

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE CUARENTA Y OCHO CASOS

DAVID PARADA D¹, TERESA GLEDHILL¹, CARMEN LÓPEZ A¹, MARÍA M. PARÍS¹, MARISELA ACOSTA¹, ALEJANDRA DEHOLLAIN¹, JOSÉ R PÉREZ T²

¹SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, HOSPITAL VARGAS, ²ONCÓLOGO CLÍNICO, HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Estudiar las características clínicas, morfológicas e inmunohistoquímicas en una serie de tumores del estroma gastrointestinal. **MÉTODOS:** Se analizaron cuarenta y ocho (48) casos de tumores del estroma gastrointestinal evaluando parámetros clínicos, histológicos e inmunohistoquímicos. En el estudio inmunohistoquímico se utilizaron los anticuerpos primarios: CD117, CD34, actina músculo liso, desmina, proteína S-100 y antígeno de membrana epitelial, con el método EnVision. **RESULTADOS:** La edad de los pacientes varió entre 17 a 72 años, con predominio del sexo femenino. Los tumores se localizaron en estómago (19 casos), intestino delgado (11 casos), colon (6 casos) y epiplón (5 casos). Los principales síntomas fueron sangrado gastrointestinal, dolor y masa abdominal. Microscópicamente, las neoplasias mostraron células fusiformes (37 casos), epitelioideas (6 casos) y mixtos (5 casos). Inmunohistoquímicamente, las células neoplásicas expresaron el CD117 y el CD34. La desmina y el antígeno de membrana epitelial fueron negativos. Al combinar el tamaño tumoral y el índice mitótico, se obtuvo la posibilidad o riesgo de producir metástasis. Veintinueve casos fueron clasificados como tumores de alto e intermedio riesgo, los restantes fueron de muy bajo y bajo riesgo. **CONCLUSIONES:** Los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimáticos más frecuentes del aparato gastrointestinal. El tamaño tu-

moral y el índice mitótico son los factores pronósticos fundamentales. El estudio inmunohistoquímico es necesario para un adecuado diagnóstico final.

PALABRAS CLAVE: Tumor del estroma gastrointestinal, neoplasmas gastrointestinales, sarcoma, inmunohistoquímica, patología.

SUMMARY

OBJECTIVES: Study the clinical, morphological and immunohistochemical features in a series of gastrointestinal stromal tumors. **METHODS:** Forty-eight (48) cases of gastrointestinal stromal tumors were clinically, histologically and immunohistochemically analyzed. In the immunohistochemical analysis the following primary antibodies were used: CD117, CD34, smooth muscle actin, desmin, S-100 protein and epithelial membrane antigen with the EnVision method. **RESULTS:** The patients were mainly females, with an age range between 17 to 72 years. The tumors were located in stomach (19 cases), small intestine (11 cases), colon (6 cases) and omentum (5 cases). Gastrointestinal bleeding, abdominal pain and abdominal mass were the most common symptoms. Histologically, the tumors were composed of spindle cells (37 cases), epithelioid cells (6 cases) and mixed (5 cases). Immunohistochemically, the cells expressed CD117 and CD34. Desmin and epithelial membrane antigen were negative. When tumor size and mitotic rate are combined, the metastatic risk is obtained. Twenty-nine cases were classified as intermediate and high risk; the remaining tumors were classified as very low and low risk. **CONCLUSIONS:** Gastrointestinal stromal tumors is the most frequent mesenchymal gastrointestinal tumor. The tumor size and the mitotic rate are the most important prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors. Accurate diagnosis of gastrointes-

Recibido: 19/04/2004 Revisado: 10/05/2004

Aprobado para Publicación: 30/06/2004

Correspondencia: Dr. David Parada D.

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Vargas de Caracas, San Francisquito a Monte Carmelo

Esquina El Recodo, San José Caracas, Venezuela.

E-mail: parada@cantv.net

tinal stromal tumors always requires immunohistochemical studies.

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumor, gastrointestinal neoplasms, sarcoma, immunohistochemistry, pathology.

INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) representan un grupo de neoplasias mesenquimáticas específicas que pueden localizarse en el aparato gastrointestinal, desde el esófago hasta la región anal, o en el mesenterio sin contacto con los órganos intraabdominales ⁽¹⁾. En los años ochenta, se introdujo por primera vez el término GIST para describir a un grupo de tumores de origen no epitelial, no hematopoyético, del tubo digestivo, los cuales pierden los hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales de las células musculares lisas y de las células de Schwann ^(2,3). Actualmente, las características inmunofenotípicas y el perfil genético de estas neoplasias las han colocado como una entidad tumoral particular y específica del tubo digestivo ^(1,4,5). Inmunohistoquímicamente, los GIST generalmente son positivos para el CD34 y expresan la oncoproteína KIT, un receptor transmembrana del tipo tirosin-quinasa para células madre ^(6,7). La activación del c-KIT es un hallazgo propio de los GIST y las mutaciones en esta oncoproteína promueven la activación constitutiva de la proteína KIT quinasa ^(1,6-9).

El presente estudio retrospectivo tiene como finalidad describir las características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas de cuarenta y ocho tumores del estroma gastrointestinal evaluados en nuestro centro desde enero de 1997 a febrero de 2004.

MÉTODOS

Se revisaron los casos de tumores mesenquimáticos del aparato gastrointestinal y epiplón del archivo de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas de Caracas, desde enero de 1997 a febrero de 2004. La información clínica se obtuvo a partir de las historias médicas y/o de la solicitud de biopsias, tomándose los siguientes datos para el estudio: sexo, edad, tipo de resección quirúrgica practicada y tamaño del tumor.

Estudio morfológico

De cada neoplasia se obtuvieron secciones histológicas, las cuales se colorearon con hematoxilina-eosina (H-E), valorándose el patrón histológico predominante (fusiforme, epitelioide o mixto), la atipia nuclear, la invasión mucosa y/o vascular, y el índice mitótico [número de mitosis por 50 campos de mayor aumento (CMA)].

Estudio inmunohistoquímico

Del material incluido en parafina correspondiente al tumor se obtuvieron secciones adicionales de 4 m de grosor. Estas secciones fueron procesadas para inmunohistoquímica con los siguientes anticuerpos primarios: KIT (CD117), CD34, actina músculo liso (AML), desmina, proteína S100 y antígeno de membrana epitelial (EMA). Detalles del protocolo inmunohistoquímico se muestran en el Cuadro 1. Previamente, los cortes fueron desparafinados e hidratados, y sometidas a recuperación antigénica (Cuadro 1), excepto para la AML. La peroxidasa endógena se bloqueó con una solución de peróxido de hidrógeno-metanol al 3 % durante 15 minutos. Posterior a la incubación con el anticuerpo primario, los casos fueron incubados durante 30 minutos con anticuerpo secundario (DAKO-Envision). El revelado se llevó a cabo con

Cuadro 1. Detalles específicos de los protocolos utilizados para inmunohistoquímica.

Antígeno	Clon	Fuente comercial	Dilución	Recuperación antigénica (Duración)
c-Kit	Policlonal	Dako	1:200	Solución recuperadora Dako Alto pH; vaporera (30 min)
CD34	Qbend10	Dako	1:50	Solución recuperadora Dako Alto pH; vaporera (30 min)
AML	1A4	Dako	1:75	Sin recuperación
Desmina	D33	Dako	1:100	Solución recuperadora Dako Alto pH; vaporera (30 min)
S100	Policlonal	Dako	1:200	Solución recuperadora Dako Alto pH; vaporera (30 min)
EMA	E29	Dako	1:150	Solución recuperadora Dako Alto pH; vaporera (30 min)

diaminobencidina (DAKO-Envision). Finalmente, se utilizó hematoxilina de Meyer como contraste.

RESULTADOS

Entre enero de 1997 a febrero de 2004 se recolectaron un total de 48 casos con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal. La edad de los pacientes estuvo comprendida ente los 17 y 78 años (media: 44,24 años), correspondiendo 28 casos al sexo femenino (58,33 %) y 20 casos al sexo masculino (41,67 %). Ocho pacientes (16,67 %) mostraron edades inferiores a los treinta años, siendo en este grupo etario el sexo femenino el que predominó. La distribución por edad y sexo de los 48 casos de GIST se demuestra en la Figura 1. Los síntomas clínicos estuvieron caracterizados por sangrado gastrointestinal (41,67 %), dolor abdominal (22,92 %) y masa palpable (18,75 %) (Cuadro 2). Uno de los GIST fue un hallazgo incidental de autopsia. En siete pacientes la información acerca de los síntomas no pudo ser obtenida. Dos pacientes con tumores localizados en el intestino delgado mostraron evidencias de metástasis hepática en la tomografía axial computarizada abdominal (Figura 2).

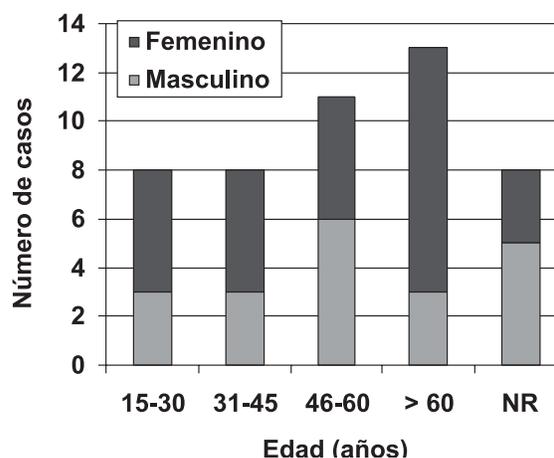


Figura 1. Distribución por edad y sexo en 48 tumores de estroma gastrointestinal (GIST). NR: No referido

Cuadro 2. Sintomatología en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en el Hospital Vargas de Caracas

Síntomas	Nº de casos (%)
Hemorragia digestiva	20 (41,67)
Dolor abdominal	11 (22,92)
Tumor abdominal	9 (18,75)
No referido	7 (14,58)

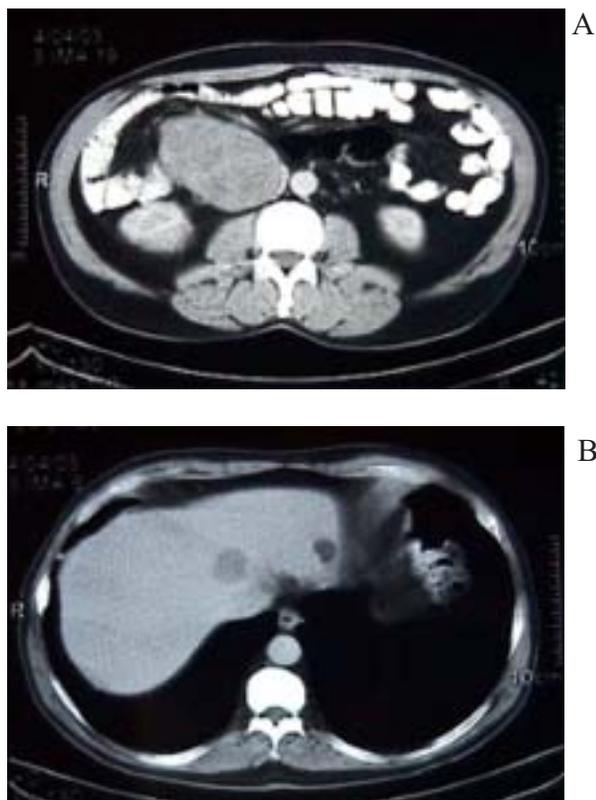


Figura 2. (A) Tomografía axial computarizada con contraste correspondiente a tumor del estroma gastrointestinal (GIST) de intestino delgado. (B) El mismo paciente donde se demostró la presencia de metástasis hepática.

Hallazgos macroscópicos

En los 48 casos se obtuvo información del tamaño tumoral con rangos entre 1,5 cm a 40 cm (media:10,74 cm). En diecinueve pacientes (39,58 %) el tumor se ubicó en el estómago, en once (22,92 %) en el intestino delgado, en seis (12,5 %) en el intestino grueso (12,5 %) y, en el epiplón en cinco casos (10,42 %) (Cuadro 3). Siete neoplasias fueron referidas como tumor intraabdominal, sin una localización específica. Macroscópicamente, los GIST mostraron

características variables desde neoplasias circunscritas, encapsuladas a tumores mal definidos, con degeneración quística y apariencia infiltrativa. Al corte, eran elásticos, lobulados, con aspecto macroscópico similar a lo descrito en tumores musculares lisos, sin contacto con vísceras abdominales. Otras neoplasias impresionaban originarse de la pared gastrointestinal y a los cortes seriados eran de consistencia blanda y aspecto heterogéneo, con áreas de hemorragia y de necrosis (Figura 3). Adicionalmente se pudo observar ulceración de la mucosa adyacente, con retracción de la misma.

Cuadro 3. Distribución anatómica de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en el Hospital Vargas de Caracas.

Localización	Nº de casos	(%)
Estómago	19	39.58
Intestino delgado	11	22.92
Duodeno	4	
Ileon	2	
No referido	5	
Colon	6	12.5
Epiplón	5	10.42
Tumor abdominal	7	14.52

Hallazgos microscópicos

Histológicamente, treinta y siete tumores (77,06 %) mostraron el patrón fusiforme, constituido por células alargadas dispuestas de manera uniforme en cortos fascículos verticilados. Las células neoplásicas mostraron citoplasma claro eosinófilo, con bordes citoplasmáticos mal definidos, dando una apariencia sincitial o fibrilar. Los núcleos eran ovoides y vesiculosos con cromatina finamente granular (Figura 4). Adicionalmente, en tres

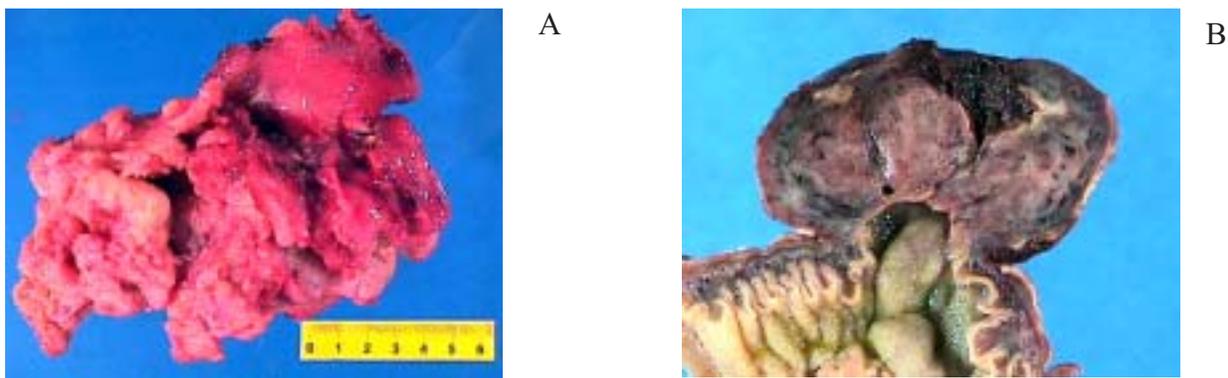


Figura 3. Aspecto macroscópico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). (A) Lesión tumoral, bien delimitada con superficie externa irregular, de corte heterogéneo. (B) GIST originado de la pared intestinal (intestino delgado), con superficie externa irregular, aspecto heterogéneo con áreas de necrosis.

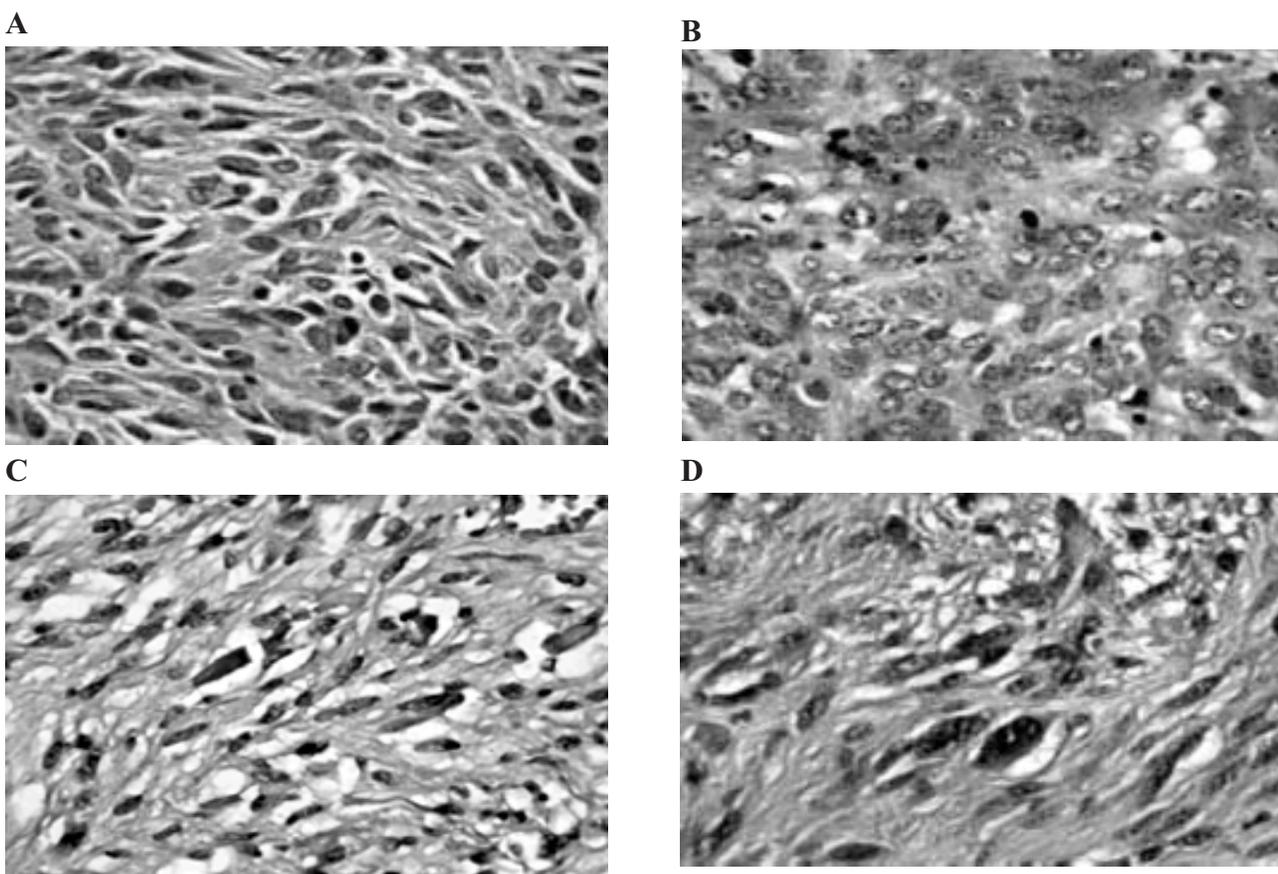


Figura 4. Hallazgos microscópicos de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). (A) Patrón fusiforme, caracterizado por células alargadas dispuestas de manera uniforme. Los bordes citoplasmáticos son mal definidos, con apariencia sincitial. (B) Patrón epitelioides con células redondeadas, citoplasma eosinófilo, núcleo vesiculoso, con nucléolos prominentes y mitosis atípicas. (C) Presencia de fibras esquenoides. (D) Atipia nuclear caracterizada por células con núcleos pleomórficos y macronúcleolos. (H-E, aumento directo X200).

casos localizados en el duodeno, se evidenciaron fibras esquenoides (Figura 4). El tipo epitelioides fue menos frecuente, con un total de seis casos (12,5 %). Morfológicamente, se caracterizó por células redondeadas con citoplasma eosinófilo y núcleo vesiculoso, con ocasionales nucléolos prominentes (Figura 4). Esta variante histológica mostró mayor actividad mitótica en comparación con la forma fusiforme. En cinco casos (10,44 %) se pudo evidenciar el patrón mixto, constituido por la mezcla de la forma fusiforme y epitelioides. La presencia de atipia nuclear fue un hallazgo ocasional y se caracterizó por aisladas células con núcleos pleomórficos, irregularidad de la membrana citoplasmática y uno o dos macronúcleos

(Figura 4). La ulceración de la mucosa se evidenció en veintidós casos (45,83 %). En treinta y un tumores se pudo observar, focalmente, empalizada nuclear caracterizada por fascículos celulares con tendencia a interceptarse, similar a lo evidenciado en neoplasias de músculo liso. Tres tumores mostraron una apariencia similar a hemangiopericitomas (*hemangiopericytic-like*). Este hallazgo estuvo caracterizado por vasos sanguíneos de mediano a pequeño calibre con tendencia a dicotomizarse, revestidos por una capa única de células endoteliales y la presencia de abundante matriz extracelular hialinizada (Figura 5). En un GIST se evidenció

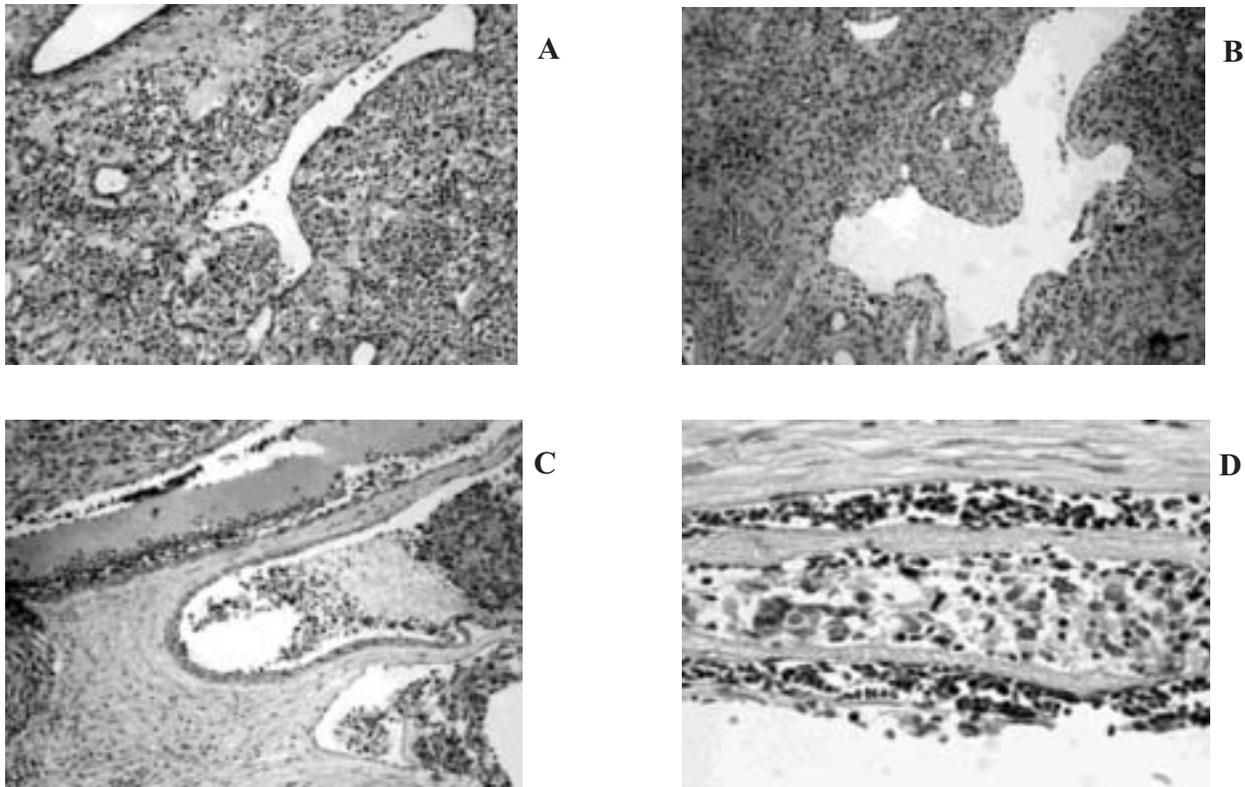


Figura 5. (A) Patrón similar a hemangiopericitoma. Se observan vasos sanguíneos de mediano a pequeño calibre dicotomizados y la presencia de abundante matriz extracelular hialinizada (B) Proliferación vascular con apariencia similar a la invasión vascular linfática (C,D) Invasión vascular, tanto en vasos de mediano como de pequeño calibre. (H-E, aumento directo X100 y X200).

proliferación vascular con apariencia similar a invasión vascular linfática (Figura 5). La invasión vascular venosa se observó en tres tumores, tanto en vasos de pequeño calibre como en venas de diámetro mayor (Figura 5). Cuando se realizó la combinación del tamaño tumoral y el índice mitótico (número de mitosis en 50 campos de mayor aumento), se obtuvo la posibilidad o el riesgo de producir metástasis, siendo éste muy bajo en siete tumores (14,58 %), bajo en doce casos (25 %), intermedio en diecinueve casos (39,58 %) y elevado en diez (20,84 %) tumores.

Hallazgos inmunohistoquímicos

Los hallazgos inmunohistoquímicos están resumidos en el Cuadro 4. La reactividad para el KIT (CD117) se evidenció en cuarenta y seis

Cuadro 4. Hallazgos inmunohistoquímicos de 48 tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Antígeno	Número de casos (%)
CD117	46 (95,83)
CD34	17 (35,42)
AML	8 (16,67)
S100	2 (4,17)
Desmina	0 (0)
EMA	0 (0)

tumores (Figura 6). La mayoría de las neoplasias mostraron positividad tanto en el citoplasma, de forma difusa o focal, como en la membrana

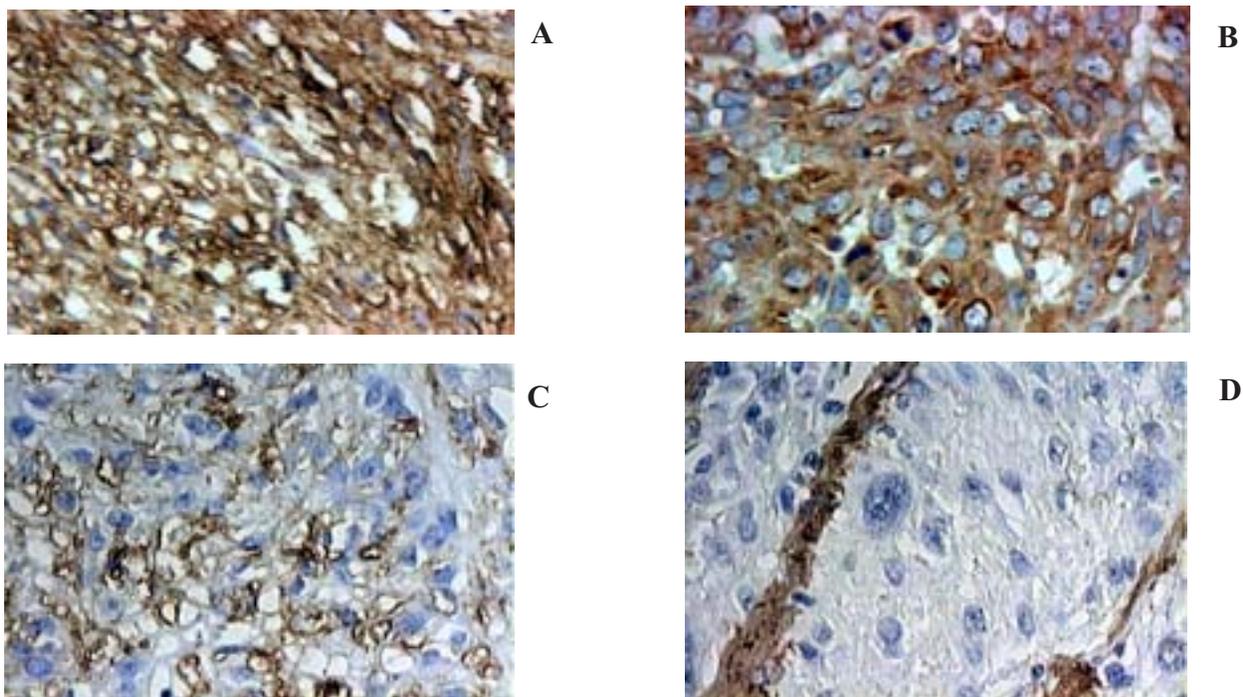


Figura 6. Hallazgos inmunohistoquímicos. Inmunopositividad para el CD117 (KIT). Obsérvese el marcaje tanto en el citoplasma como en la membrana citoplasmática de las células tumorales (DAB, aumento directo X400). CD34 con marcaje focal en la membrana plasmática de un GIST (DAB, aumento directo X400). Fibras musculares lisas con inmunomarcaje para la desmina (DES), nótese la negatividad en las células tumorales (DAB, aumento directo X400).

citoplasmática. En cuatro tumores la tinción para el CD117 fue menor al 20 % de las células neoplásicas. El inmunomarcaje para el KIT varió en intensidad de caso a caso. El CD34 se evidenció en 17 tumores (35,42 %), con inmunorreactividad en más de un 30 % de las células tumorales y expresión variable dentro de la misma neoplasia. Ocho neoplasias (16,67 %) fueron positivas en el citoplasma para la AML. En dos GIST (4,17 %) se demostró reactividad para la proteína S-100 en las células neoplásicas. No se observó positividad para la desmina en las células neoplásicas; sin embargo, las fibras musculares lisas atrapadas entre las células tumorales fueron positivas para este anticuerpo (Figura 6). El EMA no inmunorreaccionó en los GIST.

DISCUSIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimáticas más comunes del aparato gastrointestinal. De acuerdo a los datos disponibles, los GIST representan alrededor de un 2 % de los tumores del aparato gastrointestinal^(1,7-10). En el presente estudio se analizó una serie de 48 GIST, lo cual representó una incidencia de 0,94 % de todas las neoplasias del tubo digestivo en nuestra institución. En contraste a lo informado en diferentes estudios en los cuales se evidencia un predominio del sexo masculino o una relación igual para ambos sexos^(1,11-15), nosotros encontramos una mayor incidencia en el sexo femenino.

En cuanto a la localización anatómica de los GIST, los mismos pueden ubicarse en el estómago en 50 % a 60 % de los casos^(12,14,16), seguido por el intestino delgado (20 % a 30 % de los casos)^(17,18), el colon y el recto con 10 %^(19,20) y, por último, el esófago con menos de un 5 % de los tumores⁽²¹⁾. Esta distribución topográfica se mantuvo en nuestro estudio con una mayor frecuencia de casos en la región gástrica. No encontramos GIST en el esófago,

lo cual probablemente se deba a una localización infrecuente de estos tumores. La presentación clínica de los GIST depende del tamaño y de la ubicación de las neoplasias^(1,11-15,22,23). En la mayoría de nuestros pacientes se refirieron síntomas caracterizados por sangrado gastrointestinal, dolor y masa abdominal. La presencia de neoplasias con manifestaciones clínicas ha sido relacionada con tumores cuyos diámetros máximos son mayores de 5 cm^(13,22,23), corroborándose en nuestro estudio este hallazgo, ya que la media del tamaño tumoral fue de 10,74 cm.

El diagnóstico morfológico de los GIST pudiera ser sospechado histológicamente, ya que en la mayoría de los casos estas neoplasias se ubicarían en alguno de los tipos microscópicos descritos, como son el fusiforme, el epitelioido o el mixto^(1,24). Existen otros patrones de crecimiento menos frecuentes como son el semejante al carcinoide (*carcinoid-like*), al paraganglioma (*paraganglioma-like*) y con prominente estroma mixoide⁽²⁴⁾. En nuestro estudio, al igual que lo descrito por otros autores^(11-15,24), el patrón histológico predominante fue el fusiforme, independiente de la localización anatómica, seguido por el tipo epitelioido. Adicionalmente, pudimos corroborar la presencia de vacuolas paranucleares y fibras esquenoides, hallazgos que han sido descritos en los GIST gástricos y los originados en el intestino delgado, respectivamente⁽²⁴⁾. La presencia de estas características histológicas pudiera ser útil en especímenes pequeños, por ejemplo en biopsias por aguja gruesa, para identificar la posible ubicación del tumor primario. Un patrón morfológico similar a los hemangiopericitomas, caracterizado por la presencia de vasos sanguíneos de mediano a pequeño calibre, con aspecto de "Asta de Ciervo", implica una apariencia histológica adicional a lo evidenciado en los GIST⁽²⁵⁾. Esta variabilidad morfológica en los GIST posiblemente implica diferentes grados de diferenciación histológica de su célula de origen,

la célula intersticial de Cajal ^(26,27).

Inmunohistoquímicamente, los GIST muestran un hallazgo característico, que es la expresión del receptor de superficie celular KIT, con actividad tirosin-quinasa y producto del proto-oncogen c-kit ^(6,7). Las mutaciones de este oncogen producen alteraciones constitutivas de la proteína KIT, lo cual induce diferentes señalizaciones intracelulares, que finalmente provocan alteraciones del ciclo celular y resistencia a la apoptosis ⁽⁷⁻⁹⁾. En la actualidad, la expresión del KIT es utilizada como el principal criterio diagnóstico de los GIST ⁽²⁴⁾. En nuestra serie se encontró una expresión constante de este marcador, lo cual confirma que su presencia está en relación con el mecanismo oncogenético de los GIST. Adicionalmente, es importante señalar que la positividad para el CD117 tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas para el paciente ⁽²⁸⁾. Otros marcadores inmunohistoquímicos como el CD34, la actina músculo liso, la proteína S-100, la enolasa neuronal específica y la cromogranina A, entre otros, muestran expresión variable en este tipo de neoplasias ⁽²⁹⁻³²⁾, hallazgo este que fue corroborado en nuestros casos.

Es importante señalar que diferentes parámetros han sido propuestos para tratar de predecir la conducta biológica de los GIST ⁽³³⁻³⁶⁾; sin embargo, en la actualidad los hallazgos morfológicos, tamaño tumoral e índice mitótico, son los que parecerían tener mayor importancia y aceptación para predecir la capacidad de recurrencia y de metástasis de estas neoplasias ^(1,13-16,22-24). Tomando en cuenta estos dos

factores, los GIST van desde tumores con muy bajo riesgo de producir metástasis hasta neoplasias con alto potencial metastásico ⁽²⁴⁾. Este conocimiento de la conducta biológica de los GIST introduce un criterio adicional, mediante el cual ningún GIST podría ser etiquetado definitivamente como benigno ⁽²⁴⁾. En este contexto, es necesario que los pacientes con estas neoplasias deban ser seguidos de manera adecuada, ya que inclusive se han informado metástasis después de quince años de seguimiento ^(1,13-16,22-24). En nuestro estudio el 60,42 % de los tumores se ubicaron dentro los grupos de riesgo intermedio y alto, implicando neoplasias con un posible curso clínico agresivo.

En conclusión, los tumores del estroma gastrointestinal son las neoplasias mesenquimáticas más frecuentes del aparato gastrointestinal, originadas de las células intersticiales de Cajal, las cuales pueden mostrar hallazgos inmunohistoquímicos y ultraestructurales de células musculares lisas o de Schwann. Debido a lo anterior, es necesario realizar estudios inmunohistoquímicos, que incluyan el CD117, con la finalidad de obtener un adecuado diagnóstico definitivo. Estos tumores deben ser considerados neoplasias malignas, con riesgo biológico variable, el cual depende del tamaño tumoral y del índice mitótico.

Agradecimientos

Los autores agradecen al HT Eduardo Szurba por su apoyo en la realización de los estudios histológicos y de inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438(1):1-12.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1983;7(6):507-519.
3. Appelman HD. Smooth muscle tumors of the gas-

- trointestinal tract. What we know now that Stout didn't know. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(Suppl 1):83-99.
4. Sarlomo-Rikala M, El-Rifai W, Lahtinen T, Andersson LC, Miettinen M, Knuutila S. Different patterns of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and schwannomas. *Hum Pathol.* 1998;29(5):476-481.
 5. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: Tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res.* 2000;60(14):3899-3903.
 6. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001;61(22):8118-8121.
 7. 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;23:279(5350):577-580.
 8. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol.* 2002;33(5):484-495.
 9. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999;59(17):4297-4300.
 10. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):154-170.
 11. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol.* 1998;87(4):278-281.
 12. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999;30(10):1213-1220.
 13. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(9):705-712.
 14. Dei Tos AP. The reappraisal of gastrointestinal stromal tumors: from Stout to the KIT revolution. *Virchows Arch.* 2003;442(5):421-428.
 15. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003;90(10):1178-1186.
 16. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(1):82-87.
 17. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(1):71-80.
 18. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK. Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol.* 1997;10(3):200-209.
 19. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the abdominal colon: A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(8):937-945.
 20. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the anorectum: A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(8):946-954.
 21. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):211-222.
 22. Rosai J. GIST: An update. *Int J Surg Pathol.* 2003;11(3):177-186.
 23. Saund MS, Demetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20(2):89-94.
 24. 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(5):459-465.
 25. Rudolph P, Chiaravalli AM, Pauser U, Oschlies I, Hillemanns M, Gobbo M, et al. Gastrointestinal mesenchymal tumors - immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch.* 2002;441(3):238-248.
 26. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152(5):1259-1269.
 27. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):377-389.
 28. de Silva CM, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): C-kit mutations, CD117 expression, differen-

- tial diagnosis and targeted cancer therapy with Imatinib. *Pathol Oncol Res.* 2003;9(1):13-19.
29. Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumours: An immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology.* 1991;19(4):311-320.
30. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(2):207-216.
31. 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(10):1134-1142.
32. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol.* 2001;54(2):96-102.
33. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-58.
34. Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review. *Hum Pathol.* 2002;33(5):478-483.
35. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, Appelman HD, Goldblum JR. Gastric stromal tumors: A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(6):705-714.
36. Tateishi U, Hasegawa T, Satake M, Moriyama N. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):792-798.