastrectomy with a Y-en-Roux reconstruction. **Importance of the problem:** Gastric cancer is the major cause of mortality of neoplastic nature, considering its high frequency and presentation of few symptoms. Although gastric adenocarcinoma and GIST are extremely different in their histopathological aspects, they can occur synchronously in the stomach. Preoperative identification of the synchronicity of these tumors is significantly important to improve surgical planning. **Comments:** Currently, there is a lack of a specific examination for screening GISTs, which explains the difficulty in diagnosing this tumor before the surgical procedure. In the present case, the diagnosis of adenocarcinoma was made despite the fact that two distinct gastric lesions were detected in the radiological imaging examination, and the final diagnosis of GIST was made only through anatomopathological analysis.

Key words: Adenocarcinoma. Neoplasms, Gastric. Gastrointestinal Stromal Tumors. Neoplasm, Synchronous.

Introdução

O câncer gástrico é um dos tumores malignos mais comuns. Em alguns países representa a neoplasia de maior frequência, além de ser um dos de maior mortalidade. Tal mortalidade deve-se ao quadro clínico inicial ser assintomático ou então, mínimo.

O tipo histológico mais comum de tumor gástrico é o adenocarcinoma, correspondendo a aproximadamente 95% de todos os carcinomas gástricos.¹ Este tipo de neoplasia parece estar relacionado a diferentes fatores, como por exemplo: dieta, gastrite atrófica associada ao *Helicobacter pylori* e anemia perniciosa.

Por outro lado, os tumores estromais Gastrointestinais (GISTs) são neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal que acometem as células intersticiais de Cajal e somam menos de 1% de todos os tumores malignos do trato gastrointestinal.² Os GISTs foram relatados do esôfago ao ânus, sendo os sítios mais comuns: estômago (60%), jejuno e íleo (30%), duodeno (5%), segmento colorretal menos que 5% e menos que 1% no esôfago e apêndice cecal.³

Os estudos sobre GIST nas últimas duas décadas, bem como seu manejo, apresentaram grande avanço. Parece haver concordância quanto à raridade da sua apresentação sincrônica num mesmo órgão, em associação com outros tipos de tumores. Também é pouco comum serem diagnosticados an-

tes do procedimento cirúrgico. Portanto, são encontrados relatos de casos esporádicos na literatura, sendo a maior parte das publicações constituídas por estudos com pequena amostragem.^{4,5,6}

Este artigo relata um caso de associação entre GIST e adenocarcinoma, ambos localizados no estômago, porém, sem colisão entre eles, além de uma revisão pertinente da literatura.

Material e Métodos

As informações do relato de caso foram obtidas a partir das evoluções diárias do paciente durante o regime de internação hospitalar e por seu segmento ambulatorial.

Relato de Caso

Paciente A.S.V., sexo masculino, 69 anos, admitido no Pronto Socorro do Hospital do Servidor Público Estadual – São Paulo, referindo a um mês quadro dispéptico associado à perda ponderal de cinco quilogramas no período, astenia e dor em abdome superior. Solicitado exames laboratoriais que constataram anemia hipocrômica, microcítica, com hemoglobina de 6,6 mg/dL.

O estudo tomográfico axial computadorizado do abdome demonstrou lesão expansiva sólida de seis centímetros na região justa cárdica do estômago e espessamento parietal em antro (Figura 1 e 2). Já a Endoscopia digestiva alta identificou uma lesão

ulcerada desde a incisura angular até o piloro e lesão elevada subepitelial em fundo gástrico. A biópsia da lesão em antro correspondeu a um adenocarcinoma, pouco diferenciado, ulcerado e invasivo. Os diagnósticos endoscópicos não foram confirmados pelo método de imunohistoquímica no pré-operatório. Adicionalmente, foi identificado pelo estudo colonoscópico um pólipso adenomatoso tubular de ceco, com displasia epitelial de baixo grau. Os estudos tomográficos complementares não demonstraram lesões secundárias em outros órgãos.

Feito o diagnóstico, o paciente foi submetido a uma gastrectomia total com reconstrução em Y de Roux. Durante a operação, não havia evidência de doença metastática no interior da cavidade intra-abdominal. O exame macroscópico mostrou tumoração no fundo gástrico de aproximadamente seis centímetros de diâmetro em parede posterior e tumoração no antro com projeção intraluminal em região pré-pilórica (Figura 3).

Ao estudo anatomopatológico da peça cirúrgica observou-se: a) lesão ulcerada (Figura 3A) representada por adenocarcinoma moderadamente diferenciado, infiltrando em profundidade até tecido adiposo adjacente de dimensão máxima de 9,0cm, com presença de embolia angiolinfática e invasão perineural. A mucosa gástrica adjacente correspondia a uma gastrite crônica de moderada intensidade e inativa, associada a agregado linfóide no córion, com margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico;

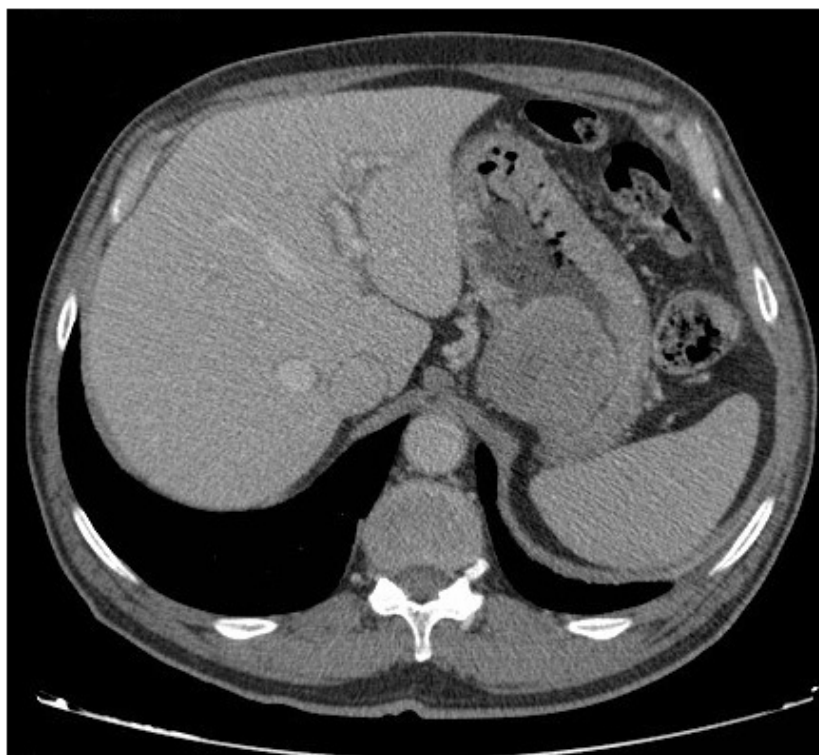


Figura 1: Tomografia computadorizada em corte axial mostrando GIST gástrico.

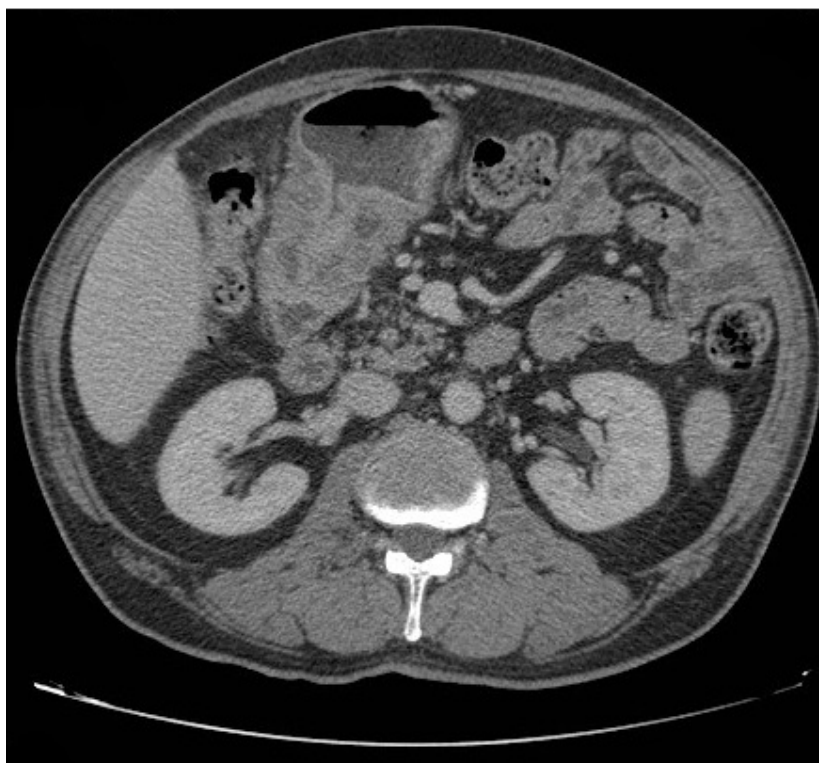


Figura 2: Tomografia computadorizada em corte axial mostrando Adenocarcinoma gástrico.

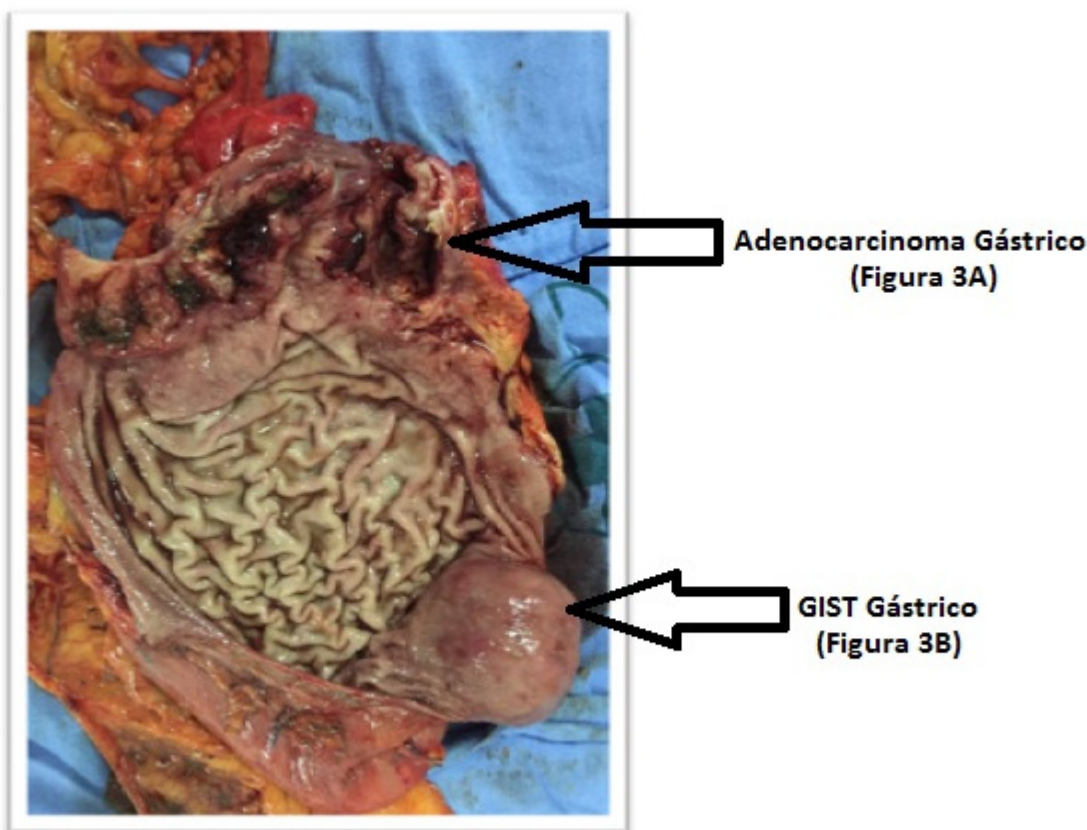


Figura 3A/B: Peça gástrica retirada em cirurgia.

b) lesão nodular (Figura 3B): representada por tumor estromal gastrointestinal (GIST) de células fusiformes grau 1 (baixo grau) com dimensão de 5,0 cm, ausência de embolia angiolímfática, invasão perineural e necrose, observando-se índice mitótico com 4 mitoses em 50cga e margens cirúrgicas, omento e linfonodos livres de comprometimento neoplásico (0/19). O estadiamento anatomopatológico foi considerado: pT3 pN0 pMx ; pT2 pN0 pMx.

O estudo imunopatológico evidenciou positividade nas técnicas: MC CD117 1:300 – R/A; MX CD34 1:150 – C/T; MC EMA 1:1000 – R/A ; negatividade nas técnicas: MX AML 1:400 R/A; MX DESMINA 1:50 R/A; RX MIOGLOBINA 1:200 R/A; MX MIOSINA 1:50 R/A; RX OS 100 1:1300 S/T. Indisponível nas técnicas: AE1/AE3; KI-67; VIMENTINA.

No pós-cirúrgico, os achados histopatológicos segundo seu perfil imunohistoquímico (Figuras 4 e 5) foram compatíveis com o diagnóstico de: tumor estromal gastrointestinal (GIST).

Vale destacar que a biópsia realizada anteriormente à cirurgia, em conjunto com a análise anatomopatológica da peça, igualmente também havia evidenciado um adenocarcinoma gástrico em sincronia com um GIST gástrico.

Discussão

Os GISTs são tumores mesenquimais com origem nas células de Cajal da camada muscular. Eles possuem comportamentos e antígenos distintos dos leiomiossarcomas e de outros tumores mesenquimais. Com o avanço dos marcadores imunohistoquímicos, o diagnóstico de GIST passou a ser mais frequente e, portanto, aumentando o número de relatos, incluindo os de lesões sincrônicas.

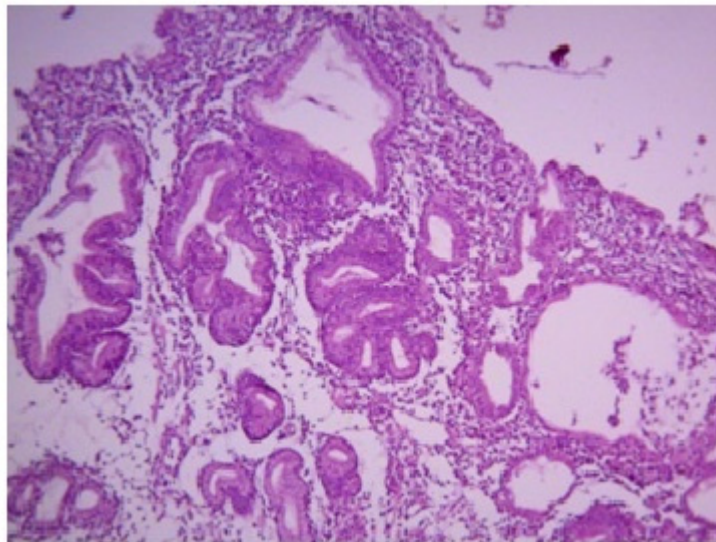


Figura 4: Lâmina Adenocarcinoma Gástrico com perda da coesão celular e um aspecto indiferenciado. Presença de células em anel de sinete, formação glandular e bem diferenciado. Projeção papilar de algumas glândulas, com necrose nos lumens.

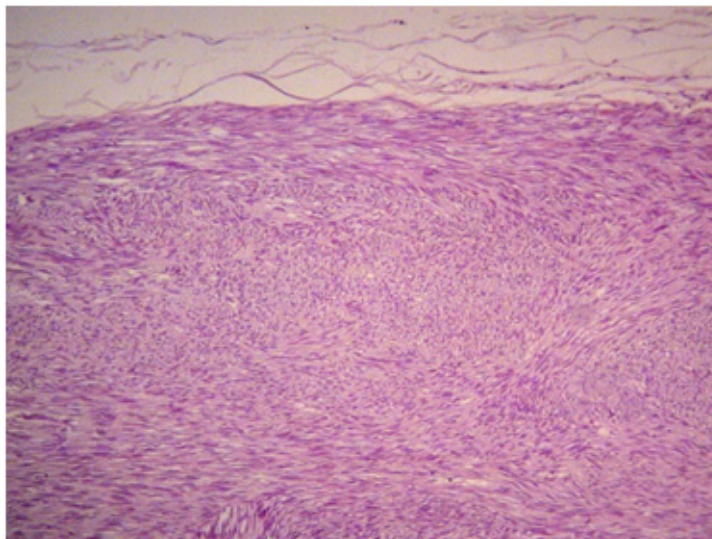


Figura 5: (lâmina de GIST gástrico): células fusiformes grau 1 (baixo grau) com dimensão de 5,0cm, ausência de embolia angiolinfática, invasão perineural e necrose, observando-se índice mitótico com 4 mitoses em 50cga.

A coexistência de dois tipos histológicos neoplásicos diferentes no mesmo sítio é rara. De acordo com a literatura, a coexistência dos GISTs com outros tumores varia de 4,5% a 33%. O local mais comum de encontrar essa simultaneidade é no estômago.^{7,8}

Na literatura, os relatos de GIST e outras neoplasias gastrointestinais associadas incluem o adenocarcinoma e os linfomas gástricos, o câncer esofágico, o adenocarcinoma de cólon, o câncer pancreático e o carcinoma hepatocelular.⁹⁻¹³ As associações com maior malignidade parecem estar rela-

cionadas às neoplasias de estômago e esôfago. Entretanto, ainda hoje, a incidência destes tumores sincrônicos não foi determinada.¹⁴ Dentre todos, nesta revisão da literatura foi dado maior ênfase ao estudo sincrônico de adenocarcinoma e GIST, pois envolve o caso relatado neste trabalho.

Nos últimos anos os GISTs gástricos subclínicos de pequena dimensão, referidos como microscópicos, têm sido mais relatados. Como exemplo, pode-se observar o estudo de Agaimy onde está descrito que foi observado tumores microscópicos em 22,5% dos pacientes com 50 anos ou mais, sendo os dados obtidos através de inúmeras autópsias.¹⁵ Já Kawanowa et al relatou que os GISTs microscópicos coexistem em 35% com os carcinomas gástricos ressecados.¹⁶ Devido ao progressivo ganho de conhecimento, bem como a maior preocupação na sua identificação durante o exame endoscópico do trato gastrointestinal superior, o encontro de lesões subepiteliais tem aumentado significativamente. Tendo em vista o número crescente dessas lesões durante a rotina endoscópica, especula-se que GISTs são muito mais comuns que o estimado atualmente. Similarmente, o sincronismo de GIST e outros tumores primários gastrointestinais têm sido subestimados.¹⁷

O aumento dos relatos da sincronicidade entre estes dois tipos distintos de neoplasias deixa como questionamento a existência ou não de agentes carcinógenos em comum para ambos os tipos de tumores. Segundo Maiorana et al. a sincronicidade destes tumores possuem como incidência cerca de 0,29%.¹⁸

No estudo de Jian Du et al, a maioria (95,7%, n=45) dos tumores GIST sincrônicos foram descobertos acidentalmente durante uma exploração cirúrgica de câncer gastrointestinal. Apenas 4,3% dos GISTs coexistentes foram identificados durante os exames pré-operatórios, sugerindo que uma pesquisa cuidadosa de tumores sincrônicos deve ser feita durante cirurgias de câncer gastrointestinal.¹⁴

Um amplo estudo da população demonstrou que 15 a 30% dos GISTs são assintomáticos e casualmente diagnosticados na cirurgia ou posteriormente.¹⁹ Miettinen et al relataram estudos de 1765 GISTs gástricos. A análise mostrou que os GISTs foram detectados durante cirurgia intra-abdominal de diversas naturezas ou procedimentos médicos

para doenças da vesícula biliar em 2,4% e carcinomas colorretais ou adenomas em 1,6% dos casos.²⁰

Com relação à pesquisa imunohistoquímica, a maioria dos estudos enfatiza a expressão do CD117 e CD34 para GIST.²¹ De acordo com a literatura, CD117 é expresso em 80 a 95% dos GISTs e apenas de 5 a 20% dos casos foram negativos. Uma possibilidade de diagnóstico histológico para GIST poderia ser feito se o tumor fosse positivo para CD34 e negativo para CD117. Portanto, o diagnóstico definitivo ficaria comprometido se o tumor for negativo para CD117, CD34, SMA e S100.

Há um marcador tumoral conhecido como DOG-1 que é uma estrutura de cálcio dependente de canal de cloreto, com coloração específica de citoplasma e membrana, altamente especializada e expressada no GIST.^{22,23} Contudo, os casos negativos para CD117, CD34, SMA e S100 podem ser considerados positivos para GIST quando a presença do DOG-1. Considerar esta positividade é confirmado no relato de Hwang DG, onde é realizada a coloração histoquímica do DOG-1 e CD117 no GIST através de *cell blocks* e todos os casos são positivos para DOG-1 e 90% destes, são extremamente corados.²⁴

Atualmente, várias teorias procuram explicar o sincronismo existente entre o GIST e alguns outros tumores gastrointestinais. Estas teorias incluem a relação genética predisponente, fatores ambientais, mutações genéticas de radiações ou quimioterapias prévias, infecção por *H. pylori*, gastrite atrófica crônica e demais achados conjuntos.^{18,25,26,27}

Foram realizados estudos experimentais em ratos com a administração oral de N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina induzindo o desenvolvimento de adenocarcinomas gástricos e, após a associação de agentes que alteram a barreira mucosa, como por exemplo, a aspirina e o estresse, houve o desenvolvimento de tumores estromais nestes ratos estudados.²⁸

Alguns pesquisadores, incluindo Maiorana et al. advogam que nos casos de sincronismo, um único agente carcinogênico pode ter interagido em dois tecidos vizinhos diferentes, induzindo o desenvolvimento de diferentes tumores originados no mesmo órgão com a mutação do gene KIT ou PDGFRA.¹⁸ Entretanto, Ponti et al. especulam que pequenas amostras de GIST, que são negativas para mutações KIT e PDGFRA, talvez sejam herdadas e

ocorram como parte de uma doença multineoplásica.⁵ Apesar das especulações, ainda não há evidências de um agente carcinogênico comum atuando em seres humanos.

Já em relação ao manejo de GIST com menos de dois centímetros é controverso. Muitos estudos demonstraram que a ressecção de pequenos GISTs apresentaram resultados oncológicos favoráveis. Otani et al ressecaram 35 GISTs gástricos com diâmetros entre 2cm e 5cm.⁴ Durante o período de seguimento, com duração média de 53 meses, foram encontrados casos de reincidência menores que 4 cm no local da neoplasia ou à distância. Neste contexto, vale a pena destacar outro estudo retrospectivo, em que 207 pacientes foram submetidos à gastrectomia ou esofagectomia, devido a neoplasias de natureza não-GIST. Os autores relataram que em 11 pacientes foram encontrados 15 GISTs sincrônicos no trato gastrointestinal superior num tamanho maior que 0,5cm (entre 0,1 a 4,0 cm). Depois de acompanharem por 11 meses, não houve recorrência dos tumores.⁶

GISTs sincrônicos que são encontrados acidentalmente durante a ressecção de outras neoplasias, talvez não afetem negativamente a sobrevida em longo prazo, porém, ocasionalmente, podem ter um potencial maligno. GISTs com menos de 2 cm podem ser assintomáticos e não malignos quando diagnosticados, mas também têm potencial de transformação maligna.¹⁴

Atualmente, a ressecção cirúrgica é o tratamento mais comum do GIST, entretanto, ainda há riscos remanescentes em casos onde apenas o tumor primário foi ressecado completamente. Os GISTs residuais talvez cresçam e ulcerem causando obstruções e sangramentos com dificuldades pós-operatórias dos tumores primários. Portanto, todos os tumores devem ser ressecados durante os procedimentos cirúrgicos. GISTs pequenos podem ser ressecados endoscopicamente com segurança.²⁹ Como eles raramente metastatizam para linfonodos, a rotina de ressecção linfonodal é desnecessá-

ria. Dados recentes mostraram que a taxa de sobrevida foi significativamente elevada nos pacientes sem tumores malignos.³⁰

A cirurgia Cornerstone continua sendo o melhor tratamento para todos os tumores não-*linfoma* ressecáveis do estômago. Pacientes em tratamento de tumor sincrônico deveriam receber terapia adjuvante, quanto mais agressivo e avançado o tumor for. Neste caso relado, anteriormente, não houve necessidade de adjuvância com Imatinibe, tendo em vista de se tratar de uma ressecção R0, de um tumor com localização gástrica - melhor prognóstico - e com risco apenas intermediário de agressividade e recidiva (5 a 10 cm, com índice mitótico menor que 5).

Conclusão

Esses estudos sustentam que a ocorrência de GISTs sincrônicos com outros tumores gastrointestinais é maior do que o estimado atualmente. Nesse cenário, os cirurgiões deveriam permanecer em alerta para o reconhecimento da coexistência desses tumores, antes ou depois do procedimento cirúrgico, com o objetivo de melhor preparo e aperfeiçoamento do planejamento operatório. A cuidadosa e completa avaliação histopatológica com múltiplas biópsias de diferentes sítios, por endoscopia, somada à avaliação microscópica e macroscópica da peça ressecada é necessária para detectar tumores concomitantes.

Pacientes com GIST sincrônico a outros tumores gastrointestinais mostraram pior prognóstico do que aqueles com doença não-sincrônica.

Quanto à etiologia dos tumores sincrônicos, especialmente a ocorrência de GIST e adenocarcinoma gástricos, ainda não há evidências de um agente carcinogênico comum atuando em seres humanos. Portanto, outros estudos são necessários para elucidar exatamente o mecanismo genético e molecular que leva à carcinogênese e progressão associada de GIST com outras neoplasias.

Referências

- Go JH. Collision of adenocarcinoma and schwannoma of the stomach: a case reports. *Korean J Pathol.* 2012; 46:373–6.
- Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumours: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20:818–24.
- Villias C, Gourgiotis S, Veloudis G, Sampaziotis D, Moreas H. Synchronous early gastric cancer and gastrointestinal stromal tumour in the stomach of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Dig Dis.* 2008; 9:104–7.
- Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006; 139:484–92.
- Ponti G, Luppi G, Martorana D, Rossi G, Losi L, Bertolini F, et al. Gastrointestinal stromal tumor and other primary metachronous or synchronous neoplasms as a suspicion criterion for syndromic setting. *Oncol Rep.* 2010; 23:437–44.
- Chan CHF, Cools-Lartigue J, Marcus VA, Feldman LS, Ferri LE. The impact of incidental gastrointestinal stromal tumours on patients undergoing resection of upper gastrointestinal neoplasms. *Can J Surg.* 2012; 55:366–70.
- Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumours. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:120–9.
- Liszka L, Zielinska-Pajak E, Pajak J, Golka D, Huszno J. Co-existence of gastrointestinal stromal tumours with other neoplasms. *J Gastroenterol.* 2007; 42:641–49.
- Yamamoto D, Hamada Y, Tsubota Y, Kawakami K, Yamamoto C, Yamamoto M. Simultaneous development of adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the stomach: case report. *World J Surg Oncol.* 2012; 10:6.
- Samaras VD, Foukas PG, Triantafyllou K, Leontara V, Tsapralis D, Tsompanidi EM, et al. Synchronous well differentiated neuroendocrine tumour and gastrointestinal stromal tumour of the stomach: a case reports. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11:27.
- Gonçalves R, Linhares E, Albagli R, Valadão M, Vilhena B, Romano S, Ferreira CG. Occurrence of other tumors in patients with GIST. *Surg Oncol.* 2010;19:e140–3.
- Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasitynski A, Krasnodebski IW.. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:5360–2.
- Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, Ludwig JA, Ravi V, Patel S, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol.* 2010; 21:2107–11.
- Synchronous gastrointestinal cancer and gastrointestinal stromal tumors: a single-institution experience Jian Du, Ning Shen Hai-Shan He, Xiao-Lan Fu, Jing-Zhong Wang and Chong-Zhou Mao. *World Journal of Surgical Oncology* 2016 14:130.
- Agaimy A, Wünsch PH, Sobin LH, Lasota J, Miettinen M. Occurrence of other malignancies in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:120–9.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima t, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol.* 2006; 37:1527–35.
- Hedenbro JL, Ekelund M, Wetterberg P. Endoscopic diagnosis of submucosal gastric lesions. The results after routine endoscopy. *Surg Endosc.* 1991; 5:20–3.
- Maiorana A, Fante R, Maria Cesinaro A, Adriana Fano R. Synchronous occurrence of epithelial and stromal tumors in the stomach: a report of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:682-6.
- Yan BM, Kaplan GG, Urbanski S, Nash CL, Beck PL. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in a defined Canadian Health Region: a population-based study. *Int J Surg Pathol.* 2008; 16:241–50.
- 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.
- Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumour: Consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumour size and MIB1grade. *Hum Pathol.* 2002; 33:669–76.
- Wada T, Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, Sasaki T, Katada C, et al. DOG1 is useful for diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumour of stomach. *World J Gastroenterol.* 2013; 19:9133–36.
- Simon S, Grabellus F, Ferrera L, Galiotta L, Schwindenhammer B, Mühlenberg T, et al. DOG1 regulates growth and IGFBP5 in gastrointestinal stromal tumours. *Cancer Res.* 2013; 73:3661–70.
- Hwang DG, Qian X, Hornick JL. DOG1 antibody is a highly sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumours in cytology cell blocks. *Am J Clin Pathol.* 2011; 135:448–53.
- Woodall CE, Brock GN, Fan J, Byam JA, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg.* 2009; 144:670–8.
- Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J, Katelaris P. Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a Helicobacter pylori-infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17:1033–6.
- Tada I, Zeze K, Nakashima K, Kuwahara A, Saitoh T, Kobayashi M. Two cases of the independent coexistence of early cancer and leiomyosarcoma in the same stomach. *Gan No Rinsho. Japan journal of cancer clinics.* 1984; 30:1812–8.
- Cohen A, Geller SA, Horowitz I, Toth LS, Werther JL. Experimental models for gastric leiomyosarcoma. The effects of N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in combination with stress, aspirin, or sodium taurocholate. *Cancer.* 1984; 53:1088–92.
- Shen C, Chen H, Yin Y, Chen J, Han L, Zhang B, et al. Endoscopic versus open resection for small gastric gastrointestinal stromal tumors: safety and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2015;94: e376.
- Shen C, Chen H, Yin Y, Chen J, Han L, Zhang B, et al. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other digestive tract malignancies in the elderly. *Oncotarget.* 2015;6:8397–406.