

Tumores estromales del tracto gastrointestinal en población pediátrica. Informe de dos casos y revisión de la literatura

*Isabel Alvarado-Cabrero, * Beatriz García-Robles, ** Rafael Medrano-Guzmán, ***
Sebastián Hernández-Hoyos, & Georgia Alderete-Vázquez[○]*

Resumen

Introducción: El tumor estromal del tracto gastrointestinal es una neoplasia rara que se presentan por lo general en la quinta a séptima década de la vida; en pacientes pediátricos es menos frecuente que en adultos y no está bien caracterizado. En esta descripción se evalúa presentación, diagnóstico clínico-patológico y evolución de dos niños con tumor estromal del tracto gastrointestinal originado en el estómago; también se revisa la literatura respecto a la experiencia mundial que se tiene con este tipo de tumor en la población pediátrica.

Casos clínicos: Ambos pacientes iniciaron con hematemesis debido a un tumor gástrico. El primer paciente tenía 10 años de edad cuando se le practicó gastrectomía parcial; después de 26 años experimentó recurrencia local de la enfermedad, por lo que se le practicó laparotomía exploradora que mostró neoplasia con extensa infiltración a órganos vecinos. La neoplasia fue irremovible; se prescribió tratamiento con mesilato de imatinib. El segundo caso correspondió a una niña quien a los 12 años de edad presentó una masa unida a la pared gástrica por un pedículo, la cual fue reseada. Dos años después por recurrencia local se le practicó gastrectomía parcial. Se recomendó mesilato de imatinib como tratamiento adyuvante debido a que el tumor tenía 8 cm de diámetro mayor. **Conclusiones:** El tumor estromal del tracto gastrointestinal de presentación en la edad pediátrica representa un subgrupo distintivo de sarcomas que predomina en niñas y que por lo general afecta el estómago. En una revisión de la literatura solo se encontraron 56 casos de dicha neoplasia. El pronóstico es variable y heterogéneo. La resección completa de la neoplasia es indispensable y el tratamiento adyuvante con mesilato de imatinib se recomienda para los casos con alto riesgo.

Palabras clave: Tumor estromal del tracto gastrointestinal, estómago.

Summary

Background: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are uncommon mesenchymal tumors of the gastrointestinal (GI) tract that occur predominantly in adults. GISTs in pediatric patients are rare and not well characterized. We reviewed the presentation, diagnostic work-up, pathological specimens, and outcomes of two children with GIST that originated from the stomach. Literature pertaining to pediatric GISTs was also reviewed.

Clinical cases: Both patients presented with upper GI bleeding from a gastric tumor. The first patient was a 10-year-old male who underwent partial gastrectomy but had recurrence 26 years later requiring surgical exploration due to extensive infiltration into the surrounding organs; the tumor was not resected. The patient is currently being treated with imatinib mesylate. The second patient was a 12-year-old female who had a pedunculated mass originating from the stomach and requiring resection. She subsequently had a local recurrence 2 years later requiring partial gastrectomy. Adjuvant imatinib mesylate was recommended because of the large size of the tumor (8 cm).

Conclusions: Pediatric GISTs represent a distinct subset of sarcomas with a strong predominance for females and gastric location, with 56 cases reported in the English-language literature.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor, stomach.

* Jefa del Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D. F.

** Residente del Servicio de Radioterapia, Hospital de Oncología, CMNSXXI, IMSS, México, D. F.

*** Servicio de Sarcomas, Hospital de Oncología, CMNSXXI, IMSS, México, D. F.

& Residente de Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, CMNSXXI, IMSS, México, D. F.

○ Residente de Patología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Isabel Alvarado-Cabrero. Servicio de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México, D. F. Tel.: (55) 5627 6957. E-mail: isa98@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 10-01-2008

Aceptado para publicación: 22-02-2008

Introducción

Durante la década de 1970, los tumores estromales del tracto gastrointestinal se consideraban neoplasias derivadas de músculo liso y, por lo tanto, se les clasificaba como leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiosarcomas.¹

Mazur y Clark² fueron los primeros en acuñar el término “tumor estromal del tracto gastrointestinal” para identificar un grupo de neoplasias que carecen de las características ultraestructurales e inmunofenotípicas que distinguen a las neoplasias derivadas de músculo liso.

Los tumores estromales, también denominados GIST (*gastrointestinal stromal tumors*), por lo general se presentan en pacientes mayores de 40 años y alcanzan su máxima incidencia en la quinta y séptima décadas de la vida.³ Son poco comunes en adolescentes y extremadamente raros en los niños. La mayoría de los casos de tumores estromales pediátricos publicados en la literatura inglesa corresponde a reportes de casos o series con escaso número de pacientes y con seguimientos cortos.⁴⁻⁷

En este artículo presentamos dos casos de tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos que se originaron en el estómago, destacando las diferencias entre los tumores presentes en esta población y los que ocurren en adultos; también revisamos la literatura al respecto.

Caso 1

Niño de 10 años de edad que en abril de 1980 inició cuadro clínico con hemorragia masiva del tracto gastrointestinal y anemia severa (4 g/dl); el diagnóstico fue hemofilia. Tres meses después se agregó dolor abdominal.

En un ultrasonido abdominal y en la tomografía computarizada se observó una masa bien circunscrita que dependía de la curvatura menor del estómago (figura 1). En el estudio endoscó-



Figura 1. Tomografía computarizada que muestra masa originada en la pared gástrica.

pico se apreció un tumor submucoso que ulceraba a la mucosa. El paciente fue sometido a laparotomía exploradora en la que se efectuó gastrectomía subtotal con resección completa del tumor.

En el Servicio de Patología se recibió un producto de gastrectomía subtotal que midió 8 x 6 cm y que mostraba una neoplasia derivada de la curvatura menor de 6 x 4 cm de diámetro, con bordes bien delimitados; en los cortes seriados, la superficie era de aspecto blanco nacarado, homogéneo. Los límites de resección estaban libres de lesión y no se observaron adherencias con órganos vecinos. Los cortes histológicos indicaron neoplasia fusocelular y epitelioide con tres figuras mitóticas por 10 campos a seco fuerte, catalogada como leiomiosarcoma. Posterior a la cirugía no se prescribió tratamiento.

En diciembre de 2006, el paciente se presentó en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, por dolor abdominal, hematemesis y melena. La resonancia magnética reveló gran masa de bordes irregulares localizada en el sitio de la escisión previa. El estudio endoscópico mostró una neoplasia submucosa de la cual se tomó biopsia. El examen histológico indicó neoplasia mesenquimato-epitelioide (figura 2a), con células redondas con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo redondo u oval. El diagnóstico histopatológico fue “tumor estromal del tracto gastrointestinal”. La neoplasia fue positiva para CD117 (figura 2b) y CD34, y negativa para la actina de músculo liso, desmina y PS100, con lo

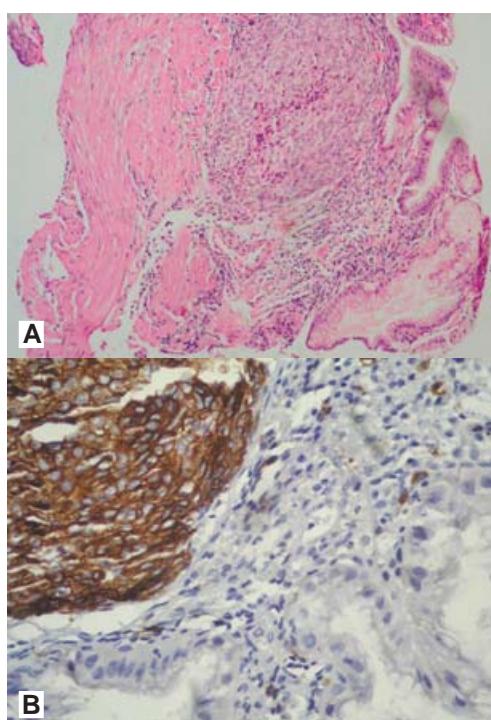


Figura 2. a) Biopsia gástrica. Estudio histopatológico de una neoplasia compuesta por células epiteloides. **b)** Células tumorales con positividad intensa para CD117.

que se corroboró el diagnóstico. Por laparotomía exploradora se encontró neoplasia de aproximadamente 18 × 10 cm que dependía de la pared gástrica y adherida a estructuras vecinas, la cual fue irresecable. Al momento de este informe, el paciente se encontraba en tratamiento con mesilato de imatinib.

Caso 2

Niña de 12 años de edad atendida en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI debido a un cuadro de dolor abdominal, hematemesis y melena de cuatro meses de duración. Los análisis de laboratorio indicaron hemoglobina de 5 g/dl. En la tomografía abdominal se observó masa pediculada de 5 cm de diámetro mayor, que se originaba de la curvatura menor del estómago. No se apreciaron metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico.

En la laparotomía exploradora se encontró una masa lobulada unida por un pedículo a la pared gástrica, que fue resecada.

En el Servicio de Patología se recibió una neoplasia lobulada, bien circunscrita, no encapsulada, de 5 × 5 cm de diámetro mayor. En los cortes seriados era café clara y de consistencia ahulada. Los cortes histológicos mostraron tumor epitelioide con tres figuras mitóticas por 50 campos a seco fuerte. Por inmunohistoquímica, las células neoplásicas fueron positivas para CD117 y CD34. El diagnóstico histopatológico final fue “tumor estromal del tracto gastrointestinal de bajo riesgo”.

La paciente fue seguida por dos años, al cabo de los cuales nuevamente presentó hematemesis y melena. La tomografía computarizada mostró masa tumoral que dependía de la pared gástrica (figura 3). Se efectuó una gastrectomía parcial con márgenes de 0.2 cm. Al estudio macroscópico, neoplasia multilobulada y sólida de 8 × 5 cm de diámetro mayor. El estudio microscópico indicó tumor estromal epitelioide (figura 4). Al momento de este informe, la paciente se encontraba en tratamiento con mesilato de imatinib.



Figura 3. Tomografía abdominal (caso 2): tumor de grandes dimensiones que se origina en el estómago.

Discusión

En forma tradicional, la mayoría de las neoplasias mesenquimatosas originadas en el tracto gastrointestinal se diagnosticaban como leiomiomas, leiomioblastomas o leiomiosarcomas.⁸ Ello explica que en el caso 1 el diagnóstico histopatológico inicial fuera leiomiosarcoma.

El diagnóstico diferencial entre leiomioma y tumor estromal del tracto gastrointestinal es importante no solo desde el punto de vista de diagnóstico sino también en términos de pronóstico, debido a que las neoplasias de músculo liso con escasas mitosis se comportan como tumores benignos. Los leiomiosarcomas son raros en el tracto gastrointestinal.⁹

En 1983, Mazur y Clark² introdujeron el término “tumor estromal” para referirse a un grupo de neoplasias mesenquimatosas originadas en la pared del tracto gastrointestinal con características clínico-patológicas distintivas. Posteriormente, en 1998, Hirota y colaboradores¹⁰ demostraron que prácticamente todos los casos de tumores estromales del tracto gastrointestinal poseen la mutación del gen tirosina cinasa, hallazgo más significativo en torno a estas neoplasias que las constituye en una entidad única y con posibilidades de manejo con terapia de “blanco molecular”.

El tumor estromal del tracto gastrointestinal ocurre con mayor frecuencia en la quinta a séptima década de la vida, y afecta con igual frecuencia a hombres y mujeres. La presentación clínica es variable. Por lo general, los tumores son asintomáticos hasta que alcanzan grandes dimensiones, produciendo manifestaciones clínicas como dolor abdominal o masas abdominales palpables.^{11,12} Cerca de 25 % de los pacientes presenta hemorragias agudas en el intersticio de la pared del órgano o en la cavidad peritoneal secundarias a la ruptura tumoral.³

En los pacientes pediátricos, los tumores estromales pediátricos tienen características muy diferentes a las de los adultos.¹³⁻²⁰ Los tumores estromales del tracto gastrointestinal en la infancia

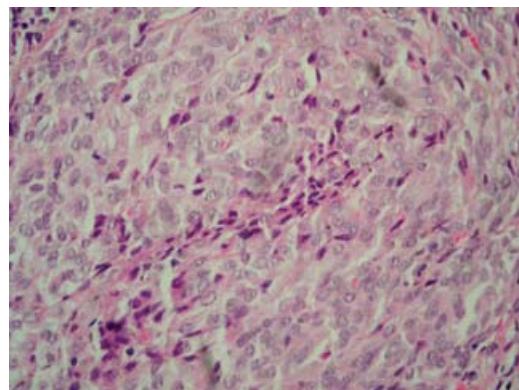


Figura 4. Corte histológico (caso 2). Tumor estromal epitelioide compuesto por células redondas o poligonales con citoplasma eosinófilo.

Cuadro I. Características clínico-patológicas de tumores estromales del tracto gastrointestinal en niños de 15 años o menores

Serie	Caso	Edad	Sexo	Localización	Seguimiento (años)	Tiempo a la recurrencia (años)		
						Gástrico	Hígado	Peritoneal
Prakash y cols. ¹³	1	10	F	Estómago	2	-	-	1.6
	2	10	F	Estómago	12.3	-	11.3	10.8
	3	12	F	Estómago	6.6	-	4	-
	4	12	F	Estómago	3	-	0.25	3
	5	15	F	Estómago	11.5	-	4	4
Miettinen y cols. ¹⁴	6	5	M	Estómago	NE	-		
	7	8	F	Estómago	1.5	-	-	18
	8	10	F	Estómago	NE	-		
	9	10	F	Estómago	8.6	-	-	-
	10	10	F	Estómago	29.4	13	-	-
	11	10	F	Estómago	35.5	-	+?	-
	12	11	F	Estómago	NE	-		
	13	11	F	Estómago	7	-	-	-
	14	11	F	Estómago	NS	-	-	-
	15	11	F	Estómago	5.6	-	4.5	-
	16	11	F	Estómago	NE	-	-	-
	17	12	F	Estómago	NE	-	-	-
	18	12	F	Estómago	41.2	9 y 30	-	-
	19	12	F	Estómago	8.9	-	4.5	-
	20	12	F	Estómago	NE	-	-	-
	21	13	F	Estómago	6.5	-	+?	-
	22	13	F	Estómago	20.4	-	-	-
Price y cols. ¹⁵	23	14	F	Estómago	28	-	14	-
	24	14	F	Estómago	13	-	-	-
	25	14	F	Estómago	20.7	-	-	-
	26	14	F	Estómago	21.5	-	7	-
	27	14	F	Estómago	27.5	-	-	-
	28	14	F	Estómago	NE	-	-	-
	29	15	F	Estómago	8.1	-	-	-
	30	15	F	Estómago	11	-	4	4
	31	14	F	Estómago	-	-	-	-
	32	13.3	M	Estómago	-	-	-	-
Haider y cols. ⁴	33	12.4	F	Estómago	-	-	-	-
	34	14.8	M	Estómago	-	-	+?	-
Durham y cols. ⁷	35	14.1	F	Estómago	4	4	-	-
	36	6.9	F	Estómago	-	-	-	-
Hayashi y cols. ¹⁶	37	10	M	Estómago	5	-	-	-
	38	11	F	Estómago	1.5	-	-	-
Sullivan y col. ¹⁷	39	10	F	Estómago	1.3	8	16	-
	40	9	F	Estómago	0.5	-	0.5	-
Egloff y cols. ⁶	41	4	M	Estómago	NE	-		
	42	13	M	Estómago	0.6	-	-	-
Kuroiwa y cols. ¹⁸	43	11	F	Estómago	1.5	-	-	-
	44	8	F	Estómago	—	-	-	-
Kerr y cols. ¹⁹	45	12	F	Estómago	2.08	-	-	-
	46	10	F	Estómago	8.7	-	-	-
Cipriano y cols. ²⁰	47	11	F	Estómago	1.5	-	-	-
	48	13	F	Estómago	0.6	-	-	-
Oguzkurt ⁵	49	16	F	Estómago	8	3 y 6	-	-
	50	5.3	F	Colon	9	-	-	-
Alvarado-Cabrero y cols.	51	4.3	M	ID	1.2	0.5	-	-
	52	0.25	F	ID	1.6	-	1.3	-
Alvarado-Cabrero y cols.	53	10.2	M	Colon	11.8	-	-	-
	54	11.5	F	Estómago	12.7	3.7	-	-
Alvarado-Cabrero y cols.	55	15	M	Estómago	1.3	-	-	-
	56	13	F	Estómago	1	-	-	-
Alvarado-Cabrero y cols.	57	10	M	Estómago	27	26	-	-
	58	12	F	Estómago	2	2	-	-

NE = no especificado, ID = intestino delgado.

(< 15 años) son todavía menos frecuentes que en los adultos, con solo 56 casos en la literatura inglesa (cuadro I).^{3,5-7,13-15,18-20} De la información derivada de estos reportes podemos considerar lo que a continuación se expone.

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal afectan con mayor frecuencia a las mujeres (83 %) que a los hombres. El sangrado por tubo digestivo (hematemesis o melena) son síntomas frecuentes en los niños y adolescentes.¹³⁻¹⁵ En dos series de tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos publicados recientemente, la mayoría de los pacientes se presentó con esta sintomatología. En los dos casos aquí descritos, la manifestación principal fue el sangrado del tracto gastrointestinal y en el caso 1, el diagnóstico de hemofilia fue considerado debido al sangrado masivo del paciente y a la anemia severa secundaria (hemoglobina de 4 g/dl), por lo que consideramos importante mencionar que en los niños y los adolescentes se debe también sospechar tumor estromal de tracto gastrointestinal cuando se presente anemia por sangrado del tracto gastrointestinal.

El 60 a 70 % de los tumores estromales de los adultos ocurre en el estómago y 20 a 30 % en el intestino delgado.²¹ A pesar de que este patrón de presentación es similar en adultos y niños, existen diferencias. En la revisión de la literatura encontramos que 54 (93 %) de los tumores estromales del tracto gastrointestinal ocurrieron en el estómago y solo cuatro (6.8 %) en el intestino delgado o colon. En los adultos, la mayoría de los tumores estromales del tracto gastrointestinal (70 %) tiene un patrón de crecimiento fusocelular, sin embargo, en los niños la mayoría (73 %) está compuesta por células epitelioides.^{13,14}

Se han informado casos de tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos asociados con síndromes tales como neoplasia endocrina múltiple tipo 1, enfermedad de von Recklinghausen y paraganglioma familiar.^{22,23} También se han descrito tumores estromales del tracto gastrointestinal asociados con la tríada de Carney.¹⁷ Ninguno de nuestros pacientes mostró asociación con algún síndrome.

La mayoría de los tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos son negativos para las mutaciones en los exones Kit, 9, 11, 13 o 17, o en los exones 12 o 18 del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas. Estos hallazgos apoyan el concepto de que la patogénesis de los tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos tienen una histogénesis diferente a la de los adultos.¹⁴

En los adultos, la mayoría de los tumores estromales del tracto gastrointestinal recurre después de efectuada la resección quirúrgica. Dichas recurrencias por lo general se presentan dentro de los dos primeros años de seguimiento. De Matteo y colaboradores²⁴ encontraron que 40 % de sus casos recurrió en los dos primeros años de seguimiento. El hígado fue el órgano afectado con mayor frecuencia. Las recurrencias pueden presentarse en forma local o en el peritoneo.

En los niños, solo seis casos (10.3 %), incluyendo nuestro caso 2, experimentaron una recurrencia dentro de los dos prime-

ros años de seguimiento.^{7,13,20} En la serie de Miettinen y colaboradores¹⁴ se reporta el caso de un niño con recurrencia después de 18 años del diagnóstico inicial. En el presente artículo, el paciente 1, de 36 años de edad, experimentó recurrencia gástrica local después de 26 años de la cirugía inicial; este caso representa el intervalo más largo entre la presentación inicial del tumor y la recurrencia local.

Kerr y colaboradores¹⁹ y otros autores sugieren que los tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos tienen una conducta biológica menos agresiva que la de los adultos, ya que en sus series las metástasis fueron escasas. Sin embargo, cuatro niños informados por Prakash y colaboradores¹³ y ocho de los 25 pacientes reportados por Miettinen y colaboradores,¹⁴ desarrollaron metástasis hepáticas.

En conclusión, los tumores estromales del tracto gastrointestinal pediátricos representan un subgrupo de neoplasias diferentes a las que se observadas en adultos, con predominio en las mujeres y localización predominante en el estómago y morfología epitelioide.

El pronóstico de los tumores estromales del tracto gastrointestinal en los niños es heterogéneo, pero la mayoría tiene un curso clínico indolente con pronóstico excelente a largo plazo.

Referencias

- Appelman HD. Smooth muscle tumor of the gastrointestinal tract. What we know now that Stout did not know. *Am J Surg Pathol* 1986;10:83-99.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Haider N, Kader M, McDermott M, Devaney D, Corbally MT, Fitzgerald RJ. Gastric stromal tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:186-189.
- Oguzkurt P, Akcoren Z, Senocak ME, Caglar M, Buyukpamukcu N. A huge gastric stromal tumor in a 13 year old girl. *Turk J Pediatr* 2002;44:65-68.
- Egloff A, Lee EY, Dillon JE. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of stomach in a pediatric patient. *Pediatr Radiol* 2005;35:728-729.
- Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Pediatr Surg* 2004;39:1495-1499.
- Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977;67:2-10.
- Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:818-824.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain of function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santiesteban I, 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 Diagn Pathol* 2007;11:39-45.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.

13. Prakash S, Sarran L, Soccia N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:179-189.
14. Miettinen M, Lasota J, Sabin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1373-1381.
15. Price VE, Zielenska M, Chilton-MacNeill S, Smith CHR, Pappo AS. Clinical and molecular characteristics of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:20-24.
16. Hayashi Y, Okazaki T, Yamataka A, Yanai T, Yamashiro Y, Tsurumaru M, et al. Gastrointestinal stromal tumor in a child and review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2005;21:914-917.
17. Sullivan MJ, McCabe A, Gillet P, Penman ID, MacKinlay GA, Pritchard J. Multiple gastric stromal tumors in a child without syndromic association lacks common Kit or PDGFR α mutations. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:685-689.
18. Kuroiwa M, Hiwatari M, Hirato J, Suzuki N, Tsuchida Y, Shimada A, et al. Advanced stage gastrointestinal stromal tumor treated with Imatinib in a 12 year old girl with a unique mutation of PDGFRA. *J Pediatr Surg* 2005;40:1798-1801.
19. Kerr JZ, Hicks MJ, Nuchtern JG, Saldívar V, Heim-Hall J, Shah S, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population. A report of four cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:220-230.
20. Cipriano MS, Jenkins JJ, Pappo AS, Rao BN, Daw NJ. Pediatric gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma. The St. Jude Childrens Research Hospital experience and a review of the literature. *Cancer* 2004;101:39-50.
21. Heinrich M, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol* 2005;90:195-207.
22. Papillon E, Rolachon A, Calender A, Chabre O, Barnoud R, Fournet J. A malignant gastrointestinal stromal tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type I. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:207-211.
23. Ishida T, Wada I, Horiuchi H. Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis type I (von Recklinhausen's disease). *Pathol Int* 1996;46:689-695.
24. De Matteo RP, Lewis JJ, Leug D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.