

Tumora stromală gastrointestinală (GIST) o raritate medicală?

D. Predescu¹, M. Gheorghe¹, I. Predoiu¹, C. Iosif², A. Constantin¹, F. Chiru¹, L. Cociu³, S. Constantinoiu¹

¹Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană, Spitalul Clinic Sf. Maria București, UMF Carol Davila București

²Departamentul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic Sf. Maria București

³Serviciul de Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul Clinic Sf. Maria București

Rezumat

Deși incidența generală este scăzută, GIST reprezintă un subgrup distinct de tumori mezenchimale gastro-intestinale care supraexprimă CD-117 (c-KIT) sau receptorul α al factorului de creștere derivat plachetar (PDGFRA). Considerate până acum ca neoplazii digestive maligne rare, pe măsura perfectării metodelor de diagnostic, tumorile anterior considerate ca neurofibroame, schwanoame sau leiomiome gastro-intestinale, sunt acum reclasificate ca GIST prin studii imunohistochimice. GIST au sediu predilect în stomac (40-70%), intestin subțire (20-40%), colon (5-15%) în timp ce tumorile localizate epiploice, mezenterice, retroperitoneale se întâlnesc în mai puțin de 5% din cazuri. În perioada 2005-2009, în Clinica noastră au fost operați 10 pacienți cu GIST. 5 cu localizare gastrică, 5 intestinală. Afecțiunea a fost simptomatică: dureri abdominale, anemie, fatigabilitate, tumoră palpabilă, hemoragie digestivă superioară sau ocluzie intestinală. Imagistica folosită pre-post-operator a constatat în: tranzitul baritat eso-gastric, ecografia abdominală, CT, PET-CT. Confirmarea a fost făcută prin examen anatomo-patologic și imunohistochimic. Toți pacienții au beneficiat de rezecții chirurgicale mai mult sau mai puțin extinse. Pentru unii dintre pacienți s-a aplicat și tratament adjuvant specific. Toți pacienții au supraviețuit intervențiilor

chirurgicale. Principiul chirurgiei este rezecția R0. Efracția tumorală sau rezecția R1 a tumorii primare au un impact negativ asupra supraviețuirii. O parte din pacienți (tumori voluminoase, rezecții R1 sau R2) au beneficiat de tratament adjuvant. Folosirea Imatinib mesilat sau a derivaților demonstrează o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii fără recurență tumorală, cu o singură condiție, tratament permanent. Chirurgia rămâne principalul tratament la pacienții cu GIST localizat rezecabil. Rate de recurență de 17-21% și rate de supraviețuire la 5 ani de 48-70 %, chiar și la pacienți cu GIST rezecabile, au determinat nevoia folosirii unui tratament adjuvant.

Cuvinte cheie: raritate, imunohistochimie, rezecția R0, imatinib mesilat

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) - medical rarities?

Although their overall incidence is low, GISTs are distinctive subgroup of gastrointestinal mesenchymal tumors which express CD117 or platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRA). Considered as rare digestive cancers, tumors like schwannomas, neurofibromas, gastrointestinal leiomyomas are now reclassified as GIST based on immunohistochemistry studies. GIST are more frequent in stomach (40-70%), small bowel (20-40%), colon (5-15%), meanwhile locations such as mesentery, omentum, retro peritoneum in less of 5%. 10 GIST patients were surgically managed during 2004-2009. 5 gastric and 5 small bowel GIST. Most with symptomatic disease: palpable tumor, abdominal pain, anemia, fatigue, superior

Correspondență: Predescu Dragoș
Clinica de Chirurgie Generală și Esofagiană,
Spitalul Clinic Sf. Maria București,
B-dul Ion Mihalache 37-39 Sector 1, București
UMF Carol Davila București
E-mail: drpredescu@yahoo.com

digestive hemorrhage or occlusion. Imagistic diagnosis consisted of: barium swallow, abdominal sonography, CT and PET-CT. Confirmation was made by hystopathological exam and immunohistochemistry. All patients had more or less wide surgical resections. For some patients there was also a specific adjuvant treatment. All patients survived after surgery. The principle of surgery for GIST is R0 resection of the tumor. Tumor rupture or R1 resection of the primary tumor has a negative impact on disease free survival. Some patients (great volume tumors, R1 or R2 resection) had adjuvant treatment. Imatinib mesilat and derivatives showed a significant improvement of recurrence free survival with one condition: permanent treatment. Surgery remains the mainstay of treatment in patients with localized, resectable GIST. Recurrence rate of 17-21% and 5 years survival rate of 48-70%, even in resectable GIST, impose an adjuvant treatment.

Keywords: rare, immunohistochemistry, R0 resection, imatinib mesilate

Introducere

Tumorile stromale gastro-intestinale sunt cele mai comune tumori mesenchimale ale tractul gastro-intestinal, deși incidența generală este scăzută. În Statele Unite ale Americii, se estimează că 3300 - 4350 cazuri noi de GIST sunt diagnosticate în fiecare an (1). Originea acestor tumori este în celulele interstițiale descrise de Cajal (2). Caracteristica comună a acestor tumori este imunohistochimică: supraexpresia receptorului (glicoproteină transmembranară) pentru tirozinkinază (3) cunoscut și sub numele de KIT, C-kit, sau CD117.

Tumorile stromale gastro-intestinale pot avea sediul oriunde în tractul gastro-intestinal, de la gură la anus, dar au fost semnalate și localizări extra-gastro-intestinale (4), cum ar fi mesenter, epiploon, peritoneu. Tumorile stromale gastro-intestinale apar cel mai frecvent la nivelul stomacului (40 - 70%), intestinului subțire (20-40%) și colonului (5-15%) în timp ce, la nivel epiploic, mesenteric, retroperitoneal, în mai puțin de 5% din cazuri. GIST apar mai frecvent la persoanele de peste 50 de ani. Sub 40 de ani rata incidenței se situează între 5-20%, în timp ce la copii incidența este ocazională, fiind situată la mai puțin de 3%.

Elucidarea mecanismului patogenic precum și a elaborarea unui tratament bazat pe ținte moleculare specifice, cu sediul la nivelul matricei tumorale, oferă în prezent noi speranțe pentru acești pacienți ca alternativă sau, cel mai adesea, de completare a gestului chirurgical.

Material si Metoda

Lotul de pacienți diagnosticați și tratați în clinică cu GIST, în perioada 2004-2009, este format din 10 cazuri. Vârsta medie pe lotul studiat a fost de 66,8 ani (51-74), cu preponderență masculină, raportul bărbați / femei = 3/2. Din cele

Tabelul 1. Simptomatologia

Simptomatologia	Nr. pacienți
Masă tumorală	5
Fatigabilitate	5
Ocluzie intestinală	5
Sângerare gastrointestinală, anemie	1
Descoperire întâmplătoare	2
Sindrom dispeptic	1

10 tumori, 5 au avut localizare gastrică iar 5 localizare intestinală. Din punct de vedere clinic, toate cazurile au fost simptomatice la internare, fără a avea însă un caracter specific (vezi Tabelul 1).

Dimensiunile tumorale, variate, au fost cuprinse între 4-30 cm.

Toți pacienții au fost beneficiarii unor intervenții chirurgicale. Tehnicile operatorii au cuprins de la rezecții limitate de organ până la rezecții extinse, în scopul exerezei în bloc a formațiunilor voluminoase ori invadante (7 pacienți cu rezecții R0) – vezi Tabelul 2.

În condițiile unui volum tumoral important, a fost tentată ablația tumorii (debulking surgery), chiar dacă s-a constatat remanența macroscopică postoperator (3 pacienți cu rezecții R2). Astfel reducția tumorală cât mai completă va facilita acțiunea terapiei alternative.

Diagnosticul histo-patologic a fost confirmat pentru fiecare dintre pacienți prin tehnici IHC, CD 117 +.

Tratamentul adjuvant a fost aplicat doar în cazul a trei pacienți ce au primit tratament cu Imatinib mesilat – Glivec sau derivați.

În ceea ce privește urmărirea pe termen lung, 4 dintre pacienți au fost urmăriți din punct de vedere clinic-paraclic și imagistic pe o perioadă variabilă, de la 11 luni până la 62 luni.

Caz particular

Vă prezentăm un caz clinic ce va exemplifica patologia GIST, caz particular prin faptul că este primul din seria de pacienți prezentată și la care s-a reușit efectuarea unei terapii moderne, complexe, multimodale, chirurgicale-oncologice, cu rezultate confirmate prin urmărirea lor la distanță.

Pacientul GC de 70 de ani se prezintă în clinică pentru o formațiune tumorală voluminoasă ce ocupă întreg etajul supraomilical, astenie fizică, inapetență.

Examenle de laborator în limite relativ normale. Imagistica efectuată confirmă prezența unei formațiuni voluminoase intra-abdominale cu structură neomogenă, a cărei apartenență de organ nu poate fi precizată, cu compresia organelor cavitare din jur: stomac, colon transvers și invazia pancreasului și a hilului splenic. Nu se constată determinări secundare hepatice sau limfo-ganglionare vizibile tomografic (vezi Fig. 1 – CT).

Se intervine chirurgical, CO nr. 923/01.11.2004 și se constată: tumoră gigantă gastrică, cu invazia pancreasului corporeo-caudal și a splinei. Se practică gastrectomie totală,

Tabelul 2. Cazuistica

Pacient	Vârsta	Sex	Localizare	Φ max	CD117 & CD34	Operația	Imatinib	Urmărire
1. GC	70	M	gastric	25 cm	pozitiv	Gastrectomie totală pancreatectomie corporeocaudală și splenectomie, în bloc	DA	62 luni
2. PG	51	M	intestin subțire	6 cm	pozitiv	Enterectomie segmentară	–	–
3. MM	70	F	duoden	4 cm	pozitiv	Ablația tumorii	–	–
4. TE	68	F	intestin subțire	25 cm	pozitiv	Enterectomie segmentară	–	–
5. IG	72	F	intestin subțire	20 cm	pozitiv	Enterectomie segmentară	–	–
6. DZ	69	F	gastric	27 cm	pozitiv	Gastrectomie parțială	–	–
7. TV	56	M	duoden	–	pozitiv	Ablația tumorii	NU	–
8. SM	74	M	gastric	30 cm	pozitiv	Gastrectomie totală	DA	16 luni
9. PD	68	M	gastric	10 cm	pozitiv	Gastrectomie parțială	NU	12 luni
10. SN	70	M	gastric	12 cm	pozitiv	Gastrectomie totală esofagectomie distală, splenectomie, pancreatectomie corporeo-caudală	DA	11 luni



Figura 1. CT abdominală la internare

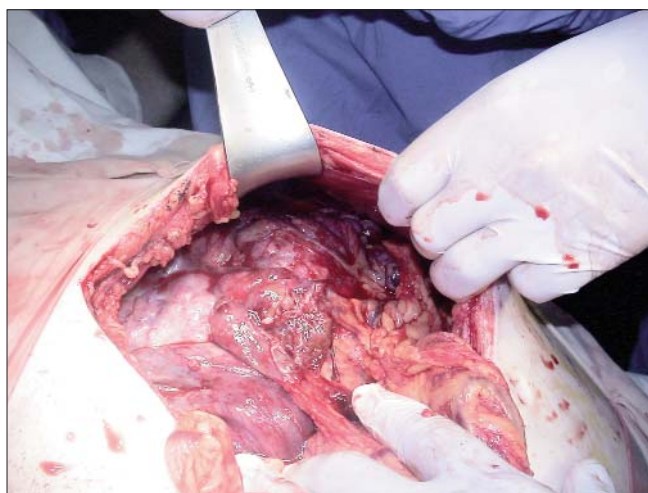


Figura 2. Imagini intraoperatorii

pancreatectomie corporeo-caudală, splenectomie în bloc și anastomoză eso-jejunală pe ansă în continuitate, tip Ω , cu dispozitiv antireflux (Fig 2 – 6 – imagini intraoperatorii).

Diagnosticul este confirmat prin examen anatomo-patologic și IHC (Fig. 7, 8 – imagini HP).

Pacientul este inclus într-un proiect de cercetare al CECOG (Central European Cooperative Oncology Group) și primește Imatinib mesilat - Glivec - timp de 2 ani, fiind urmărit clinico-paraclinic pe întreaga perioadă a trialului clinic.

Urmărirea periodică prin examen CT nu evidențiază urme de recidive intra-abdominale sau metastaze hepatice (Fig. 9 – CT de control).

După părăsirea programului amintit, la 1 an de la întreruperea tratamentului, pacientul revine în clinică și prezintă

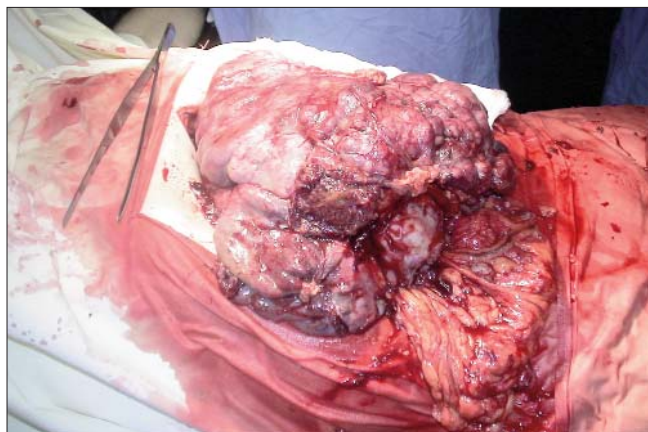


Figura 3. Imagini intraoperatorii

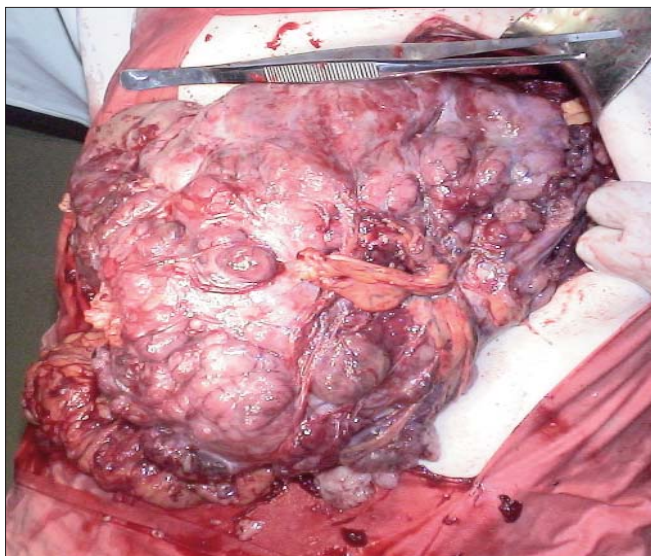


Figura 4. Imagini intraoperatorii

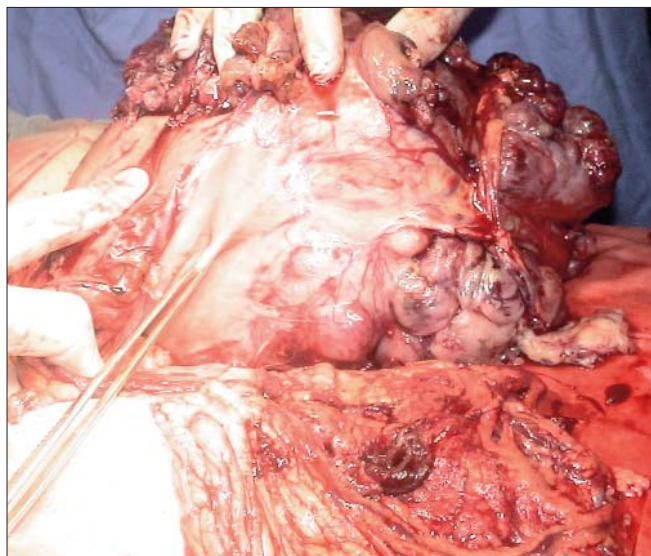


Figura 5. Imagini intraoperatorii

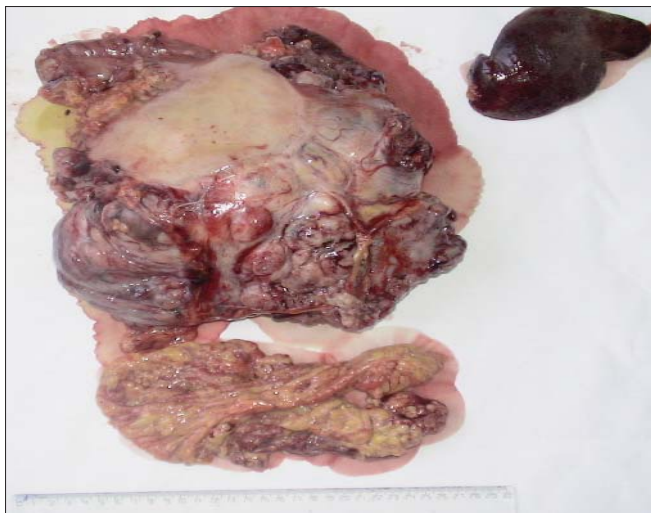


Figura 6. Imagini intraoperatorii

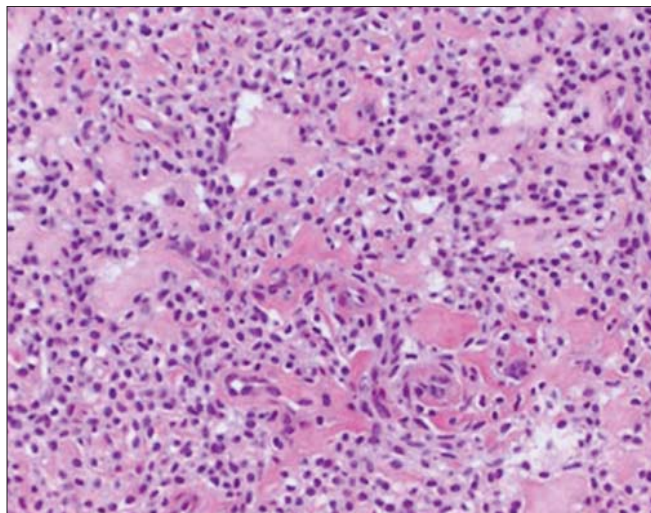


Figura 7. Examen microscopic, HE 10 x

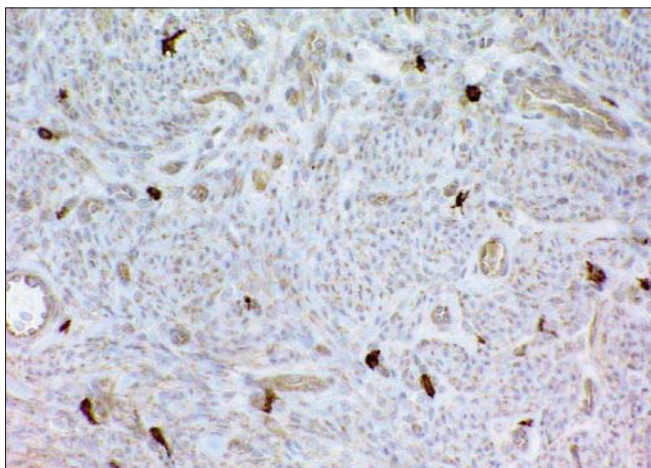


Figura 8. Examen microscopic imunohistochimie, CD117+ difuz

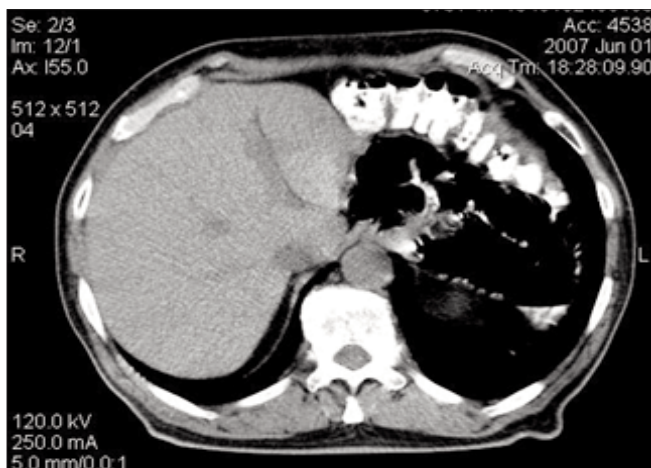


Figura 9. CT de control

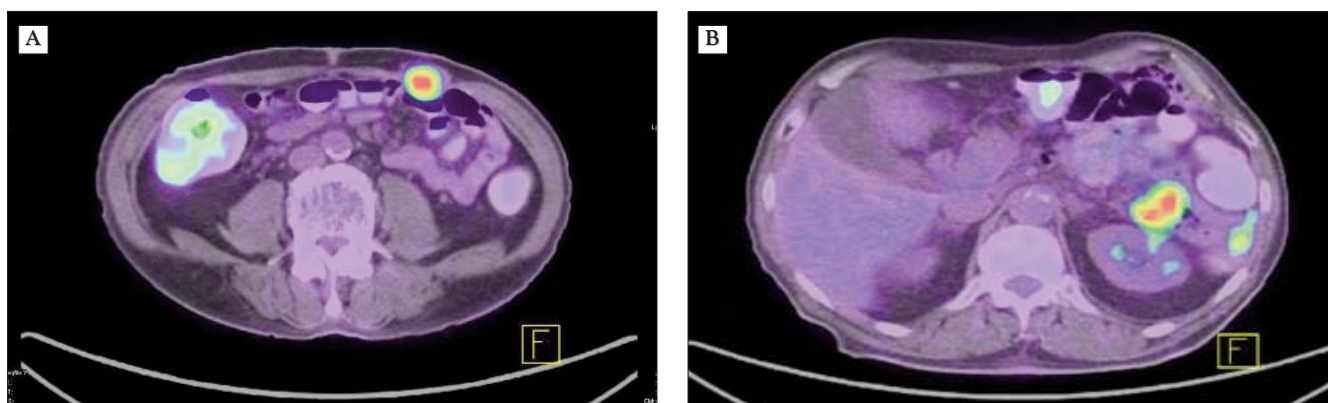


Figura 10. PET - CT recidive abdominale

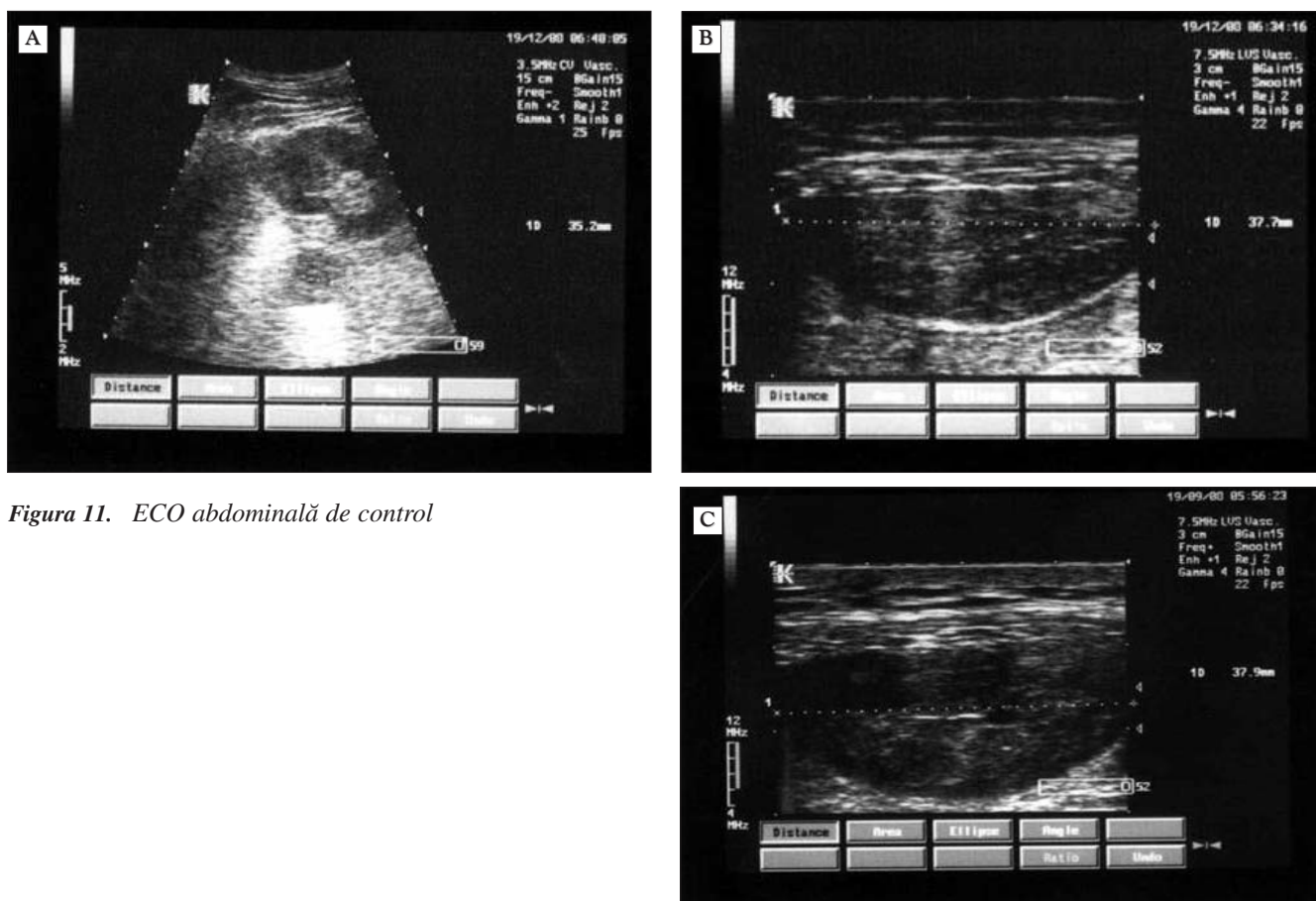


Figura 11. ECO abdominală de control

recidive intra-abdominale. Documentarea se face prin examen PET-CT ce evidențiază 2 recidive abdominale (Fig. 10 A,B - PET-CT).

Pacientul reîncepe tratamentul cu Glivec după aprobarea dosarului de către CNAS, cu reducerea dimensiunilor tumorale, fiind în continuare monitorizat prin ECO abdominală repetate (Fig. 11 A,B,C - Eco de control).

Discuții

Actual, nu există un sistem de stadializare a GIST unan-

im acceptat, fiind invocate diverse criterii cu potențial evaluator: mărimea tumorală, localizarea, rata mitozelor, genotipul c-kit și PDGFRA (determinanți majori ai potențialului de malignizare al tumorii având un impact semnificativ asupra prognosticului). GIST demonstrează grade diferite de agresivitate, ce au un spectru larg: de la noduli mici, "benigni", până la tumori voluminoase, extinse al căror comportament biologic este dificil de apreciat (6). Majoritatea experților sunt de acord că nici o leziune GIST nu poate fi considerată benignă, toți pacienții necesitând supraveghere atentă și pe termen lung.

Tabelul 3. Risc al agresivității GIST după Fletcher și colab

Grad de risc	Mărimea tumorală	Număr de mitoze
Risc foarte scăzut	< 2 cm	< 5/ 50 HPF
Risc scăzut	2-5 cm	< 5/ 50 HPF
Risc intermediar	< 5 cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	< 5/ 50 HPF
Risc înalt	> 5 cm	> 5/ 50 HPF
	> 10 cm	Orice nivel de mitoze
	Orice mărime	> 10/ 50 HPF*

*HPF = high-powered field

Fletcher et al. Hum Pathol. 2002;33:459

Mai multe criterii au fost selectate și corelate cu prognosticul și supraviețuirea: localizarea tumorală, mărimea tumorii, activitatea mitotică, necroza tumorală, procentul de celule proliferative, caracterul invaziv, prezența simptomelor, tipul histologic, profilul imuno-histochimic, prezența metastazelor sau invazia limfo-ganglionilor (7,8).

Printr-o conferință de consens, aceste criterii au fost grupate într-o scală ce definește riscul pentru comportamentul agresiv al GIST. Neajunsul major semnalat al acestei scale este acela că supraestimează potențialul malign al unor tumori gastrice de mari dimensiuni dar cu rate de mitoze mici (9). (vezi Tabelul 3).

Un alt sistem de grading tumoral al GIST a fost propus de Bucher și colab. (10), cu aplicabilitate mai ales în alegerea tipului de tratament, ce include 5 criterii minore: mărimea tumorală ≥ 5 cm, index mitotic ≥ 5 mitoze / 50 hpf, prezența necrozei, infiltrarea structurilor de vecinătate, MiB1 index $> 10\%$ și 2 criterii majore: prezența invaziei nodulilor limfatici, și/sau prezența de metastaze.

Tumorele cu mai puțin de 4 criterii minore sunt clasificate ca având un grad scăzut, în timp ce GIST cu 4 sau 5 criterii minore sau cel puțin un criteriu major, au fost clasificate ca tumori de grad înalt (vezi Tabelul 4).

Clasificarea prognostică a AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) 2006 include următoarele criterii de prognostic:

- mărimea tumorală;
- rata mitozelor;

Tabelul 4 - Criterii majore/minore după Bucher și colab.

Criterii minore
Mărime tumorală ≥ 5 cm
Index mitotic ≥ 5 mitoze/50 HPF
Prezența necrozei
Infiltrarea structurilor adiacente (mucoasa sau seroasa)
Index de proliferare celulară MiB1 $\geq 10\%$
Criterii majore
Prezența invaziei ganglionilor limfatici
Prezența metastazelor GIST
Gist cu potențial malign scăzut:
GIST cu mai puțin de 4 criterii minore
GIST cu potențial malign crescut:
GIST cu 4 sau 5 criterii minore sau 1 criteriu major
Bucher P, et al – Am J Surg 2004

- sediu (stomac vs intestin), în Tabelul 5 fiind subliniat faptul că sediul intestinal al GIST determină un potențial malign mai ridicat.

Există puține date despre GIST localizate la nivel esofagian, colonic, rectal astfel că tumorele cu acest sediu vor trebui evaluate, probabil într-o manieră asemănătoare celor cu localizare intestinală.

Și alte aspecte patologice semnificative pot orienta asupra potențialului malign al GIST cum ar fi: necroza tumorală,

Tabelul 5. Clasificarea prognostică a AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)

Categorie de risc	Mărime tumorală (cm)	Nr de mitoze/ 50 hpf	Sediu tumoral	Risc de recădere %
Foarte scăzut	< 2	≤ 5	oricare	0
Scăzut	2-5	≤ 5	oricare	1,9-4,3
	5-10	≤ 5	stomac	9,6
	< 2	> 5	stomac	0
Intermediar	> 10	≤ 5	stomac	12
	2-5	> 5	stomac	16
	5-10	≤ 5	intestin	24
Înalt	> 10	≤ 5	intestin	52
	< 2	> 5	intestin	50
	2-5	> 5	intestin	73
	5-10	> 5	oricare	55-85
	> 10	> 5	oricare	86-90

(Miettinen and all Arch Pathol Lab Med. 2006;130:1466-78)



Figura 12. Tumoră stromală intestinală voluminoasă



Figura 13. Tumora stromală la unghiul duodeno-jejunal, de mici dimensiuni

prezența nodulilor peritoneali, invazia grăsimii retroperitoneale, invazia organelor de vecinătate sau invazia mucoasei, prezența metastazelor sau invazia limfo-ganglionilor.

Este posibil și ca evaluarea genotipului c-kit și PDGFRA, care sunt determinanți majori ai patogenzei tumorale, să aibă un impact semnificativ asupra prognosticului.

Din punct de vedere clinic tabloul este nespecific, în momentul prezentării simptomatologia putând mima orice suferință având sediul la nivel digestiv.

Printre cele mai întâlnite manifestări clinice, am enumera: sângerări gastro-intestinale oculte, durerea, sindrom dispeptic, fatigabilitate, fiind asociate frecvent cu: anemia, masa tumorală palpabilă, perforația, ocluzia, scădere în greutate (11).

În acest context clinic nespecific, se pot menționa două aspecte particulare: tumoră de mici dimensiuni a cărei simptomatologie este reprezentată de hemoragia digestivă superioară, precum și tumora de mari dimensiuni ce se manifestă prin perforație digestivă (vezi Fig. 12,13).

Rezecția chirurgicală completă rămâne tratamentul standard pentru GIST primar non metastatic (12). Morfologia tumorală este o caracteristică aparte a GIST, dictând gestul operator. Tumora este adesea de mari dimensiuni, fragilă, cu zone friabile, necrotice și hemoragice, ce poate prezenta o pseudo-capsulă limitantă. Drept consecință, este necesară o tehnică chirurgicală îngrijită pentru a îndepărta în bloc masa tumorală cu obținerea de rezecție R0 (13-17) și pentru a evita ruptura tumorii care se asociază cu un prognostic ulterior rezervat (16,18-21).

Asigurarea de margini de rezecție largi nu este necesară; totuși, însămânțarea peritoneală locală este frecventă și peritonectomia locală se va face ori de câte ori este fezabilă (22). Metastazarea limfatică este rară (23,31,32), de aceea limfadenectomia regională de rutină nu este recomandată, prelungind inutil timpul operator.

În funcție de localizarea tumorală se propun variate tipuri de chirurgie (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6. Tipul de chirurgie după organ

Esófag:
• GIST rare, leiomiome frecvente
• Biopsie, dacă este leiomiom sau GIST cu risc scăzut = enucleere (Palanivelu 12 cazuri)
• Dacă nu = chirurgie de organ
Stomac:
• Chirurgie parțială (wedge resection)
Duoden:
• Discutabil: rezecție segmentară vs duodeno-pancreatectomie
Intestin subțire:
• Rezecție segmentară
Alte localizări (colon, rect):
• Rare, discutabile după caz, dar chirurgie largă necesară

În concluzie:

Chirurgia are rolul principal în GIST localizat;

Chirurgia poate fi curativă doar dacă:

- exereza este completă, cu margini libere;
- fără ruptură tumorală;
- principii carcinologice respectate.

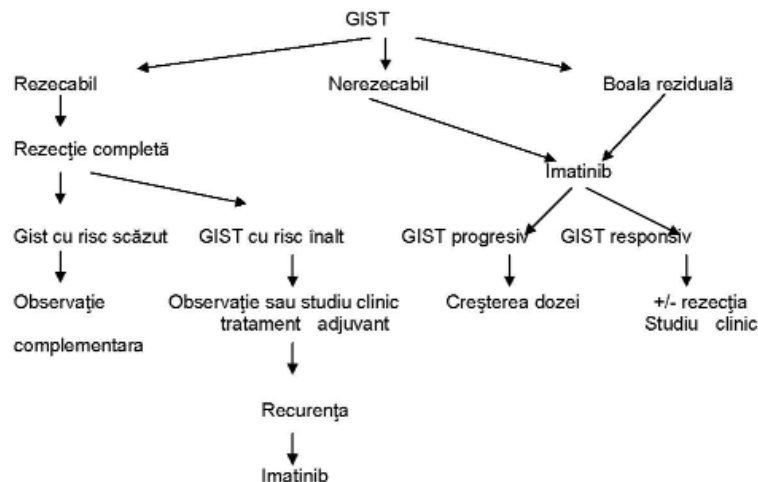
Chirurgia aduce criteriile prognostice pentru a determina un tratament complementar.

După descoperirea în 1988 a mutațiilor oncogenice de la nivelul receptorilor KIT ai tirozininkinazei, tratamentul acestor tumori s-a schimbat dramatic (24). KIT a devenit pe de o parte un marker diagnostic foarte util dar și o excelentă țintă terapeutică.

Descoperirea mecanismului de activare a KIT, ca mecanism central în patogenia GIST, sugerează că inhibarea sau blocarea semnalizării prin KIT poate fi piatra de hotăr în terapia țintită a GIST.

Imatinib mesilatul (STI571, Glivec®, Novartis), introdus în

Tabel 7. Algoritm de tratament



2001, este molecula care inhibă selectiv activitatea enzimatică a ABL și proteina de fuziune BCR-ABL a receptorului PDGF și KIT tirozinaza. Imatinib mesilatul inhibă receptorul mutat KIT ducând la apoptoza celulei tumorale, având drept consecință scăderea proliferării celulelor tumorale (25,26). Folosirea acestei substanțe eficace și sigure este tot mai des întâlnită în cazurile de tumori nerezecabile, metastatice precum și în recurențele tumorale (27).

Există numeroase studii, unele încă în desfășurare, ce arată beneficiile și siguranța tratamentului adjuvant cu Imatinib în cazurile de GIST cu potențial de malignitate înalt, nerezecabil, recurent sau metastatic (28).

Sunt descrise în literatură cazuri de rezecție R0 ce nu au beneficiat de tratament cu Imatinib și la care au aparut metastaze peritoneale după perioade variabile: de la câteva luni la un an (29). Credem așadar că tratamentul la astfel de pacienți ar trebui să fie mai agresiv, cu folosirea curentă a Imatinib ca tratament adjuvant, indiferent de gradul rezecției fie, în varianta terapiei neoadjuvante, pentru caz de tumori mari, nerezecabile sau metastatice.

La majoritatea pacienților care beneficiază inițial de terapia cu ITK, rezistența la tratament poate apare adesea. Studiile anterioare au arătat că timpul mediu de apariție a progresiei tumorale, la pacienții aflați sub tratament cu Imatinib, este de cca 2 ani (30).

Cel mai obișnuit mecanism de rezistență este prin achiziții policlonale de mutații ale altui site în domeniul kinazei, ceea ce ridică noi provocări în căutarea de terapii moleculare alternative pentru salvarea acestor bolnavi, după eșecul terapiei inițiale cu Imatinib (30).

Concluzii

GIST au fost considerate în mod clasic tumori rare, cu un comportament imprevizibil, capabile de agresivitate malignă ridicată.

Evoluția cunoștințelor despre GIST este foarte rapidă în ultimii ani. Cercetările recente axate pe studiul patogenezei

acestor tumori au relevat faptul că diagnosticul se bazează pe markeri morfologici și imuno-histochemici. Doar în cazuri rare, de tumori KIT negative, se discută interesul diagnostic pentru alți markeri cum ar fi: DOG-1 și PKCθ sau pentru identificarea mutațiilor KIT sau PDGFRA, ce rămâne rezervată doar laboratoarelor specializate. Evaluarea complexă și cât mai completă a acestor tumori cu comportament deosebit, imprevizibil poate furniza pe viitor piste interesante pentru descoperirea de noi markeri prognostici și de terapii bazate pe ținte moleculare mai eficace, ce completează tratamentul multimodal, în care chirurgia reprezintă pilonul esențial (Tabelul 7).

Bibliografie

- Castillo-Sang M, Mancho S, Tsang AW, Gociman B, Almaroof B, Ahmed YM. A malignant omental extra-gastrointestinal stromal tumor on a young man: a case report and review of the literature - World Journal of Surgical Oncology. 2008;6:50.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol. 1998;152:1259-269.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science. 1998;279:577-80.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH: Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. Am J Surg Pathol. 1999;23:1109-18.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg. 2000;231(1):51-58.
- Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. Br J Surg. 2003; 90:332-9.

7. Antonescu CR: Targeted therapies in gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2008;25(4):295-303.
8. Bădulescu A, Bădulescu F, Constantinoiu S, Popescu C, Schenker M. Gastrointestinal stromal tumors (GIST)—a new diagnostic and therapeutic paradigm. *Chirurgia (Bucur).* 2006; 101(1):87-99.
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33: 459–65.
10. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler M. For small intestinal stromal tumours are there any prognostic factors. *Am J Surg.* 2004.
11. Roberts PJ, Eisenberg B: Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer.* 2002;38:S37-S38.
12. Kwon SJ: Korean Gastric Cancer Study Group, Surgery and prognostic factors for gastric stromal tumor. *World J Surg.* 2001;25(3):290-5.
13. Lin SC et al: Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2809-18.
14. Gupta et al. Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1099-105.
15. Wan DS et al *ZhonghuaWai Ke Za Zhi*: Surgical treatment for gastrointestinal stromal tumor 2007;45:1037-40(abstract).
16. Rutkowski P et al: Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2018-27.
17. Gouveia AM: Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg.* 2008;32(11):2375-82.
18. Wu et al: Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol* 2006; 24;6:28.
19. Webber AG et al: Outcome after surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:579-84.
20. Takahashi Int: An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2007;12:369-74.
21. Goh BK: Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria *Ann Surg Oncol* 2008;15:2153-63.
22. Roberts P, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumours and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38:S37–8.
23. Bucher P, Taylor S, Villiger P, Morel P, Brundler M. For small intestinal stromal tumours are there any prognostic factors. *Am J Surg.* 2004;187(6):761-6.
24. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-19.
25. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331.
26. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, Rocha-Lima C, Lee DJ, Hodgson N, Jorda M, Koniaris LG: Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg.* 2006;202: 623-629.
27. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002;33:466-477.
28. Papaspyros S, Papagiannopoulos K: Gastrointestinal stromal tumor masquerading as a lung neoplasm. A case presentation and literature review. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2008; 3:31.
29. DeMatteo RP, Gold JS., Saran L, Gönen M, Liao KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) *Cancer.* 2008;112(3):608-15
30. Popescu I, Andrei S: Gastrointestinal stromal tumors. *Chirurgia (Bucur).* 2008;103(2):155-70.