



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Original

Perfil clínico y anatomopatológico de los tumores estromales gastrointestinales de un hospital de área: Estudio descriptivo y revisión de la literatura



Diego Flores-Funes^{a,c,*}, Ramón José Lirón-Ruiz^{a,c}, Carmen Victoria Pérez-Guarinos^{a,c}, Juan Gervasio Martín-Lorenzo^{a,c}, José Antonio Torralba-Martínez^{a,c}, Alberto Giménez-Bascuñana^{b,c}, María Asunción Chaves-Benito^{b,c} y José Luis Aguayo-Albasini^{a,c}

^a Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer, Murcia, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer, Murcia, España

^c Universidad de Murcia, Facultad de Medicina, IMIB-Arrixaca, Campus de Excelencia Internacional Mare Nostrum, Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2017

Aceptado el 27 de junio de 2017

On-line el 25 de julio de 2017

Palabras clave:

Tumores del estroma
gastrointestinal
Signos y síntomas
Cirugía
Biomarcadores de tumor
Mesilato de imatinib
Pronóstico

RESUMEN

Introducción: Describir las principales características clínicas, anatomopatológicas, terapéuticas y evolutivas de una serie amplia de tumores estromales gastrointestinales (GIST).

Métodos: Estudio observacional de una serie de 66 casos de GIST tratados en nuestro hospital de 2002 a 2015. Seleccionamos variables relacionadas con los antecedentes personales, las manifestaciones clínicas, el tratamiento médico y quirúrgico, la anatomía patológica y la morbimortalidad. Añadimos una revisión de la literatura para correlacionarla con nuestros resultados.

Resultados: La localización más frecuente fue el estómago (65,2%), en el que destacó como región predominante el fondo. La manifestación clínica más habitual fue la hemorragia digestiva (45,5%), seguida del hallazgo casual tras la realización de alguna prueba de imagen o procedimiento invasivo (33,3%). Recibieron cirugía 58 pacientes (90,6%), el 15,5% de carácter urgente. El 69% de los GIST tenían un tamaño entre 2 y 10 cm. La mortalidad al año debida al tumor fue de un 7,9% (5 casos), todos ellos relacionados con extensión local o a distancia, o complicación quirúrgica.

Conclusiones: La variabilidad clínica de los GIST es muy amplia. El tratamiento de primera elección es la cirugía, que es factible en la mayoría de los casos y debe ser lo más conservadora posible. El pronóstico es variable, dependiendo del tamaño y del índice de proliferación, por lo que debe realizarse un seguimiento estrecho. No existe un marcador tumoral claramente asociado a un peor pronóstico, por lo que se necesitan nuevos estudios de biología molecular con el objetivo de encontrar dianas terapéuticas.

© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diego.ff90@gmail.com (D. Flores-Funes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.06.005>

0009-739X/© 2017 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[Clinical and pathological features of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in a single institution: A descriptive study and review of the literature]

A B S T R A C T

Keywords:

Gastrointestinal stromal tumors
Signs and symptoms
Surgical procedures
Biomarkers tumor
Imatinib mesylate
Prognosis

Introduction: This study was aimed to assess the main clinical, pathological and therapeutic characteristics of a cohort of gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Methods: Observational study including 66 patients diagnosed with GIST admitted to our hospital between 2002 and 2015. Parameters related to medical history, clinical manifestations, medical and surgical treatment, histopathology, and morbi-mortality were studied. A review of the literature was included to correlate with the results.

Results: The most frequent location of GIST in our patients was the stomach (65.2%), in which the gastric fondo was the predominant region. The most common clinical manifestation was gastrointestinal hemorrhage (45.5%), followed by incidental finding after imaging or invasive procedures (33.3%). 58 patients underwent surgery (90.6%), 15.5% were urgent. A total of 69% of the GISTs had a size between 2 and 10 cm. The one-year mortality was 7.9%, all cases related to local or remote extension, or surgical complications.

Conclusion: There is a large clinical variability among GIST cases. The first choice of treatment is surgery, which is feasible in most cases and should be as conservative as possible. The prognosis varies depending on the size and proliferation index, thus close follow-up should be performed. No tumor marker is clearly associated with a poor prognosis. New molecular biology studies are needed in order to find therapeutic targets.

© 2017 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores estromales gastrointestinales o GIST son neoplasias relativamente raras que representan tan solo el 1-3% de las neoplasias malignas de estómago y el 15-20% de las del intestino delgado¹⁻³. Su incidencia es de 0,72-0,85 casos por cada 100.000 habitantes². Su origen reside en las células intersticiales de Cajal, cuya mutación en el gen kit (receptor factor de crecimiento tirosincinasa) parece ser la principal responsable del crecimiento de estos tumores³. Presentan un amplio rango de comportamiento⁴, que varía desde los GIST de pequeño tamaño descubiertos de forma casual⁵, hasta aquellos que de gran tamaño⁶, con gran agresividad y capacidad de diseminación. El tratamiento clásico del GIST es la exéresis quirúrgica del tumor.

El objetivo de este estudio es describir y aportar la experiencia de un hospital de área sobre las características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas y en lo referente al tratamiento de una serie de 66 GIST diagnosticados en los últimos 13 años, junto con una breve revisión actual sobre el tema.

Métodos

Estudio observacional sobre los casos de GIST tratados en nuestro hospital desde 2002 hasta 2015. En la obtención de los casos se ha realizado una doble búsqueda retrospectiva: una primera en el archivo general de nuestro hospital, según el diagnóstico clínico «sospecha de GIST», y luego una segunda a partir de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica de todos los tumores gastrointestinales submucosos desde el

año 2002 hasta el 2015. Se han seleccionado todos aquellos casos que cuentan con histología (obtenida por punción o biopsia del tumor o de la pieza quirúrgica) informada como GIST, con el marcador CD117 positivo (c-kit). Se han excluido todas aquellas neoplasias submucosas diagnosticadas como leiomiomas, hamartoma, páncreas ectópico, con negatividad para el c-kit (en nuestro centro no se realizan análisis de mutaciones del PDGFR ni se identifican los «wild-type», por lo que no han podido ser identificados ni incluidos en el estudio). Se ha realizado seguimiento de un año de todos los casos seleccionados.

Las siguientes variables fueron analizadas: edad, sexo, manifestaciones clínicas, localización del tumor, necesidad e indicación quirúrgica (programada o urgente), técnica quirúrgica empleada, complicaciones posquirúrgicas, tamaño del tumor, marcadores anatomopatológicos (histología fusiforme o epitelioide, mitosis por 50 campos de gran aumento, presencia de necrosis, CD34, actina, desmina, proteína S100 y Ki67 superior al 10%), grado en la clasificación de Miettinen y Lasota^{7,8}, necesidad de tratamiento adyuvante con imatinib o sinutinib, presencia de metástasis, recidiva tumoral y mortalidad al año. Los datos no encontrados o ausentes han sido marcados en blanco e incluidos dentro del análisis.

La base de datos y su análisis descriptivo se ha realizado con el paquete estadístico IBM SPSS© versión 20. Para la redacción de este artículo, se ha seguido la estructura y los checklist propuestos por la declaración STROBE⁹.

Resultados

Con la búsqueda realizada en función del diagnóstico clínico de «sospecha de GIST», se han encontrado 72 pacientes desde

Tabla 1 – Características de los pacientes y manifestaciones clínicas de los GIST de nuestro hospital

	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Hombre	39	59,1
Mujer	27	40,9
Edad	66,23 (\pm 13,65)	
Manifestaciones clínicas		
Hallazgo casual	22	33,3
Masa abdominal	3	4,5
Hemorragia digestiva	30	45,5
Náuseas y vómitos	4	6,1
Dolor abdominal	13	19,7

el año 2002 hasta el año 2015. Se han excluido 6 casos tras la segunda revisión en la base de datos de Anatomía Patológica, por ser tumores CD117 negativos (hamartomas, pseudotumor inflamatorio, lipoma submucoso), por lo que la serie definitiva cuenta con 66 pacientes.

En los 66 casos, no existe una predominancia clara de un sexo respecto a otro: la frecuencia es ligeramente superior en los varones (59 vs. 41%). La manifestación clínica más frecuente fue la hemorragia digestiva (45,5%), seguida del hallazgo casual tras la realización de alguna prueba de imagen o procedimiento invasivo (22 casos; 33,3%). Dolor abdominal, náuseas y vómitos y palpación de masa abdominal completan el espectro clínico de presentación (tabla 1).

La localización de los tumores está resumida en la tabla 2. Aproximadamente 2/3 de los tumores se ubicaron en el estómago, en donde destacó como región predominante el fundus (25% de los GIST gástricos). Del tercio restante, todos ellos se localizaron en alguna región del intestino delgado, con el yeyuno como el sitio predominante (65% de los GIST intestinales).

En cuanto al tratamiento realizado (tabla 3), la gran mayoría recibieron cirugía (90,6%), y dentro de ellos, 9 casos (15,5%) requirieron actuación urgente, 4 de los cuales (6,1%) fueron hallazgos casuales dentro de una cirugía de urgencia por otro motivo (colecistitis, obstrucción intestinal adherencial). Los 5 pacientes (7,6%) realmente complicados lo fueron por hemorragia digestiva masiva (2 casos; 3,0%), perforación gástrica tumoral (2 casos; 3,0%) y obstrucción intestinal (un caso; 1,5%).

Tabla 2 – Localización de los GIST de la serie descrita

	Frecuencia	Porcentaje
Localización gástrica		
Cardias	2	4,7
Fundus	11	25,6
Cara anterior	8	18,6
Cara posterior	7	16,3
Curvatura menor	8	18,6
Curvatura mayor	3	7,0
Antro	4	9,3
Total gástrico	43	65,15 (del total)
Localización intestinal		
Duodeno	3	13,0
Yeyuno	15	65,2
Íleon	5	21,7
Total intestinal	23	34,85 (del total)

Tabla 3 – Tratamiento quirúrgico y complicaciones posquirúrgicas de los GIST de nuestra serie

	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía	58	90,6
Régimen		
Programado	49	84,5
Urgente	9 ^a	15,5
Laparoscopia	6	10,3
Conversión a abierta	1	16,6
Técnica quirúrgica		
Gastrectomía atípica	32	55,2
Gastrectomía total	5	8,6
Resección segmentaria de intestino delgado	15	25,9
Resección local de intestino delgado	6	10,3
Complicaciones		
Dehiscencia	1	1,7
Hemorragia	5	8,6
Estenosis	1	1,7
Fístula gastrocutánea	2	3,4
Fístula bilioduodenal	1	1,7

^a En 4 de estos casos, el GIST ha sido un hallazgo casual dentro de una cirugía de urgencia por otro motivo.

La cirugía abierta fue la técnica más empleada, reservamos la laparoscopia para 6 casos seleccionados (10,3% de los pacientes operados) y uno de ellos requirió conversión a laparotomía (16,6% de las cirugías laparoscópicas). La técnica quirúrgica habitual fue la gastrectomía atípica en el caso de los GIST gástricos y la resección segmentaria de intestino delgado en más de 2/3 de los casos de GIST intestinales. De los casos operados, 10 (17,2%) presentaron complicaciones mayores. La mitad fueron hemorragias digestivas de origen en la anastomosis (un caso requirió reintervención quirúrgica) y se produjeron 3 fístulas (2 gastrocutáneas y una bilioduodenal, todas con resolución espontánea).

Las características anatomopatológicas están resumidas en la tabla 4. El 69% de los GIST tenían un tamaño de entre 2 y 10 cm, la histología predominante fue la fusiforme (75% fusiformes aislados, 18,5% con rasgos fisiológicos mixtos de epitelioides y fusiformes) y la clasificación Miettinen y Lasota⁷ modificada en 2006, que analiza el tamaño y la presencia de mitosis, fue mayoritariamente de estadios 2 y 3 (entre 5 y 25% de enfermedad avanzada tras seguimiento de 5 años). Ninguno de los marcadores analizados (CD34+, actina, desmina, proteína S100) fue predominante en GIST con Miettinen y Lasota elevado.

En cuanto a la evolución y a la mortalidad de estos pacientes (tabla 5), 4 casos (6,8% de los pacientes) tuvieron una recidiva local y 11 casos (17%) una metástasis a distancia, con el hígado y el peritoneo como las localizaciones más frecuentes. Un total de 14 pacientes (21,2%) necesitaron tratamiento adyuvante con inhibidores de la tirosin-quinasa, de los cuales 10 (16,1%) solo requirieron imatinib y 4 (6,5%) precisaron tratamiento complementario con sunitinib por refractariedad al tratamiento con imatinib. La mortalidad al año debida al tumor fue de un 7,9% (5 casos), todos ellos relacionados con extensión local o a distancia, o complicación a nivel local.

Tabla 4 – Características anatomopatológicas de la serie de GIST

	Frecuencia	Porcentaje
Tamaño		
<2	8	12,3
2-5	22	33,8
5-10	23	35,4
>10	12	18,5
Histología		
Fusiforمة	49	75,4
Epitelioide	4	6,2
Ambos	12	18,5
Mitosis 50 camp		
≤5	44	74,6
>5	15	25,4
Necrosis	17	27,9
CD34+	52	88,1
Actina+	12	21,1
Desmina+	3	8,6
Proteína S100	15	27,8
Ki67		
≤10	34	82,9
>10	7	17,1
Miettinen y Lasota		
1	6	8,7
2	19	27,5
3a	16	23,2
3b	4	5,8
4	0	0
5	3	4,3
6a	5	7,2
6b	6	8,7

Discusión

En este trabajo se muestran datos descriptivos de una serie amplia de GIST en un hospital de área, que concuerdan en gran parte con los encontrados en los últimos estudios globales. La incidencia de los GIST oscila entre los 0,5 y los 2 casos por 100.000 habitantes y año en las diferentes series^{2,10}. En la población cubierta por nuestro hospital (alrededor de 260.000

Tabla 5 – Necesidad de tratamiento adyuvante y morbi-mortalidad en la serie de GIST

	Frecuencia	Porcentaje
Tratamiento adyuvante	14	21,2
Imatinib	10	16,1
Imatinib+sunitinib	4	6,5
Recidiva local	4	6,8
Metástasis		
Hígado	5	8,1
Hueso	1	1,6
Pulmón	1	1,6
Peritoneo	3	4,8
Ganglios	1	1,6
Mortalidad al año	5	7,9

habitantes), sin embargo, destaca una incidencia mayor, que oscila entre 2 y 5 casos por cada 100.000 habitantes y año¹¹. La edad media de los pacientes oscila entre los 60 y 70 años, sin una clara predominancia en el género de estos pacientes en las diferentes series^{2,10,12,13}, aunque se observa una frecuencia ligeramente superior en los varones. Todos estos datos coinciden con lo hallado en nuestro trabajo.

En nuestra serie, la localización predominante de los GIST es el estómago, lo que se correlaciona con los datos aportados por estudios recientes, en los que la ubicación gástrica se estima entre el 55 y el 65%. La segunda localización más frecuente es el intestino delgado, preferentemente el yeyuno (25-30%); el 5-10% restante se da en localizaciones atípicas, como el colon (5-6%) y el esófago (0,7-1%)^{2,10,12}.

En cuanto a la presentación clínica, un grupo importante de casos no se manifiestan de forma evidente, y su diagnóstico es un hallazgo casual en una prueba de imagen o intraoperatoriamente. En un trabajo que aglutina 15 estudios y más de 2.400 pacientes sobre las manifestaciones clínicas de los GIST¹³, un 18,7% se hallaron de forma casual. En nuestro estudio el porcentaje es aún mayor, ya que un 33% fueron hallazgos incidentales, 4 de ellos intraoperatorios. Entre los casos con manifestaciones clínicas evidentes, el hallazgo más frecuente es la hemorragia digestiva (30-40%), bien como hematemesis o melenas, bien como anemia sin signos evidentes de sangrado activo. Otros hallazgos también habituales son el dolor abdominal inespecífico o la masa palpable^{10,13,14}.

En lo referente al tratamiento, en nuestra serie se realizó resección laparoscópica en 7 pacientes, uno de los cuales precisó conversión a cirugía abierta por necesidades técnicas. Según un estudio observacional de 156 pacientes y un metaanálisis que aglutina 1.060 casos de GIST, la cirugía laparoscópica ofrece un menor sangrado, menor tiempo hasta el inicio de la tolerancia oral y menor estancia hospitalaria, sin diferencias en tiempo quirúrgico, en las complicaciones postoperatorias ni en la mortalidad¹⁵⁻¹⁷. Ello indica que la resección laparoscópica de los GIST gástricos podría considerarse el procedimiento estándar en los GIST gástricos de pequeño y mediano tamaño¹⁸.

Por otra parte, en los tumores avanzados (tamaño mayor de 10 cm, Miettinen y Lasota mayor de 4), se debe plantear el uso de un inhibidor de la tirosin-quinasa, bien sea neoadyuvante a la cirugía, bien tras su realización¹². El fármaco de primera línea es el imatinib y, cuando provoca poca respuesta, el fármaco de segunda línea es el sunitinib¹⁹. En nuestro estudio, 4 pacientes (6,5%) han requerido el uso de este fármaco, con fallecimiento de 2 de ellos debido al tumor, lo que indica que el fármaco tiene una eficacia limitada y deben ser estudiadas otras vías terapéuticas. La administración de imatinib a alta dosis (800 mg) es otra alternativa, pero su evidencia es menor. Así mismo, se postula el regorafenib como un prometedor fármaco de tercera generación que todavía requiere ser estudiado^{20,21}.

La anatomía patológica de los GIST es compleja y su importancia se debe a la relación con el pronóstico del paciente. La mutación del c-kit (CD 117) es la mutación príncipes de estos tumores y la que hasta hace no mucho tiempo era indispensable para poder diagnosticar un GIST. Dentro del gen, la mutación más frecuente es la del exón 11,

presente hasta en un 50% de los casos en algunas series¹². Otro subtipo tumoral son los que presentan mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA)²². Sin embargo, en los últimos años, se ha descubierto un pequeño porcentaje de casos (inferior al 10%) que no presentan mutaciones ni en el c-kit ni en el PDGFRA. Esta nueva clase de GIST se ha denominado «wild-type» o «tipo salvaje»²³. Suelen darse en personas más jóvenes y, hasta en un 15% de las ocasiones, puede relacionarse con la tríada de Carney (GIST, paraganglioma y condroma pulmonar), el síndrome de Carney-Stratakis (GIST y paraganglioma), la neurofibromatosis de tipo 1, y mutaciones en el BRAF. Los tumores GIST «wild type» son insensibles al tratamiento con imatinib, por lo que es necesario el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a los marcadores específicos²³. Dado que en nuestro medio la detección de los marcadores del «wild-type» no está disponible, no presentamos ningún caso de este subtipo, aunque probablemente habrá más de un caso catalogado como otro tipo de tumor mesenquimal.

Existen varios marcadores tumorales que parecen relacionarse con una mayor agresividad tumoral. En nuestro trabajo, 6 pacientes tenían un índice Ki-67 superior al 10%: 3 de ellos presentaron recidivas y uno de ellos falleció debido al tumor. Ello indica que este marcador puede ser un buen candidato para indentificar la proliferación celular del tumor, pero se necesitan estudios prospectivos con mayor número de pacientes que lo prueben²⁴. Otro posible marcador es el gen DOG 1, que se expresa hasta en un 50% más en los GIST avanzados o metastásicos, y también parece un factor predictivo de peor pronóstico en aquellos tumores c-kit negativos («wild-type»).

Además de los GIST con alto potencial de malignidad, hay que contemplar aquellos tumores que por su pequeño tamaño tienen una mínima posibilidad de invasión local y a distancia. Se consideran «micro-GIST» a los tumores menores de 1 cm, aunque los tumores menores de 2 cm podrían tener también muy poca capacidad de diseminación²⁵. En nuestra serie, se han detectado 8 micro-GIST, un 12,3% de la serie. Todos ellos fueron resecaados, aunque existe controversia sobre si se deben extirpar estos GIST y, de hacerlo, si una resección endoscópica mínimamente invasiva sería suficiente²⁶.

El pronóstico de los GIST es, en general, mejor que el de otras neoplasias del aparato digestivo y supera ampliamente la supervivencia del adenocarcinoma gástrico. La supervivencia específica del tumor a los 5 años oscila en torno al 70-80%, mientras que la supervivencia global a los 5 años de estos pacientes es ligeramente inferior, entre el 65 y el 70%². Nuestro estudio únicamente ha estudiado la mortalidad global al año debido a que los últimos casos recogidos son recientes (años 2014 y 2015). Dicha mortalidad fue del 7,9%, cifra similar a las mencionadas. En cuanto al grado de diseminación, en nuestra serie existen 11 casos con metástasis a distancia, con mortalidad al año en 2 de ellos (18,2%), más del doble que la mortalidad global de los GIST. En otras series que estudian la mortalidad más a largo plazo, a los tumores con metástasis a distancia se les atribuye una mortalidad a los 5 años de entre el 34 y el 60%^{2,25}.

Los factores de riesgo asociados con una peor supervivencia global coinciden en la mayoría de los estudios: edad avanzada, sexo masculino, raza negra, tamaño tumoral,

localización intestinal, positividad del p53, alto índice mitótico y metástasis a distancia. Estos 2 últimos son los que más riesgo independiente producen. No se han encontrado datos claros de que alguno de los marcadores tumorales estudiados en los GIST (CD34, actina, desmina, proteína S100, vimentina) esté relacionado con el pronóstico, y en eso también coincide nuestro estudio^{2,13,14}.

En conclusión, los GIST son tumores «jóvenes», descritos hace relativamente pocos años, y aunque se consideren poco prevalentes en la población, su incidencia no es despreciable, por lo que siempre deben incluirse en el diagnóstico diferencial de las masas gástricas o intestinales submucosas. El tratamiento quirúrgico es primordial en todos los casos y debe ser por vía laparoscópica y lo más conservador posible en aquellos tumores bien localizados sin rasgos de invasión local ni a distancia. En cuanto a la anatomía patológica, aunque en los últimos años se han descubierto nuevos marcadores y mutaciones genéticas, todavía queda mucho campo que investigar, con el objetivo final de encontrar posibles dianas terapéuticas que consigan mejorar la supervivencia de los GIST avanzados. El pronóstico es muy variable, dependiendo de la localización, del tamaño y del índice de proliferación, por lo que el manejo de estos tumores siempre debe ser cauteloso y acompañado de un seguimiento estrecho.

Autoría/colaboraciones

Flores-Funes D: Diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, redacción del artículo.

Lirón-Ruiz R.J.: Diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica.

Pérez-Guarinos C.V.: Recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados.

Martín-Lorenzo J.G.: Análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica.

Torralba-Martínez J.A.: Análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica.

Giménez-Bascuñana A.: Recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, revisión crítica.

Chaves-Benito M.A.: Recogida de datos, revisión crítica, aprobación de la versión final.

Aguayo-Albasini J.L.: Revisión crítica, aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Gagliardi S, Di Saverio S, De Cataldis A, et al. Small bowel tumours in emergency surgery: Specificity of clinical presentation. *ANZ J Surg*. 2005;75:997-9.
2. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology

- codes: Results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:298-302.
3. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 1;33:459-65.
 4. Caterino S, Lorenzon L, Petrucciani N, Iannicelli E, Pillozzi E, Romiti A, et al. Gastrointestinal stromal tumors: correlation between symptoms at presentation, tumor location and prognostic factors in 47 consecutive patients. *World J Surg Oncol.* 2011;9:13.
 5. Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, Pastrello C, Gallina G, marzotto A, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:1480-91.
 6. Kale SS, Sachdev MS, Ismail MK, Davila R, Tombazzi CR. A case and literature review of complicated gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4:650-7.
 7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
 8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
 9. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg.* 2014 18;12:1500-24.
 10. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.
 11. Martín-Lorenzo JG, Aguayo-Albasini JL, Torralba-Martínez JA, Lirón-Ruiz R, Giménez-Bascuñana A, Miquel-Perelló J, et al. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. *Cir Esp.* 2006;79:22-7.
 12. Barrios CH, Blackstein ME, Blay JY, Casali PG, Chacon M, Gu J, et al. The GOLD ReGISTry: A Global, Prospective, Observational Registry Collecting Longitudinal Data on Patients with Advanced and Localised Gastrointestinal Stromal Tumours. *Eur J Cancer.* 2015;51:2423-33.
 13. Li J, Zhang H, Chen Z, Su K. Clinico-pathological characteristics and prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors among a Chinese population. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:15969-76.
 14. Liu Q, Wang Y, Kong L, Kan Y. Study on clinicopathological features of gastrointestinal stromal tumor and relevant prognostic factors. *Cell Biochem Biophys.* 2015;73:743-7.
 15. Cai J, Chen K, Mou Y, Pan Y, Xu X, Zhou Y, et al. Laparoscopic versus open wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A single-center 8-year retrospective cohort study of 156 patients with long-term follow-up. *BMC Surg.* 2015;15:58.
 16. Chen K, Zhou Y-C, Mou Y-P, Xu X-W, Jin W-W, Ajoodhe H. Systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Surg Endosc.* 2015;29:355-67.
 17. Chen Q-L, Pan Y, Cai J-Q, Wu D, Chen K, Mou Y-P. Laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors: An updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:206.
 18. Matsuhashi N, Osada S, Yamaguchi K, Okumura N, Tanaka Y, Imai H, et al. Long-term outcomes of treatment of gastric gastrointestinal stromal tumor by laparoscopic surgery: Review of the literature and our experience. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:2011-5.
 19. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Correlation of imatinib resistance with the mutational status of KIT and PDGFRA genes in gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:413-8.
 20. Abdel-Rahman O, Fouad M. Systemic therapy options for advanced gastrointestinal stromal tumors beyond first-line imatinib: A systematic review. *Future Oncol.* 2015;11:1829-43.
 21. Wu L, Zhang Z, Yao H, Liu K, Wen Y, Xiong L. Clinical efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis of recent clinical trials. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2061-7.
 22. Pantaleo MA, Astolfi A, Nannini M, Ceccarelli C, Formica S, Santini D, et al. Differential expression of neural markers in KIT and PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2011;59:1071-80.
 23. Wada R, Arai H, Kure S, Peng W-X, Naito Z. Wild type GIST: Clinicopathological features and clinical practice. *Pathol Int.* 2016;66:1-7.
 24. Sözütek D, Yanik S, Akkoca AN, Sözütek A, Ozdemir ZT, Avsar CU, et al. Diagnostic and prognostic roles of DOG1 and Ki-67, in GIST patients with localized or advanced/ metastatic disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:1914-22.
 25. Coe TM, Fero KE, Fanta PT, Mallory RJ, Tang CM, Murphy JD, et al. Population-based epidemiology and mortality of small malignant gastrointestinal stromal tumors in the USA. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1132-40.
 26. Shen C, Chen H, Yin Y, Chen J, Han L, Zhang B, et al. Endoscopic versus open resection for small gastric gastrointestinal stromal tumors. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e376.