

TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE GASTRICE GIGANTE

¹ M. CERNAT, ^{2,3} I. MIȘIN, ⁴ V. CERNAT

¹Laboratorul științific tumorile toracelui, sistemului digestiv și urogenital, IMSP Institutul Oncologic,

²Catedra Chirurgie nr.1 „N. Anestiadi” și Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”N. Testemițanu”,

³Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova,

⁴Laboratorul științific diagnostic, management și tumori ALM, IMSP Institutul Oncologic, Chișinău, Moldova.

Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (TGIS) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal. Conform incidenței, stomacul este cea mai frecventă localizarea primară. TGIS gigante (>15 cm) ale stomacului se întâlnesc destul de rar. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorii c-KIT(CD117)(+). TGIS ale stomacului rămân asimptomatice până la atingerea dimensiunilor mari. Tratamentul principal îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale. Tratamentul modern al bolii combină intervențiile chirurgicale cu noile direcții ale terapiei țintite.

Cuvinte-cheie: TGIS gigantă; imunohistochimie; analiza mutațională; tratament chirurgical; terapie țintită; recurență.

Summary. Giant gastric GISTs

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. Stomach is the most common affected site. Giant GISTs (> 15cm) of the stomach are rare. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features – c-KIT(CD117) positivity. GISTs of the stomach are asymptomatic until reaching large size. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

Key-words: Giant GIST; immunohistochemistry; mutational analysis; surgical treatment; targeted therapy; recurrence.

Резюме. Гигантские гастроинтестинальные стромальные опухоли желудка.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. По заболеваемости, желудок является самой распространенной локализацией. Гигантские ГИСО (>15 см) желудка встречаются редко. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - c-KIT(CD117)(+). ГИСО желудка остаются бессимптомными, пока не достигнут больших размеров. Основой метод лечения является радикальная хирургическая резекция. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

Ключевые слова: Гигантские ГИСО; иммуногистохимия; мутационный анализ; хирургическое лечение; таргетная терапия; рецидив.

Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – “gastrointestinal stromal tumors” – GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastro-intestinal (TGI) [1, 2] și constituie 1-3% din totalul neoplaziilor gastro-intestinale [3]. Numeroase studii au susținut ipoteza că TGIS pot deriva din celulele stem care în final se diferențiază spre fenotipul celulelor interstițiale Cajal și au confirmat markerul *c-KIT(CD117)* ca un instrument de diagnostic pentru TGIS [4].

Etiopatogenie și epidemiologie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția TGIS îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei KIT [5]. Cu toate că în literatură au fost raportate TGIS familiale cu mutații ereditare, majoritatea mutațiilor KIT în TGIS sunt somatice [6]. În prezent se cunoaș-

te că 70-80% din TGIS expresează o mutație în gena KIT care cauzează activarea tirozin-kinazei [7], 5-10% expresează mutații în gena PDGFRA, iar aproximativ 9-15% din toate tumorile TGIS nu prezintă mutații în oricare din genele KIT sau PDGFRA și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl.* – *wild-type*) [8].

Incidența TGIS în populația generală variază între 6,5 și 14,5 per milion pe an, însă, în realitate, incidența poate fi mult mai mare, dacă luăm în considerare studiile retrospective care au demonstrat prezența micro-TGIS (<10 mm) la aproximativ 20% din indivizii supuși necropsiilor, majoritatea în porțiunea proximală a stomacului și joncțiunea gastro-esofagiană și mult mai rar în intestinul subțire și gros [9].

TGIS sunt diagnosticate, cel mai frecvent, la vârsta de 60-65 de ani, iar raportul dintre bărbați și femei este de 1:1 [10]. Circa 80% din TGIS sunt localizate în limitele TGI. Cea mai frecventă localizare a TGIS

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacienților cu TGIS gastrice gigante publicate în literatura de specialitate.

nr. d/o	Autor (an)	Sex/ Vârsta	Dimensiuni tumoră (cm)	Volum operație	Tip histo- logic	Activitate mitotică	Terapie tar- get (doză)	Termen supra- veghere / recidivă (da/nu)
	Kimura H. et al. (2004) [13]	F/84	20x15	rezeecție gastrică par- țială	fuziform	1-5/50 HPF	-	NR
	Mehta RM. et al. (2005) [14]	M/75	13x10	GE totală + SE + re- zeecție colon transvers	fuziform	>5/50 HPF	+ 400 mg IM	11 luni / nu
	Dal Corso HM. et al. (2007) [15]	F/88	17x13x9	rezeecție gastrică + re- zeecție colon transvers	-	4/50 HPF		
	Pamukcuoglu et al. (2007) [16]	M/68	24x16x13	gastrectomie totală				
	Tanaka N. et al. (2008) [17]	M/69	23x14x12					
	Cruz RJ Jr. et al. (2008) [18]							
	Pavlakis E. et al. (2008) [19]							
	Funahashi H. et al. (2008) [20]							
	Cavallaro G. et al. (2008) [21]	M/72	15.5x13x9.5	rezeecție gastrică par- țială	epitelioid	10-15/ 50 HPF		
		M/63	19x17.5	rezeecție gastrică parți- ală + oment	fuziform	18/50 HPF		
	Kruger AG. et al. (2011) [22]		33					
	Zhou L. et al. (2012) [23]							
	Capellani A. et al. (2013) [24]	M/67	37x24x13	sleeve-GE + pancrea- tec-tomie distală + SE	fuziform	>5 / 50 HPF	+ 400 mg IM	48 luni / nu
	Colovic et al. (2013) [25]	F/52	20.5x16	rezeecție gastrică B-II	fuziform+ epitelioid	5/ 50 HPF	+ 400 mg IM	24 luni / nu
	Notani et al. (2013) [26]	F/58	22x19x20	rezeecție gastrică	--	5-10/50 HPF	+ 400 mg IM	12 luni / nu
	Yılmaz B. et al. (2014) [27]	M/63	15	--	--	--	--	--
	Bara T. et al. (2015) [28]	F/76	12x9.5x7	rezeecție gastrică parți- ală + oment	fuziform + epitelioid	2/50 HPF	nu	36 luni / nu
	Ionescu S. et al. (2015) [29]							
	Koyuncuer A. et al. (2015) [30]	M/43	39x17x14	rezeecție gastrică	fuziform	30/50 HPF		
	Muñoz E. et al. (2015) [31]							
	Lech G. et al. (2015) [32]	M/52	16x8x12	rezeecție gastrică cu- neiformă	epitelioid	<5/50 HPF	-	4 luni / NR
	Miyazaki R. et al. (2016) [33]	M/76	23x20x13	rezeecție gastrică dis- tală	fuziform	7-8/50 HPF	+ 400 mg IM	24 luni / nu
	Sun KK. et al. (2016) [34]	M/75	13x10x6	rezeecție gastrică	fuziform	<5/50 HPF	+ 400 mg IM	14 luni / nu
	Fukuda S. et al. (2017) [35]						+ 400 mg IM	12 luni / nu
	Navarrete A. et al. (2017) [36]	F/63	32	GE subtotală	NR	>10/50 HPF	+ 400 mg IM (NA)	NR
	Wang L. et al. (2017) [37]	F/74	15.6x14.7	rezeecție gastrică pro- ximală + SE	fuziform	10/50 HPF	-	20 luni / nu
	Matsuo K. et al. (2018) [38]	F/71	20x20	rezeecție gastrică par- țială	fuziform	3/50 HPF	-	7 luni / nu
	Zhang Y. et al. (2018) [39]	F/71	30x30x25	rezeecție gastrică dis- tală	fuziform	>5/50 HPF	-	60 luni / nu

GE – gastrectomie; SE – splenectomie; TT-terapie target, IM – imatinib mesilat, NA-neoadjuvant, NR – (“no record”) nu este înregistrat, HPF – (“high power fields”) câmpuri de înaltă rezoluție.

este stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30-40%) [11, 12]. 5-10% din TGIS apar în colon și rect, 5% în duoden, iar 5% sunt situate în esofag și apendice [10].

TGIS gigante (>15cm) ale stomacului se întâlnesc destul de rar, în literatura de specialitate fiind descrise cazuri clinice unice sau serii de cazuri clinice (tabelul 1).

Prezentare clinică și diagnostic

TGIS ale stomacului posedă un caracter exofit de creștere în cavitatea peritoneală și rămân asimptomatice până la atingerea dimensiunilor mari [40]. Tumorile gigante deplasează organele adiacente ceea ce face dificilă aprecierea originii tumorii. TGIS gigante pot provoca dureri abdominale, mărirea în dimensiuni a abdomenului, sindrom ocluziv sau sindrom de compresie asupra structurilor adiacente. Uneori TGIS gastrice gigante pot invada organele adiacente precum pancreasul, colonul sau mezocolonul și pot provoca ocluzie intestinală sau disfuncția organului respectiv [40].

TGIS gigante prezintă frecvent modificări chistice intratumorale cauzate de vascularizarea insuficientă a tumorii, succesivă șirului de fenomene: proliferare tumorală agresivă – necroză – hemoragii intratumorale – lichefiere și degenerare chistică [37]. Acest tip de TGIS sunt agresive și au potențial de a metastaza la distanță, prezentând la momentul stabilirii diagnosticului diseminare peritoneală avansată. Pronosticul acestor TGIS este extrem de nefavorabil [35].

Diagnosticul TGIS, este bazat pe tehnici imagistice. Metoda imagistică „standard de aur” este tomografia computerizată (fig.1 a, b), care permite nu doar presupunerea diagnosticului și caracterizarea leziunii, dar și stadializarea și urmărirea în dinamică a răspunsului la tratament, prin raportarea la criteriile RECIST și Choi [41]. Utilitatea metodei în stabilirea diagnosticului definitiv preoperator este elucidată, în

multe cazuri, fiind necesară biopsia percutantă preoperatorie sau ecografia endoscopică cu prelevarea biopsiei. Aceste metode, însă, sunt deseori asociate cu un risc semnificativ de complicații – ruptura tumorii, hemoragie sau diseminare [42].

Fiind cele mai frecvente sarcoame ale sistemului digestiv, diagnosticul diferențial al TGIS gigante trebuie făcut cu alte tumori mezenchimale cu punct de pornire din peretele organelor tubului digestiv: leiomiiosarcomul, liposarcomul, tumori desmoide, schwanomul [43].

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de pronostic. În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți, a propus clasificarea potențialului malign al TGIS conform elementelor: localizarea tumorii primare, dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (tabelul 2) [44].

Tratament

Tactica tratamentului în TGIS depinde de caracteristicile bolii: localizată sau extinsă (metastatică). Excizia completă a tumorii, în cazul unei tumori locale rezecabile, cu margini de rezecție fără elemente tumorale rămâne unicul tratament cu potențial curativ al TGIS. Atingerea acestui obiectiv este, însă, complicată în cazul TGIS gigante, iar rezecțiile „en bloc” sunt dificile din cauza implicării multiviscerale. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră sunt asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [45]. Din acest motiv 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [46].

Terapia țintită cu imatinib mesilat este principala metodă de tratament al TGIS nerezecabile. Studiile recente au demonstrat că pronosticul TGIS nerezecabile poate fi îmbunătățit prin aplicarea tratamentului chirur-

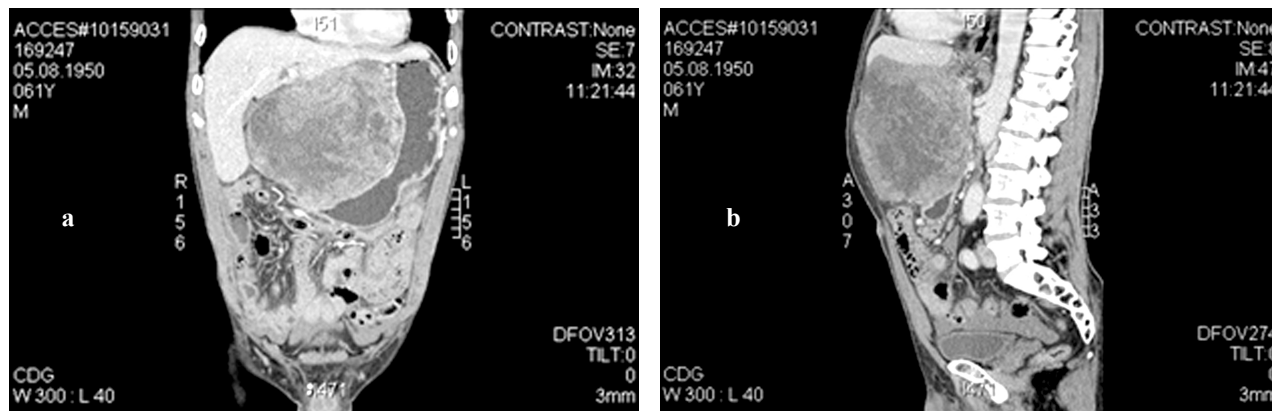


Figura 1. (a, b) Tomografie computerizată: formațiune solidă cu component chistic 16×12×14 cm, cu acumularea neomogenă a substanței de contrast. (*)

Tabelul 2.

**Clasificarea riscului pentru TGIS primar după indicele mitotic, dimensiunea și localizarea tumorii.
Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [44].**

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1,9%)	redus (8,3%)	redus (4,3%)	redus (8,5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus(3,6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- ^a	date insuficiente	înalt ^a	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

^a – denotă număr mic de cazuri

gical după convertirea tumorilor în rezecabile succesiv terapiei țintite neoadjuvante cu imatinib [47-50].

Bibliografie

- Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
- Steigen S.E., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
- Katz S.C., DeMatteo R.P. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas*. J Surg Oncol 2008;97(4):350-9.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
- Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J., et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients*. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(5):1542-7.
- Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene*. Nat Genet. 1998;19(4):323-4.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et. al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science. 1998;279(5350):577-80.
- Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., et al. *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib*. J Clin Oncol. 2005;23(23):5357-64.
- Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A., Giljaca V., Jureckova A., Bulusu V.R. *Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A systematic review of population-based cohort studies*. Cancer Epidemiol. 2016;40:39-46.
- Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature*. Am J Surg Pathol. 2005;29(10):1373-81.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2006;30(4):477-89.
- Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol. 2005;29(1):52-68.
- Kimura H., Yoshida T., Kinoshita S., Takahashi I. *Pedunculated giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach showing extragastric growth: report of a case*. Surg Today. 2004;34(2):159-62.
- Mehta R.M., Sudheer V.O., John A.K., Nandakumar R.R., Dhar P.S., Sudhindran S., Balakrishnan V. *Spontaneous rupture of giant gastric stromal tumor into gastric lumen*. World J Surg Oncol. 2005;3(1):11.
- Dal Corso H.M., Solej M., Nano M. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach in an elderly patient*. J Gastrointest Surg. 2007;11(6):804-6.
- Pamukcuoglu M., Budakoglu B., Han O., Tad M., Oksüzöglü B., Abali H., Zengin N. *An extraordinary case in whom gastrointestinal stromal tumor and low-grade malignant lymphoma are seen together in the stomach*. Med Oncol 2007;24:351-353.
- Tanaka N., Saka M. *A case of huge GIST of the stomach successfully resected following effective neoadjuvant chemotherapy*. Jpn J Clin Oncol. 2008 ;38(11):790.
- Cruz R.J. Jr., Vincenzi R., Ketzler B.M., Cecilio A.L., Cepeda L.A. *Spontaneous intratumoral bleeding and rupture of giant gastric stromal tumor (> 30 cm) in a young patient*. World J Surg Oncol. 2008;6:76.
- Pavlakis E., Avgerinos E., Sathouloupoulos A., Godevenos D., Diamantopoulou K., Thomas-Tsagli E., Condilis N., Smailis D., Christianakis E., Tsatsoulis P., Skandalakis P., Filippou D. *Gastrointestinal stromal tumor of the gastric serosa protruding to the greater omentum. Report of a giant tumor with a rare histological pattern*. Ann Ital Chir. 2008;79(5):363-6.
- Funahashi H., Okada Y., Sawai H., Wakasugi T., Akamo Y., Manabe T. *Complete extragastric growth in a giant gastrointestinal stromal tumor: report of a case*. Int Surg. 2008;93(1):45-9.
- Cavallaro G., Sadighi A., Polistena A., Rossi V.,

- Cristaldi M., Paparelli C., De Toma G. *Pedunculated giant GISTs of the stomach with exophytic growth: report of two cases*. *Int J Surg*. 2008;6(6):e80-2.
22. Kriger A.G., Kochatkov A.V., Kolygin A.V., Korolev S.V., Konstantinova M.M., Makeeva-Malinovskaia N.Iu. *The giant gastrointestinal tumor of the stomach*. *Khirurgiia (Mosk)*. 2011;(2):69-72.
23. Zhou L., Liu C., Bai J.G., Wei J.C., Qu. K., Tian F., Tai M.H., Wang R.T., Meng F.D. *A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: a case report and literature review*. *World J Surg Oncol*. 2012;10:66.
24. Cappellani A., Piccolo G., Cardì F., Cavallaro A., Lo Menzo E., Cavallaro V., Zanghi A., Di Vita M., Berretta M. *Giant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach cause of high bowel obstruction: surgical management*. *World J Surg Oncol*. 2013;11:172.
25. Colović R., Micev M., Matić S., Colović N., Grubor N., Atkinson H.D. *Malignant stromal tumor of the stomach with giant cystic liver metastases prior to treatment with imatinib mesylate*. *Vojnosanit Pregl* 2013;70:225–228.
26. Notani H., Kawamura T., Sato T., Hoshino A., Sato Y., Nakajima A. *[A case of a gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth]*. *Jpn J Cancer Chemother* 2013;40:2179–2181.
27. Yılmaz B., Ekiz F., Altınbas A., Aktaş B., Altıntaş S. *Synchronous giant gastric gastrointestinal stromal tumor and gastric malignant melanoma*. *Endoscopy*. 2014;46 Suppl 1 UCTN:E574.
28. Bara T., Jung I., Gurzu S., Kádár Z., Kövecsi A., Bara T. Jr. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a challenging diagnostic and therapeutically approach*. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(4):1503-6.
29. Ionescu S., Barbu E., Ionescu C., Costache A., Bălășoiu M. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach*. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):239-45.
30. Koyuncuer A., Gönülşen L., Kutsal A.V. *A rare case of giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach involving the serosal surface*. *Int J Surg Case Rep*. 2015;12:90-4.
31. Muñoz E., Pardo-Aranda F., Puértolas N., Lاراña I., Camps J., Veloso E. *Management of a gastrobronchial fistula connected to the skin in a giant extragastric stromal tumor*. *Case Rep Surg*. 2015;2015:204729.
32. Lech G., Korcz W., Kowalczyk E., Guzel T., Radoch M., Krasnodębski I.W. *Giant gastrointestinal stromal tumour of rare sarcomatoid epithelioid subtype: case study and literature review*. *World J Gastroenterol*. 2015;21(11):3388-93.
33. Miyazaki R., Arihiro S., Hayashi E., Kitahara T., Oki S., Kamba S., Ide D., Komoike N., Satoh K., Kato T., Saruta M., Tajiri H., Aoki H., Omura N., Mitsumori N., Mitsuishi T., Yanagisawa H., Takahashi H. *A Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach with extramural growth*. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10(2):344-351.
34. Sun K.K., Xu S., Chen J., Liu G., Shen X., Wu X. *Atypical presentation of a gastric stromal tumor masquerading as a giant intraabdominal cyst: A case report*. *Oncol Lett*. 2016;12(4):3018-3020.
35. Fukuda S., Fujiwara Y., Wakasa T., Kitani K., Tsujie M., Yukawa M., Ohta Y., Inoue M. *Giant gastric gastrointestinal stromal tumor with severe peritoneal dissemination controlled by imatinib therapy following debulking surgery: a case report*. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):33.
36. Navarrete A., Momblán D., Almenara R., Lacy A. *Giant gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(1):202-204.
37. Wang L., Liu L., Liu Z., Tian Y., Lin Z. *Giant gastrointestinal stromal tumor with predominantly cystic changes: a case report and literature review*. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):220.
38. Matsuo K., Inoue M., Shirai Y., Kataoka T., Kagota S., Taniguchi K., Lee S.W., Uchiyama K. *Giant GIST of the stomach: a successful case of safe resection with preoperative simulation using three-dimensional CT angiography: Case report*. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(7):e9945.
39. Zhang Y., Wang Y.J., Lu C.J., Shu G.M., Bai T. *Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach: a case report with surgical treatment*. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(3):e46-e48.
40. H. C. Kang, C. O. Menias, A. H. Gaballah et al., „Beyond the GIST: mesenchymal tumors of the stomach”. *Radiographics*, vol. 33, no. 6, pp. 1673–1690, 2013.
41. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., et al. *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria*. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1753-9.
42. Jamali F.R., Darwiche S.S., El-Kinge N., et al. *Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy*. *Oncologist*. 2007;12(4):438-42.
43. Bennett J.J., Rubino M.S. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach*. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(1):21-33.
44. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83;
45. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladeji O., et al. *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854-9.
46. Keung E.Z., Raut C.P. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):437-452.
47. Du C.Y., Zhou Y., Song C., Wang Y.P., Jie Z.G., He Y.L. *Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to imatinib: a retrospective randomised trial in China*. *Eur J Cancer*. 2014;50:1772–8.
48. Rubió-Casadevall J., Martínez-Trufero J., García-Albeniz X., Calabuig S., Lopez-Pousa A., Del Muro J.G. *Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS). Role of surgery in patients with recurrent, metastatic, or unresectable locally advanced gastrointestinal stromal tumors sensitive to imatinib: a retrospective analysis of the Spanish Group for Research on Sarcoma (GEIS)*. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:2948–57.
49. Keung E.Z., Raut C.P. *Management of Gastrointestinal Stromal Tumors*. *Surg Clin North Am*. 2017;97(2):437-452.
50. Lim K.T. *Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach: current status and future perspective*. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:104.