



Revista Chilena de Cirugía
ISSN: 0379-3893
editor@cirujanosdechile.cl
Sociedad de Cirujanos de Chile
Chile

Bejarano Glez-Serna, Daniel; González Benjumea, Paz; Rodríguez Padilla, Ángela del Rocío; Balongo García, Rafael
Tumores del estroma gastrointestinal. Revisión de nuestra experiencia
Revista Chilena de Cirugía, vol. 67, núm. 4, agosto, 2015, pp. 386-392
Sociedad de Cirujanos de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345541121007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL.
REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA*

Drs. Daniel Bejarano Glez-Serna¹, Paz González Benjumea¹,
Ángela del Rocío Rodríguez Padilla¹, Rafael Balongo García¹

¹ Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.
Huelva, España.

Abstract

Surgery of gastrointestinal stromal tumors. Review of our experience
in the last five years

Objective: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. Surgical resection is the standard treatment for localized primary GISTs. The aim of the study is to present our 5-year surgical experience, as well as the results obtained in terms of survival and disease progression. **Material and Method:** We conducted a descriptive, retrospective study of primary GISTs treated in our center between 2009-2013. We analyze the most relevant variables, criteria of risk of progression according *Fletcher's classification from* National Institutes of Health and the *Miettinen's classification from the* Armed Forces Institute of Pathology, as well as analysis of relapse-free survival (RFS) with Kaplan-Meier survival curves. **Results:** We present a series of 30 patients. Mean age 65 years (40-84 years). The most common location was the stomach (n = 14, 46.6%). The surgery was R0 in 23 cases of 30. The mean tumor diameter was 5.3 cm (0.5-18). 14 patients received adjuvant treatment with Imatinib. After an average follow-up of 31.2 months (6-62 months), it was found relapse in 4 patients, progression and exitus in 1, exitus in 3 and exitus in the immediate postoperative period in 1. RFS at one year was 96.7%, and 89.2% at 4 years. Mean *survival time* was 56.2 months (95% CI 51.8-60.6). **Conclusion:** The recommended attitude after radical surgery is follow-up. In selected patients with risk of relapse, adjuvant treatment with Imatinib delays the progression of the disease and increases the survival.

Key words: Stromal tumors, abdominal mass, intestinal bleeding, Imatinib.

Resumen

Objetivo: Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tubo digestivo. La resección quirúrgica es el tratamiento estándar en los GISTs primarios localizados. El objetivo del estudio es presentar nuestra experiencia quirúrgica en 5 años, así como los resultados obtenidos en cuanto supervivencia y progresión de la enfermedad. **Material y Método:** Serie de casos, estudio observacional descriptivo retrospectivo, que analiza los resultados obtenidos en cuanto al tratamiento qui-

*Recibido el 30 de noviembre de 2014 y aceptado para publicación el 29 de diciembre de 2014.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dr. Daniel Bejarano Glez-Serna
bejaserna@gmail.com

rúrgico de GIST primarios sometidos a resección quirúrgica en nuestro centro entre 2009-2013. Todas las intervenciones fueron realizadas por personal del *Staff* y dentro de los protocolos de las unidades de cirugía hepato-biliar y esófago-gástrica. Se analizan las variables de mayor relevancia, criterios de riesgo de progresión según la clasificación de Fletcher del *National Institutes of Health* y la clasificación de Miettinen del *Armed Forces Institute of Pathology*, así como análisis de la supervivencia libre de recaída (SLR) con curvas de Kaplan-Meier. **Resultados:** Presentamos una serie de 30 pacientes. Edad media de 65 años (40-84 años). La localización más frecuente fue estómago (n = 14, 46,6%). La cirugía fue R0 en 23 de los 30 pacientes. El diámetro tumoral medio fue de 5,3 cm (0,5-18, con una mediana de 4 cm). Catorce pacientes recibieron tratamiento adyuvante con Imatinib. Tras un seguimiento medio 31,2 meses (6-62 meses), se detectó recaída en 4 pacientes, progresión y *exitus* en 1, *exitus* en 3 y *exitus* en el postoperatorio inmediato en 1. La SLR al año fue del 96,7%, siendo del 89,2% a los 4 años. El tiempo medio de supervivencia fue de 56,2 meses (IC 95% 51,8-60,6). **Conclusiones:** La actitud recomendada tras una cirugía radical es el seguimiento. En pacientes seleccionados con riesgo de recaída el tratamiento adyuvante con Imatinib retrasa la progresión de la enfermedad y aumenta la supervivencia.

Palabras clave: Tumor estromal, masa abdominal, sangrado digestivo, Imatinib.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tubo digestivo. No obstante, su incidencia es baja con 10-20 casos por millón habitantes/año¹, representando sólo el 1-2% de las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal^{2,3}. Aparecen en el tubo digestivo, mesenterio o epiplón adyacente, siendo la distribución por orden de frecuencia: estómago (60-70%), intestino delgado (20-25%), colon y recto (5%) y esófago (< 5%)⁴.

Normalmente son asintomáticos, y el diagnóstico es incidental o en el curso de un estudio por síntomas anodinos, su presentación varía desde pequeños nódulos asintomáticos hasta formas más agresivas que se ulceran, sangran, provocan dolor u obstruyen el tránsito⁵.

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico e inmunohistoquímico, clasificándolos en base al riesgo de aparición de metástasis según los criterios de Fletcher⁶ y Miettinen⁷.

En general son tumores considerados tradicionalmente de baja malignidad pero con alto potencial de recidiva local y con capacidad de metastatizar, por ello el tratamiento debe ser radical y cumplir criterios de resección oncológicos.

La resección quirúrgica radical es el tratamiento estándar en los GIST primarios localizados⁸.

El objetivo general de este estudio es realizar una revisión de la experiencia quirúrgica de los tumores estromales en nuestro centro, para ello se describirán las características demográficas de nuestra población, examinaremos el papel de la cirugía en el tratamiento de los GISTs y finalmente analizaremos los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia y progresión de la enfermedad.

Material y Método

Diseño

Serie de casos, estudio observacional descriptivo retrospectivo, que analiza los resultados obtenidos en cuanto al tratamiento quirúrgico de GIST primarios sometidos a resección quirúrgica en nuestro centro entre 2009-2013. Todas las intervenciones fueron realizadas por personal del *Staff* y dentro de los protocolos de las unidades de cirugía hepato-biliar y esófago-gástrica.

Muestra

Todos los pacientes fueron tratados en el Hospital Juan Ramón Jiménez, Complejo Hospitalario de Huelva (Huelva, España).

Se incluyen todos los pacientes diagnosticados de tumor GIST primario en nuestro centro y área de referencia en el período comprendido entre 2009 y 2013, que se presentaron en el comité de tumores digestivos, sin incluir las recidivas.

Los datos de los pacientes fueron obtenidos de los registros de historia clínica, registros de radiología y registros de anatomía patológica del centro.

Análisis estadístico

Se analizan las variables demográficas: edad y género de los pacientes; características tumorales: localización, tamaño tumoral y estudio inmunohistoquímico; tipo de cirugía, criterios de riesgo de progresión, así como análisis de la supervivencia libre de recaída (SLR).

Las variables discretas se presentan como proporción. Para las variables cuantitativas se descartó la normalidad con el *test* de Shapiro-Wilks, por lo que dichas variables se presentan mediante medianas. Se realizó un análisis de mortalidad mediante el

test de Kaplan Meier, usando la media y la mediana del tiempo de supervivencia, con el error típico y el intervalo de confianza al 95%.

Todos los análisis se realizaron por un estadístico con el uso del paquete estadístico informático (SSPS *statistical program*, versión 11.5, SSPS Inc, Chicago)

Las características elegidas para el análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico fueron la expresión c-kit/CD34/desmina, índice mitótico (bajo < 5/50 CGA, intermedio 6-10/50 CGA y alto > 10/50 CGA), presencia de necrosis tumoral y afectación microscópica de márgenes de resección.

Para la valoración del riesgo de progresión se siguieron los criterios establecidos en la clasificación de Fletcher del National Institutes of Health (NIH) (Tabla 1) y la clasificación de Miettinen del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (Tabla 2).

Tabla 1. Los criterios de Fletcher clasifican los GISTs en función al riesgo de malignidad según índice mitótico y tamaño tumoral

Riesgo	Criterios de Fletcher	
	Tamaño	Índice mitótico
Muy bajo riesgo	< 2 cm	< 5 mitosis/50 CGA
Bajo riesgo	2-5 cm	< 5 mitosis/50 CGA
Riesgo intermedio	< 5 cm	6-10 mitosis/50 CGA
	5-10 cm	< 5 mitosis/50 CGA
Alto riesgo	> 5 cm	> 5 mitosis/50 CGA
	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis/50 CGA

*CGA: Campos de gran aumento.

Resultados

Presentamos una serie de 30 pacientes, 12 mujeres y 18 hombres, con edad media de 65 años y mediana de 60 (intervalo 40-84 años). La localización más frecuente fue el estómago (14 de 30), seguido del intestino delgado (9 de 30), localización extragastrointestinal (3 de 30), colon y recto (2 de 30) y finalmente el duodeno (2 de 30). El diámetro tumoral medio fue de 5,3 cm (0,5-18) con una mediana de 4 cm. (Tabla 3).

Todos los pacientes del estudio fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor. La cirugía fue R0 en 23 de los 30 pacientes. De los 7 pacientes restantes 3 de ellos presentaron afectación de los márgenes quirúrgicos y otros 3 presentaban metástasis al diagnóstico, un solo paciente presentó metástasis y márgenes afectos.

De los treinta pacientes de nuestra serie, el abordaje quirúrgico fue por laparotomía en 27 de ellos y laparoscópico en 3, limitándose esta vía de abordaje a tumores gástricos en los que era factible realizar una resección atípica.

El estudio inmunohistoquímico mostró positividad para c-Kit en todas las piezas excepto en una (29 de 30), CD34 en 25 de las 30 muestras analizadas y desmina sólo en 5 de los casos. El 80% de los tumores (24 de 30) presentaba un índice mitótico bajo (< 5 mitosis/50 CGA), el 6,7% (2 de 30) un índice mitótico intermedio (6-10 mitosis/50 CGA) y el 13,3% (4 de 30) restante tenía un índice mitótico alto (> 10 mitosis/50 CGA). Sólo tres de las piezas presentaba necrosis y otras 3 invasión local.

Al aplicar los criterios de riesgo de recaída según el consenso NHI/clasificación de Fletcher se objetivó riesgo alto en el 23,3% de los pacientes (7 de 30), riesgo intermedio en el 20% (6 de 30), riesgo

Tabla 2. Los criterios de Miettinen clasifican los GISTs en función al riesgo de malignidad según índice mitótico, tamaño tumoral y localización del tumor

Criterios de Miettinen					
Índice mitótico	Parámetros tumorales		Riesgo de progresión		
	Tamaño	Estómago	Duodeno	Yeyuno/Íleon	Recto
< 5 mitosis/50CGA	< 2 cm	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
	> 2 < 5 cm	Muy bajo	Bajo	Bajo	Bajo
	> 5 < 10 cm	Bajo	Datos insuficientes	Moderado	Datos insuficientes
	> 10 cm	Moderado	Elevado	Elevado	Elevado
>5 mitosis/50CGA	< 2 cm	Ninguno	Datos insuficientes	Elevado	Elevado
	> 2 < 5 cm	Moderado	Elevado	Elevado	Elevado
	> 5 < 10 cm	Elevado	Datos insuficientes	Elevado	Datos insuficientes
	> 10 cm	Elevado	Elevado	Elevado	Elevado

*CGA: Campos de gran aumento

Tabla 3.

Variables	n de pacientes (n = 30)
Localización	
Estómago	14
Duodeno	2
Intestino delgado	9
Colon-recto	2
Extragastrintestinal	3
Resección quirúrgica	30
R0	23
Metástasis	4
Inmunohistoquímica	
C-kit +	29
CD34+	25
Desmina+	5
Variables anatomopatológicas	
IM bajo (< 5 mitosis /50 CGA)	24
IM intermedio (6-10 mitosis /50 CGA)	2
IM alto (> 10 mitosis /50 CGA)	4
Necrosis	3
Invasión local	3
Imatinib (400 mg/día)	14

*IM: Índice mitótico.

bajo en el 40% (n = 12 de 30) y riesgo muy bajo en el 16,7% (5 de 30); y según criterios de AFIP/clasificación de Miettinen riesgo elevado en el 13,3% (4 de 30), riesgo moderado en el 20% (6 de 30), riesgo bajo en el 23,3% (7 de 30), riesgo muy bajo en el 16,7% (5 de 30) y ningún riesgo en el 26,7% (8 de 30) (Figura 1).

Un total de 14 de los treinta pacientes del estudio (46,7%) recibieron tratamiento adyuvante con Imatinib (400 mg/día): 7 casos con riesgo alto, 4 casos con riesgo intermedio y 3 casos de riesgo bajo según los criterios de NIH; 4 casos de riesgo alto, 5 casos de riesgo intermedio y 5 casos de riesgo bajo según los criterios de AFIP (Figura 1).

En nuestro centro la clasificación utilizada para valorar el riesgo y por tanto la conveniencia de tratamiento adyuvante, es la de Fletcher. En general los pacientes incluidos en el tratamiento con Imatinib, son aquellos catalogados de riesgo alto o intermedio; si bien es verdad que en nuestra serie 3 pacientes de riesgo bajo recibieron tratamiento, corresponden a aquellos en los que los márgenes de resección estaban afectados.

Tras una mediana de seguimiento 41,7 meses (intervalo de tiempo 6-62 meses), se detectó recaída en 4 pacientes (4 de 30). Estos 4 pacientes fueron tratados previamente con Imatinib y sólo

Tratamiento adyuvante con imatinib 400 mg/día (n = 14)		
	Criterios de NIH/ clasificación de Fletcher	Criterios de AFIP/ clasificación de Miettinen
Riesgo muy bajo	n = 0	n = 0
Riesgo bajo	n = 3	n = 5
Riesgo intermedio	n = 4	n = 5
Riesgo alto	n = 7	n = 4

Figura 1.

uno de ellos presentaba riesgo de recaída bajo para ambas clasificaciones. Se registró un *exitus* en relación con progresión de la enfermedad, 3 *exitus* relacionados con segundas neoplasias y un *exitus* en el postoperatorio inmediato. Destaca la presencia de segundas neoplasias primarias en 20% de los pacientes.

La SLR al año fue de 96,7%, siendo de 89,2% a los 4 años. El tiempo medio de supervivencia fue de 56,2 meses (IC 95% 51,8-60,6) (Figura 2).

Discusión

Los GISTs son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto digestivo, representando el 80% de los mismos⁴. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o con una clínica generalmente inespecífica a menos que presenten complicaciones (ulceración, sangrado, obstrucción...).⁸ Los síntomas más comunes son el dolor abdominal y la sensación de hinchazón relacionado con la presencia de una masa abdominal ocupante de espacio⁴. En un 21% de los casos son totalmente asintomáticos presentándose como hallazgo incidental¹.

Estos tumores pueden presentarse a cualquier edad, siendo comúnmente diagnosticados en adultos entre 50 y 80 años con una relación hombre-mujer de 1:1¹. La edad media en nuestro estudio fue de 65 años con una mediana de 60 años y con un ligero predominio masculino. Un reciente estudio catari muestra una edad media de 48 años con predominio masculino para pacientes diagnosticados de GISTs. Sin embargo, estudios con mayor tamaño muestral como los de Miettinen et al.⁷ y Siu Joey et al.⁹, reportan una mediana de edad de 59 años y 69 años respectivamente sin preferencias respecto al sexo. Artigas Raventós et al.¹, muestra una edad media de 65 años sin predominio de género.

En cuanto a la localización, nuestro estudio, al

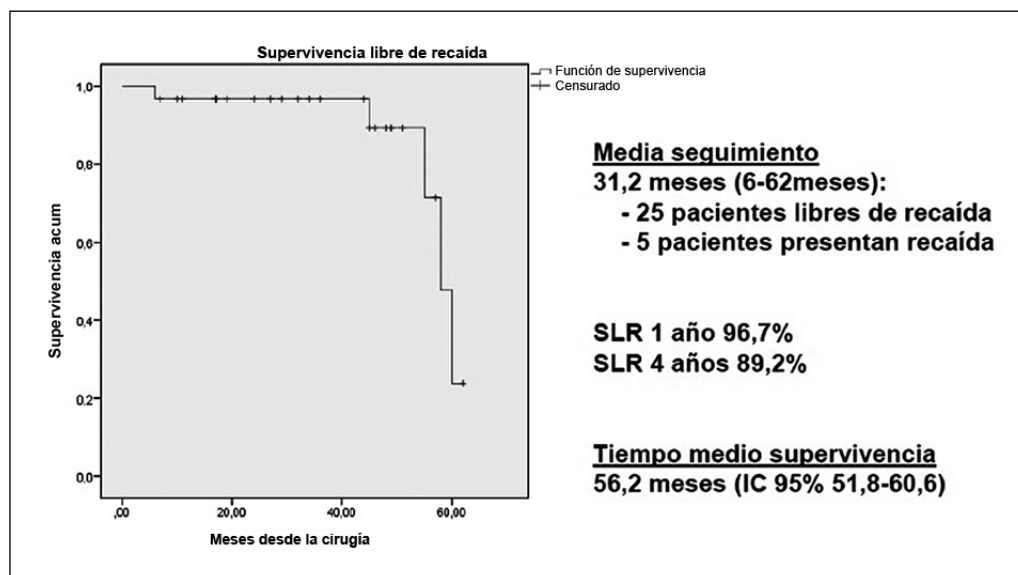


Figura 2.

igual que el resto de los publicados en la literatura, muestra un claro predominio por el estómago, siendo éste el asiento más frecuente.

El diagnóstico consiste en pruebas de imagen de sección transversal como el TC o RMN³ que permiten caracterizar las masas abdominales y evaluar su extensión². El diagnóstico específico y definitivo viene definido por su morfología, ultraestructura e inmunohistoquímica⁴.

En nuestro centro, y de acuerdo con la literatura, no se realiza biopsia preoperatoria, asumiendo el diagnóstico por pruebas de imagen en aras a reducir la diseminación local.

En más del 95% de los casos, los GISTs presentan una mutación en el gen c-KIT que codifica una proteína KIT anómala (CD117) que establece señales oncogénicas en las células². Esta proteína es un importante marcador para el diagnóstico de este tipo de tumores, pero también existen otros como CD34, SMA, S100 o desmina entre otros que, aunque no son específicos, ayudan a su confirmación.

De un 60-80% de los tumores GIST son positivos para CD34 y tan sólo en el 1-4% de los casos presentan positividad para desmina en el estudio inmunohistoquímico. El pequeño número de GISTs c-kit negativos presentan mutación del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) o no presentan ninguna mutación conocida. Éstos, además de ser negativos para el c-kit, presentan frecuentemente negatividad para CD34 y la expresión de desmina se aproxima al 30%¹⁰.

En el presente estudio el 99% de las piezas mostraron una positividad para c-kit, el 83,3% para

CD34 y el 16,6% de los casos fueron positivos para desmina.

Los GISTs son tumores que presentan un potencial maligno¹¹. Aproximadamente el 40% de los pacientes experimentan recaída a pesar del tratamiento curativo, por ello es importante identificar los pacientes con alto riesgo de recurrencia para poder diseñar una correcta línea de tratamiento¹². Fletcher et al.⁶, publicaron en 2002 la clasificación del National Institutes of Health (NIH) en la que se estratifica el riesgo de recurrencia en función al tamaño tumoral e índice mitótico. A partir de esta clasificación, nuevos estudios han ampliado los criterios de riesgo de progresión de la enfermedad. En 2006 se publica la clasificación de Miettinen del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)⁷ donde se incluye la localización tumoral como factor de riesgo independiente. Joensuu et al.¹³, demuestran en su estudio que la ruptura tumoral es un factor fuertemente asociado a la recurrencia de la enfermedad y proponen una nueva clasificación que además del tamaño, localización e índice mitótico, incluye la presencia de rotura tumoral (espontánea y/o iatrogénica). El presente estudio aplica la clasificación de Fletcher del NIH y la clasificación de Miettinen del AFIP para valorar el riesgo de progresión presentándose riesgo alto en el 23,3% y en el 13,3% de los pacientes para cada clasificación respectivamente.

La resección quirúrgica radical es el tratamiento estándar en los GIST primarios localizados¹. El objetivo de esta cirugía debe ser la resección completa (cirugía R0), debiendo ser una cirugía no disruptiva que preserve la pseudocápsula y la integridad

tumoral, ya que la rotura capsular y/o tumoral se consideran cirugía R2¹⁴. Se debe ser escrupuloso en este aspecto, mantener la cápsula íntegra y un margen de resección adecuado, evitando la enucleación o manipulación excesiva del tumor durante su extirpación, por el mismo motivo no está indicada la biopsia preoperatoria, en aras de evitar la diseminación local del tumor.

Son suficientes unos márgenes de resección de 10 mm libres de afectación tumoral^{14,15}, ya que la agresividad quirúrgica con amplios márgenes de resección no se relaciona con un aumento de la supervivencia ni disminución del riesgo de recaída^{14,16}, y sin embargo, la afectación de los márgenes de resección o la simple enucleación del tumor, está gravada con una alta tasa de recaídas. Los GISTs raramente metastatizan vía linfática, por lo que la linfadenectomía regional no sería necesaria¹⁴⁻¹⁶. En cuanto a la laparoscopia, puede ser una vía de abordaje, en manos expertas, siempre que se cumplan los mismos criterios de radicalidad que en cirugía abierta^{10,16}. En la serie presentada el 77% de los pacientes fueron sometidos a cirugía R0 (23 de los 30 pacientes presentados).

Como se menciona anteriormente, un elevado porcentaje de GIST expresan positividad para c-kit y en menor medida positividad para PDGFR, los cuales presentan actividad tirosin kinasa. El mesilato de Imatinib es un inhibidor selectivo de la tirosin kinasa, por ello este fármaco supone un importante avance terapéutico en los tumores del estroma gastrointestinal. En 2001, Joensuu et al.¹⁷, presentaron el primer caso de GIST tratado con Imatinib con excelentes resultados. Tras esto, numerosos estudios^{18,19} demostraron excelentes resultados en cuanto a estabilización y progresión de la enfermedad. El estudio ACOSOG Z9001²⁰ postula que el riesgo de recaída tras resección de GIST primario disminuye significativamente tras tratamiento adyuvante con Imatinib durante un año y prolonga el tiempo libre de recaída. Otro estudio de Joensuu et al.²¹, demuestra que el tratamiento con Imatinib durante 3 años en comparación con el tratamiento durante un año aumenta el tiempo libre de recaída en pacientes con alto riesgo, encontrándose también diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global. Según la guía clínica de la ESMO de 2014²², en enfermedad localizada, es necesario tratamiento adyuvante con Imatinib (400 mg/24 h) durante 3 años en pacientes con riesgo significativo de recaída, así como en los casos en los que la cirugía R0 no es factible o si se precisa citoreducción previa a la intervención quirúrgica en los que el tratamiento neoadyuvante con Imatinib también es estándar. En cuanto a enfermedad localmente avanzada inoperable o enfermedad metastásica el Imatinib de

forma continuada e indefinida es el tratamiento de elección. En el caso de progresión o intolerancia el Sunitinib constituye la segunda línea de tratamiento y el Regorafenib es considerado un tratamiento de tercera línea.

Conclusiones

Los tumores del estroma gastrointestinal tienen una incidencia nada despreciable y deben ser tratados con criterios oncológicos estrictos, dado su potencial de malignidad y la alta tasa de recurrencia local. Siendo el tratamiento de elección la cirugía radical hasta conseguir una resección R0, no siendo necesaria la confirmación histológica previa a la cirugía.

Tras la cirugía radical y el estudio anatomopatológico de la pieza, se debe estadificar el riesgo, en función al tamaño tumoral y el índice mitótico. Los pacientes catalogados como de riesgo intermedio o alto, pasarán a recibir tratamiento adyuvante con Imatinib, que ha demostrado retrasar la progresión de la enfermedad, aumenta la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad.

Referencias

1. Artigas V, López A, Ortega L, Díaz de Liaño Á, Fernández JÁ, Lucena JL. Cirugía de los tumores del estroma gastrointestinal primarios no metastásicos. Resultados del estudio GRISK. *Cir Esp*. 2013;91:96-102.
2. Demetri G, Morgan J, Raut C. Epidemiology, classification, clinical presentation, prognostic features, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasms including GIST. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 3 de noviembre de 2014).
3. Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul K. I, Al-Sulaiti M, El-Mabrok J, Hajaji K, et al. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg*. 2014;12:1127-33.
4. Eisenberg BL, Pipas JM. Gastrointestinal stromal tumor-background, pathology, treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26:1239-59.
5. Oyanedel R, O'Brien A, Pizarro A, Zamora E, Menias C. Tumor estromal gastrointestinal (GIST): formas de presentación. *Rev Chil Radiol* 2005;11:13-8.
6. 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.
7. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular

- genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-89.
8. DeMatteo RP, Lewis LL, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
9. Siu J, Lim M, Fischer J, Dobbs B, Wakeman C, Ing A, et al. Ten-year review of gastrointestinal stromal tumours at a tertiary referral hospital in New Zealand. *ANZ J Surg*. 2013 Dec 11. doi: 10.1111/ans.12429. [Epub ahead of print].
10. Poveda A, Artigas V, Casado A, Cervera J, García Del Muro X, Antonio López-Guerrero J. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): actualización 2010. *Cir Esp*. 2011;89:1-21.
11. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5 Suppl 2:S1-29.
12. Yip D, Zalberg J, Ackland S, Barbour AP, Desai J, Fox S, et al. Controversies in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:216-27.
13. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumor e The impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:890-6.
14. Fernández JA, Sánchez-Cánovas ME, Parrilla P. Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios. *Cir Esp*. 2010;88:69-80.
15. Yeh CN, Hwang TL, Huang CS, Lee PH, Wu CW, Chen-Guo K, et al. Clinical practice guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumor in Taiwan. *World J Surg Oncol*. 2012 Nov 15;10:246. doi: 10.1186/1477-7819-10-246.
16. 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 Suppl 2:S1-41.
17. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001;344:1052-6.
18. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-34.
19. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-32.
20. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, Kolesnikova V, Maki RG, Pisters PW, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACO-SOG Z9001 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1563-70.
21. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.
22. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii21-6.