Surgical management of an extra gastrointestinal tumor (EGIST) of unspecified etiology, with voluminous liver and peritoneal metastases – case presentation

Managementul chirurgical al unei tumori extra gastrointestinale (EGIST) de etiologie neprecizată, cu metastaze voluminoase hepatice și peritoneale – prezentare de caz

Mădălina Elena Tobă^{1,2}, Florin Dan Ungureanu^{1,2}, Cosmin Moldovan^{1,2}

¹Spitalul Clinic CF1 Witting, București, România

²Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu”, București, România

ABSTRACT

Since gastrointestinal stromal tumors (GIST) were defined as a nosological entity only at the beginning of the millennium, their exact diagnosis having a relatively short history, both in Romania and internationally, studies are still being carried out aimed at establishing the incidence or studying the course of the disease. This is all the more difficult because GISTs present themselves clinically in a multitude of forms, which can develop from the esophagus to the anus and sometimes extragastrointestinal (EGIST), and from an oncological point of view range from a small harmless tumor node to a metastatic sarcoma with vital potential. Gastrointestinal stromal tumors (GIST), soon after it was proven that the main mechanism involved in their etiology is a KIT or PDGFR mutation, became the first targets of tyrosine-kinase inhibitor (TKI) therapy, being the first solid tumors treated with Imatinib. As a rare pathology, studies carried out in the country were carried out in relatively small batches and generally analyzed the experience of a single medical center. In this context, the case of our patient with EGIST with hepatic localization but unspecified etiology, with a favorable response to combined surgical and chemotherapy treatment with Imatinib becomes even more relevant to get the attention of surgeons facing this pathology.

Keywords: tumors, extra GIST, metastases, hepatic, peritoneal

REZUMAT

Ca urmare a faptului că tumorile stromale gastrointestinale (GIST) au fost definite drept entitate nosologică de-abia la începutul mileniului, diagnosticul exact al acestora având o istorie relativ scurtă, atât în România, cât și pe plan internațional, încă se derulează studii care au drept scop stabilirea incidenței sau studierea evoluției bolii. Acest fapt este cu atât mai dificil cu cât GIST se prezintă, din punct de vedere clinic, sub o multitudine de forme, putându-se dezvolta de la nivelul esofagului până la anus și uneori extragastrointestinal (EGIST), iar, din punct de vedere oncologic, variază de la un mic nodul tumoral inofensiv la un sarcom metastazant cu potențial vital. Curând după ce s-a dovedit că principalul mecanism implicat în etiopatogenia acestora este o mutație KIT sau PDGFR, tumorile stromale gastrointestinale (GIST) au devenit primele ținte ale terapiei cu inhibitori de tirozinază (TKI), fiind primele tumori solide tratate cu Imatinib. Fiind o patologie rară, studiile efectuate în țară au fost realizate pe loturi relativ mici și, în general, au analizat experiența unui singur centru medical. În acest context, cazul pacientei noastre cu EGIST cu localizare hepatică și de etiologie neprecizată, cu răspuns favorabil la tratamentul combinat chirurgical și chimioterapic cu Imatinib, devine și mai relevant pentru a intra în atenția chirurgilor care se confruntă cu această patologie.

Cuvinte cheie: tumori, extra GIST, metastaze, hepatice, peritoneale

Corresponding author:

Cosmin Moldovan

E-mail: cosmin.moldovan@prof.utm.ro

Article History:

Received: 30 November 2020

Accepted: 10 December 2020

INTRODUCERE

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori subepiteliale maligne (SET) ale tractului gastrointestinal cel mai frecvent întâlnite în practica zilnică, reprezentând 80% din totalul tumorilor subepiteliale și între 0,5 și 3% din totalul tumorilor gastrointestinale. Acestea au fost recunoscute drept tumori distinctive din punct de vedere biologic, diferite de cele dezvoltate din celulele musculare netede sau cele provenite din creasta neurală, termenul de tumori gastrointestinale stromale (GIST) fiind propus de Mazur și Clark în 1983 (1). Constatarea conform căreia celulele tumorale prezintă expresia membranară a CD34 ca și celula interstițială Cajal (celulă pacemaker cu rol de coordonare a motilității intestinale) a condus la ipoteza originii GIST din celula Cajal sau dintr-un precursor al acesteia (2).

Tumorile stromale gastrointestinale pot fi localizate oriunde în peretele viscerelor cavitare, de la esofag la anus, și anume 40-70% dintre acestea se dezvoltă la nivelul stomacului, 20-40% la nivelul intestinului subțire, 5% la nivelul duodenului, 5-15% la nivelul colonului și rectului și, în puține cazuri, au fost descrise la nivelul esofagului, apendicelui și vezicii biliare (3-5). Rareori, au fost raportate tumori de tip GIST care se pot dezvolta în mezenterul adiacent, epiploon, retroperitoneu și, extrem de rar, în plămâni și organele genitale la femeie, acestea fiind denumite extragastrointestinal GIST (EGIST) (5,6). GIST descoperite la nivelul organelor parenchimatoase – ficat, pancreas, prostată – sunt considerate metastatice prin extensie directă de la tumori gastrice și duodenale sau rectale (5,7).

PREZENTAREA CAZULUI

Aducem în discuție cazul clinic al unei paciente, în vârstă de 71 ani, fără antecedente personale patologice sau tratamente cronice, care se prezintă la internare în Secția Clinică Chirurgie Generală a Spitalului Clinic CF1 Witting București pentru fatigabilitate accentuată, inapetență, scădere ponderală minoră și creștere în volum a abdomenului.

Examenul clinic relevă pacientă palidă, astenică, cu stare generală ușor alterată, prezentând abdomen cu distensie extremă, simetrică, cu ascită în cantitate mare, în tensiune, cu tranzit intestinal păstrat și disfuncție respiratorie de tip restrictiv. Tușeu rectal în limite normale.

Datele de laborator pun în evidență anemie moderată microcitară, hipocromă cu HGB = 8,20 g/d, HCT = 26% și sideremie în limite normale, trombocitoză – PLT = $942 \times 10^3/\text{mm}^3$, sindrom minim de

citoliză hepatică – TGO = 35 UI/l, sindrom de colestază anicterică – GGT = 395 UI/l, FA = 499 UI/l, sindrom inflamator marcat cu VSH = 140 mm/h, uree = 43 mg/dl. Restul testelor biologice efectuate au fost în limite normale – Ag HBS, Ac anti HVC, test de hemoragii oculte în scaun, examen coproparazitologic, test tip ELISA pentru *Echinococcus granulosus* – și au fost efectuate ulterior internării ca urmare a descrierilor investigațiilor imagistice.

Examenul ecografic relevă ficat cu aspect neomogen, steatozic, care prezintă multiple formațiuni tumorale înlocuitoare de spațiu: vena portă și calea biliară principală au dimensiuni normale și conținut neomogen, colecistul comprimat fiind aparent alitiazic. Lichidul de ascită liber în cavitatea peritoneală apare în cantitate moderată (Figurile 1, 2, 3).

FIGURA 1. Aspect ecografic. 2 imagini cu aspect „în cocardă”, cu lizereu transsonic periferic și zonă centrală neomogenă, având diametre maxime de 3,1 cm și, respectiv, 1,8 cm, situate în segmentul VII hepatic.

FIGURA 2. Segmentul VI este ocupat în totalitate de o formațiune tumorală macrochistică, aceasta având perete îngroșat pseudoparenchimos, hipoecogen, neomogen, cu aspect burjonat și grosime maximă de 3 cm, cu septuri hiperecogene neregulate, pe alocuri posibil vascularizate

FIGURA 3. Aspect ecografic. La nivelul lobului stâng și al hemiabdomenului stâng, până în fosa iliacă stângă, se vizualizează o formațiune transsonică, cu perete hipohiperecogen, neomogen, burjonat circumferențial, cu grosime maximă a peretelui de 8,3 cm, prezentând conținut lichidian neomogen cu multiple ecouri ecogene ce flotează și sunt mobile la compresie

Investigațiile endoscopice – endoscopia digestivă superioară și inferioară – nu decelează modificări patologice, dar nu am putut investiga intestinul subțire.

Examinarea computer tomograf (CT) descrie la nivelul toracelui hemidiafragul drept ascensionat, fără mase tumorale mediastinale sau intraparenchimatoase pulmonare, arborizația bronșică și vasculară au distribuție și calibru normale. Ficatul este mărit de volum prin prezența de numeroase imagini chistice cu dimensiuni cuprinse între 1 cm și 18 cm, chisturile au contur net, dar pereții interiori au grosime inegală și priză de contrast neomogenă (Figura 4). Pe secțiunile transversale, apar trei calcificări parenchimatoase în lobul hepatic drept, cea mai mare 14 mm, cea mai mică 2-3 mm, două dintre ele fiind tangente la perețele chistic.

FIGURA 4. Formațiuni tumorale hepatice cu aspect chistic, pereți de grosime inegală și priză de contrast neomogenă (aspect CT)

Două dintre cele mai voluminoase formațiuni sunt dezvoltate la nivelul segmentului IVB și III și ocupă aproape în întregime cavitatea peritoneală (Figura 5). Colecistul nu poate fi vizualizat, fiind probabil comprimat de formațiunea învecinată și se descrie o lamă de fluid periepatric și hepatodiafragmatic cu grosime inegală cuprinsă între 1 și 3 cm.

FIGURA 5. Polul inferior al formațiunii chistice din lobul stâng ajunge până în pelvis (14/18/18,5cm) și dislocă posterior colonul transvers și intestinul subțire spre fosa iliacă dreaptă (aspect CT)

După echilibrare hidroelectrolitică și corectarea anemiei, se decide intervenția chirurgicală, scopul acesteia fiind stabilirea diagnosticului de certitudine și tumorectomia reduțională. A 5-a zi de la internare, se practică laparotomie exploratorie prin incizie mediană xifopubiană, care pune în evidență lichid de ascită limpede în cantitate moderată – aproximativ 2 litri, formațiuni tumorale hepatice care, practic, înlocuiesc ambii lobi, determinând formarea de cavități chistice gigante, cea de la nivelul lobului stâng coborând până în fosa iliacă stângă; parenchimul hepatic restant nu se vizualizează, ci doar se evidențiază palpatoriu în periferia segmentelor VI-VII, ligamentul rotund al ficatului

fiind, de asemenea, infiltrat tumoral (vezi Figurile 6, 7).

FIGURA 6. Tumoră hepatică gigantică aparținând ambilor lobi hepatici și care infiltrază ligamentul rotund al ficatului (aspect intraoperator)

FIGURA 7. Formațiune tumorală chistică dezvoltată de la nivelul lobului stâng hepatic care coboară până la nivelul fosei iliace stângi și dislocă masa intestinală spre partea dreaptă a abdomenului (aspect intraoperator)

Se practică biopsie excizională prin recoltarea de fragmente multiple de 1-2 cm de la nivelul formațiunii tumorale din lobul hepatic drept. Se incizează și se evacuează tumora chistică dezvoltată la nivelul lobului hepatic stâng, cu evacuarea a 500 ml lichid limpede și se realizează o reducere tumorală. Sângerarea este abundentă, hemostaza fiind foarte dificilă, posibilă doar prin compresie și aplicare de bureți hemostatici (Figura 8).

Evoluția postoperatorie este inițial trenantă, cu pierderi semnificative de lichid de ascită cu aspect hemoragic prin tuburile de dren peritoneale și ne-

cesitatea de a administra multiple transfuzii de masă eritocitară. Externarea pacientei se face după 30 de zile de internare, cu plaga vindecată, tranzit intestinal prezent, alimentație orală, dar cu un drenaj peritoneal persistent de 500 ml/zi cu aspect ascitic.

FIGURA 8. Tumora are aspect encefaloid, este extrem de friabilă, aderentă la masa intestinală, având parțial aspect gelatinos, alternând cu travee fibroase și formațiuni chistice cu conținut limpede (aspect intraoperator)

Examenul anatomopatologic descrie fragmente de proliferare tumorală alcătuite din celule fusiforme cu citoplasma vacuolară clară, nucleoli ovalari, relativ uniformi, tahicromi/vacuolizati, cu nucleoli greu vizibili, limite celulare indistincte dispuse în jurul unor vase ectaziate cu perete subțire, cu activitate mitotică redusă – 3 mitoze/50 HPF, concluziile studiului histopatologic fiind proliferare tumorală cu celulă clară de origine mezenchimală de tip GIST.

Pentru a stabili diagnosticul de certitudine, examenul de imunohistochimie testează fragmentele tumorale pentru un număr relativ mare de imuno-markeri, rezultatele obținute fiind următoarele:

- CD117 – pozitiv în celulele tumorale;
- Vimentina – pozitiv în celulele tumorale;
- Actina – negativ în celulele tumorale; pozitiv în vase;
- PDGFR-alfa – pozitiv în celulele tumorale;
- CD34 – pozitiv în celulele tumorale;
- S100 – negativ;
- DOG1 – pozitiv în celulele tumorale;
- Ki67 – pozitiv, cu index de proliferare 25% în celulele tumorale.

Concluzia testelor imunohistochimice este de tumoră stromală gastrointestinală (GIST) malignă hepatică.

Se instituie tratament cu Imatinib (Glivec) 400 mg – 2 tb/zi, cu ameliorarea rapidă a stării generale, scăderea drenajului la 50 ml/24 h, concomitent cu scăderea volumului abdominal și scoaterea tuburilor de dren la aproximativ o lună de la debutul terapiei. Precizăm că terapia este bine tolerată de pacientă și a fost continuă în cele 18 luni de monitorizare postoperatorie, pacienta supraviețuind până la această dată.

Controalele imagistice la 6 luni și, respectiv, 12 luni relevă un răspuns parțial la terapia cu inhibitori de tirozinkinază conform criteriilor Choi (9), cu reducerea dimensiunilor formațiunilor tumorale hepatice și scăderea densității acestora, aspecte mai evidente la un an de terapie (Figura 9).

FIGURA 9. Aspect CT la 1 an de tratament cu TKI

La un an de tratament, se mențin dimensiuni crescute ale ficatului, procesele tumorale chistice având dimensiuni cuprinse între 1,5 și 7,8 cm. în diametrul maxim, densități de până la 16 UH, structură omogenă sau neomogenă, limite clare. În

lobul drept hepatic, sunt vizibile 17 formațiuni tumorale, iar cea mai voluminoasă situată între segmentele IV și VII măsoară 7,4/7,8 cm. În lobul hepatic stâng, sunt vizibile 3 leziuni, cea mai mare are 2,4/6,8 cm (Figura 10). Cel mai recent control radiologic, din 2020, la distanță de 3 ani și jumătate de la intervenția chirurgicală, relevă nu doar o involuție clară a formațiunii tumorale cu localizare hepatică, dar și absența determinărilor secundare suplimentare (Figura 11).

FIGURA 10. Aspect CT la 1 an de tratament cu TKI

FIGURA 11. Aspectul CT la 3 ani și jumătate postoperator, sub tratament cu TKI

DISCUȚII

Semnele și simptomele au fost nespecifice, fapt concordant cu literatura de specialitate care raportează că simptomele asociate cu tumorile stromale gastrointestinale primare sunt, de obicei, vagi și nespecifice și depind de localizarea și dimensiunea tumorii primare, procentul cazurilor cu suferință nespecifică ajungând până la 70%.

Rolul investigațiilor imagistice pentru identificarea tumorii primare, stadializarea bolii și pentru urmărirea evoluției bolii este binecunoscut, dar trebuie să precizăm rolul esențial pe care îl are în evaluarea răspunsului la terapia monogenică și

conducerea tratamentului. Computer tomografia (și, mai rar, din cauza costurilor semnificativ mai mari, rezonanța magnetică nucleară) este investigația imagistică standard pentru monitorizarea răspunsului la terapia cu inhibitori de tirozinkinază (TKI). Toate studiile imagistice trebuie însă prezentate într-un mod standardizat și rezultatele raportate conform criteriilor CT descrise de Choi (criterii RECIST modificate) de evaluare a răspunsului la tratament (tabelul 1) (9).

TABEL 1. Evaluarea răspunsului la tratament (9)

TIPUL DE RĂSPUNS LA TRATAMENT	CRITERII CT DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENTUL CU TKI (după Choi H. și colab)
Răspuns complet CR – Complet Response	<ul style="list-style-type: none"> Fără leziuni reziduale în toate leziunile țintă Fără leziuni nou apărute
Răspuns parțial PR – P Response	<ul style="list-style-type: none"> O scădere de cel puțin 10% SLD sau O scădere mai mare de 15% a densității tumorale (HU) Fără leziuni nou apărute Fără progresie evidentă a bolii nonmăsurabile
Boală Stabilă SD – Stable Disease	<ul style="list-style-type: none"> Orice situație care nu poate considerată CR, PR sau PD Fără simptomatologie evidentă care poate atribuită progresiei tumorale
Boală progresivă PD – Progressive Disease	<ul style="list-style-type: none"> Creștere cu cel puțin 10% a SLD și lipsa criteriilor pentru PR în ceea ce privește dimensiunea tumorală sau densitatea tumorală Apariția uneia sau mai multor leziuni noi și/sau Apariția de noi noduli intratumorali sau creșterea în dimensiuni a celor existenți

CR: complet response (răspuns complet). PR: partial response (răspuns parțial). SD: stable disease (boală stabilă). PD: progressive disease (boală progresivă). SLD: the sum of longest diameters of target lesions (Suma celor mai mari diametre ale leziunilor țintă) – așa cum a fost definită de criteriile RECIST. RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors (Criterii de răspuns la tratament în tumorile solide)

Esențială pentru inițierea și conducerea terapiei cu inhibitori de tirozinkinază (TKI) este aprecierea agresivității tumorale. Dimensiunea tumorii și indicele mitotic rămân principalele variabile utilizate în sistemele de stratificare a riscului și au fost utilizate pentru prima dată de Fletcher și colab. în Clasificarea NIH (National Institute of Health) din 2002 (10). Versiunea revizuită a sistemului de stratificare a riscului NIH prin includerea unor factori suplimentari de prognostic, cum ar fi localizarea tumorii și ruptura capsulară, a fost propusă de Joensuu și colab. și denumită Clasificarea NIH modificată, disponibilă din 2008 (tabelul 2) (11).

De-a lungul timpului, au fost propuse și alte sisteme de apreciere a riscului de progresie tumorală, dar care nu sunt folosite pe scară largă, principalul dezavantaj fiind complexitatea, ceea ce reduce sensibilitatea în aprecierea prognosticului.

TABEL 2. Criteriile NIH modificate (11)

CATEGORIA DE RISC	DIMENSIUNEA TUMORII (cm)	INDICELE MITOTIC (per 50 HPF)	LOCALIZAREA TUMORII PRIMARE
Risc foarte scăzut	≤ 2 cm	≤ 5	Oricare
Risc scăzut	2,1-5,0 cm	≤ 5	Oricare
Risc intermediar	2,1-5,0 cm	> 5	Gastric
	< 5,0 cm	6-10	Oricare
	5,1-10,0 cm	≤ 5	Gastric
Risc înalt	Oricare	Oricare	Oricare cu ruptură tumorală
	> 10,0 cm	Oricare	Oricare
	Oricare	> 10	Oricare
	> 5,0 cm	> 5	Oricare
	2,1-5,0 cm	> 5	Nongastric
	5,1-10,0 cm	≤ 5	Nongastric

HPF: High power field

Conform criteriilor NIH modificate, tumora EGIST prezentată se încadrează în categoria de risc înalt, având 3 din cele 4 criterii de gravitate și anume dimensiunea > 5 cm, localizarea nongastrică și efracția capsulei în timpul intervenției chirurgicale, în contrast cu indicele mitotic de 3 mitoze/50HPF (indicele mitotic determinat în zona cu cea mai mare activitate proliferativă – număr de mitoze în 50 câmpuri de mare putere HPF, high power fields – reprezentând aproximativ 5 mm² de țesut).

Examenul histopatologic standard a descris structura histologică cel mai frecvent întâlnită – GIST cu celule fusiforme, dar diagnosticul de certitudine a fost stabilit de examenul imunohistochemic, care a depistat un număr mare de imunomarkeri specifici GIST, și anume CD117, CD34, PDGFRA și DOG1. De remarcat că literatura de specialitate a ultimilor ani a demonstrat că, deși se considera CD117 ca fiind specific tumorilor de tip stromal de la nivelul tubului digestiv, totuși, DOG1 are specificitatea cea mai mare (8). Analiza mutațională lipsește din bateria de teste, dar, în acest caz particular, nu este absolut necesară deoarece pacienta a răspuns la tratamentul adjuvant și nu a dezvoltat rezistență secundară la Imatinib.

Tratamentul chirurgical a fost limitat la reducția tumorală, dar a avut importanță fundamentală pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Studiile cu număr mare de pacienți au demonstrat că rezecția R1 poate fi utilizată în cazurile în care rezecția cu margini microscopice negative R0 nu este posibilă, chirurgia citoreductivă având beneficii pentru supraviețuire, beneficii însă neevaluate în mod clar.

Încadrarea tumorii în grupa de risc înalt și tratamentul chirurgical care a reușit doar reducția tu-

morală cu cantitate mare de țesut tumoral restant determină necesitatea terapiei adjuvante cu TKI – Imatinib pe termen nedefinit, prognosticul fiind rezervat.

Supraviețuirea pacienților diagnosticați și tratați pentru tumori stromale gastrointestinale este dificil de estimat ca urmare a eterogenității acestora, factorii care influențează supraviețuirea globală (overall survival – OS) și, implicit, supraviețuirea fără recidivă (relapse free survival – RFS) fiind modalitatea de prezentare (boala secundară sau boala primară avansată loco-regional sau metastatică), localizarea (nongastrică), dimensiunea tumorii (diametrul maxim > 10 cm), indicele mitotic (indicele mitotic > 5 mitoze/50 HPF), dar și inoperabilitatea. În același timp, vârsta, sexul și tipul rezecției chirurgicale (marginii de rezecție invadate microscopic sau microscopic negative) sau markerii imunohistochimici nu influențează prognosticul pe termen lung.

CONCLUZII

În cazul pacientei prezentate, deși prognosticul inițial a fost nefavorabil, supraviețuirea este nesperat de lungă probabil ca urmare a structurii histologice favorabile, a indicelui mitotic scăzut, a răspunsului spectaculos la terapia cu Imatinib fără instalarea rezistenței secundare și, nu în ultimul rând, a complianței la tratamentul de lungă durată.

De remarcat în legătură cu acest caz este faptul că, deși s-au utilizat examene imagistice performante și s-a efectuat laparotomia exploratorie, nu a putut fi stabilită originea GIST în tractul gastro-intestinal. Examenul imunohistochimic susține originea hepatică a acesteia, deși sunt autori care contestă această posibilă apartenență, afirmând că tumorile dezvoltate în organele parenchimatose (ficat, pancreas, prostată) sunt leziuni metastatice apărute prin extensie directă de la GIST provenite din organele digestive cavitare.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(6):507-19.
2. 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. *The American Journal of Pathology*. 1998;152(5):1259-69.
3. Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal Stromal Tumor: Advances in Diagnosis and Management. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2011;135(10):1298-310.
4. McCarter MD, Antonescu CR, Ballman KV, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Microscopically positive margins for primary gastrointestinal stromal tumors: analysis of risk factors and tumor recurrence. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):53-60.
5. Jiang Q, Lu W. Extragastrointestinal Stromal Tumors (EGISTs). *Retroperitoneal Tumors - Clinical Management*. Springer Science+Business Media B.V. 2018;203-8.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013;42(2):399-415.
8. Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, Taniere P, Seddon B, Toffolatti L, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. 2010;57(2):259-70.
9. Choi H. Imaging modalities of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol*. 2011;104(8):907-14.
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathology*. 2002;33(5):459-65.
11. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*. 2008;39(10):1411-9.