

Tumor estromal gastrointestinal em cães: estudo clínico-anatomopatológico

[*Gastrointestinal stromal tumors in dogs: a clinicopathologic study*]

R.M. Leandro¹, L.R.M. Sá²

¹Universidade de São Paulo e Universidade Anhembi Morumbi – São Paulo, SP

²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Universidade de São Paulo – São Paulo, SP

RESUMO

Os tumores estromais gastrointestinais (GIST) são incomuns e apresentam elevada similaridade histológica com as neoplasias de músculo liso e de nervo periférico. Este trabalho relata e caracteriza GIST em cães do ponto de vista epidemiológico, clínico-laboratorial, anatomopatológico e imuno-histoquímico, com base na análise retrospectiva de três cães, machos, com média de idade de 10 anos, variando de porte médio a grande e peso médio de 18.5±6kg. As alterações clínicas foram progressivas e inespecíficas de quadro gastrointestinal crônico, tais como prostração, anorexia, perda de peso e melena. Anemia não regenerativa e leucocitose foram os principais achados laboratoriais. Macroscopicamente, os tumores apresentavam média de 19cm no eixo maior, localizados em jejuno e ceco, com a superfície ulcerada, e exibiam áreas de necrose. Na avaliação microscópica, os casos apresentaram proliferação de células fusiformes, arranjadas em feixes longos densamente celulares, que foram vimentina e CD117 positivas, com diferenciação neural (S100 positivo), muscular (actina e desmina positivas) e anaplásica, cuja morfologia caracteriza neoplasias malignas com sobrevida de um dia a 12 meses. O GIST deve ser um dos diagnósticos diferenciais a serem considerados entre as neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal que acometem cães, e o diagnóstico final necessita de imuno-histoquímica.

Palavras-chave: cão, C-KIT, intestino, GIST, imuno-histoquímica

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are uncommon and show high histological similarity with smooth muscle and peripheral neuron tumors. This paper reported three cases of gastrointestinal stromal tumor (GIST) showing its clinical and laboratorial presentation, and gross, microscopical and immunohistochemical features. Clinical signs and symptoms of the animals studied were progressive and characterized by nonspecific chronic gastrointestinal disorders such as depression, anorexia, weight loss and melena. Non regenerative anemia and leukocytosis were the main laboratory findings. Grossly, tumors were 19cm big, ulcerated and with necrotic areas. Microscopically, the tumors were malignant spindle cell proliferation with positivity to vimentine and CD117, with neural (S100+), myogenic (desmine + and smooth muscle actine+) and anaplastic differentiation. GIST should be one of the differential diagnoses to be considered among the mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract of dogs.

Keywords: dog, C-KIT, intestine, GIST, immunohistochemistry

INTRODUÇÃO

A maioria das neoplasias primárias do trato gastrointestinal é maligna e pouco frequente, correspondendo aproximadamente a 2% das neoplasias caninas, e pode ser de origem epitelial, neuroendócrina, mesenquimal hematopoiética e mesenquimal não hematopoiética (Frost *et al.*, 2003; Leandro e Sá, 2015). As neoplasias mesenquimais gastrointestinais não

hematopoiéticas representam um grupo de neoplasias que têm como denominador comum a proliferação de células fusiformes ou epitelioides da parede do trato gastrointestinal (Head *et al.*, 2003; Frost *et al.*, 2003; Ceriel *et al.*, 2007). Nesse grupo, estão incluídos os leiomiomas (LM), os leiomiossarcomas (LMS), o schwannoma (SCH), o hemangioma, o hemangiossarcoma, o lipoma, o lipossarcoma e os tumores estromais gastrointestinais (GIST) (Frost *et al.*, 2003; Leandro e Sá, 2015). Devido

à elevada similaridade histomorfológica das neoplasias gastrointestinais mesenquimais, só é possível estabelecer o diagnóstico morfológico definitivo com a utilização da imuno-histoquímica para caracterizar o fenótipo da célula neoplásica fusiforme (Frost *et al.*, 2003). O GIST é a neoplasia mesenquimal originária de células mesenquimais primitivas com a capacidade de diferenciação pluripotencial, sendo positivo para o anticorpo C-KIT (CD117). São descritos quatro padrões morfológicos, embora possa ocorrer a mistura dos padrões em um mesmo tumor: estoriforme, mixoide, fascicular e epitelióide (Head *et al.*, 2003). A diferenciação celular, o número de mitose e a extensão de áreas de necrose são variáveis que são utilizadas para definir se os GIST são benignos ou malignos (Head *et al.*, 2003). Estudos ultraestruturais e imuno-histoquímicos revelaram que os GIST podem ser classificados segundo a diferenciação em músculo liso (miogênica), tecido neural (neurogênica), combinação de ambos (misto) ou indiferenciado (anaplásico), justificando seu difícil diagnóstico e comportamento imprevisível (Bettini *et al.*, 2003). A literatura que reúna tanto características morfológicas como alterações clínicas e laboratoriais de cães é escassa, o que dificulta o diagnóstico e o prognóstico dessas neoplasias. Nesse sentido, o presente estudo buscou

caracterizar, do ponto de vista clínico, laboratorial, anatomopatológico e imuno-histoquímicos, três casos de GIST em cães.

CASUÍSTICA

Foi realizado estudo observacional retrospectivo, fundamentado em análise de prontuários de 62 cães com diagnóstico de neoplasia gastrointestinal, no período de 10 anos no Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (Hovet-FMVZ-USP). Três casos foram diagnosticados com GIST, correspondendo a uma frequência de ocorrência de 4,9%, cujo perfil epidemiológico e os dados clínicos do primeiro atendimento estão dispostos na Tab. 1, enquanto as informações laboratoriais referentes ao hemograma e à bioquímica sérica (função renal e função hepática) estão na Tab. 2. Os critérios diagnósticos de GIST se basearam em características histomorfológicas e imuno-histoquímicas das neoplasias (Head *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007). A descrição das características histopatológicas, tais como diferenciação tecidual e índice mitótico, está apresentada na Tab. 3. Os resultados imuno-histoquímicos encontrados para confirmar o diagnóstico e determinar a diferenciação tumoral estão apresentados na Tab. 4.

Tabela 1. Distribuição dos dados epidemiológicos, clínicos e macroscópicos dos cães com tumor estromal gastrointestinal no primeiro atendimento

Dados	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Espécie	Canina	Canina	Canina
Sexo	Macho	Macho	Macho
Idade	8 anos	8 anos	14 anos
Raça	SRD	Boxer	SRD
Peso	12,7kg	27kg	16kg
Condição corpórea	Magro	Magro	Magro
Queixa principal	Anorexia/melena	Anorexia/prostração	Emagrecimento/ prostração
Evolução dos sinais clínicos	8 meses	6 dias	30 dias
Exame físico	Mucosas hipocoradas Desidratação Formação mesogástrica	Mucosas hipocoradas Dispneia	Mucosas hipocoradas Sensibilidade abdominal Formação mesogástrica
Localização	Jejuno	Ceco	Jejuno
Tamanho do neoplasma	11 X 6,5 X 5,2cm	16 X 7,5 X 6,2cm	10,5 X 5,0 X 3,5cm
Macroscopia	Coloração acastanhada Superfície multilobulada Consistência macia	Coloração acastanhada Superfície multilobulada Áreas cavitárias Consistência macia	Coloração acastanhada Superfície multilobulada Consistência macia
Ruptura intestinal	Ausente	Ausente	Presente / peritonite
Metástase	Ausente	Ausente	Ausente
Tratamento	Enterectomia/anastomose	Enterectomia/anastomose	Enterectomia/anastomose
Quimioterapia	Não realizado	Não realizado	Não realizado
Sobrevida	30 dias	12 meses	1 dia

Tabela 2. Distribuição dos resultados laboratoriais dos animais portadores de tumor estromal gastrointestinal

Exames laboratoriais	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Referências
Eritrograma				
Eritrócitos ($\times 10^6 / \mu\text{L}$)	4,2	4,9	1,6	5 - 8
Hematócrito (%)	22	11	9	37 - 54
Hemoglobina (g/dL)	7,3	11,2	3,1	12 - 18
VCM (μ^3)	60	65	62	60 - 77
HCM (pg)	22	24	21	22 - 27
CHCM (%)	28	30	24	31 - 36
Leucograma				
Leucócitos ($/\mu^3$)	49.600	22.000	42.000	6000 - 15000
Bastonetes ($/\mu^3$)	0	0	0	0-300
Segmentados ($/\mu^3$)	26.000	22.000	29.000	3000 - 11800
Linfócitos ($/\mu^3$)	2000	1500	3000	1500 - 5000
Monócitos ($/\mu^3$)	0	100	0	0 - 800
Eosinófilos ($/\mu^3$)	0	0	0	0 - 750
Basófilos ($/\mu^3$)	0	0	0	0 - 150
Plaquetas ($\times 10^3 / \mu^3$)	455	258	865	200-500
Comentários	a,c,e	a,b,c,d,e	a,c,e	s/c
Perfil renal				
Ureia (mg/dL)	29,9	24	25	até 40
Creatinina (mg/dL)	0,63	1,3	1,0	até 1,3
Perfil hepático				
Proteína total (g/dL)	7,1	7,2	5,4	5,5 - 8,0
Albumina (g/dL)	1,9	2,2	3,2	2,5 - 4,5
ALT (U/L)*	5,1	152	36,5	até 50
FA (U/L)#	126	145	24,2	até 130

Comentários: a) morfologia celular normal. b) discreta anisocitose, c) policromasia, d) anisocitose, e) série branca morfologia normal. *Alanina aminotransferase U/L. #Fosfatase alcalina U/L. S/C sem comentário

Os fragmentos de intestino foram avaliados em microscópio de luz nos aumentos de 40x, 100x e 400x. Em todos os casos, a análise microscópica revelou proliferação de células fusiformes arranjadas em feixes longos densamente celulares (Fig. 1 e 2). As células neoplásicas apresentaram citoplasma de limites pouco definidos, eosinofílico a basofílico, núcleo ovalado a alongado, com cromatina granular e nucléolo evidente único e grande ou pequeno e duplo. A Tab. 3 apresenta as demais características histopatológicas de cada caso.

Os fragmentos neoplásicos foram submetidos ao exame imuno-histoquímico para caracterização imunofenotípica da célula neoplásica. O método empregado foi estreptavidina-biotina-peroxidase. Os principais marcadores e seus respectivos códigos e diluições utilizados foram vimentina (Cód. M0725, 1:100); actina músculo liso (Cód. M0851,1:2500); desmina (Cód. M0760, 1:250);

S100 (Cód. Z0311, 1:10.000); CD117 (Cód. A4502, 1:500); CD34 (Cód. M7165, 1:6000); citoqueratina AE1/AE3 (Cód. M3515, 1:100). Em todas as amostras, foram realizados controles negativos e positivos. Tumor estromal gastrointestinal humano foi o controle positivo para C-KIT (CD117). O segmento de intestino canino normal foi usado como controle positivo para os marcadores mesenquimais. Para a actina do músculo liso e a desmina, o controle positivo utilizado foi o muscular da mucosa e o tecido muscular liso na parede vascular. As células endoteliais vasculares foram usadas como controle positivo para a vimentina, enquanto o plexo mioentérico foi o controle para S100. Para citoqueratina, o epitélio intestinal foi o controle positivo. A Tab. 4 apresenta os resultados imuno-histoquímicos e o diagnóstico final: GIST com diferenciação neurogênica (caso 1), miogênica (caso 2) e anaplásico (caso 3).

Tumor estromal gastrointestinal...

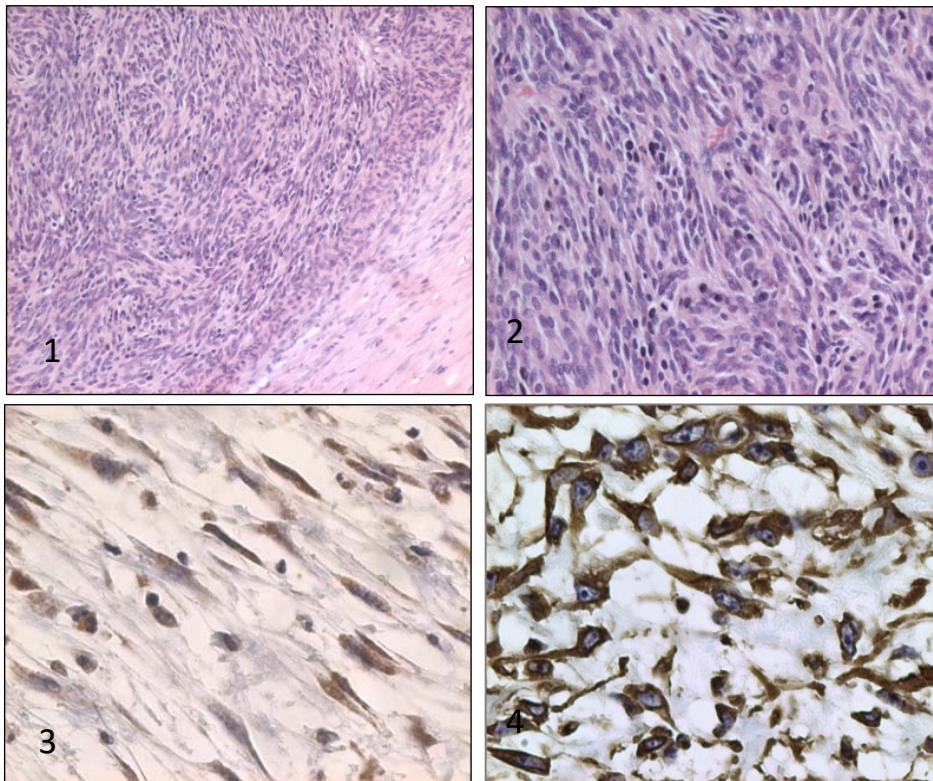


Figura 1. Caso 1 - proliferação de células fusiformes arranjadas em feixes longos densamente celulares, HE, 40x. Figura 2. Caso 3 - células neoplásicas com citoplasma de limites pouco definidos, núcleo ovalado a alongado com nucléolo evidente, pleomorfismo nuclear elevado e anisocariose e aumento da relação núcleo:citoplasma. HE, 100x. Figura 3. Caso 1- imunomarcação citoplasmática para CD117, HE, 400x. Figura 4. Caso 1 - imunomarcação citoplasmática para vimentina, HE, 400x.

Tabela 3. Principais características histopatológicas observadas nos casos estudados de tumor estromal gastrointestinal em cães

Características histopatológicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Padrão	Fascicular	Fascicular	Fascicular
Diferenciação tecidual	Pouco diferenciado	Pouco diferenciado	Moderada atipia
Índice mitótico	20 por campo de 400x	0-9 por campo de 400x	0-9 por campo de 400x
Área de necrose [#]	Maior do que 50%	Maior do que 50%	Menor do que 50%
Ulceração	Presente	Presente	Presente
Hemorragia	Ausente	Presente	Ausente
Camadas comprometidas	Todas as camadas	Camada muscular	Todas as camadas
Invasão vascular	Ausente	Ausente	Ausente
Relação núcleo:citoplasma		Aumentado	
Pleomorfismo nuclear	Ausente	Presente	Ausente
Megacariose	Ausente	Presente	Ausente
Anisocariose	Ausente	Presente	Ausente

[#] Maior ou menor que 50% da superfície da neoplasia.

Tabela 4. Resultado imuno-histoquímico e diagnóstico morfológico final segundo cada caso

Caso	Diagnóstico	Vimentina	CD117	S100*	SMA [#]	Desmina	CD34	Citoqueratina
1	GIST neurogênica	+	+	+	-	-	-	-
2	GIST miogênica	+	+	-	+	-	-	-
3	GIST anaplásico	+	+	-	-	-	-	-

*Proteína S100, [#]actina de músculo liso.

DISCUSSÃO

Os estudos que englobam as associações clínico-laboratorial, epidemiológica e anatomopatológica de pacientes com GIST, aliadas aos aspectos imuno-histoquímicos, são poucos, embora a frequência de ocorrência de neoplasias gastrointestinais em cães aumente em animais de meia-idade e idosos (LaRock e Ginn, 1997; Frost *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007; Russel *et al.*, 2007).

Não há estudos veterinários que abordem a frequência de ocorrência do GIST em cães, mas, no contexto desta análise, a casuística foi 4,9% em 10 anos de levantamento. Em seres humanos, os GIST são as neoplasias mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal, com uma incidência de um a dois casos por 100.000 indivíduos em todo o mundo (Tran *et al.*, 2005).

O perfil epidemiológico dos cães acometidos se caracteriza por estes serem machos, adultos, com idade média de nove anos, de médio porte e com peso médio de 18,5kg, similar às características apontadas em cães com neoplasias gastrointestinais, como GIST, na literatura (Cerial *et al.*, 2007; Leandro e Sá, 2015). Os sinais clínicos observados em todos os casos se caracterizam por alterações crônicas gastrointestinais, como melena, e extragastrointestinais inespecíficas, como prostração, anorexia e perda de peso, como já descritos (Russel *et al.*, 2007). Geralmente as alterações clínicas são incipientes e progressivas, o que retarda o diagnóstico clínico-cirúrgico.

Anemia não regenerativa e leucocitose foram as principais alterações laboratoriais encontradas em todos os casos. A literatura aponta que a anemia é a alteração laboratorial mais comum, acometendo 33% dos animais com neoplasias gastrointestinais. Tal alteração é secundária à perda de sangue intestinal crônica, pela evolução e duração da doença (Leandro e Sá, 2015). A leucocitose e a presença de neutrófilos tóxicos, como foi observado, podem estar associadas ao

quadro de bacteremia secundária à ulceração da mucosa intestinal e à necrose tumoral (Russel *et al.*, 2007; Leandro e Sá, 2015). As alterações bioquímicas – função hepática, renal, proteína total e albumina – são variáveis inespecíficas nos quadros de neoplasia gastrointestinal e não ajudam no diagnóstico de processo neoplásico gastrointestinal, como nos casos de GIST.

A avaliação imuno-histoquímica é extremamente importante e mandatória para predizer a origem tumoral dos sarcomas fusiformes gastrointestinais, bem como diferenciar o GIST (vimentina +, CD117+) das verdadeiras neoplasias de músculo liso representadas pelos leiomiomas e leiomiomas (vimentina +, SMA +, desmina +/-, CD117-), e sarcomas indiferenciados (vimentina +, S100-, CD117-, SMA-, desmina -, CD117-) (LaRock e Ginn, 1997; Frost *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007; Russel *et al.*, 2007). Em todos os casos analisados, o diagnóstico de GIST se baseou na imunomarcagem positiva para vimentina e CD117. Os GIST são neoplasias 100% positivos para vimentina e negativos para citoqueratina e proteína glial fibrilar ácida (Reis-Filho *et al.*, 2003; Bettini *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007). O marcador imuno-histoquímico CD117 apresenta marcação citoplasmática e está presente em até 54 - 58% dos GIST malignos em cães, sendo pouco frequente nas formações benignas e ausente nas neoplasias típicas de origem muscular e nervosa (Bettini *et al.*, 2003; Reis-Filho *et al.*, 2003; Russel *et al.*, 2007). Em casos de GIST CD117 negativos, uma opção para se obter o diagnóstico definitivo seria a utilização do DOG 1; este marcador tem boa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de GIST canino, embora, nos casos estudados, não tenha sido utilizado (Dailey *et al.*, 2015). A inclusão do marcador DOG1 em painéis imuno-histoquímicos junto com marcador CD117 irá melhorar o diagnóstico e a precisão do diagnóstico do GIST canino, especialmente naqueles em que CD117 é negativo. Como o GIST pode apresentar diferenciação miogênica, neurogênica, mista ou ser anaplásico, a análise

dos demais marcadores, como desmina, actina de músculo liso, S100 e CD34, foi realizada para determinar a possível diferenciação das células neoplásicas.

Assim, o caso 1 apresentou imunomarcagem também para S100. A proteína S100 é um marcador típico das lesões originárias do plexo nervoso mioentérico, que está presente, em maior parte, nas neoplasias de origem nervosa e ausente nas neoformações de origem muscular. São positivos para S100 68 a 73% dos GIST, caracterizando diferenciação neurogênica (Bettini *et al.*, 2003; Frost *et al.*, 2003).

No caso 2, houve marcação positiva para o anticorpo SMA, confirmando diferenciação miogênica. A imunexpressão positiva de SMA e a de desmina são observadas em células normais de músculo liso e em células neoplásicas de músculo liso, benignas ou malignas. SMA é positiva em aproximadamente 33-40% dos GIST caninos, enquanto a desmina é positiva entre 80-82% (Reis-Filho *et al.*, 2003; Bettini *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007; Russel *et al.*, 2007).

A classificação anaplásica descrita no caso 3 foi baseada na imunomarcagem positiva para CD117 e negativa para os anticorpos SMA, desmina e S100 (Cerial *et al.*, 2007), não sendo, dessa forma, possível determinar a diferenciação das células neoplásicas. Em nenhum dos casos, houve marcação para CD34. Mas o CD34 pode ser expresso em 14,8% dos GIST caninos (Gillespie *et al.*, 2011). Em seres humanos, 60-70% de todos os GIST localizados no esôfago e no reto são positivos para CD34, não havendo diferença significativa da expressão do CD34 entre os GIST benignos e malignos (Gillespie *et al.*, 2011). GIST estão localizados principalmente no intestino grosso, em 48% dos casos, especialmente no ceco, e 29% dos casos no intestino delgado, com maior frequência no jejuno (Frost *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007); nos cães analisados, dois apresentaram GIST no intestino delgado (casos 1 e 3) e um no ceco (caso 2). Os GIST geralmente são grandes, com medidas que variam de 2,5cm a 30cm de diâmetro, com superfície irregular, comprometendo principalmente a camada muscular e a mucosa do órgão. Os achados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos do presente estudo estão em concordância com a literatura em relação à localização e ao tamanho

da neoformação. Aqui, os GIST mediram, em média, 19cm no maior eixo e comprometiam todas as camadas da parede intestinal em, pelo menos, dois cães (casos 1 e 3). O índice mitótico é bastante variável nos GIST caninos, em que 65% dos animais apresentam de uma a 19 mitoses em 10 campos de 400x e 43% apresentam áreas de necrose (Frost *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007; Russel *et al.*, 2007). Os casos abordados exibem índice mitótico variável e extensas áreas de necrose, como nos casos 1 e 2. As alterações histomorfológicas descritas enfatizam que os GIST analisados foram casos malignos, o que pode estar associado à baixa sobrevida após o diagnóstico e a intervenção cirúrgica de um dia (caso 3, com peritonite) a 12 meses. Em nenhum caso foi observada metástase a distância. Essas variáveis, como tamanho, juntamente com o elevado índice mitótico, necrose e localização no ceco, constituem os mais fidedignos parâmetros para se estimar agressividade, bem como associação ao maior risco de metástase, perfuração intestinal e, conseqüentemente, desenvolvimento de peritonite e septicemia (Reis-Filho *et al.*, 2003; Bettini *et al.*, 2003; Cerial *et al.*, 2007). A sobrevida dos animais avaliados é similar aos dados da literatura, em que a sobrevida média de animais com GIST submetidos a procedimento cirúrgico, sem tratamento quimioterápico adjuvante, reporta 11,6 meses (Cohen *et al.*, 2003).

O GIST deve ser sempre um dos diagnósticos diferenciais a serem considerados entre as neoplasias mesenquimais do trato gastrointestinal de cães, e para o diagnóstico final, a caracterização imuno-histoquímica é de suma importância.

REFERÊNCIAS

- BETTINI, G.; MORINI, M.; MARCATO, P.S. Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical study. *J. Comp. Pathol.*, v.129, p.283-293, 2003.
- CERIEL, P.H.J.M.; TER HAAR, G.; VAN DER GAGA, I.; KIRPENSTEIJN, J. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Vet. Surg.*, v.36, p.302-313, 2007.

- COHEN, M.; POST, G.S.; WRIGHT, J.C. Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J. Vet. Int. Med.*, v.17, p.107-110, 2003.
- DAILEY, D.D.; EHRHART, E.J.; DUVAL, D.L. *et al.* Dog1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for diagnosis of canine gastrointestinal stromal tumors. *J. Vet. Diag. Invest.*, v.27, p.268-277, 2015.
- FROST, D.; LASOTA, J., MIETTINEN, M. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet. Pathol.*, v.40, p.42-54, 2003.
- GILLESPIE, V.; BAER, K.; FARRELLY, J. *et al.* Canine gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical expression of CD34 and examination of prognostic indicators including proliferation markers Ki67 and AgNOR. *Vet. Pathol.*, v.48, p.283-291, 2011.
- HEAD, K.W.; CULLEN, J.M.; DUBIELZIG, R.R. Histological classification of tumors of the intestines in domestic animals. In: HEAD, K.W.; CULLEN, J.M.; DUBIELZIG, R.R. (Eds.). *Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2003. v.10, p.87-100.
- LA ROCK, P.G.; GINN, P.E. Immunohistochemical staining characteristics of canine stromal tumors. *Vet. Pathol.*, v.34, p.303-331, 1997.
- LEANDRO, R.M.; SÁ, L.R.M. Neoplasias gastrointestinais. In: JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. (Eds.). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Rocca, 2015. p.995-1003.
- REIS-FILHO, J.S.; GONCALVES, C.; GARTNER, F. Rectal leiomyosarcoma in a dog and review of gastrointestinal stromal tumours. *Vet. Rec.*, v.153, p.215-217, 2003.
- RUSSEL, K.R.; MEHLER, S.J.; SKORUPSKI, K.A. *et al.* Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.230, p.1329-1333, 2007.
- TRAN, T.; DAVILA, J.A.; EL-SERAG, H.B. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am. J. Gastroenterol.*, v.100, p.162-168, 2005.