

## Tumori stromali gastro-intestinali: diagnosi e trattamento. Contributo casistico

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, D. DI DIO, V. D'AGATI, G. BENFATTO, F. BASILE

**RIASSUNTO:** Tumori stromali gastro-intestinali: diagnosi e trattamento. Contributo casistico.

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, D. DI DIO, V. D'AGATI, G. BENFATTO, F. BASILE

*I tumori stromali gastrointestinali (in inglese, GIST) sono neoplasie con incidenza pari a 1,5 casi/100.000/anno; rappresentano comunque i più comuni tumori mesenchimali del tratto gastroenterico. Le metodiche strumentali più frequentemente utilizzate a scopo diagnostico sono l'endoscopia, l'ecoendoscopia e la TC.*

*Il trattamento di scelta è chirurgico, con possibilità di resezioni laparoscopiche in casi selezionati. Le recidive e le forme metastatiche beneficiano soprattutto del trattamento medico (imatinib). I principali fattori prognostici sono le dimensioni, l'indice mitotico e la radicalità chirurgica.*

*In tale studio presentiamo dieci casi di pazienti affetti da GIST primitivo di stomaco o intestino tenue trattati con resezioni chirurgiche.*

**SUMMARY:** Gastrointestinal stromal tumors: diagnosis and treatment. Our experience.

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, D. DI DIO, V. D'AGATI, G. BENFATTO, F. BASILE

*The incidence of GIST is estimated to be 1,5/100.000 per year; nevertheless they represent the most common mesenchymal tumours of gastrointestinal tract. Endoscopy, endoscopic ultrasonography and CT are the most used diagnostic tools.*

*Complete surgical resection of localized GIST is the gold standard therapy, with possibility of laparoscopic approach in selected cases. Imatinib represents the recommended treatment of recurrent or metastatic disease. Diameter, mitotic count and surgical margins appear to be the main prognostic factors.*

*In this paper we present ten cases of gastric or intestinal GIST and surgically treated.*

**KEY WORDS:** GIST - Diagnosi - Chirurgia - Resezione laparoscopica.  
GIST - Diagnosis - Surgery - Laparoscopic resection.

### Introduzione

I GIST sono i tumori di origine mesenchimale più comuni in sede gastro-intestinale, rappresentando circa l'80% di tale categoria istologica (1). Solo negli ultimi vent'anni sono stati riconosciuti come entità anatomo-clinica. Circa il 20-30% risulta maligno (2). Le sedi anatomiche in cui i GIST originano sono soprattutto stomaco (50-70%) e intestino tenue (25-35%); il colon-retto e l'esofago sono localizzazioni molto più rare, con

frequenza rispettivamente del 5-10% e inferiore al 5% (1).

L'incidenza di malattia è di 1,5 casi su 100.000 abitanti all'anno, senza netta prevalenza di sesso; di solito l'età d'insorgenza è oltre la quinta decade di vita (3, 4).

Possono associarsi ad altri tumori, come avviene nella triade di Carney (paraganglioma extrasurrenale funzionante e condroma polmonare) (5), prevalente nel sesso femminile, o nella sindrome di von Recklinghausen, meno frequente (6).

Negli anni Sessanta, al microscopio ottico tutti i tumori connettivali del tratto digestivo sembravano originare dal muscolo liscio, per cui spesso i GIST venivano confusi con leiomiomi, leiomiiosarcomi e leiomioblastomi. Già negli anni Settanta, con l'ausilio del microscopio elettronico, si ebbe modo di appurare la sostanziale assenza in questi tumori dei filamenti di actina che contraddistinguono le cellule muscolari.

Il termine GIST fu introdotto per la prima volta nel 1983 da Mazur e Clark, che all'immunoistochimica ne confermarono le caratteristiche (7). Nel 1998 Hirota identificò come principale marker dei GIST la proteina *c-kit*, detta anche CD-117 (8). Si tratta di un recettore con attività tirosinchinasica di tipo III, il cui gene, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4, risulta interessato da una mutazione che ne determina un'attivazione anche in assenza del suo ligando (Stem Cell Factor) (9). A livello del tratto gastro-intestinale il *c-kit* è espresso dalle cellule di Cajal, deputate alla coordinazione della sua motilità (10). Altre cellule che esprimono la suddetta proteina sono i precursori delle cellule emopoietiche, le mastocellule, le cellule germinali e i melanociti.

## Pazienti e metodi

Negli ultimi dieci anni sono giunti alla nostra osservazione 10 soggetti affetti da GIST, di cui 6 di sesso maschile e 4 di sesso femminile, di età compresa tra 47 e 76 anni, età media 61,5 anni. I GIST da noi studiati interessavano lo stomaco (60%) e l'intestino tenue (40%) (Tab. 1). Abbiamo eseguito in tutti i casi resezioni (gastriche o intestinali); non abbiamo avuto complicanze intra- o post-operatorie degne di nota.

Durante il follow-up, di durata media pari a 18 mesi, si è verificata una sola recidiva, (caso n.7), trattata con imatinib.

## Discussione

Nel 95% dei casi i GIST presentano la mutazione a carico del *c-kit*; in quelli in cui essa è assente, come nel caso numero 9 da noi riportato, si ha una mutazione a livello del gene PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Alpha Gene), che codifica per una proteina appartenente anch'essa ai recettori tirosinchinasici (11). Nel 60-70% dei casi si ha una co-espressione del CD34, nel 10% della S-100 (12) e in rari casi anche dell'actina e della desmina (13).

Dal punto di vista anatomico-patologico tali neoplasie originano dalla tonaca muscolare propria o dalla *muscularis mucosae* della parete gastrointestinale, con uno sviluppo prevalentemente sottomucoso e frequente crescita esofitica (1, 12, 14). Possono essere uni- o multinodulari, generalmente delimitati da una pseudocapsula, con aree centrali di degenerazione cistica, emorragia o necrosi (15).

Istologicamente, sono stati riscontrati GIST a cellule fusate in tutti i casi pervenuti alla nostra attenzione, eccezion fatta per i casi n.1 e n.2, che sono risultati a cellule epitelioidi, e il caso n.4, di tipo misto.

Nei casi n.5 e n.7 la diagnosi di GIST è stata occasionale. In effetti, dall'analisi della letteratura emerge che il 10-30% dei soggetti è del tutto asintomatico (16). Qualora sintomatici, le più frequenti manifestazioni cliniche, che abbiamo riscontrato anche nei nostri pazienti, sono rappresentate da sanguinamento gastrico nel 20-50%, dolore addominale nel 40-50% e masse palpabili nel 25-

TABELLA 1 - CASISTICA PESONALE.

Caso/Sesso	Età (anni)	Anno intervento	EGDS	Diagnosi istologica	Immunoistochimica
1 M	70	2000	+	Neoplasia a cellule epitelioidi (leiomioblastoma)	Non disponibile
2 F	65	2001	+	Neoplasia a cellule epitelioidi (leiomioblastoma)	Non disponibile
3 M	63	2005	+	GIST rischio intermedio	CD 34 ++ c-kit +
4 F	60	2004	-	GIST rischio intermedio	CD 34 ++ c-kit +++
5 M	68	2003	+	GIST basso rischio	c-kit ++
6 M	47	2002	+	GIST basso rischio	c-kit +
7 F	72	2005	+	GIST rischio elevato	CD 34 +++ c-kit ++
8 F	76	2003	-	GIST rischio intermedio	CD 34 ++ c-kit +++
9 M	54	2006	-	GIST basso rischio	c-kit -
10 M	62	2007	-	GIST rischio intermedio	CD 34 +++ c-kit ++

TABELLA 2 - CRITERI PER VALUTARE IL RISCHIO DI COMPORTAMENTO AGGRESSIVO DEI GIST.

Rischio	Dimensioni (mm)	Indice mitotico (50 HPF)
Molto basso	<20	<5
Basso	<50	<5
Intermedio	<50	6-10
	50-100	<5
Alto	>50	>5
	>100	Qualsiasi
	Qualsiasi	>10

40% dei casi (16, 17). A livello intestinale, i sintomi sono pressochè sovrapponibili a quelli gastrici (18). I GIST del colon possono accompagnarsi ad alterazioni dell' alvo, mentre quelli rettali a tenesmo e dolore.

Tra le complicanze più comuni vi sono: emorragie (44-70%), dovute ad ulcerazione della mucosa, ostruzione (30-44%) e perforazione intestinale (9-23%) (19, 20, 21).

Si osservano metastasi alla diagnosi nel 15-50% dei pazienti; le sedi più frequenti sono: fegato (65%), peritoneo (21%), ossa (6%), linfonodi (6%), polmoni (2%) (22). Data la ricca vascolarizzazione, esse possono andare incontro a sanguinamento, con conseguente anemizzazione.

La diagnosi clinica di GIST è quasi sempre solo di sospetto; si comprende quindi l' importanza delle indagini strumentali, sia endoscopiche sia radiologiche. L' EGDS permette di individuare formazioni anche molto piccole e di descrivere eventuali ulcerazioni della mucosa che le riveste. L'utilità della biopsia in corso di EGDS è piuttosto limitata, in quanto è assai difficile eseguire un prelievo rappresentativo della lesione nei casi di integrità della mucosa (1); fra l'altro non c'è univocità nell'indicazione alla biopsia, per il rischio sempre paventato di disseminazione, che incide fino all'8% dei casi (23). A ciò si aggiunge il rischio di emorragia in presenza di lesione ulcerata, evenienza verificatasi nel caso n. 3 giunto alla nostra attenzione. L'aspetto endoscopico dei GIST a prevalente crescita endoluminale è in genere di lesioni grossolanamente sferiche solitamente sessili, rivestite da mucosa lucente e di colorito spesso normale, con eventuali erosioni o ulcerazioni centrali e ombelicate (24). Per quanto riguarda le lesioni intramurali (casi n.5 e n.6), l'immagine endoscopica è caratterizzata dalla presenza di "salienze" della parete di aspetto emisferico od ovoidale. Altra indagine diagnostica è l'esame radiologico del digerente (25), che dà i migliori risultati in presenza di forme a sviluppo endoluminale. Nel caso di un' ulcerazione della mucosa si ha la classica immagine radiologica a coccarda. Il limite di questa indagine è costituito principalmente dalla difficile interpretazione dei risultati ad escludere, soprattutto polipi o leiomiomasarcomi, ragion per cui non è stata da noi utilizzata.

L'endoscopia capsulare, che nella nostra casistica ha trovato applicazione nel caso n.8, costituisce un'indagine diagnostica utile soprattutto nei casi di emorragia intestinale cronica da causa indeterminata, con una capacità diagnostica del 55-81% (26). Per l'utilizzo di tale metodica, tuttavia, non devono essere presenti segni di occlusione/subocclusione intestinale; inoltre, nel caso di individuazione di una neoplasia, la procedura va sempre associata a una TC per un'adeguata stadiazione (26).

La TC si dimostra assai utile sia per lo studio delle lesioni dell'intestino tenue, non raggiungibili dalle tradizionali indagini endoscopiche, sia più in generale per tutti i GIST a prevalente sviluppo esofitico, essendo in grado di definire particolari assai importanti, quali aderenze o compressioni sui visceri adiacenti, margini, diametro, presenza di calcificazioni, di aree cistiche o di necrosi nell'ambito della neoplasia. È dunque ampiamente utilizzata nell'iter diagnostico e nella stadiazione dei GIST (1, 14, 27). Rimane inoltre l'indagine di scelta per valutare la risposta alla terapia e per il follow-up dopo trattamento (14, 27, 28), per i quali solo in alcuni casi particolari viene sostituita dalla PET.

Di indubbio valore diagnostico è anche l'ecografia: l'ecoendoscopia (EUS), in particolare, viene oggi considerata come l'esame maggiormente indicato nello studio dei GIST (29). All'EUS tali neoplasie si presentano come masse ipoecogene ovalari, globulari o peduncolate, che originano dal IV ecostrato di parete (tonaca muscolare propria) o più raramente dal II ecostrato (*muscularis mucosae*) (30). L'ecoendoscopia permette sia di valutare le dimensioni, i bordi e l'ecostruttura, sia di eseguire un ago aspirato (EUS-FNA), il cui materiale prelevato può essere utile per lo studio immunohistochimico per il CD-117 (31), così da differenziare i GIST dagli altri tumori mesenchimali. Alcuni aspetti ecoendoscopici sembrerebbero associarsi con maggiore probabilità a un comportamento maligno della neoplasia: dimensioni >4 cm, irregolarità dei bordi, aree cistiche >3mm, presenza di aree iperecogene (1, 30).

Il comportamento biologico dei GIST è in realtà molto difficile da prevedere: pazienti affetti da lesioni definite benigne persino all'esame istologico hanno sviluppato successivamente metastasi e sono deceduti per ripresa di malattia (32). Non esiste dunque tuttora un sistema stadiativo, ma si preferisce attribuire a tutti i GIST un potenziale di malignità, stratificando il rischio di progressione di malattia sulla base di parametri che hanno dimostrato valore prognostico (12, 33). Fletcher, in particolare, come si può evidenziare dalla Tabella 2, classifica i GIST in quattro categorie: a rischio molto basso, basso, intermedio e alto, sulla base del diametro e dell'indice mitotico (12, 28, 33-35).

Il trattamento di scelta dei GIST è la resezione chirurgica con margini indenni, non accompagnata da linfadenectomia (28, 35-38). Durante l'intervento è op-

portuno maneggiare con cautela il tumore per evitare complicazioni come il sanguinamento e la disseminazione di cellule neoplastiche: la rottura del tumore rende la sopravvivenza dei pazienti simile a quella dei pazienti con resezione chirurgica incompleta (39, 40).

Nel rispetto del parametro R0, per lesioni gastriche di diametro contenuto (in genere fra i 2 e i 5 cm) e a rischio molto basso, basso o intermedio (23, 35, 38) è prevista la possibilità di una “wedge resection”, anche laparoscopica. L'approccio laparoscopico presenta minori problemi rispetto a quello convenzionale per il precoce recupero delle funzioni intestinali e il ridotto dolore (38, 41). Al momento, mancano tuttavia delle precise linee guida in merito, per cui ulteriori studi sono necessari per validare tale approccio.

Non hanno oggi indicazione chirurgica i GIST esofago-gastrici e duodenali di diametro inferiore ai 2 cm e i GIST con metastasi alla diagnosi. Nel primo caso è previsto un follow-up nel corso del quale venga posta indicazione chirurgica in caso di aumento delle dimensioni (28). Per il trattamento dei pazienti con GIST metastatico viene utilizzata la terapia medica con imatinib, al dosaggio di 400 mg/die, approvato dalla FDA (Food and Drug Administration), che agisce inibendo l'attività del *c-kit* (25, 28). In questi pazienti, la radioterapia è controindicata per la diffusione della malattia (33) e la chemioterapia dà scarsi risultati (risposta <10%) (25, 42). In epoca “pre-imatinib”, la sopravvivenza media dei pazienti con forme metastatiche era circa 20 mesi; un ampio studio multicentrico randomizzato registrava invece già durante le prime fasi di utilizzo dell'Imatinib, un netto miglioramento della prognosi, con una sopravvivenza a 1 anno pari all'88% (42). Le più recenti linee guida autorizzano anche un uso neoadiuvante dell'imatinib a scopo citoreducente, in quei casi di malattia localmente avanzata in cui un intervento chirurgico non potrebbe essere radicale o lo sarebbe al prezzo di un'altissima morbilità (23, 28, 33); grazie alla PET,

in questi soggetti si ha la possibilità di valutare assai rapidamente, cioè dopo poche settimane di trattamento, la risposta all'imatinib (28), così da non ritardare l'intervento chirurgico nei *non-responders*. I risultati a breve termine di quest'approccio sono molto promettenti; pochi dati si hanno invece ancora sui risultati a lungo termine (35). La somministrazione di imatinib si associa ad alcuni effetti collaterali quali cefalea, nausea, vomito, diarrea, malessere generale e soprattutto edemi, mialgie e crampi (42). In letteratura sono stati anche riportati casi di rottura di metastasi necrotica con conseguente emoperitoneo o perforazione (42), per cui è necessario un adeguato monitoraggio durante i primi giorni di terapia. Alcuni pazienti possono sviluppare una resistenza all'imatinib, è stato quindi introdotto un nuovo farmaco, il sunitinib, il quale possiede proprietà antioncogenica a livello del *c-kit*, e attività antiangiogenetica, mediante l'inibizione del fattore di crescita VEGF. Trial con questo farmaco sono ancora in fase di studio (43).

## Conclusioni

Pur essendo facilitata dalla possibilità di caratterizzazione immunoistochimica del *c-kit* e del PDGFRA, la diagnosi precoce dei GIST è tutt'oggi difficile per l'assenza di una sintomatologia specifica; rimane tuttavia premessa indispensabile per un trattamento adeguato, rappresentato da un intervento chirurgico radicale che garantisce un'ottima prognosi nelle forme a rischio basso e intermedio (35) e si associa comunque ad una buona percentuale di sopravvivenza, pari al 58% a 5 anni, nelle forme ad alto rischio (35).

La terapia medica viene riservata ai casi di malattia metastatica e alle recidive, nei quali ha rivoluzionato il decorso clinico con un importante miglioramento della prognosi a distanza (25, 36).

## Bibliografia

1. Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico D, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2008; 98: 384-39
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
3. Chandramohan K, Agarwal M, Gurjar G, Gatti RC, Patel MH, Trivedi P, Kothari KC. Gastrointestinal stromal tumour in Meckel's diverticulum. *W. J. Surg Oncol* 2007. 12; 5:50
4. Tran T, Davila JA, El-Serag MPH. The epidemiology of malignant gastrointestinal tumors: analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-68.
5. Lopez M. Tumori stromali gastrointestinali. In: Lopez M: *Oncologia Medica Pratica* (ed 2). Società Editrice Universo, Roma 2005.
6. Schaldenbrand JD, Appleman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1994;15:229-32.
7. Mazur MT, Clark HB. Gastric Stromal Tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
8. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of *c-kit* in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998;279:5770.
9. Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogene *c-kit* and *c-kit* legand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:435-40.

10. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.
11. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-10.
12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
13. Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal Stromal Tumors: value of CD-34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1999;19:207-16.
14. Chourmouzi D, Sinakos E, Papalavrentios L, Akriviadis E, Drevelgas A. Gastrointestinal stromal tumors: a pictorial review. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(3): 379-383.
15. Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: an update. *Histopathology* 2006;48:83-96.
16. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *An Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
17. Ruitz AR, Nassar AJ, Fromm H. Multiple malignant gastric stromal tumors presenting with GI bleeding: a case report review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2000;51:225-8.
18. Blachard DK, Budde JM, Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB. Tumors of the small intestine. *World J Surg* 2000;51:225-8.
19. Akwari OE, Dorois RR, Weiland LH, Behrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375-84.
20. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burka A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1121-33.
21. Lopez M, Comandone A, Adamo V, Apice G, Bearzi I et al. Raccomandazioni cliniche per la diagnosi, la terapia ed il follow up dei tumori stromali gastrointestinali. *Clin Ter* 2006;157:283-299.
22. Nilsson B, Bummig P, Heis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the pre-imatinib mesylate era. *Cancer* 2005;103:821-9.
23. Ronellenfitch U, Staiger W, Kahler G, Strobel P, Schwarzbach M, Hohenberger P. Perioperative and oncological outcome of laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the Stomach. *Diagn Ther Endosc* 2009; 2009: 286138
24. Landi B. Place de l'endoscopie dans les GIST. *J Chir* 2008; 145 (3): 654-7
25. Stamatikos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, Safioleas M. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009 Aug 1; 7(1):61
26. Delvaux M, Gay G. Capsule endoscopy: technique and indications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22 (5): 813-837
27. Bensimhon D, Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Nemeth J, Pocard M, Idy-Peretti I, Dray X, Martin-Grivaud S, Duchat F, Hamzi L, Rymer R. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Radiol* 2009 Apr; 90 (4): 469-80
28. Casali P.G, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J-Y Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May; 20 Suppl 4: 64-7
29. Davila RE, Faigel DO. GI Stromal Tumors. *Gastrointestinal Endosc* 2003;58:80-87.
30. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S43-S47. Review.
31. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD117 positive and CD117 negative GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;47:469-74.
32. Zanghi G, Di Stefano G, Strazzanti A, Benfatto G, Politi V, Basile F. Tumori stromali del tratto gastrointestinale: descrizione di tre casi e revisione della letteratura. *G Chir* 2006; 27 (5): 209-213
33. Zheng S, Wang J, Pan Y, Tao D, Gan M, Huang K. Survival and prognostic factors analysis in surgically resected gastrointestinal stromal tumor patients. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 149-153
34. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor: a consensus approach. *Hum Pathol*. 2002;33:459-465
35. Das A, Wilson R, Biankin A.V, Merrett N.D. Surgical therapy for gastrointestinal stromal tumours of the upper gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg* (2009) 13: 1220-1225.
36. Blackstein ME, Blay JY, Corless C, Driman D, Riddell R, Soulières D, Swallow CJ, Verma S. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20 (3): 157-163.
37. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MR. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrences patterns and prognostic factor for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51-8.
38. Ishikawa K, Inomata M, Etoh T, Shiromizu A, Shiraishi N, Arita T, Kitano S. Long-term outcome of laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor compared with open wedge resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16 (2):82-85.
39. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Inada K, Kato T. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World Journal of Surgery* 2004;28(9):870-5.
40. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implication of patterns of failure of gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992;69(6):1334-41.
41. Ludwig K, Wilhelm L, Scharlau U, Amtsberg G, Bernhardt J. Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of gastric tumors. *Surg Endosc* 2002;16:1561-65.
42. Demetri G, Mehren MV, Blanke C, Van Den Abbeele A, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher J, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker B, Corless C, Fletcher C, Joensuu H. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347 (7): 472-480.
43. Deeks ED and Keating GM. Sunitinib. *Drugs* 2006;66(17): 2255-2266.