

## Tumores del estroma gastrointestinal. Serie de casos del Hospital Central Militar, México

Tte. Cor. M.C. Carlos Daniel **Lever-Rosas**,\* Cor. M.C. José **Silva-Ortiz**,<sup>†</sup>  
Tte. Cor. M.C. Claudia Esther **Rodríguez-Montes**,<sup>‡</sup> Mayor M.C. Victoria **Rebollo-Hurtado**,<sup>§</sup>  
Mayor M.C. Rosa Ana **González-Martínez**,<sup>||</sup> Mayor M.C. Brenda **Limón-Alfárez**,<sup>¶</sup>  
Tte. Cor. M.C. Helena **Martínez-López**,\*\* Mayor M.C. Víctor **Luna-Ayala**<sup>††</sup>

Hospital Central Militar/Escuela Militar de Graduados de Sanidad/Ciudad de México.

### RESUMEN

**Introducción.** Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST por sus siglas en inglés) son los más frecuentes en el tracto gastrointestinal. La clasificación de los GIST fue hecha en 1983. Desde entonces la prevalencia se ha ido incrementando junto con el uso de las pruebas de inmunohistoquímica. El comportamiento biológico está basado en características morfológicas e histológicas.

**Material y métodos.** Se llevó a cabo un estudio sistemático y retrospectivo en el Servicio de Patología del Hospital Central Militar del 2000 al 2012. Describimos nuestra experiencia en un periodo de doce años, en dos etapas: una en la reclasificación de dicha neoplasia y otra después de ésta, con la descripción de su cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

**Resultados.** Se tuvieron un total de 33 casos en el periodo comprendido del 2000-2012. La positividad de inmunohistoquímica fue de 50% con tinción citoplásmica intensa difusa. El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en el HCM y seis en otros hospitales.

**Discusión.** El tratamiento es la resección completa con márgenes amplios. Ya se logró estandarizar el tratamiento sistémico a base de la terapia de blanco molecular. La experiencia en México es limitada y está descrita en algunas series.

**Palabras clave:** Tumor del estroma, C-Kit, cirugía, tomografía, tratamiento.

### *Gastrointestinal stromal tumors.*

### *Series of cases Central Military Hospital, Mexico*

### ABSTRACT

**Introduction.** Gastrointestinal stromal tumors (GIST for short) are the most common in the gastrointestinal tract. The classification of GIST was made in 1983. Since Introduction. Gastrointestinal stromal tumors (GIST for short) are the Most common in the gastrointestinal tract. The classification of GIST was made in 1983. Zoomed Since then the Increased Prevalence With the use of immunohistochemistry. The biological behavior is based on morphological and histological Characteristics.

**Material and methods.** A systematic retrospective study on the Pathology of the Central Military Hospital from 2000 to 2012 was Carried out we describe our experience over a period of twelve years in two stages. One in the reclassification of this neoplasm and one after it, With the description of the clinical picture, diagnosis, treatment and follow-up.

**Results.** A Total of 33 cases Were taken in the period of 2000-2012. Immunohistochemical positivity was 50% diffuse cytoplasmic staining with intense. Surgical treatment was performed in the HCM and six other hospitals.

**Discussion.** Treatment is complete resection with wide margins. Since it was possible to standardize the systemic treatment based on molecular target therapy. The experience in Mexico is limited and is Described in some series.

**Key words:** Stroma tumors, C-kit, surgery, tomography, treatment.

\* Cirujano Oncólogo adscrito a la Subsección de Oncología. HCM. <sup>†</sup> Cirujano Oncólogo, Jefe del Servicio de Especialidades. HCM. <sup>‡</sup> Médico Patóloga adscrita al Departamento de Patología. HCM. <sup>§</sup> Jefa de la Subsección de Tomografía Computada del Departamento de Radiología. HCM. <sup>||</sup> Hematología y Oncología Pediátrica, HCM. Jefe Depto. de Banco de Células Progenitoras Hematopoyéticas. HCM. <sup>¶</sup> Residente de Endoscopia, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. \*\* Médico Gastroenterólogo, Jefe de la Sección de Gastroenterología. HCM. <sup>††</sup> Residente de Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia: Dr. Carlos Daniel Lever-Rosas  
Hospital Central Militar Área de Cirugía, Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11200. México, D.F. Correo-e: drleverrosas@yahoo.com

Recibido: Junio 25, 2013.  
Aceptado: Octubre 2, 2013.

## Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimatosos más comunes del tracto gastrointestinal. La incidencia de esta neoplasia ha variado desde que se utiliza la inmunohistoquímica. Su cuadro clínico dependerá de muchos factores, entre ellos su localización y tamaño principalmente. Su comportamiento biológico está clasificado hasta ahora por características anatómicas macroscópicas y por su índice mitótico. Aunque su tratamiento de elección es el quirúrgico, los GIST son los primeros tumores sólidos que se tratan con terapia de blancos moleculares. En este trabajo se presenta una revisión de la literatura y la experiencia de nuestro Hospital.

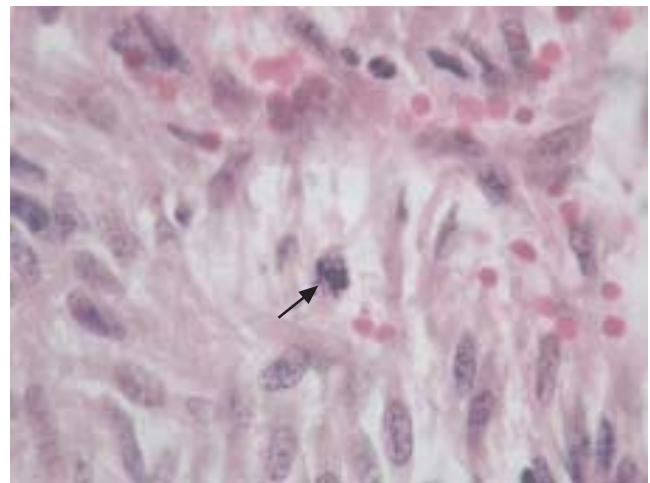
## Metodología

La revisión de esta serie de casos de tumor de estroma gastrointestinales se llevó a cabo en forma sistemática, y retrospectiva con base en datos del Servicio de Patología del 2000 al 2008 y del 2008 al 2012 en forma prospectiva. Fueron reclasificados en el Servicio de Patología según el patrón histológico, pleomorfismo, número de mitosis por 50 campos seco fuerte llevándose a cabo su diferenciación por medio de estudio de inmunohistoquímica. La interpretación para la inmunomarcación para el CD 117 se consideró positiva cuando fue mayor de 5% de las células neoplásicas. Con esta metodología se clasificaron los tumores por su grado de malignidad en muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo. La descripción de los anticuerpos utilizados para el estudio de inmunohistoquímica en parafina se describe en el *cuadro 1*. Con la revisión de expedientes clínicos y resúmenes de patología se registraron los datos demográficos, fecha de cirugía o biopsia por el Servicio de Endoscopia. Para recopilar los datos se definió para la cirugía como R0 cuando si se había logrado realizar la resección de toda la lesión en forma microscópica. El diámetro del tumor se consideró a la medida de mayor dimensión. Se consideró como fecha de última valoración aquella que se encontraba registrada en su expediente clínico. Para el seguimiento fueron eliminados de esta serie los pacientes que murieron por complicación quirúrgica, paciente con comorbilidades terminales no relacionadas con GIST y se consideraron perdidos a los pacientes que tuvieron su última valoración mayor a seis meses antes de los cin-

co años de seguimiento y dos años después de cinco años de seguimiento. De cuadro clínico inicial se señaló el síntoma principal, el tratamiento electivo o de urgencia, así como el sitio primario de la lesión, y reporte tomográfico si fue diagnóstico. Se reportó tratamiento sistémico si lo ameritó, así como sus complicaciones y duración. En la evolución se especificó si existía evidencia de actividad tumoral, si se perdió y/o su mortalidad relacionada con la neoplasia. Los datos se recolectaron en una tabla de Excel diseñada para ello. Se llevó a cabo una correlación de los resultados de tomografía y los de patología por medio de otra búsqueda en la base de datos del Servicio de Tomografía. Se eliminaron las tomografías de los pacientes que se encontraban en seguimiento ya con diagnóstico establecido, así como los estudios de imagen de ultrasonido.

## Resultados

Con la metodología mencionada se tuvieron un total de 33 casos en el periodo comprendido del 2000-2012, excluyéndose ocho casos por no corresponder al diagnóstico y agregándose cuatro en la reclasificación histológica cuyo diagnóstico histopatológico había sido diferente a GIST. La positividad de los resultados de inmunohistoquímica fue de 50% o más, con tinción citoplásmica intensa difusa o un



**Figura 1.** GIST fusocelular con mitosis presentes (flecha). Tinción de hematoxilina/eosina 40x.

**Cuadro 1.** Descripción de anticuerpos utilizados en la batería de inmunohistoquímica.

| Anticuerpo  | Clona    | Casa comercial | Dilución    |
|-------------|----------|----------------|-------------|
| CD117       | 104D2    | DAKO           | 0.25        |
| CD34        | QBEnd-10 | DAKO           | 0.180555556 |
| ACTINA      | HHF35    | DAKO           | 0.180555556 |
| DESMINA     | D33      | DAKO           | 0.180555556 |
| PS100       | 15E2E2   | DAKO           | 0.25        |
| H-CALDESMON | h-CD1    | DAKO           | 0.180555556 |

**Cuadro 2.** Características patológicas de los tumores del estroma gastrointestinal con base en su potencial maligno.

| Diferenciación | Patrón                    | Pleomorfismo | Potencial maligno |
|----------------|---------------------------|--------------|-------------------|
| M. liso        | Epitelioide               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| Mixta          | Fusocelular               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| Mixta          | Fusocelular y epitelioide |              | Muy bajo-bajo     |
| M. liso        | Fusocelular               |              | Muy bajo-bajo     |
| Neural         | Fusocelular               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| Neural         | Fusocelular               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| No valorable   | Fusocelular               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| Nulo           | Fusocelular               | Leve         | Muy bajo-bajo     |
| M. liso        | Fusocelular               | Leve         | Intermedio        |
| Neural         | Fusocelular               | Moderado     | Intermedio        |
| Mixta          | Fusocelular               | Leve         | Intermedio        |
| No valorable   | Fusocelular               | Leve         | Intermedio        |
| Neural         | Fusocelular               | Leve         | Intermedio        |
| Mixta          | Fusocelular               | Leve         | Intermedio        |
| Neural         | Epitelioide               | Leve         | Intermedio        |
| Neural         | Epitelioide               | Moderado     | Alto              |
| Mixta          | Fusocelular               | Severo       | Alto              |
| M. liso        | Epitelioide               | Leve         | Alto              |
| Mixta          | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| Nulo           | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| Nulo           | Epitelioide               | Leve         | Alto              |
| M. liso        | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| Mixta          | Epitelioide               | Leve         | Alto              |
| Mixta          | Fusocelular y epitelioide | Leve         | Alto              |
| Neural         | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| M. liso        | Fusocelular               | Moderado     | Alto              |
| Neural         | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| Nulo           | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| M. liso        | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| Mixta          | Fusocelular               | Moderado     | Alto              |
| Mixta          | Fusocelular               | Leve         | Alto              |
| M. liso        | Epitelioide               | Leve         | Alto              |
| M. liso        | Fusocelular               | Leve         | Alto              |

**M. liso:** músculo liso.

punto citoplásmico intenso (el llamado patrón Golgi) (*Figura 1*). Los resultados de las características patológicas de cada caso se describen en el *cuadro 2*. Se describe en los *cuadros 3 y 4* los datos demográficos y riesgo de malignidad con cuadro clínico, evolución y tratamiento.

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en el Hospital Central Militar y sólo en seis de éstos se realizó en otros hospitales. Dos de estos seis casos tenían el antecedente de resección de una tumoración, en uno se hizo el diagnóstico previo de schwannoma, siendo referidos por presentar recurrencia peritoneal (*Cuadro 5*). De esta serie en el momento del diagnóstico cuatro casos ya presentaban enfermedad sistémica (*Cuadro 5*). Una paciente desarrolló enfermedad metastásica tres años posteriores a cirugía con intento curativo (*Cuadro 5*). Trece casos han recibido tratamiento sistémico. Uno de ellos recibió tratamiento sistémico a base de doxorrubicina, vincristina e ifosfamida por considerarse leiomiomasarcoma y que en la revisión de laminillas se reclasificó el diagnóstico. Diez casos han recibido el tratamiento de mesilato de imatinib como adyuvante y dos casos para enfermedad sistémica (*Cuadro 6*).

La mortalidad por causas no relacionada a esta neoplasia se presentó por un cáncer renal sincrónico (un caso), por complicaciones postoperatorias (tres casos) e insuficiencia renal terminal en fase sustitutiva (un caso).

Los casos asintomáticos fueron diagnosticados en forma incidental en procedimientos (*Cuadro 3*).

El análisis de los estudios de imagen de nueve pacientes se realizó en la red digital RIS-PACS de nuestro hospital a partir de noviembre de 2008 al 2012, y reportes escritos previos a estos años por estudio de imagen fuera de la red digital, por antecedente de indicación de cirugía de urgencia, hallazgo transoperatorio o los tratados en otro Hospital. Como resultado de la correlación de diagnóstico por imagen con resultado de patología coincidió en cinco de los ocho tumores de localización gástrica, uno de tres de localización duodenal, dos de cinco de localización intestinal, y del resto de los sitios, uno de cuatro. En la revisión retrospectiva los primeros 22 casos, sólo en cuatro casos de 12 se anticipó diagnóstico con tomografía en la revisión prospectiva en seis de nueve casos se anticipó diagnóstico, en uno de ellos se complementó con USG endoscópico de la

**Cuadro 3.** Datos epidemiológicos de la serie de casos de tumores del estroma gastrointestinal del HCM.

| Edad años (rango)                          |                               | Total<br>54.8(13-79) | Mujeres(17)<br>57.2(24-73) | Hombres(16)<br>52.3(13-79) |
|--------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|
| Cuadro clínico                             | Síntomas                      | 29                   | 15                         | 14                         |
|                                            | Sangrado                      | 13                   | 7                          | 6                          |
|                                            | Dolor                         | 10                   | 5                          | 5                          |
|                                            | Masa palpable                 | 2                    | 1                          | 1                          |
|                                            | Obstrucción                   | 1                    | 0                          | 1                          |
|                                            | Otros <sup>†</sup>            | 3                    | 2                          | 1                          |
|                                            | Asintomático <sup>‡</sup>     | 4                    | 3                          | 1                          |
| Cirugía                                    |                               | 31                   | 16                         | 15                         |
|                                            | Cirugía urgencia              | 7                    | 3                          | 4                          |
|                                            | R0                            | 29                   | 16                         | 13                         |
|                                            | R2                            | 2                    | 0                          | 2                          |
| Origen del tumor                           |                               |                      |                            |                            |
|                                            | Estómago                      | 14                   | 8                          | 6                          |
|                                            | Duodeno/AV                    | 4                    | 3                          | 1                          |
|                                            | Intestino delgado             | 11                   | 5                          | 6                          |
|                                            | Colon/recto                   | 2                    | 0                          | 2                          |
|                                            | Epiplón                       | 2                    | 1                          | 1                          |
| Diagnóstico primario de GIST por patología |                               | 27                   | 13                         | 14                         |
| Diagnóstico de TC                          |                               | 19                   | 11                         | 8                          |
|                                            | GIST                          | 10                   | 4                          | 6                          |
|                                            | Otro                          | 9                    | 7                          | 2                          |
| Tamaño (cm)                                |                               | 10 (1-30)            | 7.93 (1-23)                | 12.46(1-30)                |
| Potencial de malignidad                    | Muy bajo-bajo                 | 8                    | 7                          | 1                          |
|                                            | Intermedio                    | 7                    | 3                          | 4                          |
|                                            | Alto                          | 18                   | 7                          | 11                         |
| Tratamiento sistémico                      |                               | 13                   | 7                          | 6                          |
|                                            | Mesilato de Imatinib (Glivec) | 12                   | 6                          | 6                          |
|                                            | Otro                          | 1                    | 1                          | 0                          |
|                                            | Duración (meses)              | 19.9 (6-36)          | 24.6 (6-36)                | 19.3 (8-36)                |

AV: ampulla de Vater. GIST: tumor del estroma gastrointestinal. TC: tomografía computarizada. <sup>†</sup> Enfermedad ácido péptica; síndrome anémico; cambios en su manera de evacuar. <sup>‡</sup> Cirugía de vesícula biliar, seguimiento de absceso hepático hallazgo en TC, seguimiento de histerectomía hallazgo en USG, antecedente de angiosarcoma con hallazgo en la TC de seguimiento.

tumoración. Los otros diagnósticos establecidos por imagen fueron hematoma mesentérico crónico, tumor neuroendocrino, sarcoma o simplemente se describió la lesión tumoral.

Para seguimiento quedaron con 19 pacientes con una media de seguimiento de 68 meses (rango desde 1-135). De éstos ningún paciente ha presentado recurrencia si ha recibido el tratamiento si es de alto grado.

De 11 reportes de tomografía en cuatro se corroboró el diagnóstico con patología. De dos pacientes no se realizó más estudios en un caso por la edad y la comorbilidad del paciente al tener 98 años y otra paciente que se perdió sin seguimiento. Los diagnósticos establecidos en los otros casos resultaron con un páncreas ectópico, un adenocarci-

noma de colon, un tumor glómico benigno, un hepatocarcinoma, y enfermedad de Castleman.

## Discusión

### Generalidades

Inicialmente estos tumores se clasificaron como tumores de músculo liso (leiomiomas, leiomioblastomas) hasta que se demostró por el análisis de microscopia electrónica y de inmunohistoquímica que sólo una pequeña fracción de ellos mostraba diferenciación a músculo liso. En 1983 Mazur y Clark propusieron una designación más genérica, "tumores del estroma", lo que incluía tumores con diferenciación neuronal o schwann-

**Cuadro 4.** Relación de los GIST con base en potencial de malignidad y su cuadro clínico, tratamiento y seguimiento.

| Potencial de malignidad |                      | Total      | Muy bajo-bajo<br>8 | Intermedio<br>7 | Alto<br>18    |
|-------------------------|----------------------|------------|--------------------|-----------------|---------------|
| Edad años (rango)       |                      | 54 (13-79) | 58.1 (24-73)       | 60.4 (38-71)    | 51.2 (13-79)  |
| Sexo                    | Mujer                | 17         | 7                  | 3               | 7             |
|                         | Hombre               | 16         | 1                  | 4               | 11            |
| Origen del tumor        | Estómago             | 14         | 6                  | 2               | 6             |
|                         | Duodeno/AV           | 4          | 1                  | 2               | 1             |
|                         | Intestino delgado    | 11         | 1                  | 3               | 7             |
|                         | Colon/recto          | 2          | 0                  | 0               | 2             |
|                         | Epiplón              | 2          | 0                  | 0               | 2             |
| Cuadro clínico          | Síntomas             |            |                    |                 |               |
|                         | Sangrado             | 13         | 2                  | 6               | 5             |
|                         | Dolor                | 10         | 2                  | 1               | 7             |
|                         | Masa palpable        | 2          | 0                  | 0               | 2             |
|                         | Obstrucción          | 1          | 0                  | 0               | 1             |
|                         | Otros                | 3          | 2                  | 0               | 1             |
|                         | Asintomático         | 4          | 3                  | 0               | 1             |
| Tamaño (cm)             |                      | 10 (1-30)  | 2.58 (1-4.5)       | 7.4 (2.6-10)    | 14.5 (3.5-30) |
| Tratamiento sistémico   |                      | 13         | 0                  | 1               | 12            |
|                         | Mesilato de imatinib | 12         | 0                  | 1               | 11            |
|                         | Otro                 | 1          | 0                  | 0               | 1             |
| Seguimiento             | VSAT                 | 14         | 5                  | 2               | 7             |
|                         | PSAT                 | 9          | 1                  | 2               | 6             |
|                         | PCAT                 | 1          | 0                  | 0               | 1             |
|                         | MSAT                 | 5          | 2                  | 2               | 1             |
|                         | MCAT                 | 4          | 0                  | 1               | 3             |
|                         | Tiempo en meses      | 48.3       | 32.8               | 66.6            | 65.7          |

**AV:** ámpula de Váter. **VSAT:** vivo sin actividad tumoral. **PSAT:** perdido sin actividad tumoral. **PCAT:** perdido con actividad tumoral. **MSAT:** muerto sin actividad tumoral. **MCAT:** muerto con actividad tumoral.

noma (tumores de los nervios autonómicos gastrointestinales). Actualmente pueden tener tanto diferenciación a músculo liso, neural, bidireccional (mixto) incompleto o bien ser indiferenciados (fenotipo nulo). En 1990 se demostró que los GIST comparten características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas de las células intersticiales de Cajal, que son los marcapasos de las células del intestino.

La proteína KIT (CD117) es normalmente expresado en diferentes tipos de células, entre éstas se encuentran las células intersticiales de Cajal. Este receptor pertenece a los receptores tirosina quinasa de la subfamilia tipo III, donde también se incluye al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas a y b.<sup>2</sup> Los tumores del estroma

gastrointestinal son los tumores mesenquimatosos primarios más comunes del tracto gastrointestinal. La gran mayoría de ellos muestran una mutación de los genes que codifican los receptores para KIT o receptor del factor de crecimiento a derivado de las plaquetas que son dos receptores tirosina quinasa.<sup>2</sup>

El diagnóstico se hace con una muestra representativa para las tinciones con inmunohistoquímica, pero existe ya una serie que reportó que la biopsia por aspiración con aguja fina tiene ya su utilidad en el diagnóstico de los GIST.<sup>3</sup>

Como se ha incrementado la incidencia con base en el diagnóstico correcto, existe una presentación variable en la literatura desde reporte de casos hasta series grandes.<sup>1,7,20</sup> La serie Tomillo y cols. determinó su incidencia cercana a

**Cuadro 5.** Pacientes que presentaron enfermedad sistémica.

| Sexo | Edad años | Tx quirúrgico previo (año)                      | Tipo de resección | Tratamiento quirúrgico HCM (año)                                             | Tipo de resección | Tx sistémico | Duración tx sistémico | Seguimiento (tiempo) | Aclaración                                                                                                                                                                              |
|------|-----------|-------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| M*   | 57        | No                                              | No procede        | No                                                                           | No procede        | No           | No procede            | MCAT (1 mes)         | Paciente con cáncer renal metastásico que presentó sangrado de tubo digestivo y se realizó endoscopia encontrando tumoración en AV.                                                     |
| M    | 79        | No                                              | No procede        | Laparotomía                                                                  | R2                | No           | No procede            | MCAT                 | Paciente que muere por complicación quirúrgica.                                                                                                                                         |
| M    | 20        | No                                              | No procede        | exploradora (2009)<br>Gastrectomía total con metastasectomía hepática (2000) | R0                | No           | No procede            | PSAT (84 meses)      | Se operó y se hizo diagnóstico de neuroendocrino se hizo reclasificación a la revisión de laminillas.                                                                                   |
| F    | 56        | Resección de tumor intestinal Schwannoma (2002) | R0                | Citorreducción (2011)                                                        | R0                | Imatinib     | 21 meses              | VSAT (131 meses)     | Se operó en el 2002 fuera de la unidad y se presentó en el HCM en el 2011 con sarcomatosis peritoneal con tx como adyuvancia.                                                           |
| M    | 39        | Laparotomía con biopsia (2004)                  | R2                | Laparotomía con biopsia (2004)                                               | R2                | Imatinib     | 36 meses              | MCAT (46 meses)      | A los tres años de tratamiento sistémico, el paciente comenzó con progresión, se incrementó la dosis a 800 mg con pobres resultados.                                                    |
| M    | 68        | Resección de tumor intestinal (2002)            | R0                | Laparotomía con biopsia (2007)                                               | R2                | Imatinib     | 12 meses              | PCAT (73 meses)      | Se operó fuera de la unidad en el 2002, se presentó en el HCM en 2007 con sarcomatosis peritoneal, recibió tratamiento sistémico y progresó.                                            |
| F    | 57        | No                                              | No procede        | Whipple (2001)                                                               | R0                | Imatinib     | 6 meses               | MCAT (57 meses)      | Suspendió la adyuvancia a los 3 meses por toxicidad, recurre a los 3 años y nuevamente se inició tx sistémico por 3 meses que vuelve a suspender por toxicidad. Progresó la enfermedad. |

**TX:** tratamiento. M: masculino. F: femenino. **MCAT:** muerto con actividad tumoral. **VSAT:** vivo sin actividad tumoral. **PCAT:** perdido con actividad tumoral. **AV:** ampulla de Vater.  
 \* Paciente con enfermedad sistémica probablemente por cáncer renal que comenzó con sangrado de tubo digestivo. No se documentó por biopsia la enfermedad metastásica si era de renal o del GIST, se le atribuyó al cáncer renal.

**Cuadro 6.** Tratamiento sistémico con mesilato de imatinib.

| Adyuvancia               |                | 10 casos                                                            |     |
|--------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Tiempo                   | (Casos)        | 36 meses                                                            | (3) |
|                          |                | 24 meses                                                            | (1) |
|                          |                | 21 meses                                                            | (1) |
|                          |                | 12 meses                                                            | (3) |
| Suspensión por toxicidad | 2              |                                                                     |     |
| Recurrencia              | 1              | Fue en un caso que se suspendió por toxicidad                       |     |
| Enfermedad sistémica     |                | Dos casos                                                           |     |
| Tiempo (casos)           | 36 meses (uno) |                                                                     |     |
|                          | 12 meses (uno) | Paciente operado fuera de la unidad que recurre a los cinco años.   |     |
| Progresión               | 2              | En ambos casos se incrementó la dosis a 800 mg y no hubo respuesta. |     |

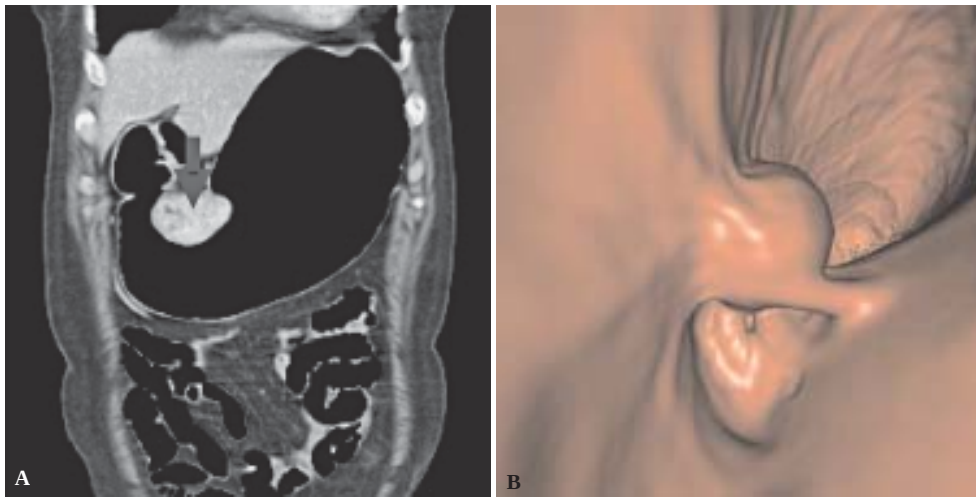
20 por 100,000 por año.<sup>2</sup> En Estados Unidos reportaron que se ha incrementado hasta 25 veces, con una tasa de 0.028 por 100,000 en 1992 a 0.688 por 100,000 en el 2002.<sup>4</sup> Además tiene un registro que comenzó en el 2004 y actualmente reporta una prevalencia de 882 casos y que la incidencia anual en Estados Unidos es de aproximadamente 5,000 casos nuevos.<sup>5</sup> En una provincia de Suecia la incidencia anual de GIST detectados clínicamente se estimó en 14.5 por millón de habitantes, sin cambiar con el tiempo en un estudio retrospectivo.<sup>10</sup> En México se han reportado tres series en donde el número de casos han sido de 19, del Hospital ABC; 275, de un estudio multicéntrico de los Hospitales de Oncología del IMSS, Guadalajara Jal, y Monterrey NL, y la serie del INNSZ con 24 casos.<sup>6-8</sup> En una serie más reciente de España, de un hospital universitario, se presentaron 40 casos con intento curativo en un lapso de 13 años.<sup>9</sup>

La reclasificación de estos tumores provocó que se hicieran revisiones de estudios patológicos previos en donde hasta 28% de los casos sí fueron diagnosticados como GIST, pero 34% como leiomiomas, 13% leiomioblastomas, 18% leiomiomasarcomas y otros tumores mesenquimatosos (schwannoma, neurofibroma, otros sarcomas) en 7%, los que reclasificaron después de la revisión a tumores del estroma gastrointestinal. Inclusive hasta en su comportamiento biológico de estos tumores inicialmente hasta 41% se diagnosticaron como benignos y 42% como malignos y 17% no se estableció. Esta serie explica que ha aumentado la incidencia como tal, sino se ha hecho el diagnóstico correcto actualmente.<sup>10</sup> En la serie más grande de México se reclasificaron a GIST 17% de los sarcomas del tracto gastrointestinal.<sup>7</sup> Nosotros dividimos el estudio en dos partes: en la primera se hizo esa reclasificación y de 22 casos que se obtuvieron se reclasificó el diagnóstico en cuatro de ellos. El diagnóstico se hace con inmunohistoquímica para detectar el receptor tirosina quinasa, que se presenta hasta en 98% de los casos.<sup>5</sup> Además, de 60 a 70% de los casos son

CD34 positivos; 30 a 40% muestran inmuno-positividad para actina de músculo liso (SMA) y aproximadamente 5% muestra inmuno-positividad para la proteína S-100.<sup>11</sup> También está establecido en guías internacionales realizar la prueba para documentar la mutación genética del exón 9.<sup>12</sup> Nosotros no hacemos el estudio de mutación, aunque en las guías para su estudio y tratamiento se recomienda que se haga, en una revisión del registro de Estados Unidos reportó que sólo se utiliza en 6% de los casos de dicho país.<sup>5</sup> Otro marcador de reciente adquisición en este hospital es el DOG1, gen identificado que codifica una proteína de función desconocida y se expresa fuertemente en los GIST, el cual puede ayudar en el diagnóstico de los mismos cuando falla la expresión del CD117. En algunas revisiones se demostró que el DOG1, es altamente expresado no solo en los GIST típicos, sino, además, en aquéllos con mutación negativa al c-KIT. En esta revisión sólo se realizó al último caso que se incluyó del 2012.<sup>13</sup>

### Clasificación y pronóstico

Al hacer un mejor diagnóstico y conocer su comportamiento biológico de estos tumores, las características de patología empezaron a formar parte de criterios pronósticos. Un criterio ha sido el tamaño del tumor que al momento de presentarse puede ir desde de 0.6 hasta 34 cm y los tamaños promedio pueden ser desde 5.5 hasta 10.8.<sup>7,14-16</sup> En la serie de Alvarado-Cabrero se resaltó que 34% de los casos era mayor de 10 cm.<sup>7</sup> Otro criterio han sido las características histológicas que se han reportado con el tipo fusocelular puro de 68 a 77.5%, epitelioides de 16 a 22.5% y patrón mixto hasta 14%. La hiperplasticidad se presentó en 18.7%.<sup>7,14</sup> Los tumores grandes, con alto índice mitótico con presencia de histología epitelioides, hiperplasticidad y edad mayor de 70 años son factores de mal pronóstico y se ha reportado su supervivencia a cinco años fue de 82%.<sup>14</sup> (Figura 2). Por el seguimiento de diferentes se-



**Figura 2.** GIST de estómago, femenina con sangrado de tubo digestivo alto. **A)** TC contrastada reconstrucción coronal, con lesión subepitelial, exofítica, (flecha) con comportamiento hipervascular. **B)** Protocolo de gastroscopía virtual donde se observa la prominencia de la lesión hacia la luz.

ries, se estableció el pronóstico con base en características anatómicas e histológicas. Los GIST de origen gástrico tienen mejor pronóstico que los intestinales. Esta clasificación de potencial maligno se dividió en cuatro:

1. **Muy bajo riesgo:** < 2 cm y < 5 mitosis/50 seco fuerte.
2. **Bajo riesgo:** 2-5 cm y < 5 mitosis/50 seco fuerte.
3. **Riesgo intermedio:** < 5 cm y 6-10 mitosis/50 seco fuerte o 5-10 cm y < 5 mitosis/50 seco fuerte.
4. **Alto riesgo:** > 5 cm y >5 mitosis/50 seco fuerte o >10 cm independientemente de la actividad mitótica).<sup>10,11</sup>

La serie de Martínez-Consuegra reportó tumores de alto riesgo en 42% y de bajo riesgo en 37%.<sup>6</sup> Nosotros tenemos 54% de nuestros casos como alto riesgo, 21% como riesgo intermedio y el resto como muy bajo o bajo riesgo. Han existido otras clasificaciones para determinar el tiempo libre de recurrencia, para esto, se reportó un nomograma desarrollado por el Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en donde consideraron el tamaño del tumor, así como el sitio de origen y el índice mitótico con una precisión de 78%.<sup>18</sup> En otra modificación que se hace a la clasificación por Fletcher, es agregar la ruptura del tumor.<sup>19</sup>

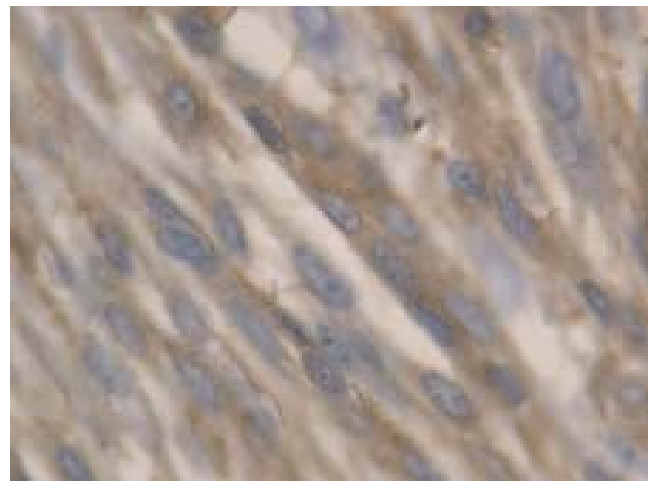
A estas características previas se derivaron otras como la descrita por Miettinen y Lasota, en la que describieron a los GIST por su origen, donde especifican que su patrón es diverso, incluye tumores nodulares, quísticos y diverticulares. Los GIST gástricos pueden ser divididos en subgrupos histológicos incluyendo cuatro variantes de células fusiformes y cuatro epitelioides (*Figura 3*). Los GIST intestinales son histológicamente más homogéneos y frecuentemente contienen glóbulos de colágena característicos, fibras esquinoides.<sup>17</sup>

Este potencial maligno caracterizado por la recurrencia sistémica o locorregional se ha documentado en 8.7% (4/46) de los pacientes, con tratamiento de intento curativo siendo el tiempo promedio para recurrencia de 20.1 meses.<sup>15</sup> En nuestra serie en tres casos que se puede documentar fue a los 68

meses promedio (rango 36-108) sin haber recibido tratamiento sistémico. Actualmente los pacientes que han recibido tratamiento sistémico y lo han tolerado no han presentado recurrencia en un seguimiento a 90 meses (50-131 meses). Ahora en la era del tratamiento sistémico en una serie más grande, se han reportado recurrencias hasta 21%, incrementando el periodo libre de enfermedad a 28.5 meses.<sup>5</sup>

#### Cuadro clínico y tomografía

Las características clínicas son variadas. La edad de presentación promedio de las diferentes series revisadas va de 61 a 68 años.<sup>5,6,14,15,16,20</sup> Con una incidencia muy baja en menores de 20 años (4%).<sup>7</sup> En nuestra serie sólo tenemos tres menores de 30 años, de 13, 20 y 24 años. Los síntomas dependen de la localización y la extensión de la enfermedad.<sup>21</sup> Los casos sin síntomas pueden tener una frecuencia de 10 a 21% que fueron detectados incidentalmente durante un procedimiento quirúrgico por otras causas o estudio de otra sintomatología hasta en



**Figura 3.** GIST tinción de inmunohistoquímica CD117. 40x.



**Figura 4.** Imagen endoscópica de un tumor del estroma gastrointestinal a nivel del duodeno/ámpula de Vater.



**Figura 5.** GIST de íleon, masculino de 31 años con dolor abdominal y bloqueo mecánico intestinal. **A)** TC de abdomen con dilatación de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos con zona de transición en íleon distal donde existe engrosamiento parietal y realce de la pared. **B)** Reconstrucción coronal con masa heterogénea de predominio hipovascular que involucra asas de íleon distal.

25% y también se han reportado 10% detectados incidentalmente al momento de la necropsia.<sup>9,10,16</sup> La duración de la sintomatología en la serie de Zepeda Gómez fue de 11 meses.<sup>8</sup> Los principales síntomas son sangrado de tubo digestivo con una frecuencia de 24 a 53%, principalmente en los localizados en el estómago. El dolor abdominal está presente desde 31.7 a 73%. Los síntomas de nuestra serie se reportan en el *cuadro 3*. Hay otras sintomatologías como son masa abdominal 20%, disnea 9%, debilidad 5%, pérdida de peso 5 a 27% y fiebre o absceso 4%.<sup>8,15,16,20</sup>

La principal localización es la gástrica desde 40 a 56%, seguida por el intestino delgado de 28 a 36.7%. En el colon y recto 7 a 12%. Así como la cavidad abdominal 11% y esófago 2%. Que tampoco difiere de nuestra serie.<sup>5,7,16,20</sup>

En los casos de presentación con enfermedad sistémica es más común en los no gástricos, en una serie 1 de 31 casos de GIST gástrico metastatizó, y 7 de 22 de GIST no gástrico dieron metástasis.<sup>15</sup> Siendo los sitios más comunes de metástasis el hígado y el peritoneo.<sup>16</sup> La gran mayoría en su presentación era un tumor solitario y la enfermedad sistémica se presenta desde 11.2% hasta 18%.<sup>5,20</sup>

Algo particular que se ha observado en estos casos es que existe la asociación con otras neoplasias, se ha reportado ya la triada de Carney que incluye leiomiomas gástri-

co, paragangliomas extra adrenal y condromas pulmonares. Su incidencia reportada en la serie de Alvarado-Cabrero es de menos de 1%. La asociación con otras neoplasias es de 5 a 27.8% de los casos, la más común fue colorrectal, seguida de tracto urinario, ginecológica, mama y carcinomas gástricos.<sup>7,22</sup> Nosotros tenemos dos casos con otra neoplasia.

El diagnóstico de imagen es de mucha importancia en la valoración de tumores para establecer su localización y una estadificación preoperatoria con el fin de planear su tratamiento y probablemente establecer un pronóstico si se tiene ya un diagnóstico histológico.<sup>23</sup> En un estudio retrospectivo de las imágenes demostró que un GIST mayor de 11 cm y con la presencia de invasión a la pared y con metástasis hepáticas tiene mayor mortalidad.<sup>24</sup> También tiene la utilidad de valorar la respuesta al tratamiento en lesiones no quirúrgicas.<sup>25</sup> Muy importante también dependerá de su presentación clínica y la sospecha del diagnóstico para la toma de la decisión. Kim y cols. reportaron un trabajo con las características de este tipo de tumores por tomografía según la localización, el cual expresa que son tumores exógenos (*Figuras 2 y 4*) que comúnmente involucran la muscularis propia de la pared intestinal. Este tipo de crecimiento está aparente en 46% de los GIST con localización gástrica y 70% en los localizados en la duodenal. La ulceración de

la mucosa se presenta en la superficie luminal hasta en 50% en el cual los pacientes se presentan con sangrado de tubo digestivo. Típicamente son masas bien circunscritas que comprimen los órganos adyacentes y que no tienen una cápsula verdadera. Pueden ocurrir áreas focales de hemorragia, necrosis y degeneración quística particularmente en grandes lesiones (*Figura 5*). Con la administración del medio de contraste existe un patrón de realce periférico en los tumores grandes. En general, el área central tiene una atenuación baja que corresponde a hemorragia y/o necrosis, mientras que el realce periférico corresponde a tejido viable. En algunos casos, el área central con baja atenuación corresponde a tumor en sí, degeneración quística o líquido de una úlcera.<sup>26</sup> En nuestra serie hablamos de los casos que tenían imagen sugestiva de GIST, incrementándose esta precisión con el tiempo. La red digital RIS-PACS del Departamento de Radiología de nuestro hospital, iniciada en noviembre 2008 a la fecha, el advenimiento de los tomógrafos multidetector, así como la modificación de los protocolos para el abordaje diagnóstico en patología abdominal, son factores que han aumentado la precisión diagnóstica en la caracterización de lesiones subepiteliales del tracto gastrointestinal con protocolos multifásicos que permiten determinar el origen y extensión de las lesiones parietales, así como la identificación de lesiones metastásicas, convirtiéndose en una herramienta esencial para el abordaje diagnóstico y seguimiento en esta patología.

#### Tratamiento quirúrgico y seguimiento

El tratamiento de elección es quirúrgico cuando se encuentra localizada la enfermedad (*Figura 6*). El abordaje tradicionalmente se hará dependiendo de la localización y características del tumor.

De los tratamientos quirúrgicos presentados la resección simple fue en 52.1% de los tumores gástricos, la resección

gástrica parcial en 35% y sólo 12.9% fue gastrectomía total. De los de intestino delgado 85% fueron resecados con resección intestinal, 13.4% por enucleación y sólo 1.6% por pancreatoduodenectomía.<sup>20</sup> La resección quirúrgica completa fue hecha en 87% de los mismos.<sup>15</sup> La resección R0 fue posible en 85.3% de los casos y fue de 80% en los de alto riesgo y sólo en 17.2% de los tumores francamente malignos.<sup>20</sup>

En un estudio retrospectivo, de 1995 al 2005, se estudiaron 100 casos a quienes se les realizó una resección, de los cuales 67 eran gástricos y 33 eran intestinales. La recurrencia se presentó en 11 pacientes (tiempo medio de seguimiento 43 meses). La supervivencia a cinco años fue de 84%. El análisis multivariado demostró que el tamaño mayor o igual a 10 cm está asociado con tasa alta de recurrencia y que es el único factor pronóstico independiente pobre para la supervivencia.<sup>27</sup>

Hay series que han demostrado la resección de estos tumores vía laparoscópica con buenos resultados en aquellos que presentaban la facilidad técnica del procedimiento.<sup>28</sup> La serie de Otani refiere que el tamaño se debe de considerar para la posibilidad de resección laparoscópica como máximo a 5 cm.<sup>29</sup> Pero en la serie de Novitsky y cols. lograron demostrar que la resección puede ser laparoscópica en pacientes con GIST gástricos menores de 8.5 cm.<sup>30</sup> Y conforme ha evolucionado el entrenamiento laparoscópico, no hay una contraindicación para dicho abordaje con buenos resultados en tumores hasta de 11 cm.<sup>31</sup>

En el estudio retrospectivo hecho por Nilsson B y cols. todos sus casos excepto uno fueron llevados a cirugía, siendo completa la resección en todos los casos de muy bajo grado y bajo grado, 97% en el grado intermedio y 80% en el alto grado.<sup>10</sup>

Nosotros reportamos la resección completa en todos los casos resecables, ningún procedimiento fue hecho laparoscópico, con enfermedad diseminada solo se tomaron biopsias. Hubo un solo caso en el cual la presencia de recurrencia peritoneal pudo ser resecada.

#### Tratamiento sistémico en adyuvancia

El tratamiento adyuvante que ha sido empleado es el mesilato de imatinib (Glivec Novartis), el cual a través de la última década, se ha incrementado su uso. Antes del 2007 únicamente 18% de los GIST considerados de alto riesgo de los casos lo recibían como adyuvante, comparado con 47% después del 2007.<sup>5</sup> El tiempo de tratamiento ha ido evolucionando. Existen ensayos clínicos que han demostrado a través del tiempo la utilidad del tratamiento, primero por un año y posteriormente se documentó dicho beneficio por tres años.<sup>32,33</sup> Actualmente, la dosis establecida como estándar son 400 mg diarios. Cuando se presenta la mutación al exón 9 la dosis debería ser 800 mg diarios. El tiempo estándar hasta ahora es de tres años [34]

Existe una revisión de la importancia clínica para documentar la mutación oncogénica de KIT y de PDGFA (factor alfa de crecimiento derivado de las plaquetas) en



**Figura 6.** Tumor del estroma gastrointestinal dependiente del epiploon. La flecha señala el pedículo vascular del tumor. El tumor midió 24.5 x 24 cm, pesó 1.6 kg.

los GIST. El exón 11 del KIT es la mutación más común. Los GIST con deleciones del exón 11 son más agresivos que aquellos con substitutos. Las mutaciones del exón 11 responden bien al imatinib. Las mutaciones al exón 9 del KIT se presentan predominantemente en el intestino y son menos sensibles al imatinib. Una sustitución en el exón 18 del PDGFRA es la más común. Con esa mutación son resistentes al imatinib. Las mutaciones secundarias al KIT en el exón 13 y 14 son sensibles al sunitinib.<sup>35]</sup> Aunque documentar la mutación, en la práctica está documentado que es un proceso que no se hace en Estados Unidos y sólo en 6% de los casos.<sup>5</sup> La serie del registro de los Estados Unidos reportó que de los pacientes que recibieron como adyuvancia el imatinib la duración de tratamiento tuvo un rango muy variado, pero la no recurrencia al momento del análisis fue de 68%, respondieron en 8%, progresión/mixto en 5% y desconocido o perdidos en 18%.<sup>5</sup> De nuestra serie, de 18 pacientes considerados como alto grado, sólo 12 casos recibieron tratamiento sistémico, uno de ellos con un esquema de quimioterapia porque se consideró leiomioma, sólo tuvo seguimiento por un año, actualmente perdida. Ejemplificamos el tratamiento sistémico en el *cuadro 5*.

#### **El tratamiento sistémico en enfermedad metastásica o enfermedad locorregionalmente avanzada**

El tratamiento de elección en enfermedad sistémica es con mesilato de imatinib (Glivec Novartis). Los efectos colaterales del tratamiento sistémico en la serie de Wu fue fatiga leve, edema periorbitario, diarrea leve y sangrado de tubo digestivo. En esta serie la supervivencia total fue 97% a un año, 86% a dos años y 76% a cinco años. De los pacientes que recibieron tratamiento sistémico tuvieron un seguimiento de 16 meses, 85% demostraron regresión o estabilización de la enfermedad. Treinta y tres por ciento presentaron recurrencia o progresión.<sup>16</sup> En un ensayo clínico donde se trataron pacientes con enfermedad sistémica no resecable, el tratamiento con diferentes dosis tuvo una respuesta de hasta 68.1% con una supervivencia global de 57 meses.<sup>36</sup> El paciente que recibió tratamiento sistémico por enfermedad irresecable vivió 36 meses con tratamiento y otro caso lo recibió por 12 meses y se perdió con actividad tumoral. A ambos se incrementó la dosis a 800 mg.

En la serie de Andtbacka y cols., en donde describen la resecabilidad después de tratamiento sistémico en enfermedad sistémica o recurrente, concluyen que la respuesta al tratamiento favorece dicho procedimiento.<sup>37</sup> Se ha reportado que los que tienen respuesta su supervivencia global a dos años es de 100% comparado con resistencia focal progresando después de la cirugía teniendo una supervivencia de 36% a dos años. [38] En otra serie en enfermedad metastásica Gronchi y cols. estudiaron 159 casos que fueron tratados con imatinib, de los cuales 38 de ellos fueron llevados a quirófano, el periodo libre de enfermedad fue de 96% a 12 meses y 69% a 24 meses en pacientes que respondieron al tratamiento y fue nulo para aquellos pacientes que no respondieron.<sup>40</sup>

En una serie más grande de 180 casos, 12% de esta serie fue llevado a cirugía por su respuesta, haciendo hincapié que con respuestas los pacientes deben ser operados para evitar complicaciones de la actividad tumoral, sin embargo, encontraron que el periodo libre de enfermedad era igual en pacientes operados que en los no operados, por lo que actualmente el beneficio de la cirugía en pacientes con enfermedad sistémica que responden al tratamiento sugieren que sea evaluado con ensayos clínicos. Hasta este momento las indicaciones de la cirugía son: complicaciones que ponen en peligro la vida, tumores primarios o metastásicos irresecables que se vuelven candidatos a cirugía después de una buena respuesta y reactividad de la enfermedad local en pacientes que han respondido al imatinib.<sup>39</sup>

En un seguimiento mayor en otra serie que recibió tratamiento previo con Imatinib en tumores locorregionalmente avanzados, pero no metastásicos, de 57 pacientes que recibieron tratamiento, la resecabilidad fue de 84%. A cinco años el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global fue de 77 y 88%, respectivamente.<sup>41</sup>

Nuestra serie no tiene pacientes que incluya inducción sistémica y posteriormente cirugía.

#### **Referencias**

1. Michel-Aceves RJ, Solano-Fiesco L, Acosta-García JM, Castillo-Lima JA, Rodríguez-Montes C, González-Martínez RA. Masculino de 13 años con síndrome anémico. Sesión Clinicopatológica. Rev Sanid Milit 2002; 56: 89-92.
2. Tornillo L, Terracciano LM. An update on molecular genetics of gastrointestinal stromal tumors. J Clin Pathol 2006; 59: 557-63.
3. Elliot DD, Fanning CV, Caraway NP. The Utility of Fine-Needle aspiration in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A cytomorphic and immunohistochemical analysis with Emphasis on Malignant Tumors. Cancer (Cancer Cytopathol) 2006; 108: 49-55.
4. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N, et al. Current Incidence and Outcomes of Gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. J Am Coll Surg 2006; 202: 623-9.
5. Pisters PW, Blanke CD, von Mehren M, Picus J, Sirulnik A, Stealey E, Trent JC, et al. A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices. Ann Oncol 2011; 22: 2523-9.
6. Martínez-Consuegra N, Baquera-Heredia J, León-Bojorge B, Padilla-Rodríguez A, Ortiz Hidalgo C. Expresión de p53 y Bcl-2 como marcadores pronósticos y de localización anatómica en tumores del estroma gastrointestinal. Estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 19 casos. Rev Gastroenterol Mex 2006; 71: 269-78.
7. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala Pompa A. Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. Ann Diagnost Pathol 2007; 11: 39-45.
8. Zepeda-Gómez S, Nundo JF, Maldonado H, Arista-Nasar J, Sánchez E, Schmulson M, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical and pathological analysis of 24 cases. Rev Invest Clin 2004; 56: 443-8.
9. Martí OR, Garcés AM, López MF, Ortega SJ. Tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal. Análisis de nuestra experiencia. Cir Esp 2013; 91: 38-43.
10. Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B. 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: 821-9.
11. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus Approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
  12. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, et al. Gastrointestinal stromal tumors. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010; 21: v98-v102.
  13. West R, Corless C, et al. The novel Marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFR mutation status. *Am J Pathol* 2004; 165: 107-13.
  14. Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TS, Lin CN, Uen YH, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: A subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007; 141: 748-56.
  15. Tryggvason G, Kristmundsson P, Örvar K, Jónasson JG, Magnússon MK, Gíslason HG. Clinical Study on Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2249-53.
  16. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* 2003; 134: 656-66.
  17. Miettinen LJM. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23(2): 70-83.
  18. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045-52.
  19. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, Switaj T, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour- The impact of tumour rupture on patient outcomes. *EJSO* 2011; 37: 890-6.
  20. Bümming P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2006; 93: 836-43.
  21. Darnell A, Dalman E, Pericay C, Musulén E, Martin J, Puig J, et al. Gastrointestinal stromal tumors. *Abdom Imaging* 2006; 31: 387-99.
  22. Lipcan III MT, Loren DE, Palazzo JP, Bibbo M, Dimarino AJ, Cohen S. Endosonographic Diagnosis of Recurrent Gastrointestinal stromal tumors associated with Carney's Syndrome. *Gastroenterology* 2005; 128: 169-74.
  23. Horton KM, Julury K, Montgomery E, Fihman E. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 811-7.
  24. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 792-8.
  25. Apfaltrer P, Meyer M, Meier C, Henzler T, Barraza JM, Dinter DJ, Hohenberger P, et al. Contrast-Enhanced dual energy CT of gastrointestinal stromal tumors. Is iodine-related attenuation a potential indicator of tumor response. *Invest Radiol* 2012; 47: 65-70.
  26. Kim HC, Lee JM, Choi SH, Kim KW, Kim SH, Lee JY, Han JK, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 596-604.
  27. Hsu KH, Yand TM, Shan YS, Lin PW. Tumor Size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg* 2007; 194: 148-52.
  28. Basu S, Balaji S, Bennett DH, Davies N. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and laparoscopic resection. *Surg Endosc* 2007; 21: 1685-9.
  29. 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.
  30. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Resection of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-47.
  31. De Vogelaere K, Van Loo I, Peters O, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumours (GIST) is safe and effective, irrespective of tumour size. *Surg Endosc* 2012; 26: 2339-45.
  32. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104.
  33. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1265-72.
  34. Reichardt P, Blay JY, Boukovinas I, Brodowicz T, Broto JM, Casali PG, Decatris M, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state of the art. *Ann Oncol* 2012; 23: 2776-81.
  35. Lasota MMJ. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008; 53: 245-66.
  36. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620-5.
  37. Andtbacka RH, Chaan S, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PWT, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2006; 14: 14-34.
  38. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of Tyrosine kinase Inhibitor Therapy followed by surgical Resection for metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg* 2007; 245: 347-52.
  39. Bonvalot S, Eldweny H, Le Péchoux C, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of Surgery on Advanced Gastrointestinal Stromal tumors (GIST) in the Imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1596-603.
  40. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, et al. Surgery of Residual Disease following Molecular-targeted therapy with imatinib Mesylate in Advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2015; 341-6.
  41. Tielen R, Verhoef C, van Coevorden F, Gelderblom H, Sleijfer S, Hartgrink HH, Bonenkamp JJ, et al. Surgical treatment of locally advanced, non-metastatic, gastrointestinal stromal tumours after treatment with imatinib. *EJSO* 2013; 39: 150-5.

