

Casos Clínicos

Tumor del Estroma gastrointestinal (GIST). Presentación de un caso y revisión de literatura.

**Dra. Andrea Bautista R.

***Dr. Marco Romero P.

*Dr. Lauro Landázuri M.

**Médico Postgradista R3 Cirugía Oncológica

*** Médico Cirujano Oncólogo

*Médico Residente SOLCA- Quito

ABSTRACTO

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) progresan rápidamente, y hasta no hace mucho existió una extremada confusión y controversia acerca de la clasificación, diferenciación, pronóstico y tratamiento.

Los estudios inmunohistoquímicos y de patología molecular han revolucionado el concepto y diagnóstico de los GISTs, esto ha permitido una mejor clasificación histogenética de las neoplasias mesenquimales y la aplicación de un tratamiento específico.

Palabras Claves: Tumor del estroma gastrointestinal (GIST), inmunohistoquímica, c-kit (CD117), Imatinib

CASO CLÍNICO

Varón de 31 años de edad sin antecedentes médicos relevantes cuyo padecimiento es de 6 meses de evolución caracterizado por presentar disfagia a líquidos y sólidos, vómito postprandial, acompañado de pérdida de peso, por lo que es remitido a valoración especializada, solicitándole exámenes de extensión:

EDA: - Esófago en su tercio inferior a los 40 cm. de la arcada dentaria se encuentra el borde oral de una lesión tumoral, ulcerada, concéntrica, que estenosa la luz en un 95%, se resuelve mediante dilatación con savari 7.9 y 11mm. Su borde distal se ubica a los 43 cm.

- Estómago a nivel cardial lesión tumoral, infiltrativa, multinodular que engloba el cardias en un 100%. Compatible con Ca. de Cardias e infiltración a los 2 cm. del esófago distal.

ECOENDOSCOPIA: - Lesión tumoral en esófago distal ubicada en la submucosa de 15 mm de diámetro respeta la muscular. No

Correspondencias y Separatas:

Dr. Marco Romero P.

Servicio de Cirugía Oncológica

Hospital Oncológico Solón Espinoza Solca Quito

Av. Eloy Alfaro y Los Pinos

Quito - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

Gastrointestinal Stroma Tumor (Gist) make progress rapidly, and controversy about of the classification, differentiation, prognosis and treatment.

The immunohistochemys researches of the molecular pathology had revolutionized the concepts and diagnosis of the GIST, this liad permitted a best histogenetic classification of the mesenchymal neoplasms and the application of a specific treatment.

Keys words: Gastrointestinal Stroma Tumor (Gist) immunohistochemys c-kit(CD 117), Imatinib.

adenopatías mediastinales, estudio limitado por estenosis.

BIOPSIA (1) - Fragmentos de mucosa cardiofúndica, de la transición cardioesofágica y mucosa cardial: **Gastroesofagitis Crónica activa marcada + helicobacter pylori (+)**

BIOPSIA (2) -Mucosa gástrica oxíntica 8 fragmentos : **Gastritis crónica activa marcada, Helicobacter pylori (+)**

- Grupo 1 negativo para displasia (C. Padova)
- Grupo 1 epitelios reactivos sin atipias (C. Japonesa)
- Registro 1 sin folículos linfoides de Wotherspoon

TAC S/C TORACOABDOMINAL



Gráfico 1.- El extremo distal del esófago muestra engrosamiento de la pared con oclusión casi total de la luz a nivel del cardias en una extensión cráneo-caudal de aprox. 4 cm.

Además engrosamiento focalizado de la pared en el fondo gástrico con un espesor de 12 mm.



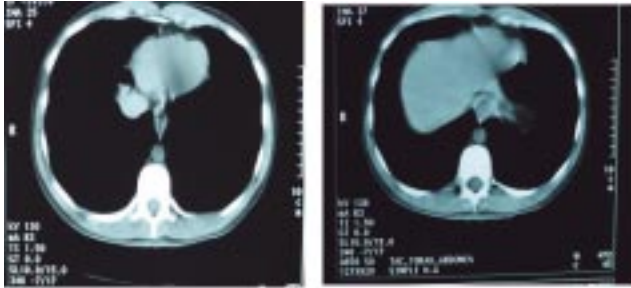


Gráfico 2.- Engrosamiento de la porción distal del esófago.

Es valorado por el Servicio de Tumores Mixtos y Gastroenterología decidiéndose resolución quirúrgica.

PROCEDIMIENTO: ESÓFAGO-GASTRECTOMÍA POLAR + ESÓFAGOGASTROANASTOMOSIS T-L CON STAPPLER

HALLAZGOS: Lesión tumoral que se inicia en el esófago distal a 2cm de la unión esófago-gástrica y se extiende hasta el fondo gástrico. En el esófago la lesión se localiza en la pared anterior y produce estenosis del 95%, la mucosa gástrica y esofágica es normal. Al parecer la lesión depende de la pared. Ganglio a nivel de curvatura mayor de +/- 1.5cm de diámetro.

ETO negativo para malignidad.

La evolución postoperatoria es satisfactoria.

Estudio histopatológico MACROSCOPÍA: Para estudio transoperatorio rotulado "ganglio de curvatura menor del estómago" nódulo de 1.7 x 1.1 x 0.4 cm, rosado, uniforme, encapsulado, rodeado de tejido graso, se reporta negativo para malignidad.

Gastrectomía proximal porción distal del esófago de 2.7 x 3 cm, segmento cardiofúndico de 5.5 cm de curvatura mayor, 6 cm de la menor y 11.5 cm de diámetro del borde de resección.

Engrosamiento de 4.5 x 2 cm, compacto, blanquecino centrado en la curvatura mayor, se aparta 1 cm del borde quirúrgico esofágico y 2.8 cm del borde gástrico. Tejidos blandos perigástricos de la curvatura mayor y menor sin nódulos.

MICROSCOPÍA: - 4 Ganglios linfáticos hiperplásicos.

- Cortes de pared cardioesofágica con tumor centrado en la submucosa, toma contacto con la muscular sin atravesarla, no invade la mucosa.

- Cortes de pared esofágica, fúndica y cardiofúndica sin compromiso tumoral, marcados signos inflamatorios crónico activo multifocal mucoso.

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: Tumor del Estroma Gástrico (GIST) de morfología favorable (Bajo Riesgo) completamente

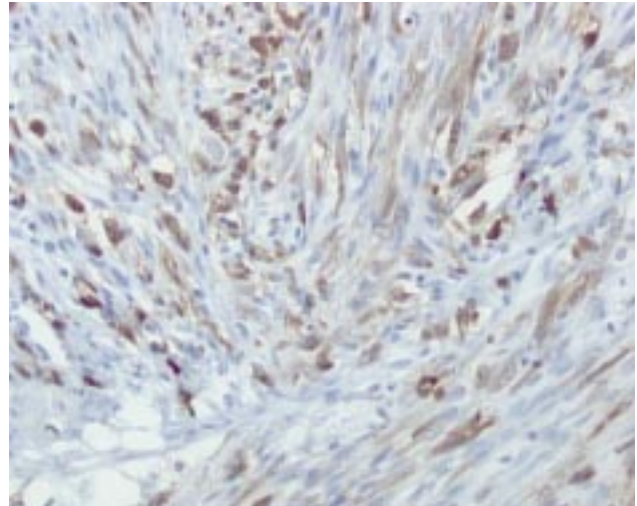
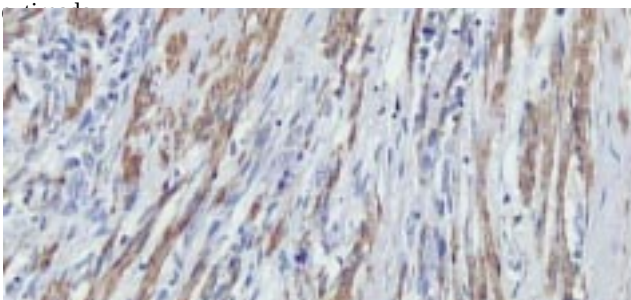


Gráfico 4.- Inmunohistoquímica.- CD117

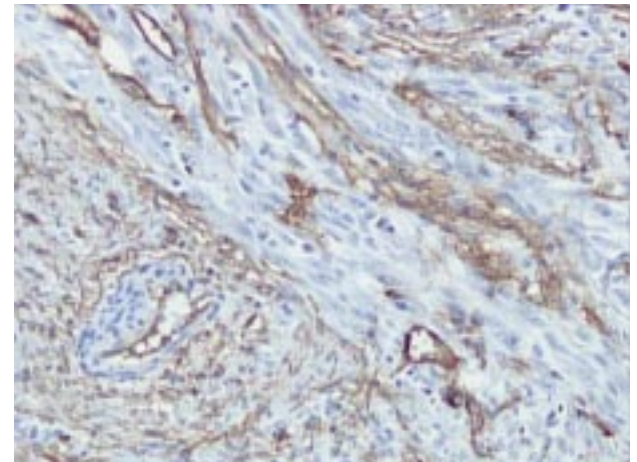
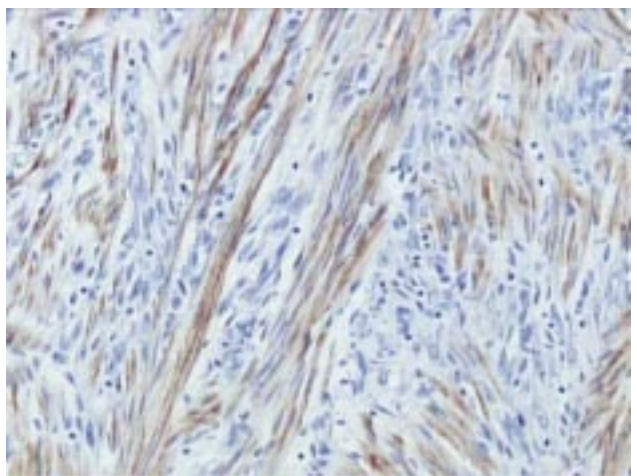


Gráfico 5.- Inmunohistoquímica.- CD34



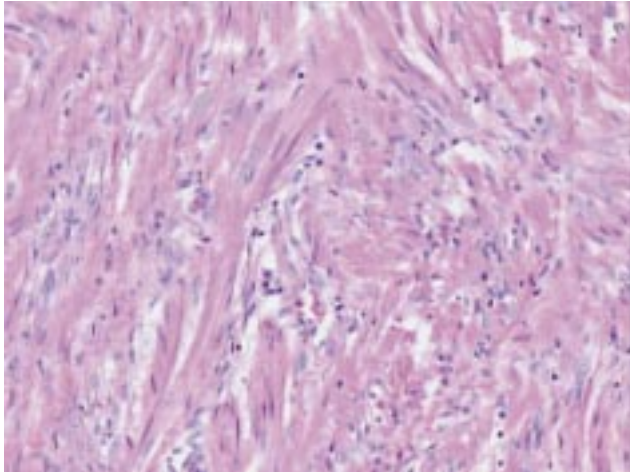


Gráfico 7 .- Inmunohistoquímica.- Hematotoxilina

A las tres semanas del postoperatorio el paciente se encuentra estable, presenta reflujo gastroesofágico en forma continua, hipo ocasional, no disfagia, es manejado clínicamente por el Servicio de Gastroenterología mediante inhibidor de la bomba de protones, procinético y controles médicos trimestrales.

INTRODUCCIÓN

El término GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors) fue aceptado mundialmente por la OMS en su clasificación internacional de los tumores en 1990. (27)

Aunque representan sólo el 2% de las neoplasias del tubo digestivo, son las neoplasias mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal. (1)

Desde las primeras descripciones de Golden y Stout, este grupo de lesiones mesenquimales se consideraron de origen muscular y recibieron nombres como leiomioma, leiomioma celular, leiomioma epiteliode, leiomioblastoma, leiomioma bizarro y leiomiosarcoma. (9) (19) (23)

La célula de origen se postula en la célula intersticial de Cajal que funciona como marcapaso del intestino, coordinando la peristalsis y requieren expresión y función normal del receptor tirosina kinasa KIT para su desarrollo. (20) (21) (24) (28)

ANATOMÍA PATOLÓGICA

De acuerdo a su localización: estómago (50- 60%), intestino delgado (20%), intestino grueso (10%), esófago (5%) y ocasionalmente en epiplón, mesenterio y retroperitoneo (2%). (4) (33)

Su aspecto macroscópico depende del tamaño, que oscila entre 0.8 y los 38cm. Los GISTs pequeños aparecen como nódulos serosos, intramurales o submucosos, los grandes suelen tener crecimiento exófitico hacia la luz y ulceran la mucosa hasta en el 20 – 30% de los casos aunque esto no implica agresividad. (21) (25)

También pueden protruir hacia la superficie serosa, con gran componente extraparietal que enmascara su origen digestivo. Además puede existir áreas de necrosis, hemorragia y degeneración quística. (23)

El aspecto microscópico es variable y en consecuencia de los

distintos tipos celulares que pueden aparecer en los GISTs, se distingue tres categorías: de células fusiformes (77%), epitelioides (8%), y mixtos (15%). (24)

La incidencia es de 10-20/millón. (8)

Generalmente son diagnosticados en proporciones similares en hombres y mujeres entre 50 y 60 años, sin embargo cuando se presenta como lesión maligna puede verse en edades más tempranas. (21) (32)

La etiología y factores de riesgo son desconocidos.

Los GIST gástricos pueden formar parte del síndrome de Carney asociando un paraganglioma extraadrenal y condroma pulmonar. (25) (27)

La clínica está determinada por la ubicación y tamaño tumoral. Una gran parte de los GISTs menores de 2cm de diámetro corresponden a hallazgos en estudios del tracto digestivo alto.

No obstante dentro de la inespecífica sintomatología que presentan, algunos estudios han mostrado presencia de dolor (40-70%), hemorragia (20-50%), y masa palpable (20%) son los signos más constantes. (21)

También puede presentarse perforación, obstrucción. (8)

Se estima que son menos agresivos aquellos de ubicación más proximal (gástricos), aproximadamente un 10% de los GIST muestran comportamiento maligno.

Aquellos con comportamiento agresivo pueden presentar diseminación abdominal y/o metástasis hepáticas, pulmonares y peritoneales. (22)

IMAGENOLÓGÍA

- **TAC** se observan lesiones bien definidas con atenuación homogénea y a veces con calcificaciones.

- **RMN** es útil para determinar la profundidad de la invasión.

- **EDA** debido a su localización extramucosa, las biopsias endoscópicas pueden resultar en muchos casos insuficientes para el diagnóstico por lo que es difícil establecer un diagnóstico definitivo preoperatorio. (22)

- **ECOENDOSCOPIA** (2)(27)

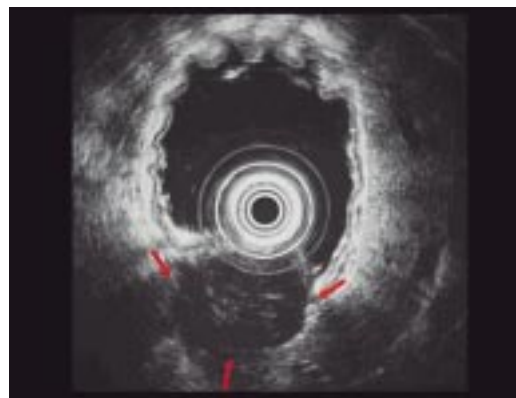


Gráfico 8.- Tumoración que ocupa mucosa, submucosa y muscularis mucosae, heterogénea, bordes bien definidos.

- **PUNCION-ASPIRACION** Los tipos citológicos descritos en GISTs son con mayor frecuencia los que corresponden a células

de tipo fusocelular y en menor proporción a células de tipo epitelioide. Las características citológicas que se obtienen en material de impronta intraoperatoria son semejantes a las descritas en el material de punción-aspiración. (22)



Gráfico 9.- Punción con aguja fina de un ganglio linfático mediastinal.

- **PET** es valioso para estadificar a los pacientes y permite predecir la subsecuente respuesta clínica. (8)

INMUNOHISTOQUÍMICA

Hacia finales de 1998 se estableció un cambio importante en la interpretación de estas patologías debido fundamentalmente a los aportes de la inmunohistoquímica, microscopía electrónica, biología molecular y estudios de histogénesis. (24)

Los GISTs pueden expresar gran cantidad de antígenos, el más constante es el CD117 o c-kit que se encuentra en prácticamente el 100% de los casos, con un patrón de tinción difuso o en el aparato de Golgi.

El c-kit (CD117) es un protooncogen, homólogo del oncogen v-kit del virus sarcoma HZ4 felino. En el ser humano se encuentra localizado en el cromosoma 4 (q11-21, locus W) que codifica una proteína tirosina kinasa de tipo III receptora de membrana, de 145 kD perteneciente a la familia que incluye a los receptores de PDGF, M-CSF y el ligando FLT3, que significa que es estructuralmente similar al receptor para factor de crecimiento derivado de plaquetas y al factor estimulador de colonias.

Implicado en la supervivencia celular, proliferación y diferenciación. (22)(24) (29)

Las únicas células del tracto gastrointestinal que normalmente expresan

c-kit (CD117) son las células intersticiales de Cajal por lo que se cree que comparten un precursor común.

La frecuencia de mutaciones somáticas de c-kit en los GISTs oscila entre 20 – 92%. (22) (24)

No obstante la inmunoreacción positiva para c-kit por sí misma no es diagnóstica de GIST, dado que otros tumores pueden también en ocasiones expresarlo, por lo que es recomendable utilizar otros marcadores simultáneamente para el diagnóstico, así tenemos:

- **CD34:** es un marcador asociado más frecuentemente con células hematopoyéticas o del endotelio vascular, siendo positivo en los

GIST (70 – 90%).

- **Actina** proteína encontrada en tumores del músculo liso y que generalmente no se encuentran en los GIST (20%).

- **Desmina** (2 -4%).

- **S-100** (8 – 10%) proteínas presentes en tumores que se derivan de la cresta neural (schwannoma).

- De forma esporádica también se ha descrito positividad para Enolasa Neuronal específica, neurofilamentos, cromogranina e incluso citoqueratina. (3) (5) (7) (21)(23)(24) (30) (35)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea con neoplasias similares morfológicamente o que son positivas para CD34 tenemos a las neoplasias fibrohistiocitarias, a las de vaina nerviosa periférica (schwannoma y tumor maligno de vaina nerviosa periférica), a las musculares lisas (leiomioma, leiomiomasarcoma), al tumor fibroso solitario de membrana serosa, al sarcoma de Kaposi, a los adenocarcinomas poco diferenciados y a lesiones proliferativas como el pólipo fibroide inflamatorio y los tumores inflamatorios miofibroblásticos.

Los tumores que pueden expresar c-kit tenemos liposarcomas, melanomas metastáticos.

El problema fundamental del diagnóstico se produce ante aquellas lesiones morfológicamente típicas de GIST que tienen negatividad para c-kit.

Lo que puede deberse a problema de muestreo en neoplasias con positividad focal, especialmente si la biopsia es endoscópica, a que el tejido sea inmunohistoquímicamente inerte por procesamiento inadecuado o tras almacenamiento prolongado, y a pérdida de expresión antigénica. (23)

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

Uno de los retos en el estudio de los GISTs es establecer la agresividad y comportamiento biológico.

El criterio de malignidad es la presencia de metástasis y/o invasión de los órganos adyacentes.

La invasión mucosa es diagnóstica de malignidad por lo que puede ser de utilidad en el caso de biopsia endoscópica.

Parece que los GISTs se puede estratificar en lesiones de muy bajo, bajo, intermedio y alto riesgo atendiendo a su tamaño, definiendo éste como su diámetro máximo y al número de mitosis.

Criterios de Amin et al.

Benignos menos de 5 mitosis/ 50CGA y tamaño menor a 5 cm
Borderline mismo número de mitosis, tamaño mayor de 5 cm
Malignos más de 5 mitosis/ 50CGA y cualquier tamaño

Criterios de Miettinen et al.

Probablemente benignos

- Tumores Intestinales diámetro máximo menos 2 cm y no más de 5 mitosis/ 50CGA
- Tumores Gástricos diámetro máximo menos 5 cm y no más de 5 mitosis /50 CGA

Probablemente Malignos

- Tumores Intestinales diámetro máximo más 5cm o más de 5 mitosis/50CGA
- Tumores Gástricos diámetro máximo más 10 cm o más de 5 mitosis /50CGA

Bajo potencial maligno o potencialmente incierto

- Tumores Intestinales diámetro máximo más de 2 cm pero menos 5 cm y no más de 5 mitosis/ 50CGA
- Tumores Gástricos diámetro máximo más de 5cm pero menos 10 cm y no más de 5 mitosis /50CGA

En la actualidad se considera que no es conveniente utilizar el término de benigno para ningún GIST, asumiendo que todos ellos pueden llegar a tener comportamiento agresivo.

La predicción de malignidad de los GIST es compleja y por eso se ha preferido llamarlos de “bajo” o “alto” riesgo. **(11) (13) (14)**

Entre otros criterios de malignidad tenemos:

- Expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) indicativo de estimulación de angiogénesis y las alteraciones de p16 se asocian a un peor pronóstico.
- Índice de proliferación nuclear evidenciado por la tinción para MIB-1 (Ki67), de forma que un índice del 10% o más se asocia a peor pronóstico.
- Marcadores genéticos, el estudio de pérdidas y ganancias de material genético mediante hibridación genómica comparativa y estudio de pérdida de heterocigosidad.
- Número de copias de ADN significativamente mayor indica malignidad.
- Deleciones de 9p y 9q, pérdidas alélicas 22q son más frecuentes en las lesiones malignas, que además tienen un número medio de aberraciones cromosómicas más alto.
- Sobreexpresión de los genes VIL2, COL8A1, CCNB2, HMG2, TSG101, CENP-F, FAK, DYRK2.
- Metilación de E-cadherina se asocia a peor supervivencia a 5 años.
- Actividad de telomerasa presentes en tumores malignos. **(10) (12) (15) (16) (24) (30)**

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de factores que se interrelacionan entre sí

como son la edad, presencia de metástasis peritoneales, hepáticas o pulmonares, características histológicas, tamaño tumoral, número de mitosis, inmunofenotipo, ploidía y mutaciones genéticas. **(17)(22)**

TRATAMIENTO

El principal tratamiento es la resección quirúrgica completa. También se utiliza la resección segmentaria, enucleación como tratamiento quirúrgico suficiente y seguro.

Si un GIST se rompe en el interior de la cavidad abdominal mientras se intenta extirparlo, la recaída es segura por este motivo la cirugía laparoscópica está contraindicada.

Sin embargo existe controversia al respecto ya que se consideran como medidas terapéuticas a la endoscopia, laparoendoscopia y laparoscopia. **(18) (31)**

La mayoría de las recaídas sucede en el primer o segundo año después de la operación. **(8) (17)**

La linfadenectomía no es aplicada debido a que es raro la afectación ganglionar. **(8)**

El mesilato de imatinib (STI-571 - Glivec) es un medicamento desarrollado por científicos de la empresa farmacéutica Novartis a finales de los años 90 ex profeso para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Bcr-Abl es una enzima aberrante que ocasiona la leucemia en las células de la sangre de manera análoga a como KIT origina los GIST en las células intersticiales de Cajal. Para ejercer su acción, las enzimas necesitan una fuente de energía que suele ser una molécula llamada ATP.

El Glivec fue diseñado para interferir con la reacción química mediante la que el ATP proporciona energía al enzima Bcr-Abl. Se lo emplea en tumores irresecables principalmente. **(6) (17) (25) (26) (28)**

La terapia adyuvante mediante quimioterapia y radioterapia es limitado e inefectivo, por lo que no están indicados.

En tumor de GIST metastático se considera la aplicación de agentes quimioterápicos convencionales como doxorubicina, ifosfamida. La embolización de arteria hepática constituye una terapia paliativa efectiva en caso de metástasis hepáticas.

La radioterapia ocasionalmente puede ser empleada para control de sangrado en caso de recurrencia peritoneal.**(34).**

Bibliografía:

- 1.- Miettinen M., Majidi M., Lasota J., Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. Eur. J. Cancer 38 Suppl. 5: S39 – 51, 2002.
- 2.- Fletcher C.D., Berman J., Corless C., et al, Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol. 33: 459 – 65, 2002.
- 3.- Toquet C., Le Neel J.C., Renaudin K., Heymann MF., et al, Elevated (+ or = 10%) MIB-1 proliferative index correlates with poor men in gastric stromal tumor patients : a study of 35 cases. Dig. Dis. Sci. 47: 2247 – 53, 2002.
- 4.- Trupiano JK., Stewart RE., Misick C., et al Gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviours. Am. J. Surg. Pathol. (26) 705 – 14, 2002.
- 5.- González R., Araya J.C., Mandioca S., et al, Aplicación del anticuerpo c-kit (CD117) para diferenciación inmunohistoquímica en tumores estromales gastrointestinales. Rev. Chil. Tecnól. Méd. 22(1) 977-983, 2002.
- 6.- Joensuu H., treatment of inoperable gastrointestinal stromal tumor (GIST) with Imatinib (Glivec) Med.Klin. 97 Suppl. 1, 28-30, 2002.



- 7.- Heinrich MC., Blanke CD., Druker BJ., et al Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT- positive malignancies. *J.Clin. oncol.* 20 (6) 1692-1703, 2002.
- 8.- DeMatteo R., Heinrich M., El-Rifai W. et al, Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum.Path.* 33(5) 466-477, 2002.
- 9.- Domínguez L., Tumores Gástricos Estromales, Hospital Universitario San Ignacio Pontificia Universidad Javeriana, Colombia, 2002.
- 10.- Lasota J., Dansonka-Mieszkowska A., Stachura T., Schneider-Stock R., et al, Gastrointestinal stromal tumors with internal tandem duplications in 3' end of KIT juxtamembrane domain occur predominantly in stomach and generally seem to have a favourable course. *Mod. Pathol.* 16: 1257-64 2003.
- 11.- Yan H., Marchettini P., Acherman YI, et al, Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am. J. Clin. Oncol.*, 26: 221-8, 2003.
- 12.- Takahashi R., Tanaka S., Kitadai Y., et al., Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor of the stomach. *Oncology*, 64: 266-74, 2003.
- 13.- Wong NA., Young R., Malcomson RD., Nayar AG, et al, Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*, 41d3: 118-26, 2003.
- 14.- Schneider-Stock R., Boltze C., Peters B., Pross M., et al., High prognostic value of p16INK4 alterations in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.*, 21: 1688-97, 2003.
- 15.- House MG., Guo M., Efron DT., Lillemoe KD., et al, Tumor suppressor gene hypermethylation as a predictor of gastric stromal tumor behaviour. *J. Gastrointest. Surg.*, 7: 1004-14, 2003.
- 16.- Heinrich MC., Duensing A., McGreevey L., et al, PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 299: 708-10, 2003.
- 17.- New insights about what GIST masses can be treated with medication, *Headline News* 2003.
- 18.- Singh K., Laparoendoscopic management of gastrointestinal stromal tumors, 2003.
- 19.- Domínguez LC., Torregrosa L., Tumores gástricos estromales. *Rev. Colomb. Cir.* 18: 110- 115, 2003.
- 20.- Dávila R., Fardel D., Stromal tumors. *Gastrointest. Endosc.* 58: 80-88, 2003.
- 21.- Sánchez J., Tumores estromales gastrointestinales (GIST), *Acta Cancerología* 32(1) 3-4, 2003.
- 22.- Santamaría M., Bertol A., Citología intraoperatoria de GIST., *Revista Española de Patología*, Vol. 36, No. 1, 2003.
- 23.- Ortega Medina L., Saiz-Prado., Cambio conceptual de los tumores del estroma gastrointestinal (GISTs) y criterios de malignidad *Oncología* Vol. 27 No. 4, 2004.
- 24.- González R., Araya JC., Mandila T.M., Diferenciación inmunohistoquímica con c-kit (CD 117) en tumores estromales gastrointestinales, *Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica*, 2004.
- 25.- Corless Ch., Fletcher J., et al, Biology of Gastrointestinal stromal tumors, *Journal of Oncology* Vol 22, p. 3813-25, 2004.
- 26.- Desai J., Shankar M., Heinrich J., et al, Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumor molecular and radiologic evaluation of new lesions, *Journal Clinical Oncology* 3010, 2004.
- 27.- Soza F., Caso Radiológico: GIST, *Hospital Clínico Universitario de Chile* Vol. 7 No.4, 2004.
- 28.- Cubedo R., Cómo se tratan los GIST, *servicio de Oncología Médica*, Madrid – 2004.
- 29.- Pérez –Ibarra R., Nuevas dianas terapéuticas para los tumores GIST, *Diario Médico – Sociedad Española Anatomía Patológica*, 2004.
- 30.- Antonescu C., Viale A., Sarraf L., Tschernyavsky S., et al, Gene expresión in Gastrointestinal Stromal Tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site, *Clinical Cancer Research*, Vol 10, 3282- 3290, 2004.
- 31.- Eisenberg BL., Judson I., Surgery and Imatinib in the management of GIST: Emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy, *Ann. Surg. Oncol*, 11(5) 465 – 475, 2004.
- 32.- Coriess CL., Fletcher A., et al, Biology of Gastrointestinal Stromal Tumors, *J. Clin. Oncol.* 22(18) 3813 – 3825, 2004.
- 33.- Ordog T., Redelman D., Miller LJ., et al, Purification of interstitial cells of Cajal by fluorescence – activated cell sorting. *Am. J. Physiol.* 286(2) C 448 – 456, 2004.
- 34.- *Revista Colombiana de Gastroenterología Tumores del estroma Gastrointestinal*, Vol 19 No. 2, 2004.
- 35.- Lennartsson J., Jelacic T., Linnekin D., Shivakrupa R., Normal and Oncogenic forms of the receptor tyrosine kinase kit, *Stem Cells*, 23(1) 16 – 43, 2005.

