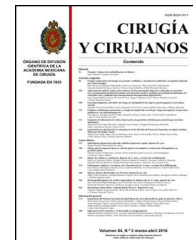




CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



ARTÍCULO ORIGINAL

Hemorragia gastrointestinal de origen oscuro por tumores de estroma gastrointestinal



Larry Romero-Espinosa, Luis Manuel Souza-Gallardo*, José Luis Martínez-Ordaz, Teodoro Romero-Hernández, Mauricio de la Fuente-Lira y Jorge Arellano-Sotelo

Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Recibido el 22 de diciembre de 2015; aceptado el 8 de septiembre de 2016
Disponible en Internet el 14 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Sangrado de tubo digestivo de origen oscuro;
Tumor de estroma gastrointestinal;
Yeyuno;
Intestino delgado

Resumen

Antecedentes: Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los sarcomas más comunes del tracto digestivo. Las localizaciones más frecuentes son estómago (60-70%) e intestino delgado (25-30%).

Los síntomas más comunes son hemorragia de tubo digestivo, dolor abdominal, tumor abdominal y obstrucción intestinal. Estos dependen de la localización y del tamaño del tumor. El diagnóstico es histológico. El 95% de los GIST son positivos para CD117.

Casos clínicos: Estudio observacional y descriptivo en el que se reportan 5 casos de GIST de yeyuno e íleon, que tuvieron como manifestación clínica principal hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro. El periodo de tiempo al diagnóstico varió de 1 a 84 meses. La endoscopia, en todos los pacientes, no fue concluyente y el diagnóstico se hizo por angiotomografía abdominal. El tratamiento incluyó, en todos los casos, resección.

Conclusiones: Los GIST pueden tener formas de presentación y síntomas inusuales como la hemorragia de origen oscuro. La tomografía con medio de contraste y la angiografía son herramientas que han demostrado ser útiles para el diagnóstico certero de este tipo de lesiones.

© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Academia Mexicana de Cirugía A.C. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Cuauhtémoc 330, 3.º piso, Colonia Doctores, C.P. 06725, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México, México.
Teléfono: +52 55 56 77 47 62.

Correo electrónico: lsouza269@gmail.com (L.M. Souza-Gallardo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2016.09.006>

0009-7411/© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Academia Mexicana de Cirugía A.C. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Obscure
gastrointestinal
bleeding;
Gastrointestinal
stromal tumor;
Jejunum;
Small intestine

Obscure gastrointestinal bleeding due to gastrointestinal stromal tumors**Abstract**

Background: The gastrointestinal stromal tumours (GIST) are the most common soft tissue sarcomas of the digestive tract. They are usually found in the stomach (60-70%) and small intestine (25-30%) and, less commonly, in the oesophagus, mesentery, colon, or rectum.

The symptoms present at diagnosis are, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, abdominal mass, or intestinal obstruction. The type of symptomatology will depend on the location and size of the tumour. The definitive diagnosis is histopathological, with 95% of the tumours being positive for CD117.

Clinical cases: This is an observational and descriptive study of 5 cases of small intestinal GIST that presented with gastrointestinal bleeding as the main symptom. The period from the initial symptom to the diagnosis varied from 1 to 84 months. The endoscopy was inconclusive in all of the patients, and the diagnosis was made using computed tomography and angiography. Treatment included resection in all patients. The histopathological results are also described.

Conclusion: GIST can have multiple clinical pictures and unusual symptoms, such as obscure gastrointestinal bleeding. The use of computed tomography and angiography has shown to be an important tool in the diagnosis with patients with small intestine GISTs.

© 2016 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimatosos más comunes del tracto gastrointestinal: representan el 82% del total. Su incidencia anual es de aproximadamente 6.8 pacientes por millón de habitantes, con una ligera prevalencia en hombres. Estos tumores pueden localizarse en cualquier parte del tracto digestivo, desde el esófago hasta el recto. La mayoría se localizan en estómago (60-70%) e intestino delgado (25-30%)^{1,2}.

Los síntomas que producen son inespecíficos y se relacionan con su localización y el tamaño del tumor; el signo más común es la hemorragia de tubo digestivo en el 50% de los casos. Otros síntomas descritos son dolor abdominal, tumor abdominal y obstrucción intestinal³.

Histológicamente se describen 3 patrones: células fusiformes (70%), células epitelioides (20%) y patrón mixto⁴. Característicamente, los GIST tienen un perfil inmunohistoquímico específico. Aproximadamente el 95% de estos son positivos para CD117, aunque se describen otros marcadores presentes en menor porcentaje⁵.

Los factores pronósticos más importantes son el índice mitótico, el tamaño del tumor y la localización, con mejor pronóstico para aquellos localizados en el estómago^{3,5}.

El objetivo de este trabajo es presentar 5 casos de pacientes con diagnóstico de GIST de intestino delgado, cuya presentación clínica fue hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro.

Casos clínicos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de serie de casos, en el que se estudió a 5 pacientes con diagnóstico de GIST en un periodo de 4 años. El promedio de edad fue 53.2 años (rango 36 a 65 años). Tres pacientes fueron

hombres y 2 mujeres. Tres de los tumores se localizaron en yeyuno y el resto en íleon (fig. 1). Todos los casos se presentaron con hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro. El tiempo al diagnóstico fue variable, con un promedio para el diagnóstico de 43.4 meses (1-84 meses). El 100% de los pacientes fueron estudiados, de manera inicial, con estudios endoscópicos que incluían panendoscopia, colonoscopia o cápsula endoscópica; sin embargo, no pudo determinarse, de manera concluyente, el sitio de hemorragia. El origen de esta fue determinado, en todos los casos, a través de angiografía abdominal posterior a los estudios endoscópicos.



Figura 1 Lesión hipervascular en íleon extraluminal, con captación del medio de contraste de aproximadamente 6 cm.

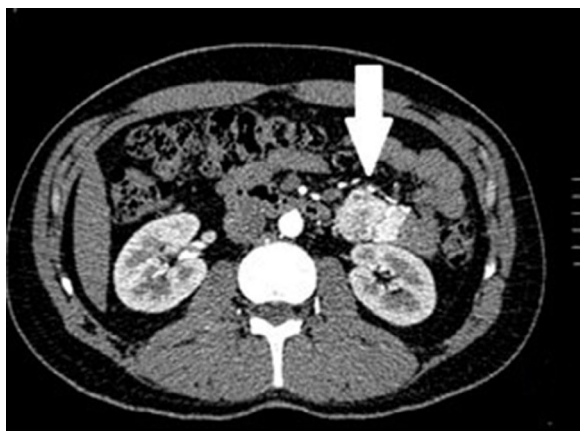


Figura 2 Angio-TC: corte transversal donde se observa lesión hipercaptante de bordes irregulares bien delimitados dependiente de intestino delgado a nivel de yeyuno proximal.

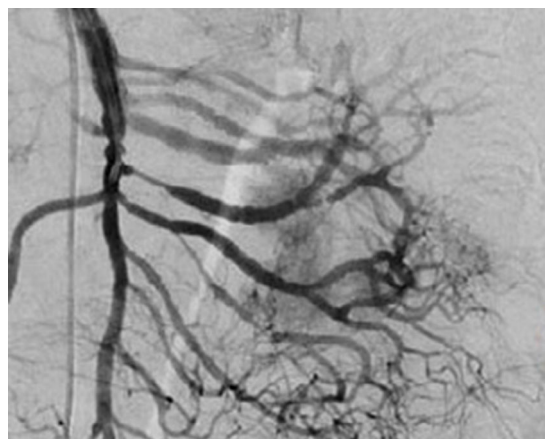


Figura 4 Arteriografía postembolización que demuestra disminución de la vascularidad de la lesión en un 90%.

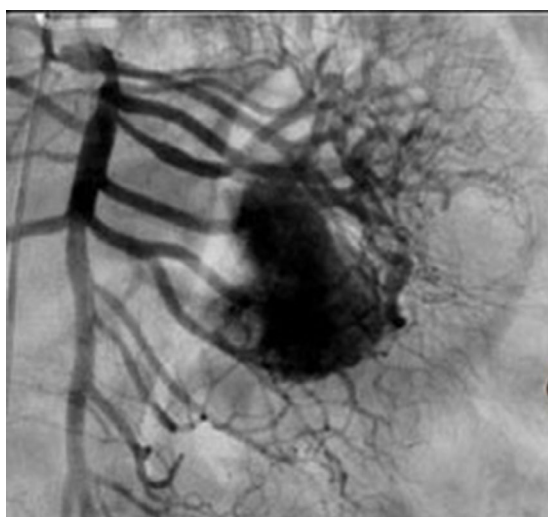


Figura 3 Arteriografía donde se canaliza arteria mesentérica superior y se observa la irrigación de la lesión, la cual depende de 2.ª, 3.ª y 4.ª ramas yeyunales.

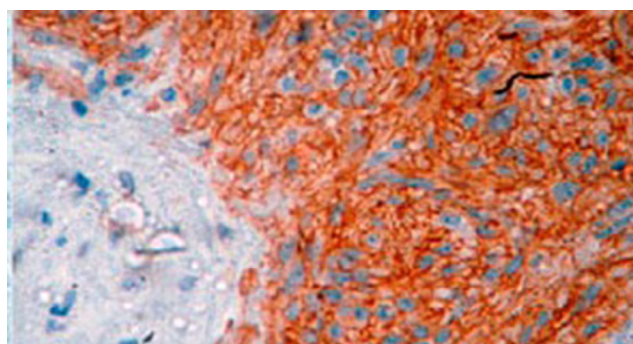


Figura 5 Estudio histopatológico de tumor de íleon terminal que demuestra, en la inmunohistoquímica, positividad para CD117 (inmunohistoquímica 10x).

El tratamiento varió de acuerdo con las características individuales del tumor y la localización. En todos los pacientes se realizó resección intestinal. A un paciente (fig. 2), de forma preoperatoria, se le realizó una embolización selectiva para controlar la hemorragia y fue intervenido el día siguiente (figs. 3 y 4). Se realizó procedimiento derivativo (ileostomía) únicamente en un paciente. La evolución fue buena en la totalidad de los pacientes y se mantienen actualmente con manejo quimioterápico. Los datos individuales de los pacientes se resumen, de forma individual, en la [tabla 1](#). El diagnóstico definitivo fue corroborado por estudio histopatológico (fig. 5).

Discusión

Se define como hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro a aquella que persiste o ocurre posteriormente a panendoscopia y colonoscopia negativas, que puede presentarse como sangrado oculto en heces, anemia ferropénica o hemorragia recurrente manifestada con melena o

hematoquecia⁶. La etiología varía dependiendo de la edad del paciente. El diagnóstico de este tipo de hemorragia constituye un reto diagnóstico para el gastroenterólogo y un reto terapéutico para el cirujano^{6,7}.

De las causas de hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro, los tumores de intestino delgado constituyen del 5 al 10%. Los leiomiomas y GIST son los tumores más frecuentemente asociados a esta sintomatología⁶.

La presentación más común de los GIST es la hemorragia de tubo digestivo en forma aguda o crónica, y las manifestaciones son dependientes de la localización del tumor⁷. Una característica particular que se observó en este estudio fue que el 80% de los pacientes presentaron antecedentes de hemorragia de tubo digestivo alto o bajo protocolizados por al menos un año (con un promedio de 3.6 años y rango de un mes hasta 7 años) antes de identificar el origen de la hemorragia, lo que cumple con criterios para hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro.

Manrique y Degrate comentan que, en los casos de hemorragia de tubo digestivo secundarios a GIST identificados posterior a la resección y al estudio patológico y de inmunohistoquímica, estos tumores deben ser considerados como causa del sangrado^{7,8}.

A fin de complementar el estudio de pacientes con hemorragia de origen oscuro, se hace uso de estudios endoscópicos y radiológicos para determinar la localización y

Tabla 1 Características clínicas y diagnósticas de pacientes

Edad	Sexo	Localización	Signos	Tiempo de evolución en meses	Estudios endoscópicos	Método diagnóstico	Tratamiento	Histología	Evolución
36	M	Yeyuno	Hematoquecia Hematemesis Melena	24	Panendoscopia Colonoscopia	Angio-TC	Embolización selectiva Resección intestinal Anastomosis	3 cm eje mayor Sin mitosis CD117/CD34 +	Buena QT imatinib
60	F	Yeyuno	Melena	36	Panendoscopia Enteroscopia Cápsula endoscópica Colonoscopia	Angio-TC	Resección intestinal Anastomosis	4 cm eje mayor 3 mitosis × 50 CSF	Buena QT imatinib
51	M	Yeyuno	Melena	72	Panendoscopia Enteroscopia Colonoscopia	Angio-TC	Resección intestinal Anastomosis	6.8 cm eje mayor 1 mitosis × 50 CSF Angiodisplasia CD117/CD34+	Buena
65	M	Íleon	Hematoquecia	84	Colonoscopia	Angio-TC	Resección intestinal Ileostomía	4.5 cm eje mayor 3 mitosis × 50 CSF	Buena
54	F	Íleon	Hematoquecia	1	Panendoscopia Enteroscopia Cápsula endoscópica Colonoscopia	Angio-TC	Resección intestinal Anastomosis	5 cm eje mayor 4 mitosis × 50 CSF	Buena QT imatinib

Angio-TC: angiotomografía; CSF: campos a seco fuerte; QT: quimioterapia.

tamaño del tumor, además de para descartar complicaciones asociadas, como la enfermedad metastásica.

Los procedimientos endoscópicos tienen gran importancia en el diagnóstico. Existen múltiples opciones con sensibilidad y especificidad diferentes y la selección del tipo de procedimiento dependerá de las manifestaciones clínicas, sospecha diagnóstica o falla diagnóstica de otros estudios. En cuanto a la hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomienda un algoritmo diagnóstico específico donde se plantea, de primera instancia, la realización de endoscopia alta o colonoscopia y, en caso de tener resultados negativos, se recomienda la realización de cápsula endoscópica, angiotomografía o enterografía por tomografía⁹. De los estudios endoscópicos, la cápsula endoscópica tiene como indicación principal la hemorragia de origen oscuro, ya sea oculta en heces o de forma manifiesta (melena, hematoquecia, hematemesis)¹⁰. El rango de efectividad diagnóstica total para la cápsula endoscópica varía del 40 al 75%. En cuanto a la hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro, esta efectividad va del 55 al 75%¹¹.

Cuando los estudios endoscópicos no demuestran lesión o sitio de hemorragia concluyente, se hace uso de otros estudios diagnósticos. Entre los estudios utilizados se encuentra la tomografía axial computada¹². Lupescu et al. reportaron que con la tomografía se puede sospechar el diagnóstico de GIST, aunque con el inconveniente de que, al usar esta herramienta radiográfica, es difícil diferenciar de otros tumores con características semejantes¹³.

Los hallazgos más frecuentes reportados en la tomografía axial computada en pacientes con GIST de intestino delgado es la presencia de lesiones de bordes bien definidos, que muestran un realce homogéneo, se originan en la pared intestinal, crecen alejándose de la luz intestinal y se proyectan hacia la cavidad abdominal¹⁴. La presencia de una lesión hipervascular intramural mayor de 3 cm debe hacer sospechar de GIST como primera opción en el diagnóstico diferencial, seguido de tumor carcinoide, tumor glómico o páncreas ectópico¹⁵. Es importante subrayar que la lesión hipervascular en intestino delgado por angiotomografía observada en los casos presentados no es la clásica presentación de los GIST; sin embargo, hay reportes en la literatura de la existencia, dentro del tumor, de malformaciones arteriovenosas y angiodisplasias¹⁶. Recientemente, Shiozawa et al. reportaron el caso de un paciente con dolor abdominal cuya tomografía mostró un tumor hipervascular cuyo drenaje vascular era a través de una vena yeyunal, en el que el realce en fase arterial y el retorno venoso temprano indicaban malformación arteriovenosa; sin embargo, tras el estudio histopatológico, el diagnóstico definitivo fue de GIST¹⁷.

A pesar de que el estudio de elección y el que brinda mayor información para el diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo es la endoscopia, en nuestros pacientes, el diagnóstico de sospecha fue realizado a través de angiotomografía abdominal. Esto indica que, en pacientes con hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro o con endoscopia normal, la angiotomografía abdominal es un recurso útil para el diagnóstico. La resonancia magnética, específicamente con enteroclis, ha demostrado también gran utilidad en el diagnóstico de tumores de intestino delgado, con una sensibilidad y especificidad por arriba del 88 y

del 93%, respectivamente¹⁸, sin embargo, como en nuestra experiencia, su uso no está completamente difundido.

Otra de las herramientas utilizadas como parte del estudio de los pacientes con hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro y de GIST es la angiografía, la cual ha demostrado ser una herramienta excelente para el diagnóstico y tratamiento, ya que permite el uso de embolización para el manejo preoperatorio¹⁹. Debido a la naturaleza vascular y a la hemorragia asociada de muchas neoplasias del tracto digestivo, el uso de la embolización preoperatoria reduce el tamaño del tumor y, por tanto, la extensión de la resección y la hemorragia intraoperatoria^{20,21}. Esto ha sido demostrado comúnmente en los GIST. En uno de nuestros pacientes se utilizó embolización selectiva para disminuir la vascularidad y el tamaño de la lesión, logrando un manejo intraoperatorio exitoso. Después de la embolización, la lesión fue resecada quirúrgicamente.

El diagnóstico definitivo de los GIST se hace mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico. En 3 de nuestros pacientes se demostró positividad para CD117, marcador que se encuentra en el 95% de los GIST y que permite un diagnóstico casi inequívoco (fig. 5). En algunos casos, la tinción es negativa, por lo que el uso de otros marcadores así como el análisis molecular de mutaciones en ciertos exones del protooncogén que codifica para CD117 permiten el diagnóstico definitivo^{22,23}. En nuestros casos, el patrón de marcadores inmunohistoquímicos utilizados fueron clave para el diagnóstico diferencial. Mientras que los GIST presentan fuerte positividad para CD117 y CD34, el leiomioma y leiomiোসарcoma son positivos para actina de músculo liso y desmina, pero negativos para CD34 y CD117. Los schwannomas son fuertemente positivos para proteína S100 aunque en ocasiones son focalmente positivos para CD117, por mencionar algunos²⁴.

El pronóstico depende del tamaño, la actividad mitótica y la localización. En el estudio de Miettinen et al. se reporta una mortalidad global del 39% en GIST de localización en intestino delgado²⁵. Los pacientes de este estudio y de acuerdo con la clasificación para potencial de malignidad de Fletcher, modificada para localización anatómica, 3 fueron catalogados como de bajo riesgo y 2 como de riesgo intermedio. De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) para el manejo de GIST, la tasa de metástasis o muerte relacionada con tumor en aquellos localizados en estómago, intestino delgado, agrupados de acuerdo con tamaño e índice de mitosis, es de un 4.3% en los tumores con bajo riesgo y de un 24% en los de riesgo intermedio²⁶.

Para los GIST, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Existen terapias complementarias como el imatinib o sunitib que mejoran el pronóstico y la supervivencia, sobre todo en pacientes con lesiones irresecables o metastásicas^{27,28}.

Conclusiones

Los GIST pueden tener distintas formas de presentación y sintomatología. En los casos presentados en este estudio, los pacientes tuvieron una lesión hipervascular demostrada por angiotomografía y hemorragia de tubo digestivo de origen oscuro. La tomografía con medio de contraste y la

angiografía son herramientas que han demostrado ser útiles para el diagnóstico certero de este tipo de lesiones, sobre todo en pacientes con estudios endoscópicos negativos. A pesar de que existe una gran variedad de enfermedades que deben ser consideradas dentro de los diagnósticos diferenciales, el análisis de antecedentes, los estudios endoscópicos previos y el cuadro clínico deben orientar para realizar un adecuado abordaje terapéutico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Rubin B. Gastrointestinal stromal tumors: An update. *Histopathology*. 2006;48:83–96.
- Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, Groman A, Grobmyer S, Hochwald S. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: A large population based analysis. *J Surg Oncol*. 2015;111:696–701.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Arch Int J Pathol*. 2001;438:1–12.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): A review. *Eur J Cancer*. 2002;38:S39–51.
- Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero J, Martínez V, Romero I, Valverde C, et al. GEIS 2013 guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74:883–98.
- Concha R, Amaro R, Barkin S. Obscure gastrointestinal bleeding. Diagnostic and therapeutic approach. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:242–51.
- Degrade L, Nobili C, Garancini M, Scotti M, Scotti M, Romano F, et al. Challenging diagnosis of ileal gastrointestinal stromal tumor presenting with obscure digestive bleeding. *Tumor*. 2009;95:823–7.
- Nelly Manrique M, Frisancho O, Rivas Wong L, Palomino A. Jejunal GIST with obscure gastrointestinal bleeding. *Rev Gastroenterol Peru*. 2011;31:289–97.
- Rondonotti E, Marmo R, Petracchini M, De Franchis R, Pennazio M. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) diagnostic algorithm for obscure gastrointestinal bleeding: Eight burning questions from everyday clinical practice. *Dig Liv Dis*. 2012;45:179–85.
- Matas J, Asteiz J, Loscos J, Fernandez S, Ramirez-Armengol J, Diaz-Rubio M. Diagnostic yield and safety of capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:666–73.
- Ruano-Ravina A, Rey-Liste T. Effectiveness of endoscopic capsule for the detection of small bowel bleeding of unknown origin and for the diagnosis. *Med Clin*. 2004;123:70–6.
- Bensimhon D, Soyer P, Boudiaf M, Fargeaudou Y, Nemeth J, Pocard M, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumors. *J Radiol*. 2009;90:469–80.
- Lupescu I, Grasu M, Boros M, Gheorghe C, Ionescu M, Popescu I, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Retrospective analysis of the computer tomographic aspects. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16:151.
- Lee C, Chen H, Leung T, Chen Y. Gastrointestinal stromal tumor: Computed tomographic features. *World J Gastroenterol*. 2004;15:2417–8.
- Lee N, Kim S, Kim G, Jeon T, Kim D, Jang H, et al. Hyper-vascular subepithelial gastrointestinal mass: CT-pathologic correlation. *Radiographics*. 2010;30:1915–27.
- Palacherla T, Zuckerman J, Dougherty S, Ghaleb M. Gastrointestinal stromal tumor of jejunum with angiodysplasia. *Dig Dis Sci*. 2004;49:666–71.
- Shiozawa K, Watanabe M, Igarashi Y, Ichimori M, Hirano N, Nakano S, et al. Gastrointestinal stromal tumor mimicking arteriovenous malformation of the jejunum. *Case Rep Gastroenterol*. 2011;5:558–64.
- Faggian A, Fracella M, D'Alesio G, Alabiso ME, Berritto D, Fergalli B, et al. Small-bowel neoplasms: Role of MRI enteroclysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;1:1–6.
- Wong C, Lee Y, Ho L, Pay K, Huang H. Gastrointestinal stromal tumors of the small bowel-computed tomography appearance, angiographic features, and potential pitfalls in digital subtraction angiography. *J HK Coll Radiol*. 2002;5:107–201.
- Thacker P, Friesen J, Loe M, Biegler P, Larson M, Andrews J. Embolization of nonliver visceral tumors. *Semin Int Radiol*. 2009;26:262–9.
- Kurihara N, Kikuchi K, Tanabe M, Kumamoto Y, Tsuyuki A, Fujishiro Y, et al. Partial resection of the second portion of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor after effective transarterial embolization. *Int J Clin Oncol*. 2005;10:433–7.
- Corless C, Heinrich M. Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *An Rev Pathol*. 2008;3:557–86.
- Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, de Weber I, van Oosterom A, Hagemeijer A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol*. 2004;202:430–8.
- Lee H, Kim M, Lee H, Lee B, Kim W. Characteristics of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors and diagnostic utility of protein kinase C theta immunostaining. *J Clin Pathol*. 2008;61:722–9.
- Mettin M, Makhoul H, Sobin L, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumor 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;30:477–89.
- The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:VII49–55.
- Demetri G, Mehren M, Antonescu R, DeMatteo R, Ganjoo K, Maki R, et al. NCCN task force report: Update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:S1–44.
- Demetri G, Reichardt P, Kang Y, Blay Y, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID): An international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;26:295–302.