

Tumori stromali gastrointestinali: esperienza di un singolo centro

L. LUPO¹, M. TEDESCHI¹, P. PANZERA¹, S. ROSELLI¹, M. DE FAZIO¹, A. MARZULLO²,
D. PISCITELLI², A. GENTILE², V. MEMEO¹

¹ Department of Emergency and Organ Transplantation, Section of General Surgery and Liver Transplantation, University of Bari, Italy

² Department of Patological Anatomy, University of Bari, Italy

SUMMARY: Gastrointestinal Stromal Tumor: experience of a single center.

L. LUPO, M. TEDESCHI, P. PANZERA, S. ROSELLI, M. DE FAZIO,
A. MARZULLO, D. PISCITELLI, A. GENTILE, V. MEMEO

Introduction: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is the most frequent mesenchymal neoplasm of the gastrointestinal tract. GIST occur most frequently in the stomach (60%), jejunum and ileum (30%), and less frequently in the duodenum (5%), colon and rectum, esophagus and appendix. Nowadays GISTs are classified according to Fletcher's classification.

Objective: To review the features of our GIST population and to analyse the outcomes of the patient treated at a single institution and followed-up prospectively.

Patients and methods: Between August 1997 and March 2009 33 patients with GIST were treated at our institute. Patients were followed up with medical visit and blood sample tests every six months and with CT scan every 1 year. Data were analyzed with parametric and non-parametric tests.

Results: Gender distribution of patient was 16 male (49%) and 17 female (51%); mean age of patient was 62 (37-83). Tumor location was as follow: stomach 18 (56%), ileum 6 (18%), colon-rectum 3 (9%), esophagus 2 (6%), duodenum 1 (3%), jejunum 1 (3%), mesentery 1 (3%) e lesser omentum 1 (3%). Tumors were classified according to Fletcher's criteria as high risk (4=12.5%), intermediate risk (10=31%), low risk (18=56%) 30 patients underwent to R0 resection (94%) while 2 of them R1 resection (6%).

No patients were treated with Imatinib after surgical treatment.

Metastasis or tumor relapse occurred in two patient.

Bigger lesions were statistically located in lower gastrointestinal tract (ANOVA $p=0.045$, Mann Whitney $p=0.043$). A strong correlation was found between the size of the lesion and the grading of the tumor (ANOVA $p=0.0001$). So far upper GISTs seem to be correlated to a lower grading (Mann Whitney $p=0.043$)

The survival rate was 90% with a median follow-up of 46 months. Death occurred in 1 patients but the death was not correlated to disease.

Conclusion: Our results are in accordance with the literature in which there is no difference in sex distribution and the majority of cases are gastric tumors. The survival rate was 90% with a median follow-up of 46 months. Bigger lesions were statistically located in lower gastrointestinal tract and upper GISTs seem to be correlated to a lower grading.

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumor, KIT, imatinib, Fletcher's criteria.

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

I Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) sono i più frequenti tumori mesenchimali del tratto gastroenterico (1-2). Nei paesi sviluppati l'incidenza è pari a 10-20 casi per milione di abitanti (3-5). I GIST possono presentare aspetti di tipo miogenico (smooth muscle GIST), (6) caratteristiche di tipo neuronale (gastrointestinal autonomic nerve tumor) (7-9), caratteristiche intermedie tra cellule muscolari e cellule neuronali (mixed GIST) o possono perdere completamente la loro differenziazione. I GIST sembrano originare dalle cellule interstiziali di Cajal, cellule che funzionano da pacemaker del tratto gastrointestinale regolandone l'attività contrattile (10). Tale ipotesi è supportata dal fatto che i GIST presentano marcatori cellulari simili a quelli espressi dalle cellule di Cajal. Tali tumori infatti sono positivi al CD 117 nel 90-95% dei casi e al CD 34 si nel 60-70% dei casi (11)

Approssimativamente il 60% dei GIST si localizza a livello gastrico, il 30% nel piccolo intestino, 5% nell'esofago e 5% nel colon-retto (12). Recentemente tumori con caratteristiche simili ai GIST sono stati riscontrati in sede extraintestinale (omento, retroperitoneo, mesentere): in tal caso si parla di GIST extraintestinali (E-GIST) (13-15).

In questo studio riportiamo la nostra esperienza di 33 GIST analizzando le caratteristiche dei pazienti seguiti in follow-up e valutando l'outcome degli stessi pazienti.

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra Agosto 1997 e Marzo 2009, 33 pazienti affetti da GIST sono stati trattati presso il nostro centro. Le caratteristiche di tale popolazione di pazienti sono illustrate nella Tabella 1.

La distribuzione tra i sessi era la seguente: 16 ma-

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI.

Caratteristiche dei pazienti	Numero pazienti
SESSO	
maschi	16 (49%)
femmine	17 (51%)
SEDE	
stomaco	18 (56%)
ileo	6 (18%)
colon-retto	3 (9%)
esofago	2 (6%)
duodeno	1 (3%)
digiuno	1 (3%)
mesentere	1 (3%)
piccolo omento	1 (3%)
DIMENSIONI	0.4-20 cm
SINTOMI	
asintomatico	9 (27%)
diagnosi strumentale	8
diagnosi intraoperatoria	1
anemia isolata	15%
anemia + altri sintomi	18%
dolore addominale isolato	15%
dolore addominale + altri sintomi	15%
altri sintomi	9%
STADIO (Classificazione di Fletcher)	
alto rischio	4 (12%)
rischio intermedio	11 (33%)
basso rischio	18 (55%)

maschi (49%) ed 17 femmine (51%); l'età media era di 62 anni con un range variabile tra 37 e 83 anni.

La diagnosi di GIST è stata formulata mediante esame istologico ed analisi immunoistochimica eseguiti su pezzo operatorio o, come accaduto in un singolo caso, su neoformazione polipoide del sigma asportata per via endoscopica. La diagnosi di metastasi epatiche da GIST è stata invece formulata mediante biopsia epatica percutanea ecoguidata.

Sedici dei 33 pazienti sono stati seguiti in follow-up mediante visita medica ed esami ematochimici ogni 6 mesi e TC di controllo ogni anno.

I dati sono stati analizzati mediante test di regressione parametrici (ANOVA) e test non parametrici (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis).

Risultati

La distribuzione per sede è la seguente: stomaco 18 (56%), ileo 6 (18%), colon-retto 3 (9%), esofago 2 (6%), duodeno 1 (3%), digiuno 1(3%), mesentere 1 (3%) e piccolo omento 1 (3%) (Figg. 1 e 2).

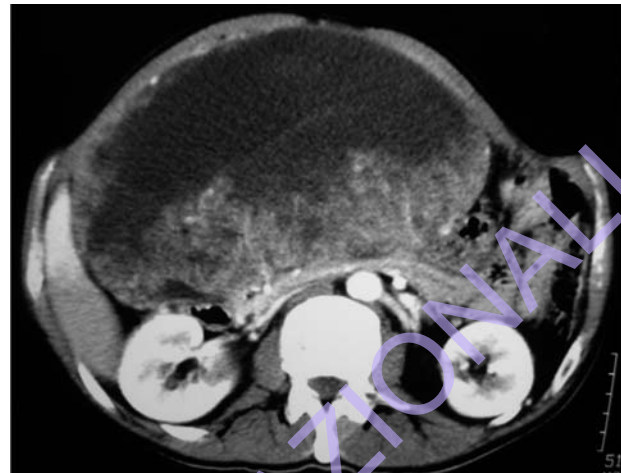


Fig. 1 - TC: GIST del piccolo omento.

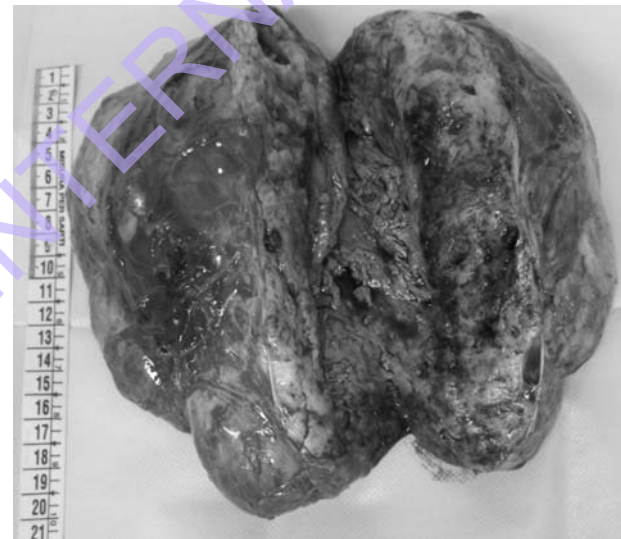


Fig. 2 - GIST del piccolo omento: pezzo operatorio.

Alla diagnosi nessun paziente presentava GIST primitivo con metastasi. In un singolo caso il tumore da noi trattato chirurgicamente era in realtà una recidiva locale di GIST ileale già trattato mediante chirurgia in altra sede: in tal caso la recidiva era comparsa a distanza di 2 anni dal primo intervento. Un solo paziente, quando giunto alla nostra attenzione, presentava metastasi epatiche da GIST ileale già sottoposto a trattamento chirurgico 3 anni prima in altra sede.

Il diametro medio del tumore era 5.7 cm con un range variabile tra 20 e 0.4 cm.

Il 27% dei GIST era asintomatico e la diagnosi è stata del tutto occasionale in corso di esami strumentali eseguiti per altre ragioni. Nelle forme sintomatiche il quadro clinico con cui possono presentarsi i GIST in genere è del tutto aspecifico. Nella nostra casistica infatti, il sintomo più frequente è stata l'anemia, presen-

tatasi isolatamente (15%) o in associazione con altri sintomi quali inappetenza, astenia, dolore addominale, dispepsia o proctorragia (18%); in un singolo caso il quadro clinico ha avuto un esordio acuto con ematemesi e melena (3%). Altro sintomo frequente è stato il dolore presentatosi isolatamente (15%) o in associazione a sintomi aspecifici quali dispepsia, perdita di peso, disfagia, distensione addominale (15%).

Dei 33 pazienti, 31 sono stati sottoposti a trattamento chirurgico; all'esame istologico in 30 casi (94%) i margini di resezione erano negativi mentre in 2 casi erano positivi (6%). In un singolo paziente il trattamento è stato eseguito per via endoscopica con asportazione di una neoformazione polipoide del sigma. Il singolo paziente con metastasi epatiche da GIST non è stato ancora sottoposto a trattamento chirurgico e rimane in terapia con Imatinib.

L'analisi immunohistochimica ha dimostrato che l'84% (27/33) dei GIST esprimeva CD-117 mentre il 71% (23/33)% era positivo per il CD-34.

I tumori sono stati classificati, in accordo con la classificazione di Fletcher, come ad alto rischio (4=12%), rischio intermedio (11=33%), basso rischio (18=55%).

Nessun paziente è stato trattato con Imatinib in adiuvante dopo trattamento chirurgico. Un solo paziente è deceduto in settima giornata dal trattamento.

L'analisi "cross-sectional" mostra una correlazione statisticamente significativa tra la sede del tumore e la classe di rischio in quanto i GIST localizzati in sede più distale sembrano appartenere ad una classe di rischio più alta (Mann-Whitney $p=0.043$). Ha inoltre evidenziato che le lesioni di più grosse dimensioni sono localizzate in maniera statisticamente significativa nelle porzioni più distale del tratto gastroenterico (ANOVA $p=0.0045$, Mann-Whitney $p=0.043$) (Grafico 1). Infine viene confermata la correlazione esistente tra la

grandezza del tumore e la classe di rischio del tumore. (ANOVA $p=0.0001$) (Grafico 2).

La sopravvivenza a 2 anni è pari al 93%.

Discussione

I Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) sono i più frequenti tumori mesenchimali del tratto gastroenterico (1, 2). Nei paesi sviluppati l'incidenza è pari a 10-20 casi per milione di abitanti (3-5). I GIST insorgono generalmente dopo i 40 anni con una età mediana che nelle più ampie serie di GIST è compresa tra 55 e 65 anni (16). Alcune serie di GIST evidenziano una prevalenza per il sesso maschile mentre in altre non si riscontra alcuna differenza tra i due sessi. Nella nostra casistica l'età media è di circa 66 anni senza differenza nella distribuzione tra i due sessi.

I GIST sono molto rari nei bambini (<1%) e in genere insorgono nella seconda decade con predominanza per il sesso femminile, la localizzazione gastrica e la morfologia epitelioida. Questi tumori sembrano avere una differente patogenesi rispetto a quelli dell'adulto perché in genere non presentano mutazioni acario di Kit o PDGFRFA (17-18).

I GIST sembrano originare dalle Cellule Interstiziali di Cajal o dai loro precursori (19-20). Tali cellule agiscono da interfaccia tra il Sistema Nervoso Autonomo del tratto gastroenterico e le cellule muscolari lisce regolando quindi l'attività motile del tubo digerente (21-22); cellule di Cajal di ratto private del gene *c-Kit* presentano infatti dei deficit di motilità dell'intestino (23). La attivazione costitutiva del recettore Kit indotta da mutazioni a carico del corrispettivo gene, determina una incontrollata proliferazione delle cellule di Cajal e quindi lo sviluppo dei GIST, come dimostrato

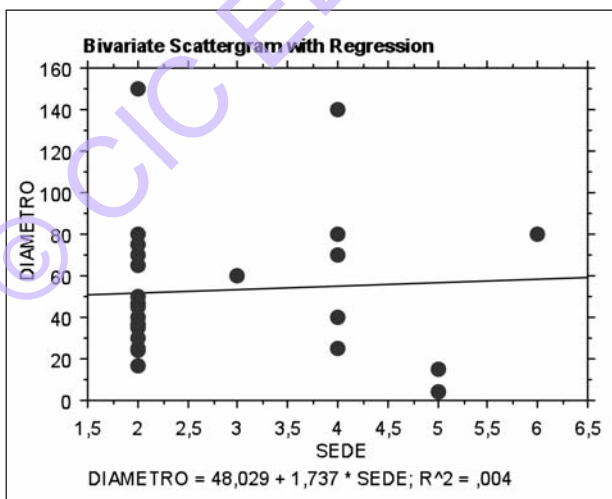


Grafico 1

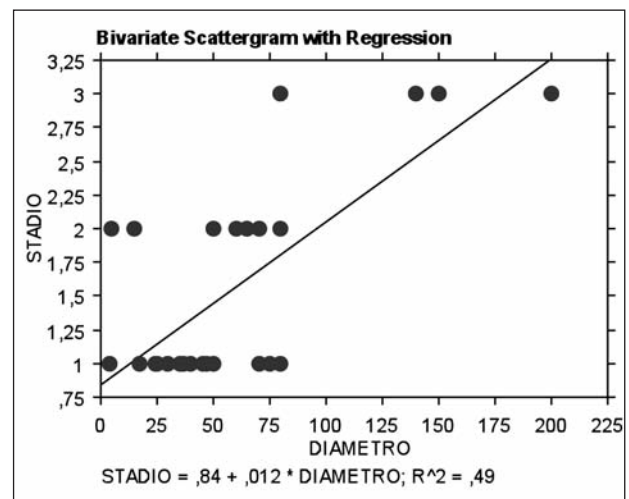


Grafico 2

da studi condotti su ratti transgenici portatori di mutazioni attivanti il gene *c-Kit* (24-25). L'origine dei GIST dalle cellule interstiziali di Cajal è ulteriormente supportata dal fatto che i tali tumori presentano marcatori cellulari simili a quelli espressi dalle cellule di Cajal essendo positivi al CD 117 nel 90-95% e al CD 34 nel 60-70% dei casi (11).

La mutazione di *Kit* nei GIST è stata descritta per la prima volta da Kitamura ed Hirota nel 1998 basandosi sulla analogia con le mast-cellule nelle quali un deficit di attività di *Kit* determinava una diminuzione di numero e di funzione di tali cellule mentre una mutazione attivante tale recettore ne causava una proliferazione smisurata e quindi un tumore a partenza da tale linea cellulare (26).

Un ruolo fondamentale nella patogenesi dei GIST sporadica è quindi svolto da mutazioni a carico dei geni che codificano per il recettore *Kit* o per il recettore PDGFR α . Queste mutazioni sono somatiche ossia espresse solo dalle cellule tumorali e determinano una attivazione costituzionale dei recettori e delle loro funzioni indipendentemente dal loro legame con il ligando specifico (26-27). Tali geni sono localizzati sul cromosoma 4 in sede pericentromerica (28) e codificano per proteine recettoriali aventi caratteristiche strutturali si-

mili ed appartenenti alla famiglia dei recettori tirosin-chinasi di tipo III (29).

L'indagine immunohistochimica gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi. Le principali caratteristiche immunohistochimiche dei GIST sono la positività al CD-117 nel 90-95% dei casi, al CD-34 nel 60-70% dei casi e alla SMA nel 30-40%. Il pattern immunohistochimico è importante per la diagnosi differenziale con altre neoplasie mesenchimali come lo schwannoma o il leiomioma (1, 3, 5). Nella nostra serie in un solo caso il GIST è risultato negativo per CD-117.

Approssimativamente il 60% dei GIST si localizza a livello gastrico, il 30% nel piccolo intestino, 5% nell'esofago e 5% nel colon-retto (12). Recentemente tumori con caratteristiche simili ai GIST sono stati riscontrati in sede extraintestinale (omento, retroperitoneo, mesentere): in tal caso si parla di GIST extraintestinali (E-GIST) (13-15). La nostra casistica conferma la maggiore incidenza in sede gastrica, minori dimensioni rispetto ad altre sedi e diagnosi occasionale.

Nella nostra casistica, 4 pazienti, 2 dei quali affetti GIST gastrico, 1 da GIST digiunale ed 1 da GIST del mesentere, presentavano un'altra neoplasia (1 paziente all'ovaio destro, 1 al colon ascendente (Fig. 3) e 2 al surrene (Fig. 4). Le possibili connessioni tra GIST e al-

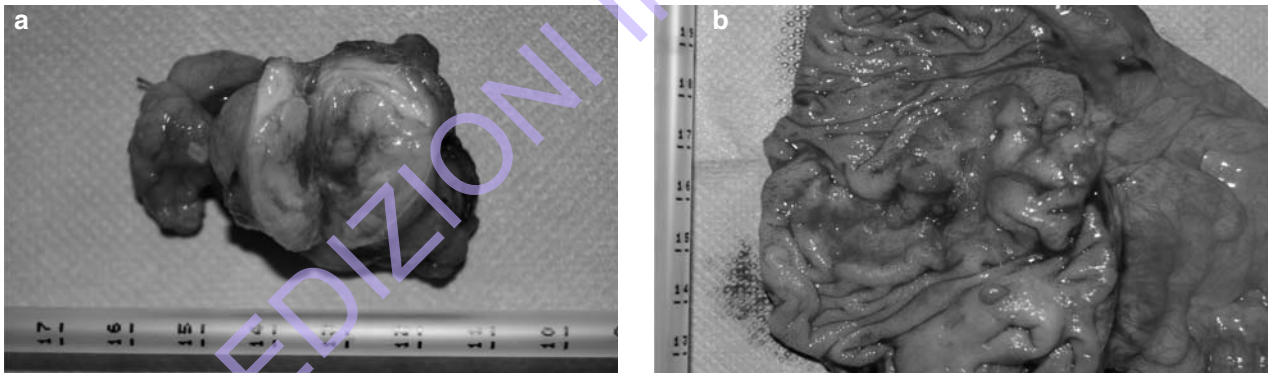


Fig. 3 - GIST gastrico (a) in paziente con sincro adenocarcinoma colon ascendente (b).

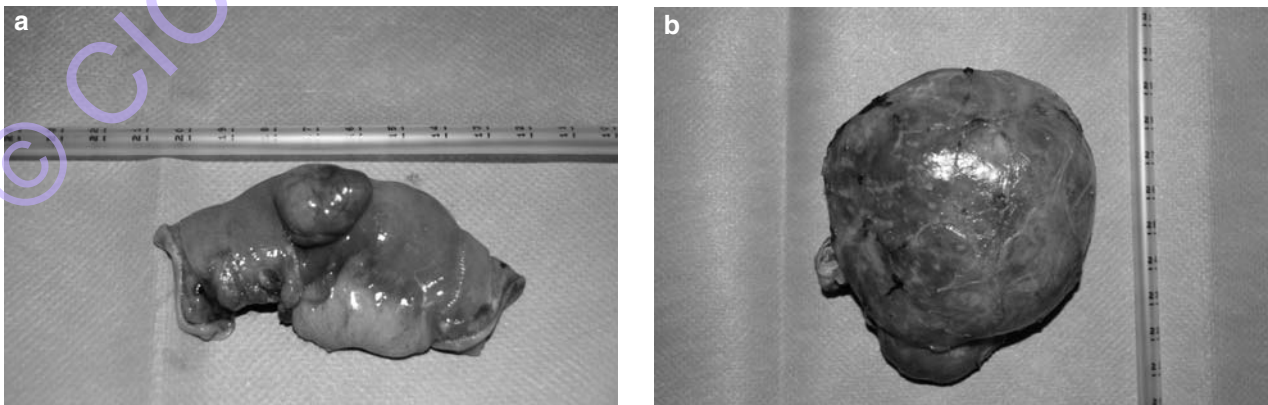


Fig. 4 - GIST digiunale (a) in paziente con sincro mielolipoma surrenalico (b).



Fig. 5 - Crescita esofitica dei GIST.



Fig. 6 - Crescita esofitica dei GIST.

tre neoplasie sono state ampiamente studiate da altri autori (30, 31). La nostra opinione è che questa correlazione è da legare al fatto che una buona quota di GIST (nella nostra casistica il 27%) sono totalmente asintomatici per cui la diagnosi viene fatta in maniera del tutto occasionale in corso di esami strumentali o di laparotomia eseguite per altre ragioni.

Nel 2002 Fletcher e coll. hanno proposto una classificazione dei GIST in base alla quale tali tumori possono essere stratificati in 3 differenti categorie di rischio considerando come variabili il numero di mitosi e le dimensioni del tumore (32). Nel 2006 Miettinen e coll. hanno modificato tale classificazione introducendo come nuova variabile la sede del tumore partendo dal presupposto che GIST gastrici, a parità di dimensioni e di numero di mitosi, hanno una prognosi migliore rispetto a GIST localizzati in altre sedi (33).

Nella nostra casistica i tumori sono stati classificati, in accordo con la classificazione di Fletcher, come ad alto rischio (4=12.5%), rischio intermedio (10=31%), basso rischio (18=56%).

Il trattamento standard per i GIST localizzati è la completa resezione chirurgica. Il tumore in genere è fragile per cui è fondamentale evitare, in caso di intervento chirurgico, la rottura del tumore stesso in quanto tale evenienza è associata ad una prognosi sfavorevole (34). Importante è la resezione completa della neo-

plasia agevolata dal fatto che i GIST in genere presentano una crescita di tipo esofitico (Figg. 5 e 6). Per quanto riguarda i margini microscopici di resezione, De Matteo e coll. hanno dimostrato che la positività di questi non influenza la sopravvivenza (35). La resezione completa comporta un sopravvivenza a 5 anni variabile tra il 34% e 60% (32).

Il trattamento farmacologico prevede l'utilizzo di due inibitori selettivi dei recettori tirosin-chinasi: Imatinib e Sunitinib. L'Imatinib è utilizzato in caso di GIST metastatici e recidivi mentre il Sunitinib è indicato in caso di resistenza all'Imatinib o in caso di fallimento di tale farmaco (36).

Conclusioni

I risultati da noi ottenuti sono in accordo con la letteratura essendo i nostri pazienti per la maggior parte di età superiore ai 50 anni, con localizzazione gastrica e con positività al CD-117 pari al 84%. Nella nostra serie non abbiamo riscontrato differenza nella distribuzione tra i due sessi. I GIST localizzati in sede più distale sembrano appartenere ad una classe di rischio più alto; le lesioni di più grosse dimensioni sembrano essere localizzate nelle porzioni più distale del tratto gastroenterico.

Bibliografia

1. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002;33:S39.
2. Solis-Herruzo JA, Solis-Muñoz P. GISTs: from the molecular knowledge to the rational treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:677-82.
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
4. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Orden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era— a population-base study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-9.
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Caspaire M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868-72.
6. Starr GF, Dockerty MB. Leiomyomas and leiomyosarcomas of the small intestine. *Cancer* 1955;8:101-111.
7. Herrera GA, Demoraes HP, Grizzle WE, Han SG. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (plexosarcoma): light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. *Dig Dis Sci* 1984;29:275-284.
8. Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: "plexosarcomas". *Am J Surg Pathol* 1989;17:887-897.
9. Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM. Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-897.
10. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-1269.
11. Wang et al. Cellular origin of GIST. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1471-75.
12. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;10:1213-20.
13. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-85.
14. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
15. Lasota J, Carlson JA, Miettinen M. Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2001;124:894-7.
16. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
17. Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:179-187.
18. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. 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;29:1373-1381.
19. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279:577-580.
20. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998;153:1259-1269.
21. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, et al. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development*. 1992;116:369-375.
22. Huizinga JD, Thunberg L, Kluppel M, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature*. 1993;373:347-349.
23. Isozaki K, Hirota S, Nakama A, et al. Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit expressing cells in Ws/Ws mutant rats. *Gastroenterology*. 1995;109:456-464.
24. Sommer G, Agosti V, Ehlers J, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a mouse model by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:6706-6711.
25. Rubin BP, Antonescu CR, Scott-Browne JP, et al. A knock-in mouse model of gastrointestinal stromal tumor harboring kit K641E. *Cancer Res*. 2005;65:6631-6639.
26. Kitamura Y, Hirota S. Kit as a human oncogenic tyrosine kinase. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:2924-2931.
27. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:3813-3825.
28. Stenman G, Eriksson A, Claesson-Welsh L. Human PDGFA receptor maps to the same region on chromosome 4 as the KIT oncogene. *Genes Chromosomes Cancer*. 1989;1:155-158.
29. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *Eur J Cancer*. 2002;38(suppl 5):S3-S10.
30. Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumors in patients with other-type cancer: a mere coincidence or an etiological association? A study of 97 GIST cases. *Z Gastroenterol* 2005;43:1025-30.
31. Kalmar K, Tornoczky T, Poto L, Illenyi L, Kalmar Nagy K, Kaszaie M, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a single institute: is there an association to other gastrointestinal malignancies? *Mgy Seb* 2004;57:251-6.
32. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
33. Miettinen et al., *Semin Diagn Pathol* 2006;23:7.
34. Kwon SJ. Korean Gastric Cancer Study Group. Surgery and prognostic factor for gastric stromal tumor. *World Journal of Surgery* 2001;25(3):290-5.
35. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two tundra gastrointestinal stromal tumor: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of Surgery* 2000;231(1):51-8.
36. Gupta P, Tewari M, Shukla H. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol* 2008; 17(2):129-38.