

Tumores del estroma gastrointestinal. Perfil clínico, epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico en un hospital de tercer nivel

GIST tumors. Clinical, epidemiological, histopathological, and histochemical profile in a third level health care hospital

Dra. Ana Lorena Vázquez-Guerrero, Dr. José Luciano Medina-Morín, Dra. Ana Karina Piña-Osuna, Dr. J. Arturo Vázquez-Reta, Dr. Arturo Vázquez-Guerrero, Dr. José Ángel Méndez-Pérez, Dr. Julio César Alonso-Rosales

Resumen

Objetivo: Determinar el perfil clínico-epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico de tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés).

Sede: Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, México.

Diseño: Encuesta ambiespectiva.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva, χ^2 y prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (KS).

Pacientes y métodos: Se incluyeron adultos con diagnóstico histopatológico y confirmación inmunohistoquímica con C-kit (CD117), CD34, actina, desmina y S100 atendidos de 2005 a 2008. Se registraron las variables que integran los perfiles clínico-epidemiológico, histopatológico, inmunohistoquímico, riesgo de agresividad y potencial de malignidad según las clasificaciones de Fletcher y Butcher.

Resultados: Fueron 13 mujeres (54%) y 11 hombres, mediana de edad 57 años (30-85), cuya principal presentación clínica fue hemorragia digestiva baja y masa palpable en 7 (29.2%) para cada una de ellas. Cirugía realizada, resección intestinal 10 (41.7%); localización, estómago 37%; estadio oncológico, diseminación regional 15 (62.5%); principal tipo celular, fusocelular 12 (50%). Inmunohistoquímicamente 21 (87.5%) positivos a CD 117, 14 (58.3%) a CD 117 más CD 34. En 17 (70.8%) hubo alto grado de agresividad.

Conclusión: El comportamiento de la muestra parece ser agresivo y contribuye a describir la conformación de los diferentes perfiles de la población de pacientes con GIST.

Abstract

Objective: To determine the clinical-epidemiological, histopathological and immunohistochemical profile of gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Setting: High Specialty Medical Unit No. 25 of the Mexican Institute of Social Security (IMSS, for its initials in Spanish), in the city of Monterrey, NL, Mexico.

Design. Survey.

Statistical analysis: Descriptive statistics, chi square, and Kolmogorov-Smirnov (KS) normality test.

Patients and methods: Adults with a histological diagnosis of GIST, confirmed through immunohistochemistry by the presence of C-kit (CD117), CD34, actin desmin, and S100, studied from 2005 to 2008. We recorded the variables that integrate the clinical-epidemiological, histopathological, immunohistochemical profile, as well as the risk of aggressiveness and malignant potential according to the Fletcher and Butcher classifications.

Results: There were 13 women (54%) and 11 men, median age of 57 years (range, 30 to 85), whose main clinical presentations were bleeding of the lower digestive tract and a palpable mass in seven (29.2%) patients for each of them. Performed surgery was intestinal resection in 10 (41.7%); location, 37% in the stomach; oncological staging corresponded to regional dissemination in 15 (62.5%); main cellular type was fusocellular in 12 (50%). Immunohistochemically positive in 21 (87.5%) to CD 117, 14 (58.3%), to CD 117 plus CD were 34. High degree of aggressivity was found in 17 (70.8%).

Conclusion: The behavior of the sample seems to be aggressive and helps to describe the conformation

Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE-25, IMSS, Nuevo León, México

Recibido para publicación: 20 abril 2010

Aceptado para publicación: 25 mayo 2010

Correspondencia: Dr. Arturo Vázquez-Guerrero

Residente de Cirugía General y Abogado. Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE-25, IMSS Nuevo León México.

Churubusco Núm. 246, Col. Cumbres, Monterrey, México

salud@arturovazquezguerrero.com

Este artículo también puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

Palabras clave: Tumores del estroma gastrointestinal, GIST, perfil clínico, epidemiología.
Cir Gen 2010;32:100-105

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido la existencia de alrededor de 50 clases de sarcomas de tejidos blandos que representan el 1% de los tumores malignos y el 1 y 3% de los gastrointestinales.¹ El 60% se presenta en las extremidades y el 20% en el espacio retro o intraperitoneal.² Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST (*gastrointestinal stromal tumors*) constituyen un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos, conforman la variedad más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo y se originan en las células intersticiales de Cajal (CIC).³ Dos estudios de base poblacional^{4,5} han calculado su incidencia anual en 0.68/100,000 y 14.5/1'000,000, una proporción hombre:mujer de 54 vs 46% y 50 vs 50%, e incidencia pico a los 63 y 69 años respectivamente.

Los GIST están caracterizados por expresar el receptor tirosinkinasa o C-kit (CD117).⁶ Las mutaciones en el gen KIT producen sobreexpresión de la proteína KIT tirosina kinasa, lo que parece provocar crecimiento neoplásico.⁷⁻⁹

El diagnóstico de GIST se sospecha histológicamente, pues la mayoría tienen una apariencia notablemente uniforme que cae en una de tres categorías celulares: 1) fusiformes (70%); 2) epitelioides (20%); y 3) tipo mixto. Quizá 5% muestran un estroma con predominio variable mixoide, algunos tienen un crecimiento tipo paraganglioma o tipo carcinoide, y sólo < 2-3% muestran pleomorfismo citológico. La inmunohistoquímica juega un papel fundamental en el diagnóstico de GIST a tal grado que dicho término sólo se refiere a neoplasias con inmunopositividad a KIT, con muy raras excepciones (5%).¹⁰ Dichas excepciones incluyen lesiones con citología típica de GIST pero que: 1) sean inmunohistoquímicamente inertes (defecto de fijación, exceso de calor durante el secado o almacenamiento prolongado de las laminillas); 2) KIT negativas por error de muestreo (biopsia con aguja); 3) que hayan dejado de expresar KIT por evolución clonal (quizá posterior al tratamiento con mesilato de imatinib); ó 4) una minoría (< 2%) de tumores típicos que sean negativos. Estos tumores deben ser denominados "neoplasia estromal de células fusiformes (o epitelioides) muy consistente de GIST".¹¹

Los sufijos CD117 y CD34 se refieren al número de anticuerpo monoclonal asignado por consenso internacional, estos anticuerpos funcionan como marcadores inmunológicos de las moléculas de la membrana de los leucocitos.¹² Además de la consistente positividad para KIT (CD117), alrededor del 60-70% de los GIST muestran inmunopositividad para CD34, 30-40% para la actina, alrededor del 5% para la proteína S100 y 1-2%

of the different profiles of the population of patients with GIST.

Key words: Gastrointestinal stromal tumors, clinical profile, epidemiology.
Cir Gen 2010;32:100-105

para desmina, invariablemente focal. Parece haber una correlación entre lo anterior y la localización del tumor, aunque la relevancia clínica aún parece limitada.¹³

La localización anatómica de los GIST ha sido reportada por diversas series internacionales y nacionales, siendo los sitios más y menos frecuentes el estómago y el esófago, respectivamente.¹⁴

En la última década se han estudiado y discutido los criterios para distinguir entre GIST benigno y maligno, y para identificar las lesiones con más riesgo de metástasis o comportamiento agresivo. En 2002, Fletcher y cols¹¹ propusieron un esquema para estimar el comportamiento biológico, basado en el tamaño tumoral y la cuenta de mitosis por campo, sistema adoptado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América. En éste, el riesgo de comportamiento agresivo se clasifica en cuatro grupos según el tamaño (en cm) y la actividad mitótica por 50 campos de potencia alta (cpa) en los siguientes grados: riesgo muy bajo < 2 cm y < 5 mitosis; riesgo bajo 2-5 cm y < 5 mitosis; riesgo intermedio < 5 cm y 6-10 mitosis o 5-10 cm y < 5 mitosis; y riesgo alto > 5 cm y > 5 mitosis o > 10 cm y cualquier número de mitosis o cualquier tamaño y > 10 mitosis.

El problema radica en que, si bien el tamaño y la cuenta mitótica se correlacionan con el riesgo relativo de comportamiento maligno, existen lesiones pequeñas (incluso < 2 cm) o con bajo índice de mitosis (hasta < 50 por cpa) que producen metástasis. Además, este comportamiento impredecible no es excepcional en los GIST; el seguimiento a largo plazo muestra que casi cualquier GIST que se presente con síntomas o signos que lleven a un tratamiento tiene el potencial de comportamiento maligno. Está claro que, de manera general, menos del 50% recurren en los primeros 5 años de seguimiento, pero el panorama no está tan claro en los pacientes con 10 años o más de seguimiento. Así, en los pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa, la supervivencia a 5 y 10 años varía desde 32 a 78% y 19 a 63%, respectivamente.¹⁵ Esta situación ha llevado a muchos autores a buscar otras escalas y parámetros para medir agresividad o invasión. De este modo, Bucher y cols. propusieron un nuevo sistema de clasificación basado en el potencial de malignidad de los tumores GIST.¹⁶ Este sistema se compone de cinco criterios menores (tamaño tumoral \geq 5 cm, índice mitótico \geq 5/50 cpa, anticuerpo monoclonal MiB1 > 10%, presencia de necrosis e invasión a mucosa o serosa) y dos criterios mayores, invasión nodal o metástasis. Los tumores con \geq 4 criterios menores ó 1 criterio mayor se consideran de alto potencial de malignidad, mientras los otros se consideran de bajo potencial de malignidad. De acuerdo

con los autores, esta escala se correlaciona bien con la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad, además de detectar los GIST con riesgo de recurrencia, los cuales, probablemente, se beneficiarían de un tratamiento más agresivo. Con esta clasificación, la sobrevida a 5 años de los pacientes con GIST clasificados como "bajo potencial de malignidad" es de 95%, mientras que la sobrevida de los clasificados como "alto potencial de malignidad" es menor a 20%. Bucher admite que ambas escalas deben ser validadas en cohortes prospectivas, en términos de riesgo de recurrencia y sobrevida, invitando a la comunidad científica a hacerlo.

La introducción del mesilato de imatinib (STI-571) provocó un interés poco común en la comunidad médica, farmacéutica y en los pacientes.¹⁷ El mesilato de imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina kinasa que inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células de GIST que expresen una mutación en C-kit. Las indicaciones de mesilato de imatinib en 2009 son las siguientes:¹⁸ A. Preoperatorio o no candidatos a cirugía: a) GIST documentado no resecable o metastásico (hasta ser resecable, mientras responda, o hasta que no haya beneficio clínico y se instituyan cuidados paliativos); b) como terapia neoadyuvante en GIST marginalmente resecable o riesgo de alta morbilidad operatoria. B. Postoperatorio: a) GIST resecado con actividad metastásica; b) resección R2 en paciente que respondió a, o no recibió neoadyuvancia; c) resección R0 en paciente que respondió a neoadyuvancia; d) a considerar como adyuvante en resección R0 en pacientes con riesgo intermedio y alto. El inhibidor multikinasa malato de sunitinib es una opción en el manejo quimioterapéutico de GIST sin respuesta o intolerancia severa a imatinib.^{19,20}

El objetivo del presente estudio es determinar el perfil clínico-epidemiológico, histopatológico, e inmunohistoquímico; el riesgo de agresividad y el potencial de malignidad de los tumores GIST en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León.

Pacientes y métodos

Se realizó una encuesta con muestreo no probabilístico en expedientes de pacientes con GIST de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS, Nuevo León, de todos los casos de GIST con confirmación anatomopatológica ocurridos del 1º de enero de 2005 al 1º de enero de 2008.

Se incluyeron: 1) Pacientes adultos con diagnóstico histopatológico de GIST con resultado histopatológico del 1º de enero de 2005 hasta 1º de enero de 2008; 2) casos de GIST con panel inmunohistoquímico C-kit (CD117); 3) casos de GIST con panel inmunohistoquímico para CD34, actina, desmina y S100. Todos con expediente completo, adecuado seguimiento domiciliario o telefónico.

Las variables a estudiar fueron:

Perfil clínico-epidemiológico: Edad, género, antecedentes oncológicos familiares y personales, tiempo de aparición de la presentación clínica hasta el primer contacto médico, diagnóstico clínico de presentación,

procedimiento quirúrgico y seguimiento postoperatorio efectuado. Comorbilidad (diabetes mellitus tipo 2, DM2, o hipertensión arterial sistémica, HAS), índice de masa corporal (IMC) y uso de mesilato de imatinib.

Perfil histopatológico: localización y tamaño del tumor, tipo celular, número de mitosis por campo de alta potencia y estadio oncológico.

Perfil inmunohistoquímico: panel de inmunohistoquímica CD117, CD34, actina, desmina y S-100 utilizando los siguientes anticuerpos, fuentes y diluciones: para KIT(CD117) policlonal, 1:100; para CD34, clon QBEND/10, 1:40; para actina de músculo liso, clon 1A4, 1:100; para desmina, clon D33, 1:50; y para proteína S100, policlonal, 1:800; todos de DAKO (Carpintería, CA).

Riesgo de agresividad y potencial de malignidad: según las clasificaciones de Fletcher y cols. y Butcher y cols.^{11,16}

El análisis estadístico se realizó por medio de estadística descriptiva, χ^2 con la versión 16 del programa SPSS y prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (KS) para variables numéricas.

Resultados

Se encontraron 31 casos probables de GIST, se confirmaron 24 casos mediante los criterios histopatológicos e inmunohistoquímicos. Se revisaron 24 expedientes electrónicos, recolectando las variables de estudio que a continuación se reportan:

Perfil clínico-epidemiológico

La mediana de edad fue 57 años (30-85). La relación mujer:hombre fue de 1.18 con 13 (54.2%) mujeres y

Cuadro I. Perfil clínico epidemiológico

<i>Género</i>	
Hombre	12 (45.8%)
Mujer	13 (54.2%)
Relación mujer:hombre	1.18
<i>Edad</i>	
Media	56.54
Mediana	57 (30-85)
DS	14.27
<i>Antecedente hereditario oncológico</i>	
Positivo	2 (8.3%)
Negativo	22 (91.3%)
<i>Comorbilidades</i>	
Ninguna	17 (70.8%)
DM2	1 (4.2%)
HTAS	6 (25%)
IMC	
Media	26.89
Mediana	25.65 (6-28)
DS	11.67
<i>Seguimiento postoperatorio</i>	
Media	17.66
Mediana	17 (6-28)
DS	6.06

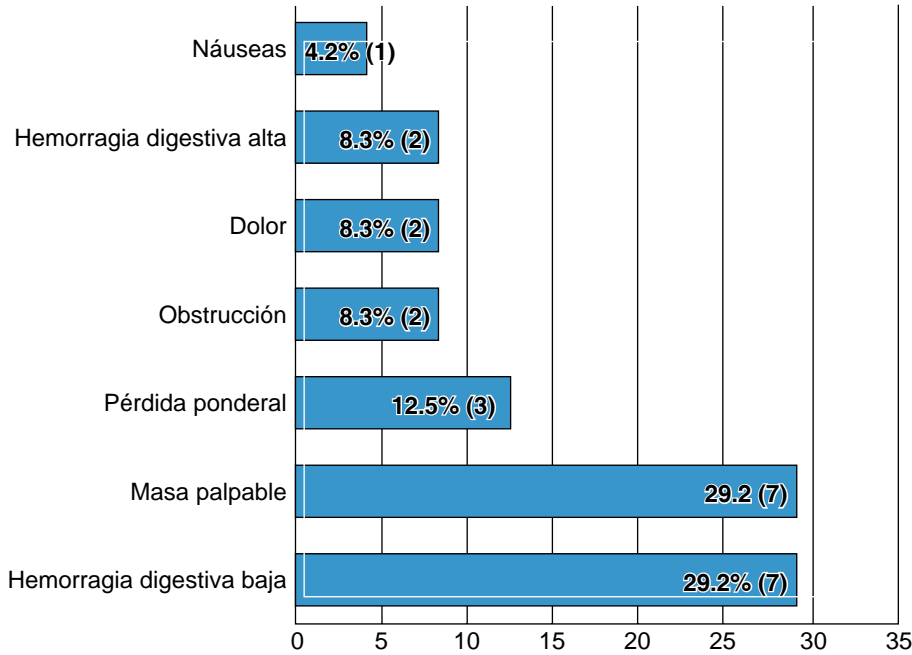


Fig. 1. Presentación clínica de los tumores GIST.

11 (45.8%) hombres. En relación a los antecedentes oncológicos, 2 (8.3%) pacientes tuvieron antecedente familiar de neoplasia gastrointestinal (cáncer gástrico y cáncer de páncreas en familiar de primer grado) y en la totalidad, el GIST fue el único antecedente personal neoplásico. Entre las comorbilidades, 17 (70.8%) de los pacientes no presentaron ninguna; 6 (25%) tenían HAS, y 1 (4.2%) DM2. La mediana de IMC fue 25.6 kg/m² (22-33) correspondiendo a sobrepeso. Por último, la mediana del seguimiento postoperatorio fue de 17 meses (6-28) (Cuadro I).

Presentación clínica

La mediana del tiempo entre la expresión clínica y el contacto médico fue de 6 meses (0.03-36, promedio 8 meses), siendo su presentación clínica más representativa la hemorragia digestiva baja y masa palpable, ambas con 7 (29.2%) pacientes (Figura 1). Los principales procedimientos quirúrgicos fueron resección intestinal 10 (41.7%) y pancreatoduodenectomía 6 (25%) (Figura 2).

Uso de mesilato de imatinib. En cuanto a su uso, 14 (58.3%) lo utilizaron, 2 (8.3%) como quimioterapia neoadyuvante y 12 (50%) como adyuvante. Fue indicado en 3 (12.5%) tumores localizados, 9 (37.5%) con diseminación regional, y 2 (8.3%) con diseminación a distancia. Su uso no resultó asociado al tamaño, tipo celular, necrosis, invasión serosa, invasión nodal, grado, CD117, CD34, actina, desmina y S100 (valores de p ≥ 0.05) con chi².

Perfil histopatológico

Localización, tamaño y estadio oncológico de GIST. En relación con el sitio primario del tumor, la distribución fue la siguiente: 9 (37.5%) en estómago, 7 (29.2%) en

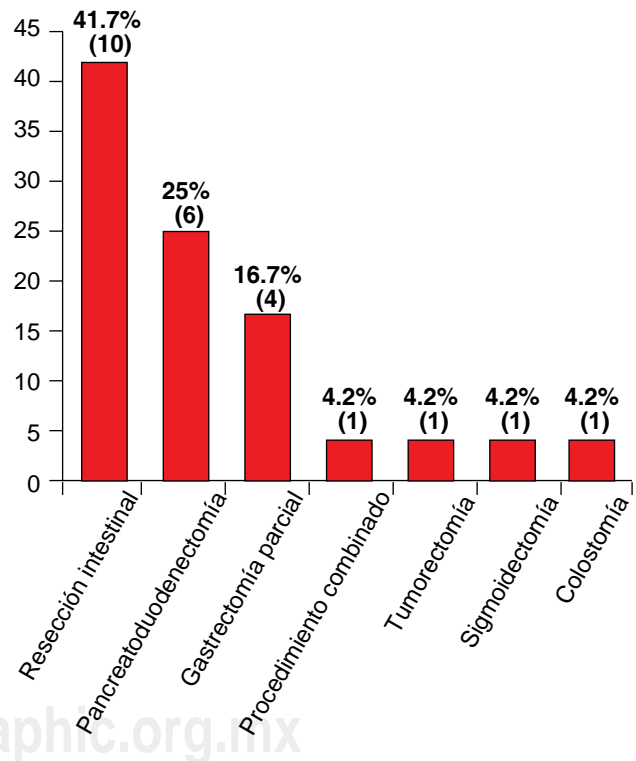


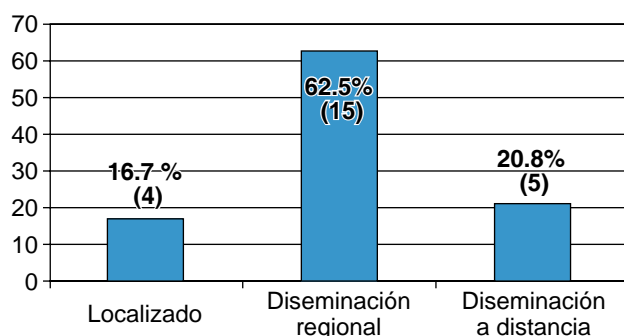
Fig. 2. Procedimiento quirúrgico en pacientes con tumores GIST.

duodeno y 6 (25%) en intestino delgado (Cuadro II). El tamaño del tumor se caracterizó por una mediana de 7.75 cm (3-30 cm) y el estadio oncológico más frecuente fue la diseminación regional 15 (62.5%) (Figura 3).

Cuadro II. Comparación de la proporción de localización del tumor GIST en diversos estudios*

	Tran	Nilsson	Alvarado	Azcoitia	Vázquez	Rango
Año	2005	2005	2007	2008	2010	
n	1,458	288	175	44	24	1,989
Estómago	51	59	40	43.8	37.5	40-59
Intestino delgado	36	33	35	18.7	25	18.7-35
Duodeno	ND	4.5	ND	9.09	29.2	4.5-9
Colon-Recto	12	6.25	12	9	8.4	6.25-12
Cavidad Abd.	ND	ND	11	ND	ND	11
Esófago	1	ND	12	ND	ND	1.0-12.0

*En porcentaje. ND No disponible.

**Fig. 3. Estadio oncológico de presentación.**

(87.5%) fueron positivos a CD117, 14 (58.3%) a CD34, 4 (16.7%) a actina, de músculo liso, 3 (12.5%) a desmina y 9 (37.5%) a S100 (**Cuadro IV**).

Riesgo de agresividad

Al momento del diagnóstico histopatológico, 17 (70.8%) se identificaron como de alto riesgo (**Cuadro V**).

Las variables numéricas (edad, tiempo de evolución entre los síntomas y el primer contacto médico, tamaño, IMC y seguimiento) presentaron una distribución anormal (S de Kolmogorov-Smirnov $p \geq 0.05$), por lo que únicamente se reportan las medianas, excepto el tiempo de evolución de los síntomas hasta la primera consulta, $p = 0.047$.

Discusión

La caracterización de los tumores GIST ha sufrido constantes cambios, siendo fundamental la confirmación inmunohistoquímica; por ello, su correspondencia y epidemiología descriptiva cobra especial interés.

El presente estudio aporta parámetros epidemiológicos que no habían sido detallados en series anteriores, como IMC, antecedentes oncológicos, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial.

El género corresponde a la relación de igualdad reportada en otros estudios, no así la edad de presentación, que resulta menor en la serie que reportamos, situación que podría explicarse por la distribución etaria de la población asegurada de nuestra institución.

Del mismo modo, la localización predominante en tubo digestivo alto es compatible con lo reportado en los diferentes estudios. La presentación clínica-topográfica más frecuente (hemorragia digestiva y su localización en tubo digestivo alto) sugieren la factibilidad de un diagnóstico endoscópico temprano, no así la mediana del tiempo de inicio de síntomas y primer contacto médico, probablemente debido a factores que influyen en la búsqueda y acceso a manejo especializado, naturaleza habitualmente indolente del tumor, educación del paciente, entre otros. Lo anterior parece reflejarse en el estadio clínico en el que se presenta la mayoría de los pacientes. En otras palabras, la mayoría de los derechohabientes con GIST llegan a la atención médica con una evolución clínica que impide un tratamiento

Cuadro III. Características histopatológicas.

Tipo celular	n	%
Fusocelular	12	50.0
Mixto	7	29.2
Epitelioide	5	20.8
Total		100.0
Características patológicas		
Invasión a serosa o mucosa		
— Positivo	17	68
— Negativo	8	32
Necrosis tumoral		
— Positivo	13	52
— Negativo	12	48
Invasión nodal		
— Positivo	2	8
— Negativo	23	92

El tipo celular dominante fue fusocelular 12 (50%); la invasión a serosa o mucosa se elevó a 16 (66.7%), la presencia de necrosis a 12 (50%), y la invasión nodal a 2 (8.3%) (**Cuadro III**).

Perfil inmunohistoquímico

El perfil inmunohistoquímico se expresa en *negativo* y *positivo*. En cuanto a los marcadores inmunológicos, 21

Cuadro IV. Características inmunohistoquímicas de los tumores GIST.

	Positivo	Negativo
CD117	21 (87.5%)	3 (12.5%)
CD34	14 (58.3%)	10 (41.7%)
CD117 y CD34+	14 (58.3%)	10 (41.7%)
Actina	4 (16.7%)	20 (83.3%)
Desmina	3 (12.5%)	21 (87.5%)
S100	9 (37.5%)	15 (62.5%)

Cuadro V. Grado de agresividad de los tumores GIST según tamaño tumoral.

Grado	Tamaño tumoral*	Mitosis x cpa	n	%
Muy bajo	< 2	< 5	0	0.0
Bajo	2-5	< 5	2	8.3
Intermedio	< 5	6-10	5	20.9
	5-10	< 5		
Alto	> 5	> 5	17	70.8
	10	Cualquier		
	Cualquier	> 10		
Total			24	100.0

* En cm; cpa: campos de alto poder.

quirúrgico potencialmente curativo, lo que seguramente se reflejará en su sobrevida.

Con relación a tipo celular, el predominio del patrón fusocelular, aunque menor que en otras series, no puede traducirse en ninguna hipótesis poblacional o étnica.

Con relación al grado de agresividad y a potencial de malignidad, se encuentra un predominio del grado de agresividad alto, susceptibles de menor sobrevida y mayor mortalidad.

El comportamiento de la muestra parece ser agresivo, aunque no es posible discernir entre un comportamiento biológico agresivo o un retraso en el diagnóstico y tratamiento condicionado a los factores anteriormente mencionados.

Determinar la epidemiología en este tipo de pacientes resulta elemental y contribuye a realizar un diagnóstico situacional de la institución donde se lleva a cabo, de este modo se identificaron algunas áreas de oportunidad que podríamos mejorar para facilitar la investigación en centros de alto volumen. Entre otros, consideramos imperativa la institución de bases de datos prospectivas que alimenten registros nacionales como el Registro Histopatológico Nacional en neoplasias de baja incidencia, que utilicen estándares de clasificación y codificación de validez internacional, que permitan el desarrollo de estudios multicéntricos y la comparación de perfiles como los que el presente estudio aborda.

Referencias

- Azcoitia MF. Tumores del estroma gastrointestinal: definición, generalidades y epidemiología. *Cir Gen* 2008; 30: S5-S10.
- Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Medical progress: Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-11.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2002. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-8.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. 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: 821-29.
- Torihashi S, Horisawa M, Watanabe Y. c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *J Auton Nerv Syst* 1999; 75: 38-50.
- Krause DS, Van Etten RA. Mechanisms of disease: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
- 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: 577-80.
- Azcoitia-Moraila F. Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro. *Cir Gen* 2007; 29: 7-9.
- Heinrich M, Corless C, Demetri G, Blanke C, Von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 81-9.
- Kipps TJ. The cluster of differentiation antigens. In Williams Hematology. 7th edition New York. *McGraw-Hill* 2005: 141.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117(KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-42.
- Alvarado CI, Vázquez G, Sierra Santiesteban FI, Hernández-Hernández DM, Zavala-Pompa A. 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.
- Lehner T. Gastrointestinal sarcoma (GIST)- a review of surgical management. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87: 297-305.
- 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: 761-6.
- Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1692-703.
- Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: S1-41; quiz S42-4.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9669): 1097-104.
- Blay JY. New paradigms in gastrointestinal stromal tumour management. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl1: i18-24.