



Revisión de conjunto

Controversias en el tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) primarios

Juan Ángel Fernández^{a,*}, Maria Encarnación Sánchez-Cánovas^b y Pascual Parrilla^a

^aServicio de Cirugía del Hospital Universitario «Virgen de la Arrixaca», Murcia, España

^bServicio de Urgencias del Hospital Universitario «Reina Sofía», Murcia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2010

Aceptado el 19 de enero de 2010

On-line el 24 de mayo de 2010

Palabras clave:

Tumor del estroma gastrointestinal

Cirugía

Controversias

Neoadyuvancia

Laparoscopia

RESUMEN

Se calcula que un 50% de los tumores del estroma gastrointestinal están localizados en el momento de su diagnóstico. Hasta en el 95% de estos casos es posible efectuar una resección quirúrgica completa que se convierte en el factor pronóstico más importante. Esta cirugía debe cumplir una serie de requisitos técnicos para que sea realmente efectiva como que debe ser R0, sin rotura tumoral, con preservación de la pseudocápsula, etc. Si bien la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal son gástricos, su localización en otras zonas anatómicas como el esófago, duodeno o recto, obligan al cirujano al empleo de técnicas más complejas. La laparoscopia es cada vez más usada; sin embargo, debemos evitar su uso por grupos poco experimentados o en caso de tumores de gran tamaño. El empleo de la neoadyuvancia ha suscitado un gran interés al permitir reseccionar con cirugías poco agresivas tumores antes irresecables o en localizaciones anatómicas muy comprometidas. El empleo de la biopsia preoperatoria no está exento de grandes riesgos de ahí que solo deba emplearse en caso de plantearse un tratamiento neoadyuvante o en caso de existir dudas diagnósticas con otras patologías en pacientes de alto riesgo.

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Controversies in the surgical treatment of primary gastrointestinal stromal tumours (GIST)

ABSTRACT

It is estimated that 50% of GIST are located at the time of their diagnosis. A complete surgical resection can be performed in up to 95% of these cases, making this the most important prognostic factor. This surgery must fulfil a series of technical requirements so as to be really effective, as it has to be R0, with no tumour rupture, with preservation of the pseudo-capsule, etc. Although the majority of GIST are gastric, their location in other anatomical areas, such as the oesophagus, duodenum or rectum, require the surgeon to use more complex techniques. Laparoscopy is increasingly used; however, we must avoid its use, due to there being few experienced groups or if there are large tumours. The use of neoadjuvant therapy has revived great interest by allowing to resection tumours that were once non-resectable or in very compromised anatomical locations, with less aggressive

Keywords:

GIST

Surgery

Controversies

Neoadjuvant therapy

Laparoscopy

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jumanjico@yahoo.com (J.A. Fernández)

surgery. The use of pre-surgical biopsy is not exempt from serious risks, thus it should only be used for establishing a neoadjuvant treatment or if there are diagnostic doubts with other diseases in high risk patients.

© 2010 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La cirugía es el arma terapéutica clave en el manejo del tumor del estroma gastrointestinal (GIST) primario localizado no metastásico. Diversas guías^{1,2} no solo insisten en este hecho sino que detallan una serie de características que esta cirugía debe reunir así como una serie de recomendaciones respecto de su empleo. Más aún, desde la completa caracterización de los tumores GIST, múltiples han sido las series publicadas. Todo esto haría a muchos pensar que el manejo quirúrgico de estos tumores está perfectamente definido. Nada más lejos de la realidad. Los tumores GIST siguen siendo tumores de historia natural poco conocida, especialmente cuando su tamaño es <2 cm; el papel de la laparoscopia, no está del todo aclarado, como tampoco lo está el de la biopsia preoperatoria; y, finalmente, algunas localizaciones anatómicas dificultan la cirugía obligando a modificar notablemente la técnica.

El objetivo de esta revisión es el de detallar las principales limitaciones y controversias de la cirugía en el manejo del GIST primario localizado.

Objetivos y técnica quirúrgica

Los tumores GIST poseen una serie de características que facilitan su tratamiento quirúrgico¹⁻³: son tumores que desarrollan metástasis a nivel hepático y peritoneal pero raramente a nivel linfático⁴, lo que hace innecesaria la linfadenectomía; poseen un crecimiento exofítico extraluminal, lo que los hace fácilmente localizables; y poseen un crecimiento expansivo, no infiltrativo, que limita las resecciones a efectuar. Sin embargo, son tumores frágiles y muy vascularizados, por lo que su manejo, al objeto de evitar su rotura, debe ser muy cuidadoso¹⁻³.

El principal objetivo de la cirugía del GIST primario localizado es el de su resección^{1,3,4,8}, pues esta, cuando es completa, es el factor pronóstico más importante, con tasas de supervivencia del 40-55% a 5 años³⁻⁷ (tabla 1).

En la mayoría de las ocasiones estas resecciones pueden efectuarse mediante resecciones muy limitadas de carácter segmentario o «en cuña» del foco tumoral (>65%), mientras que en otras ocasiones el cirujano se ve obligado a efectuar resecciones anatómicas más extensas, e incluso, resección de órganos adyacentes «en bloque»⁹. Se ha demostrado que la extensión o agresividad quirúrgica no se relaciona con la supervivencia de los enfermos^{10,11}.

La resección de un GIST debe ser no disruptiva, esto es, debe preservar la pseudocápsula y no romper el tumor. La preservación de la pseudocápsula es clave para evitar dejar focos tumorales. De hecho, su rotura equivaldría a una resección R2, de ahí que no se recomiende la enucleación simple. Nishimura^{12,13} llega a comunicar una tasa de

recurrencia local del 33% en tumores enucleados. Asimismo, la rotura tumoral también equivale a una resección R2, al reducir la supervivencia media de 46 meses a 17 meses¹³⁻¹⁷.

Al tratarse de tumores expansivos, con frecuencia nos los encontramos íntimamente adheridos a estructuras vecinas pero sin infiltrarlas. En estos casos la resección «en bloque» es mandatoria¹⁻³.

Como hemos comentado, estos tumores raramente metastatizan vía linfática^{13,18-20}, por lo que la linfadenectomía rutinaria es innecesaria, salvo si existe evidencia de afectación ganglionar grosera⁷. Sí que es precisa, y así lo recomiendan algunos autores, la peritonectomía local, con el objeto de eliminar un potencial sembrado tumoral peritoneal local^{6,13,15,21}.

A estos aspectos técnicos específicos se suman otros de carácter más general, entre los que se incluyen la necesidad de efectuar una exploración abdominal completa a fin de descartar la presencia de metástasis peritoneales y/o hepáticas o a nivel de la transcavidad de los epiplones o el Douglas^{1,2}.

En la tabla 2 se exponen los resultados de las principales series publicadas^{6,9,17,20,22-34}. Su análisis revela que son escasas las series con grandes números, y además de carácter retrospectivo; que incluyen tanto tumores

Tabla 1 – Consideraciones técnicas en la cirugía del GIST primario localizado. Tomado y modificado de Raut et al.¹

Abordaje quirúrgico	Objetivos principios técnicos
Laparotomía	Resección macroscópicamente completa con márgenes negativos (R0) Márgenes amplios innecesarios Pseudocápsula intacta Resección «en bloque» de órganos adyacentes si es preciso Resecciones extensas si se precisan La linfadenectomía no está indicada Exploración abdominal completa Si márgenes microscópicos afectos (R1) considerar la re-resección caso a caso
Laparoscopia	Mismos principios técnicos que en laparotomía Aceptable si permite resección R0 Extracción de la pieza en bolsa protectora Límite de su aplicación marcado por el tamaño tumoral Sólo por grupos con experiencia en tumores grandes (T > 5 cm)
Endoscopia	Válida para el seguimiento de GIST gástricos <1 cm Válida como apoyo a la laparoscopia Contraindicada la resección endoscópica

Tabla 2 – Principales series quirúrgicas (n > 50) desde el año 2000

Autor (ref.)	año	n	G (%)	Rx (%)	Tamaño (cm)	Seg (m)	SLE/S (5 años) (%)	Rcd (%)
Dematteo ⁶	2000	200	39	86	29% < 5/34% > 10	24	51/55	40
Crosby ²²	2001	50	100*	70	11 (2,5-27)	24	18/41	59
Pierie ¹⁷	2001	69	61	59	7,9 (1,8-25)	38	-/29 (42%R0)	41
Langer ²³	2003	39	51	90	6,8 (0,9-30)	2,2 años	100-0/65-0**	26
Wong ²⁴	2003	108	-	100	-	-	42	-
Lin ²⁵	2003	81	54	77	7,5+5,7	-	90-25**/-	39
Kim ²⁶	2004	86	-	85	6 (0,4-23)	35,7	29-78	34
Martin ⁶⁴	2005	162	57	100	6 (2-26)	42	68/-	26
Wu ²⁸	2006	100	100*	85	-	44%/50%	52	-
Bumming ²⁹	2006	259	55,2	-	-	-	95-0/-	17
Bucher ³⁰	2006	80	58	90	5(0,5-26)	42	100-0/95-19**	-
Rutkowski ²⁰	2007	335	45,7	100	29% < 5/30% > 10	31	37,8/-	45
An ⁹	2007	111	100	-	17-26	23	-/77 (R1)-100 (R0)	35
Richter ³³	2008	54	50	100	61% < 5	-	76/65	21
Hassan ³²	2008	191	54	95	-	63	90-40/80-25**	-
Ahmed ³¹	2008	185	52	83	6,7 (10-45)	6,8 años	-/100-55**	11
Das ³⁴	2009	50	64	94	-	-	100-45/100-58**	-

G(%): porcentaje de casos gástricos; n: número de pacientes; ref: referencia bibliográfica; Rcd: tasa de recidiva; Rx (%), porcentaje de enfermos resecados; S: supervivencia; Seg (m), seguimiento medio en meses; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

* Todos en intestino delgado.

** El primer porcentaje corresponde a tumores de bajo grado mientras que el segundo corresponde a tumores de alto grado de recidiva.

primarios, como recurrencias locales, e incluso metástasis, dificultándose notablemente el análisis de los datos. Son escasísimas las series que incluyan GIST de localizaciones específicas, estando constituidas la mayoría de ellas a expensas de GIST gástricos⁹. Destacan unas altas tasas de resecabilidad (>80%) con bajas tasas de morbilidad, aunque desde el punto de vista oncológico existe una gran variabilidad intercentros debido a la diferente incidencia de factores de riesgo como su localización, índice mitótico, etc., o el empleo de imatinib.

Localización anatómica tumoral y técnica quirúrgica

A continuación vamos a describir de forma pormenorizada el papel de la cirugía en el manejo de los GIST según la localización del mismo.

Esófago

Es una localización muy infrecuente, habiéndose descrito solo 50 casos desde 1999 en la US National Cancer Database³. Más aún, los GIST esofágicos suponen solo el 1% de los 1.458 GIST de la base de datos del Surveillance Epidemiology and End Results^{35,36}.

Los GIST esofágicos se confunden fácilmente con los leiomiomas; no existe una capa serosa que los cubra, de modo que el riesgo de rotura es extremadamente alto; y la resección esofágica es una técnica que comporta alta morbilidad. Estos hechos, unidos a la rareza de este tumor, complican enormemente su tratamiento quirúrgico^{3,36}.

Blum et al³⁶ analizan 4 casos, todos en esófago distal, argumentando a favor de la esofagectomía frente a la

enucleación para tumores grandes y aquellos cercanos a la unión gastroesofágica (UGE). En caso de tumores pequeños (<2 cm) confinados en la pared esofágica en pacientes de alto riesgo podría efectuarse una resección local siempre y cuando se obtengan márgenes de resección negativos. Para este mismo autor, la dificultad del diagnóstico diferencial respecto de un leiomioma, y el diferente abordaje terapéutico de ambas entidades, obligan, a pesar de sus riesgos, a la biopsia preoperatoria mediante ecoendoscopia³⁶. En contra de esta opinión, un reciente estudio³⁷ sobre 7 pacientes argumenta a favor de la enucleación videotorascópica en tumores bien delimitados, de carácter benigno y <5 cm, mientras que en tumores >5 cm el autor recomienda la esofagectomía como técnica de elección. A diferencia de Blum³⁶ emplea el PET como método de diagnóstico diferencial entre leiomioma y GIST.

En resumen, la enucleación no es una opción terapéutica que podamos recomendar de forma generalizada salvo para grupos con gran experiencia³⁷, debiéndose optar por la resección local en caso de tumores <2 cm, siempre y cuando podamos asegurar una resección R0, o por una resección standard en tumores >2 cm^{3,36}.

Estómago

Es la localización más frecuente y con la que más experiencia se posee, disponiéndose de abundantes datos clínicos, patológicos y pronósticos¹⁻³. En general la técnica quirúrgica empleada mayoritariamente es la resección «en cuña». Así, en una serie de 140 pacientes^{38,39}, el 68% fue tratado mediante resecciones «en cuña», el 28% mediante gastrectomías parciales y solo un 4% precisó de una gastrectomía total. La mayoría de las series quirúrgicas no encuentran diferencias en términos de supervivencia a largo plazo entre las gastrectomías y las resecciones «en cuña»^{14,38-41}.

Como hemos dicho, la resección «en cuña», frecuentemente vía laparoscópica, es la técnica más empleada¹⁻³. Ocasionalmente, el cirujano puede encontrarse con tumores gástricos de gran tamaño íntimamente adheridos a estructuras vecinas, obligando a efectuar resecciones «en bloque» muy extensas y agresivas^{9,6,39,40}. Como alternativa, se ha planteado la posibilidad de un tratamiento neoadyuvante que reduzca el tamaño tumoral y con ello la extensión de la cirugía⁴².

Duodeno

Suponen el 4,5% de todos los GIST^{43,44} y suelen localizarse en la 2.ª porción duodenal⁴⁵.

Se describen 3 técnicas quirúrgicas básicas: la excisión local «en cuña» con cierre duodenal primario; la resección duodenal segmentaria más duodenoyeyunostomía; y la duodeno-pancreatectomía cefálica (DPC)⁴⁴. En una revisión de Miettinen⁴⁵, el 45% de los casos se trató mediante una excisión local, un 20% se trató mediante una DPC, y el 20% restante mediante una resección segmentaria. En las series publicadas, entre un 20-80% de los pacientes son tratados mediante una DPC⁴⁵⁻⁴⁸. Si consideramos que solo un 30% de estos GIST poseen un alto riesgo de recidiva y que la DPC es un procedimiento de alta morbilidad, se plantea la posibilidad del sobretratamiento⁴⁴.

La elección de cualquiera de estas técnicas dependerá de su valor oncológico, del tamaño tumoral y la distancia a la que se encuentra el tumor de la ampolla de Vater, así como de su relación con la cara pancreática duodenal⁴³⁻⁴⁹. La resección local «en cuña», si bien, técnicamente posible en tumores duodenales de pequeño tamaño, parece inferior oncológicamente a la resección segmentaria al comunicarse un mayor número de recurrencias locales¹⁴. Sin embargo, las tasas de supervivencia y recidiva entre DPC y resección segmentaria son comparables^{48,50-52}. Estos datos favorecen el empleo de la resección segmentaria, pues es mejor oncológicamente que la excisión local sin la morbilidad de la DPC⁴⁴. En este sentido, algunos autores efectúan resecciones segmentarias incluso en tumores adyacentes a la papila de Vater⁴⁹ con diversas modificaciones técnicas, muy complejas y no exentas de complicaciones a fin de evitar la estenosis de la papila^{3,44,50,53,54}.

Por regla general y en tumores de muy pequeño tamaño (<1 cm) y a más de 2 cm de la ampolla, es posible emplear una excisión «en cuña»^{3,50}; mientras que los tumores grandes (>3 cm) localizados en la 3.ª-4.ª porción duodenal se tratarán mediante resecciones segmentarias^{3,54}. La DPC quedaría reservada para tumores periampulares o de tamaño >3 cm localizados en la 1.ª-2.ª porción duodenal en donde sea imposible técnicamente una resección segmentaria. Serán las preferencias y experiencia de cada cirujano conjuntamente con los factores locales, las que marcarán la técnica emplear³.

Intestino delgado

Es la segunda localización por orden de frecuencia. La técnica de elección es la resección segmentaria más anastomosis término terminal sin linfadenectomía³. En localizaciones especiales como en el caso del ángulo de Treitz, es preferible

la resección seguida de duodenoyeyunostomía³. Los tumores pequeños yeyunoileales plantean el problema de su localización. Para ello se recomienda el empleo de la endoscopia de doble balón pues permite su localización mediante tatuaje preoperatorio y diagnóstico diferencial respecto del linfoma mediante biopsia^{3,55-59}. En caso de tumores grandes (>5 cm) o cercanos al Treitz es preferible el abordaje abierto.

Una alta proporción de estos tumores suele invadir órganos adyacentes, lo que obliga a resecciones extensas²². Más aún, y dado su crecimiento exofítico con afectación de la serosa, existe un alto potencial de diseminación tumoral peritoneal. Esto explica las altas tasas de metástasis peritoneales que estos enfermos desarrollan a medio plazo (41-66%)^{22,6,60}. De hecho, se considera a estos tumores como de mal pronóstico^{3,61-66}, con una tasa de mortalidad relacionada con el tumor del 39%^{3,67}.

Colon

Muy infrecuentes (<5% del total)^{3,68}, la técnica de elección es la colectomía segmentaria sin linfadenectomía³. Estos tumores poseen una extraordinaria malignidad, calculándose que hasta el 70% de estos GIST son malignos^{3,69,70}. Una reciente publicación del Memorial Sloan Kettering Cancer Center^{3,63} calcula para estos tumores una tasa de supervivencia libre de enfermedad de solo el 20% a 6 años³.

Recto

Es la tercera localización en orden de frecuencia^{3,71}. Debido a su localización, se asocian a una elevada tasa de resecciones incompletas (R1), que alcanzan en algunas series, como la del MSKCC, hasta el 38% de los casos^{3,63,72}.

La técnica de elección dependerá del tamaño tumoral y su localización⁷¹⁻⁷⁴. La técnica más habitual es la resección anterior sin excisión del mesorecto al no existir afectación ganglionar, lo que no solo facilita la técnica si no que evita un potencial daño al sistema nervioso autónomo de la región. En tumores pequeños de <3 cm con escaso crecimiento extrarectal se puede optar por la excisión transanal^{3,75}, mientras que si el tumor es grande (>5 cm) y posee un importante componente extraluminal anterior o posterior se recomienda el abordaje trans-sacro de Kraske^{3,76,77} o el transvaginal^{3,78}. En tumores de mayor tamaño y localización distal, la amputación abdominoperineal de Miles es la técnica de elección³.

En un intento de hacer técnicamente reseccable un tumor, efectuar una cirugía menos agresiva con menor morbilidad, especialmente con el ánimo de preservar esfínteres, se ha explorado el potencial papel de la neoadyuvancia con imatinib previa a cirugía⁷⁹⁻⁸³. La bibliografía disponible está compuesta en su mayoría de casos sueltos y muy escasas series de casos⁸⁴. Destaca la serie de Haller⁸⁵ que comunica su experiencia con 10 GIST rectales, de los que 6 eran localmente avanzados y 4 rectales bajos. En todos los casos se consiguió una resección R0, no siendo preciso el empleo de colostomía en ningún caso. La mayoría de los autores reseñan que la neoadyuvancia incrementa la reseccabilidad tumoral y la posibilidad de preservación de órganos, gracias a una disminución del tamaño tumoral⁸⁴.

GIST epiploicos, mesentéricos o adheridos a órganos vecinos

En estos casos debe considerarse, no una cirugía limitada, si no una resección «en bloque» de toda la enfermedad visible y de todas las estructuras involucradas^{2,13,20,86}. Lógicamente, se trata de una cirugía muy compleja asociada a una importante morbilidad que debe valorarse respecto de su beneficio oncológico^{13,87}.

Principales controversias

Papel de la neoadyuvancia

Una de las grandes limitaciones del tratamiento quirúrgico del GIST primario viene dada por su presentación en localizaciones anatómicamente «difíciles» o por la presencia de tumores de gran tamaño. Cuatro son los factores que determinan la aplicabilidad de la neoadyuvancia^{1,42}: capacidad de lograr la reseccabilidad tumoral; disminuir la extensión necesaria de la cirugía para lograr una resección R0; mejorar el resultado funcional esperado; y disminuir el riesgo de rotura tumoral.

Los tumores esofágicos precisan de una cirugía de alto riesgo peri operatorio, y si bien la neoadyuvancia no va a modificar la técnica, si va a lograr reducir sus riesgos al endurecer el tumor y disminuir el riesgo de rotura y sembrado tumoral⁴². Los GIST duodenales pueden beneficiarse de una reducción del tamaño tumoral al permitir resecciones duodenales limitadas⁴². En el caso de GIST gástricos de gran tamaño suele ser necesario el empleo de resecciones masivas «en bloque». La neoadyuvancia podría facilitar el empleo de resecciones gástricas más limitadas⁴². Donde sí vamos a lograr un cambio en el abordaje técnico es en los tumores rectales, pues una reducción tumoral puede facilitar una cirugía preservadora de esfínteres⁴². En cuanto se refiere al riesgo de rotura tumoral, factores como la hipervascularidad, la presencia de áreas quísticas intratumorales o tumores de gran tamaño se asocian con un alto riesgo de rotura y diseminación celular neoplásica. En estos casos, la neoadyuvancia reduce el riesgo de rotura de forma muy notable^{3,42,89}.

Todas estas recomendaciones hay que tomarlas con cautela al basarse en datos proporcionados por series con un escaso número de pacientes y realizados por grupos con gran experiencia. Más aún, esta actitud no está exenta de riesgos, fundamentalmente el de «perder» al enfermo en un intento de reducir el tamaño tumoral y que este no responda haciéndose irresecable. Es por esto que nuestra recomendación, al igual que la guía GEIS, sea la de remitir estos enfermos a centros con experiencia, en el contexto de estudios bien diseñados de carácter prospectivo⁸⁸.

Papel de la laparoscopia

El papel de la laparoscopia en se ha visto facilitado porque estos tumores son de frecuente localización gástrica, lo que los hace técnicamente muy accesibles; porque son de fácil localización al poseer un crecimiento exofítico; y porque no precisan de linfadenectomía¹⁻³. Sin embargo, su aplicación presenta 3 grandes controversias: 1) el manejo de

tumores >2 cm; 2) la localización y tratamiento de tumores intraluminales submucosos⁹⁰⁻⁹², y 3) y la resección de tumores localizados en la UGE, antro píloro y cara posterior gástrica⁹⁰.

Inicialmente la guía de la NCCN de 2004⁸⁶ limitaba el empleo de la laparoscopia a tumores gástricos <2 cm debido al alto riesgo de sembrado tumoral por manipulación y rotura tumoral. Diversas publicaciones obligaron a re-evaluar estas recomendaciones. Así Novitsky⁹³, en una serie de 50 casos resecados vía laparoscópica y con un tamaño medio de 4,4 cm (tabla 2), no evidencia diferencias en términos de recurrencias o eficacia respecto de una serie abierta histórica. Este autor, así como otros^{13,94-96} sugirieron que las indicaciones de la NCCN deberían expandirse pues estaban dirigidas a evitar el uso de la laparoscopia por grupos inexpertos en un intento de evitar un incremento en la tasa de rotura tumoral intraoperatoria. Otani¹⁰, en base a sus resultados, considera que en tumores de 2-5 cm o tumores <2 cm pero en crecimiento deben tratarse mediante laparoscopia pura, mientras que los tumores >5 cm localizados cerca del píloro o el cardias serían ideales para laparoscopia asistida con la mano⁹⁷. Estos resultados, así como otros, han hecho que en la guía de la NCCN de 2007¹ se recomiende la cirugía laparoscópica en tumores de hasta 5 cm, mientras que aquellos con diámetros mayores sería subsidiarios de una laparoscopia asistida. De nuevo, las limitaciones impuestas en caso de tamaños >5 cm tiene su base en que estos tumores son más frágiles, más vascularizados, con mayor componente necrótico, todo lo que los hace más frágiles, y, además, con una pseudocápsula mayor y una mayor probabilidad de que estén adheridos a estructuras vecinas^{13,93}. Por ello, solo aquellos centros con gran experiencia en cirugía laparoscópica deberían resecar GIST de gran tamaño. En cualquier otra circunstancia, la conversión a cirugía abierta es mandatoria^{13,93,98,99}. En este sentido, los principales factores asociados con la conversión son: tumores localizados en la UGE, invasión local de órganos adyacentes, asociación con otras lesiones tumorales, perforación tumoral preoperatoria, adherencias intensas y tamaño tumoral grande^{7,12}.

En pequeñas lesiones submucosas o de crecimiento intraluminal podría plantearse la resección endoscópica. Sin embargo, la alta tasa de perforaciones y de bordes afectos (R1) obliga a replantear esta indicación¹⁰⁰. En estos casos es preferible el abordaje combinado laparoendoscópico, que se indica, sobre todo, en lesiones de la cara anterior gástrica. El uso de la endoscopia intraoperatoria permite la identificación del tumor, facilita su resección y permite el control y chequeo de la línea de sutura⁹⁰. Así, en algunas series⁹⁰, la localización tumoral laparoscópica solo pudo hacerse en el 23% de los casos, mientras que cuando se hizo conjuntamente con la endoscopia, se localizaron el 99% de las lesiones^{41,90,101-106}. Por otra parte la endoscopia permite mejorar la exposición tumoral, ayudando al cirujano en la decisión sobre qué técnica de resección emplear; mejorar, gracias a una mejor visión, la colocación de la línea de grapas, evitando con ello la estenosis de la luz gástrica; y verificar la completa excisión tumoral^{90,107-109}. En caso de GIST de localización posterior, es posible emplear el abordaje transgástrico^{90,93,97}, también asistido por abordaje combinado laparoendoscópico o asistido con la mano^{10,93}.

La UGE y el antro píloro plantean problemas técnicos específicos, pues a este nivel la resección «en cuña» laparoscópica posee^{110,111} un alto riesgo de estenosis^{112,113}, por lo que muchos centros consideran el abordaje mediante laparotomía como standard^{3,45,113,114}. Recientemente se ha comunicado la posibilidad de un abordaje combinado laparoendoscópico, especialmente para tumores de <3 cm y llevado a cabo por grupos muy experimentados^{115,116}. En otras ocasiones, especialmente en caso de tumores grandes, son precisas gastrectomías parciales^{117,118} e incluso resecciones más extensas³. El antro prepilórico plantea problemas técnicos similares, y si bien en tumores <3 cm es posible la resección laparoscópica, en tumores de >3 cm es preferible una gastrectomía distal, abierta o laparoscópica, mientras que en tumores de >10 cm es preferible un abordaje abierto de entrada³.

El abordaje laparoscópico de los GIST debe seguir los principios oncológicos antes descritos para la cirugía abierta^{1,119}, siendo, en general, la resección «en cuña» la opción técnica preferida^{6,39,93,120-122}. Como consideración especial reseñar que la extracción del tumor debe hacerse en bolsa protectora para evitar implantes en puertos de entrada de los trócares; y que es muy importante el orientar la

línea de grapado longitudinalmente al eje gástrico para evitar la estenosis de la luz^{3,107}.

Por supuesto, nunca debe aceptarse un abordaje laparoscópico potencialmente R1 si el abordaje abierto garantizaría una resección R0⁸. Si bien la mayoría de los GIST son gástricos y de fácil localización, no ocurre lo mismo en el caso de tumores de pequeño tamaño o localizados en intestino delgado. En estos casos es precisa su localización preoperatoria mediante tatuaje endoscópico⁹⁷, o intraoperatoria mediante endoscopia o eco laparoscopia.

En el análisis de la literatura disponible (tabla 3) destaca que de las series analizadas, todas menos una^{97,123} operan tumores >2 cm, con rangos que oscilan entre 1-7,5 cm⁹⁷. Este abordaje posee unas tasas de recurrencia similares o inferiores a las de la cirugía abierta, con bajas tasas de conversión (0-3,4%)^{7,110,114,124}, aunque algunos autores llegan a comunicar tasas del 14,5%⁷. Por otra parte la morbilidad es mínima, la estancia hospitalaria muy reducida, y no se observan problemas relacionados con la herida quirúrgica. Hemos de señalar que no existen estudios prospectivos randomizados que comparen cirugía abierta vs laparoscópica^{114,125}, disponiéndose solo de estudios

Tabla 3 – Principales series (n > 20) de GIST resecados vía laparoscópica desde el año 2005

Autor, ref. (año)	n	Lap (%)	G (%)	Diámetro (cm)	R1	EH (días)	Alto riesgo	Morb/mort(%)	SG (meses)	SLE (%)	S (%)
Novitsky ⁹³ (2006)	50	100	100	4,4+2 (1-8,5)	0	3,8+1,6	20	8/0	36	92	96
Otani ¹⁰ (2006)	38	100	100	4,2	–	7,2	–	2,6/2,6	53	96	100
Huguet ¹⁰⁷ (2008)	33	93	100	3,9 (0,5-10,5)	6	3 (1-40)	6	9/0	13	100	100
Tabrizian ⁷ (2008)	76		72	3,5 (0,4-8,5)	–	6 (1-94)		10/1,3	41	66	89
Catena ⁹⁷ (2008)	21	100	100	4,5+2 (1-8,5)	0	4,8+1,6 (3-7)	0	0/0	35	100	100
Nakamori ¹⁴⁶ (2008)	56	100	100	5,1+3 (1-15)	0	6,6+0,5	36	0/0	37	82	96
Sexton ¹¹⁴ (2008)	61	98	100	3,8+1,8 (0,4-9)	1,5	3,9+2,2	15	16,4/1,6	15	95	98
Nishimura ¹² (2007)	39	100	100	3,8 (0,8-7,3)	7,7	–	10	0/0	18,9		100
Basu ¹²⁶ (2007)	21	71	76	5,5 (2-11)	0	7	24	–/–	24 (6-75)	–	81
Wilhelm ⁹⁰ (2008)	93	93	100	2,6 (0,3-6,5)	0	7,5 (2-19)	1	7,5/0	39,5 (2-99)	99	99
Silberhumer ¹¹³ (2009)	22	65	100	3,5+1,4	0	7,8+3,1	9	0/0	30+2	100	100
Choi ¹⁰⁹ (2007)	23	100	100	4,3	0	5,2+2,3	8	4,3/0	61	100	100
Hindmarsh ¹²⁷ (2005)	22	68	100	4,7	0	4,6	14	–/–	18	90	100
Iwahashi ¹²⁸ (2006)	22	–	100	<5	0	–	36	–/–	32	82	82
Lai ¹²⁴ (2006)	28	96	100	3,4+1,6	3,5	6,7+1,8	–	0/0	43	100	100
Nguyen ¹²⁹ (2006)	43	89	67	4,6 (0,4-11,5)	–	–	–	9/2	–	–	–

EH: estancia hospitalaria; G(%): porcentaje de casos gástricos; Lap: porcentaje de casos tratados vía laparoscópica; Morb/mort: morbilidad/mortalidad; n: número de pacientes; R1: porcentaje de enfermos con bordes microscópicamente afectos; ref: referencia bibliográfica; S: supervivencia; SG (meses): seguimiento medio en meses; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

comparativos respecto de series por vía abierta históricas. De todas formas estos resultados deben ser valorados con cautela: estas series se centran en GIST gástricos, de mejor pronóstico que los extragástricos, existiendo además un sesgo de selección hacia enfermos «mejores»⁹³.

Importancia de los márgenes libres de enfermedad

La conferencia de consenso sobre GIST de 2004² afirmaba que los márgenes microscópicos positivos o R1 no se había visto que comprometieran la supervivencia. De igual forma se expresaba la guía de la NCCN de 2004⁸⁶. Sin embargo, esta misma guía, en su actualización de 2007¹ si incluye los márgenes microscópicos negativos como un objetivo de la cirugía.

Los resultados aportados por las series disponibles son contradictorios. De Matteo⁶ compara 65 casos R0 vs. 15 R1. Este autor, al igual que otros^{15-17,22,28,130,134,135}, no encuentra diferencias ni en la tasa de recurrencias (33 vs. 30%, respectivamente) ni en la de supervivencia, enfatizando, por ello, la resección macroscópicamente completa. En fuerte contraste, Gouveia¹³¹ compara 78 casos R0 vs. 18 R1. La tasa de recurrencia de los R0 fue del 9 vs. 27.8% en los casos R1. Otros autores^{23,31,132} también consideran los márgenes microscópicos como un factor pronóstico de gran importancia^{14,16,19,23,28,39,131,133}.

Esta controversia es de difícil solución¹³¹. Solo se dispone de un escaso número de pequeñas series que abordan este problema; series, que sufren un sesgo de selección al incluir, en diferentes proporciones, tumores con diversos factores de riesgo como el tamaño o el grado tumoral¹³⁶. Se ha observado que existe una asociación entre tamaño, grado tumoral y resección incompleta, esto es, es más fácil lograr una resección R0 en tumores pequeños de bajo grado y al revés¹⁹. Dado que los tumores de bajo grado precisan, por lo general, cirugías menos agresivas, se explica el que algunos estudios comuniquen que las resecciones locales poseen menores tasas de recurrencia que las segmentarias^{14,132}. Dado que las variables grado de diferenciación, tipo de cirugía y radicalidad de la misma aparecen siempre ligadas, la interpretación estadística se hace muy compleja. Más aún, es muy frecuente la presencia de falsos (+) relacionados con la retracción de la pieza tras su fijado previo análisis patológico o por la resección del margen grapado. Finalmente, el análisis de los datos queda con frecuencia falseado por la administración de terapias adyuvantes con imatinib^{6,19,137}.

En base a lo expuesto, podemos afirmar que no hay datos suficientes que justifiquen márgenes de resección amplios para reducir el riesgo de recidiva^{8,39}, remarcándose que una resección macroscópicamente completa con un margen de 1 cm es más que suficiente. De hecho, un margen de seguridad de 1-2 cm, que incluye los 5 mm de potencial extensión microscópica del tumor, logra en todos los casos una resección R0^{93,128}.

En caso de tumores localmente avanzados se recomienda el intentar resecar macroscópicamente el tumor sin prestar atención a la potencial afectación microscópica de los márgenes si con ello se evita el resecar estructuras vitales⁹. Si que sería recomendable el análisis intraoperatorio de la

pieza a fin de confirmar que es una resección R0¹³⁷. Salvo en caso de cirugía paliativa, la resección R2 no es una opción¹⁵.

Otro problema que se plantea es qué hacer si el informe patológico final revela una resección R1. A día de hoy no hay evidencia de que tras resecar macroscópicamente un GIST, la presencia de márgenes (+) obliguen a la re-resección¹. Aún así, es muy importante la opinión del cirujano, en el sentido de si éste cree que el informe patológico refleja fielmente el procedimiento quirúrgico o no, y no se trata de un falso positivo¹. En caso contrario, el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado y aquellos pacientes de buen riesgo quirúrgico, con lesiones fácilmente re-identificables y resecables y de alto riesgo de recidiva, deben resecarse^{31,39}.

Tumores microscópicos

Las lesiones <1 cm son extraordinariamente frecuentes, hasta el punto que en estudios de autopsias se encuentran en el 22,5% de los casos, y en el 35% de las piezas de gastrectomías^{138,139}. Son de carácter incidental, de pequeño tamaño, asintomáticos, y de historia natural desconocida. Su manejo es muy controvertido, y si bien el control endoscópico seriado es una opción lógica¹⁴⁰, recomendándose la resección solo en caso de incremento en su tamaño o aparición de síntomas, con frecuencia el endoscopista resea estas lesiones¹⁴⁰, técnica que posee una alta tasa de márgenes (+), por lo que no debe recomendarse⁸.

Las lesiones de 1-2 cm, al ser de mayor tamaño, son con frecuencia sintomáticas pero siguen teniendo una historia natural desconocida. En general se favorece su resección, especialmente vía laparoscópica. Algunos autores favorecen la observación de estas lesiones dado su bajo riesgo estimado en base a su bajo tamaño y su posible localización (especialmente si es gástrica). Sin embargo, desconocemos su tasa mitótica, factor de riesgo de gran importancia, cuya estimación mediante biopsia es muy difícil⁸.

En base a lo expuesto, recomendamos la resección quirúrgica en tumores de >2 cm; en todos los tumores extragástricos, independientemente de su tamaño; y en los tumores de <1 cm sintomáticos o en crecimiento. En tumores de 1-2 cm se puede optar por un tratamiento individualizado aunque es preferible la resección vía laparoscópica. La observación más control endoscópico seriado se indicaría en tumores de <1 cm asintomáticos y estables. De todas formas, debemos enfatizar que, a día de hoy, no existen guías que nos ayuden a manejar estos pacientes¹⁴¹.

Biopsia preoperatoria

Debido al alto riesgo de rotura, hemorragia y diseminación tumoral, la biopsia preoperatoria debe evitarse en todos aquellos tumores potencialmente resecables en pacientes de bajo riesgo quirúrgico^{1,6,13}. La biopsia solo estaría indicada en caso de irresecabilidad en donde se plantee un tratamiento neoadyuvante; y en caso de existir fuertes dudas diagnósticas con otras lesiones tumorales de tratamiento diferente al GIST como el páncreas ectópico, linfomas, leiomiomas esofágicos, etc., especialmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico^{9,13,16,18}. La biopsia intraoperatoria por congelación solo se indicaría si debemos de excluir la posibilidad de un

linfoma o un adenocarcinoma durante el curso de una cirugía de un potencial GIST¹³.

La biopsia endoscópica convencional suelen ser infructuosa dada la localización submucosa de estos tumores¹⁴². De hecho, solo un 35% de las biopsias logran obtener material submucoso¹⁴². Por contra, la punción ecoendoscópica posee una tasa de éxito del 80-90%¹⁴³, permite identificar la capa anatómica donde se origina el tumor así como las características del mismo^{97,100,144,145}, mientras que la punción permitiría la identificación de células c-kit (+), claves para el diagnóstico¹⁰⁷. A pesar de todo, el diagnóstico es difícil de establecer en base a las escasas células obtenidas por PAAF, o porque con frecuencia las biopsias solo obtienen material necrótico o hemorrágico^{1,6}. A estas limitaciones hay que sumar la dependencia que del observador posee la técnica^{144,145}. En una reciente revisión, se cifra en un 50%, la tasa de diagnóstico preoperatorio exitoso⁹⁷. En general es preferible la biopsia mediante PAAF efectuada mediante eco endoscopia frente a la PAAF percutánea guiada por ECO/TC, debiéndose efectuar el análisis patológico siempre en centros especializados.

BIBLIOGRAFÍA

- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(Suppl 2):S1-29.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol*. 2005;16:566-78.
- Gervaz P, Huber O, Morel P. Surgical management of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2009;96:567-78.
- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol*. 2002;3:655-64.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostic factors in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005;103:821-9.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*. 2000;231:51-8.
- Tabrizian P, Nguyen SQ, Divino CM. Laparoscopic management and longterm outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg*. 2009;208:80-6.
- Raut CP, Ashley SW. How I do it: surgical management of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1592-9.
- An JY, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kang WK, Park CK, et al. Gastric GIST: a single institutional retrospective experience with surgical treatment for primary disease. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:1030-5.
- Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery*. 2006;139:484-92.
- Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer*. 1985;56:2242-50.
- Nishimura J, Nakajima K, Omori T, Takahashi T, Nishitani A, Ito T, et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc*. 2007;21:875-8.
- Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol*. 2008;98:588-93.
- Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2004;30:1098-103.
- Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:465-75.
- Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg*. 1992;215:68-77.
- Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, Yeap BY, Souba WW, Ott MJ. The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg*. 2001;136:383-9.
- Tryggvason G, Kristmundsson T, Orvar K, Jónasson JG, Magnússon MK, Gíslason HG. Clinical study on gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Iceland, 1990-2003. *Dig Dis Sci*. 2007;52:2249-53.
- Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:310-4.
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Richter M, Woźniak A, Limon J, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2018-27.
- Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer*. 2002;38(Suppl 5):S37-8.
- Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:50-9.
- Langer C, Gunawan B, Schüller P, Huber W, Füzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2003;90:332-9.
- Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, et al. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology*. 2003;43:118-26.
- Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiay RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2809-12.
- Kim TW, Lee H, Kang YK, Choe MS, Ryu MH, Chang HM, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2004;10:3076-81.
- Kingham TP, DeMatteo RP. Multidisciplinary treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am*. 2009;89:217-33.
- Wu TJ, Lee LY, Yeh CN, Wu PY, Chao TC, Hwang TL, et al. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:29.

29. Bümming P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2006;93:836-43.
30. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P, et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:310-4.
31. Ahmed I, Welch NT, Parsons SL. Gastrointestinal stromal tumours (GIST)-17 years experience from Mid Trent Region (United Kingdom). *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:445-9.
32. Hassan I, You YN, Shyyan R, Dozois EJ, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:52-9.
33. Richter KK, Schmid C, Thompson-Fawcett M, Settmacher U, Altendorf-Hofmann A. Long-term follow-up in 54 surgically treated patients with gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393:949-55.
34. Das A, Wilson R, Biankin AV, Merrett ND. Surgical therapy for gastrointestinal stromal tumours of the upper gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1220-5.
35. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:162-8.
36. Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD, de Hoyos AL, Talamonti MS, Adley B. Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1717-23.
37. Lee HJ, Park SI, Kim DK, Kim YH. Surgical resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1569-71.
38. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*. 2003;6:39-48.
39. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol*. 2005;90:195-207.
40. Miettinen M, Sobin LH, 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;29:52-68.
41. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*. 2004;28:870-5.
42. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, Pilotti S, Tamborini E, Stacchiotti S, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:739-45.
43. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*. 2000;7:705-12.
44. Mennigen R, Wolters HH, Schulte B, Pelster FW. Segmental resection of the duodenum for gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol*. 2008;6:105.
45. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:625-41.
46. Uehara K, Hasegawa H, Ogiso S, Sakamoto E, Ohira S, Igami T. Gastrointestinal stromal tumor of the duodenum. Diagnosis and treatment. *Geka (Surg)*. 2001;63:1058-61.
47. Winfield RD, Hochwald SN, Vogel SB, Hemming AW, Liu C, Cance WG, et al. Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Am Surg*. 2006;72:719-22.
48. Tien YW, Lee CY, Huang CC, Hu RH, Lee PH. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Duodenum. *Ann Surg Oncol*. 2009. [Epub ahead of print].
49. Liyanage CA, Abeygunawardhana S, Kumarage S, Deen KI. Duodenum-preserving local excision of a gastrointestinal stromal tumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7:214-6.
50. Goh BK, Chow PK, Kesavan S, Yap WM, Wong WK. Outcome after surgical treatment of suspected gastrointestinal stromal tumors involving the duodenum: is limited resection appropriate? *J Surg Oncol*. 2008;97:388-91.
51. Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, et al. Survival Analysis of Patients With Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Gastroenterol*. 2009. [Epub ahead of print].
52. Yang WL, Yu JR, Wu YJ, Zhu KK, Ding W, Gao Y, et al. Duodenal gastrointestinal stromal tumor: Clinical, pathologic, immunohistochemical characteristics, and surgical prognosis. *J Surg Oncol*. 2009. [Epub ahead of print].
53. Cavallini M, Cecera A, Ciardi A, Caterino S, Ziparo V. Small periampullary duodenal gastrointestinal stromal tumor treated by local excision: report of a case. *Tumori*. 2005;91:264-6.
54. Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, et al. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:364-6.
55. Chong AK, Chin BW, Meredith CG. Clinically significant small-bowel pathology identified by double-balloon enteroscopy but missed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:445-9.
56. Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J, Leighton JA, Kamal A, Chen A, et al. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2140-3.
57. Lin MB, Yin L, Li JW, Hu WG, Qian QJ. Double-balloon enteroscopy reliably directs surgical intervention for patients with small intestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1936-40.
58. Almeida N, Figueiredo P, Lopes S, Gouveia H, Leitão MC. Double-balloon enteroscopy and small bowel tumors: a South-European single-center experience. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1520-4.
59. Yeh TS, Liu KH, Su MY, Lin CH, Chiu CT, Tseng JH. Laparoscopically assisted bowel surgery in an era of double-balloon enteroscopy: from inside to outside. *Surg Endosc*. 2009;23:739-44.
60. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:407-16.
61. Tworek JA, Appelman HD, Singleton TP, Greenson JK. Stromal tumors of the jejunum and ileum. *Mod Pathol*. 1997;10:200-9.
62. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:82-7.
63. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112:608-15.
64. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, Ramos R, López-Guerrero JA, García del Muro J, et al. Spanish Group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study

- by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005;23:6190-8.
65. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg*. 1991;214:569-74.
 66. Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer*. 1992;69:947-55.
 67. Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, 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;30:477-89.
 68. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:1339-52.
 69. Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH, et al. Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:609-15.
 70. Chen CW, Wu CC, Hsiao CW, Fang FC, Lee TY, Che FC, et al. Surgical management and clinical outcome of gastrointestinal stromal tumor of the colon and rectum. *Z Gastroenterol*. 2008;46:760-5.
 71. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1121-33.
 72. Baik SH, Kim NK, Lee CH, Lee KY, Sohn SK, Cho CH, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: an analysis of seven cases. *Surg Today*. 2007;37:455-9.
 73. Shibata Y, Ueda T, Seki H, Yagihashi N. Gastrointestinal stromal tumour of the rectum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:283-6.
 74. Grassi N, Cipolla C, Torcivia A, Mandala S, Graceffa G, Bottino A, et al. Gastrointestinal stromal tumour of the rectum: report of a case and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1302-4.
 75. Testroote M, Hoornweg M, Rhemrev S. Rectal GIST presenting as a submucosal calculus. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1047-9.
 76. Matsushima K, Kayo M. Transsacral approach to resect a gastrointestinal stromal tumor in the rectum: report of two cases. *Surg Today*. 2007;37:698-701.
 77. Gervaz P, Huber O, Bucher P, Sappino P, Morel P. Trans-sacral (Kraske) approach for gastrointestinal stromal tumour of the lower rectum: old procedure for a new disease. *Colorectal Dis*. 2008;10:951-2.
 78. Hellan M, Maker VK. Transvaginal excision of a large rectal stromal tumor: an alternative. *Am J Surg*. 2006;191:121-3.
 79. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 244(2): 176-184.
 80. Gold JS, DeMatteo RP. Neoadjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor (GIST): racing against resistance. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1247-8.
 81. Bonvalot S, Eldweny H, Pe'choux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1596-603.
 82. Bauer S, Hartmann JT, Lang H. Imatinib may enable complete resection in previously unresectable or metastatic GISTS. *Proc ASCO*. 2004;23:9023.
 83. Katz D, Segal A, Alberton Y, Jurim O, Reissman P, Catane R, et al. Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Drugs*. 2004;15:599-602.
 84. Fernández JA, Parrilla P. Surgical treatment of an advanced GIST the age of imatinib. *Cir Esp*. 2009;86:3-12.
 85. Haller F, Detken S, Schulten HJ, Happel N, Gunawan B, Kuhlitz J, et al. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:526-32.
 86. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor. Expansion and update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2:51-26.
 87. Pérez EA, Gutiérrez JC, Jin X, Lee DJ, Rocha-Lima C, Livingstone AS, et al. Surgical outcomes of gastrointestinal sarcoma including gastrointestinal stromal tumors: a population-based examination. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:114-25.
 88. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GEIS): actualización 2008. Andrés Poveda, Vicenç Artigas, Antonio Casado, José Cervera, Xavier García del Muro, José Antonio López-Guerrero, Antonio López-Pousa, Joan Maurel, Luis Ortega, Rafael Ramos, Ignacio Romero, María José Safont, Javier Martín. *Cir Esp*. 2008; 84(Supl 1): 1-21.
 89. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, Lagonigro MS, Coco P, Messina A, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg*. 2007;245:341-6.
 90. Wilhelm D, von Delius S, Burian M, Schneider A, Frimberger E, Meining A, et al. Simultaneous use of laparoscopy and endoscopy for minimally invasive resection of gastric subepithelial masses-analysis of 93 interventions. *World J Surg*. 2008;32:1021-8.
 91. D'Annibale A, Serventi A, Orsini C, Morpurgo E. Locating polyps by endoscopy with or without videolaparoscopy, radioguided occult colonic lesion identification or magnetic endoscopic imaging: the way forward to complete polyp removal. *Tech Coloproctol*. 2004;8(Suppl 2):s295-9.
 92. Larach SW, Patankar SK, Ferrara A, Williamson PR, Perozo SE, Lord AS. Complications of laparoscopic colorectal surgery. Analysis and comparison of early vs. latter experience. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:592-6.
 93. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg*. 2006;243:738-45.
 94. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA, et al. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc*. 2002;16:803-7.
 95. Zhang Y, Cao H, Wang M, Shen DP, Shen ZY, Ni XZ, et al. Analysis of clinicopathology and prognosis in 181 patients with gastrointestinal stromal tumors. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2009;12:150-4.
 96. Mochizuki Y, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Yamamura Y, Sawaki A, et al. Laparoscopic wedge resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach: initial experience. *Surg Today*. 2006;36:341-7.
 97. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, Ansaloni L, Di Scioscio V, Santini D, et al. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:561-8.
 98. Aogi K, Hirai T, Mukaida H, Toge T, Haruma K, Kajiyama G. Laparoscopic resection of submucosal gastric tumors. *Surg Today*. 1999;29:102-6.
 99. Samiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg*. 2004;70:187-91.
 100. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological

- Association Institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology*. 2006;130:2217-28.
101. Schubert D, Kuhn R, Nestler G, Kahl S, Ebert MP, Malfetherneier P, et al. Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of upper gastrointestinal tumors. *Dig Dis*. 2005;23:106-12.
 102. Ludwig K, Wilhelm L, Scharlau U, Amtsberg G, Bernhardt J. Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of gastric tumors. *Surg Endosc*. 2002;16:1561-5.
 103. Otani Y, Ohgami M, Igarashi N, Kimata M, Kubota T, Kumai K, et al. Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000;10:19-23.
 104. Franklin Jr ME, Abrego D, Balli J. Combined laparoscopic and flexible endoscopic techniques in the management of malignant gastrointestinal lesions. *Semin Surg Oncol*. 1998;15:183-8.
 105. Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, García-Ruiz A, Okuda J, et al. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc*. 1997;11:1013-6.
 106. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P. Laparoscopic colorectal surgery—are we being honest with our patients? *Dis Colon Rectum*. 1995;38:723-7.
 107. Huguet KL, Rush Jr RM, Tessier DJ, Schlinkert RT, Hinder RA, Grinberg GG, et al. Laparoscopic gastric gastrointestinal stromal tumor resection: the mayo clinic experience. *Arch Surg*. 2008;143:587-90.
 108. Tagaya N, Mikami H, Igarashi A, Ishikawa K, Kogure H, Ohyama O. Laparoscopic local resection for benign nonepithelial gastric tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997;7:53-8.
 109. Choi SM, Kim MC, Jung GJ, Kim HH, Kwon HC, Choi SR, et al. Laparoscopic wedge resection for gastric GIST: long-term follow-up results. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:444-7.
 110. Song KY, Kim SN, Park CH. Tailored-approach of laparoscopic wedge resection for treatment of submucosal tumor near the esophagogastric junction. *Surg Endosc*. 2007;21:2272-6.
 111. Bédard EL, Mamazza J, Schlachta CM, Poulin EC. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc*. 2006;20:500-3.
 112. Von Mehren M, Watson JC. Gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:547-64.
 113. Silberhumer GR, Hufschmid M, Wrba F, Gyoeri G, Schoppmann S, Tribl B, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1213-9.
 114. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, Linehan DC, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*. 2008;22:2583-7.
 115. Tagaya N, Mikami H, Kogure H, Kubota K, Hosoya Y, Nagai H. Laparoscopic intragastric stapled resection of gastric submucosal tumors located near the esophagogastric junction. *Surg Endosc*. 2002;16:177-9.
 116. Walsh RM, Ponsky J, Brody F, Matthews BD, Heniford BT. Combined endoscopic/laparoscopic intragastric resection of gastric stromal tumors. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:386-92.
 117. Staiger WI, Ronellenfitsch U, Kaehler G, Schildhaus HU, Dimitrakopoulou-Strauss A, Schwarzbach MH, et al. The Merendino procedure following preoperative imatinib mesylate for locally advanced gastrointestinal stromal tumor of the esophagogastric junction. *World J Surg Oncol*. 2008;6:37.
 118. Matsui H, Uyama I, Fujita J, Komori Y, Sugioka A, Hasumi A. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach successfully treated by laparoscopic proximal gastrectomy with jejunal interposition. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000;10:239-42.
 119. Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide. *Gastric Cancer*. 2005;8:135-6.
 120. Cheng HL, Lee WJ, Lai IR, Yuan RH, Yu SC. Laparoscopic wedge resection of benign gastric tumor. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:2100-4.
 121. Rosen MJ, Heniford BT. Endoluminal gastric surgery: the modern era of minimally invasive surgery. *Surg Clin North Am*. 2005;85:989-1007.
 122. Yoshida M, Otani Y, Ohgami M, Kubota T, Kumai K, Mukai M, et al. Surgical management of gastric leiomyosarcoma: evaluation of the propriety of laparoscopic wedge resection. *World J Surg*. 1997;21:440-3.
 123. Sanchez BR, Morton JM, Curet MJ, Alami RS, Safadi BY. Incidental finding of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) during laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1384-8.
 124. Lai IR, Lee WJ, Yu SC. Minimally invasive surgery for gastric stromal cell tumors: intermediate follow-up results. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:563-6.
 125. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2050-9.
 126. Basu S, Balaji S, Bennett DH, Davies N. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) and laparoscopic resection. *Surg Endosc*. 2007;21:1685-9.
 127. Hindmarsh A, Koo B, Lewis MP, Rhodes M. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*. 2005;19:1109-12.
 128. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg*. 2006;30:28-35.
 129. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc*. 2006;20:713-6.
 130. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol*. 2005;3:78.
 131. Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinha AF, de la Cruz D, Silva P, Lopes JM. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg*. 2008;32:2375-82.
 132. Hinz S, Pauser U, Egberts JH, Schafmayer C, Tepel J, Fändrich F. Audit of a series of 40 gastrointestinal stromal tumour cases. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:1125-9.
 133. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2003;90:1178-86.
 134. Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B, Wardelmann E. Gastrointestinal stromal tumors (GIST)—current concepts of surgical management. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:1817-20.
 135. Wardelmann E, Büttner R, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU. Mutation analysis of gastrointestinal stromal tumors: increasing significance for risk assessment and effective targeted therapy. *Virchows Arch*. 2007;451:743-9.
 136. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, Wang TI, Liu ZL, Shiy RK. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol*. 2003;9:2809-12.
 137. He LJ, Wang BS, Chen CC. Smooth muscle tumours of the digestive tract: report of 160 cases. *Br J Surg*. 1988;75:184-6.
 138. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rümmele P, Gaumann A, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:113-20.
 139. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*. 2006;37:1527-35.
 140. Lok KH, Lai L, Yiu HL, Szeto ML, Leung SK. Endosonographic surveillance of small gastrointestinal tumors originating

- from muscularis propria. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18:177-80.
141. Date RS, Stylianides NA, Pursnani KG, Ward JB, Mughal MM. Management of gastrointestinal stromal tumours in the Imatinib era: a surgeon's perspective. *World J Surg Oncol.* 2008;6:77.
142. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:818-24.
143. Ha CY, Shah R, Chen J, Azar RR, Edmundowicz SA, Early DS. Diagnosis and management of GI stromal tumors by EUS-FNA: a survey of opinions and practices of endosonographers. *Gastrointest Endosc.* 2009;69:1039-44.
144. Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:468-73.
145. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut.* 2000;46:88-92.
146. Nakamori M, Iwahashi M, Nakamura M, Tabuse K, Mori K, Taniguchi K, et al. Laparoscopic resection for gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Am J Surg.* 2008;196:425-9.