

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura

Cristián Muñoz T.⁽¹⁾, Samuel Sabah T.⁽¹⁾, Alex Navarro R.⁽¹⁾,
Marcela Planzer del C.⁽¹⁾, Clarisa Silva A.⁽¹⁾ y Ricardo Santander D.⁽¹⁾

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GIST): LITERATURE REVIEW

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are uncommon mesenchymal tumors, and originate from the interstitial cells of Cajal. They expressed a mutant cell membrane receptor with anomalous tyrosine kinase activity (c-kit o CD117). This anomaly causes a permanent activation of the receptor and uncontrolled cell growth. GIST may occur anywhere along the gastrointestinal tract, but stomach and small intestine are the most common sites. They are often asymptomatic and discovered incidentally during endoscopic or radiologic studies. Localized disease had usually a good prognosis with surgical resection, but advanced stages are associated with a low survival and a poor response to traditional chemotherapy drugs. The development of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, represents a real landmark due its efficacy in control of unresectable or metastatic disease, that induces improved survival in these patients.

Key words: *Gastrointestinal stromal tumor, imatinib, tyrosin kinase, c-kit.*

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST fueron catalogados originalmente como otros tumores (leiomioma, leiomioblastoma, o leiomiosarcoma), debido a su apariencia histológica similar, sin embargo, los avances en la biología molecular y la inmunohistoquímica han permitido diferenciarlos de otras neoplasias digestivas y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia. Así también, estos progresos han alcanzado los aspectos terapéuticos, con el desarrollo de nuevas drogas como el imatinib, que ha significado un verdadero impacto dado su eficacia en el control de la enfermedad.

Los GIST se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, ubicadas en los

plexos mientéricos de la pared gastrointestinal, las que cumplen un rol fundamental en la motilidad digestiva. Se caracterizan por la expresión de un receptor de membrana mutante con actividad tirosina quinasa (c-kit) anormal, que define una proliferación celular no regulada.

Representan un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimático (sarcoma), y se estima que corresponderían al 0,2% de los tumores gastrointestinales y al 20-30% de todos los sarcomas de partes blandas. Su incidencia en las series reportadas es de 4-10 casos/millón de habitantes/año. Afecta a hombres y mujeres en similar proporción, con una mediana que oscila entre 55 y 65 años¹.

⁽¹⁾ Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

Fisiopatología

Sobre el 90% de los GIST expresan el receptor de transmembrana para el factor derivado de las *stem cells* (SCF) con actividad sobre el receptor tirosina-quinasa conocido CD 117 o c-kit². El SCF induce su dimerización, con posterior activación del sitio tirosina quinasa intracelular que se encuentra asociado a éste. El proceso de activación se produce en forma de cascada, a través de diversas vías relacionadas al crecimiento, proliferación y apoptosis celular³. El c-kit se encuentra en diversos tejidos normales, siendo esencial en funciones tan diversas como la hematopoyesis, melanogénesis, gametogénesis y desarrollo de las células intersticiales de Cajal.

En los GIST, el receptor c-kit es anormal, como consecuencia de mutaciones generalmente adquiridas de su gen KIT, ubicado en el cromosoma 4 (q11-12), lo que conduce a la expresión de proteínas con funciones nuevas y distintas a su contraparte normal (*gain-of-function*)⁴. Estas mutaciones pueden afectar tanto el sitio enzimático como el dominio regulador fuera del sitio enzimático⁵. El c-kit “mutante” tiene una actividad tirosina quinasa que es independiente de la estimulación proveniente de las *stem cells*, permitiendo la transducción de señales de proliferación celular de forma no regulada. La expresión del receptor c-kit es también relevante para ilustrar sobre el origen de los GIST, permitiendo establecerlo en las células intersticiales de Cajal (o sus progenitoras) y erradicar la antigua creencia de un origen muscular y su confusión con leiomiomas o leiomiomasarcomas. Las mutaciones del gen KIT serían el paso inicial para el desarrollo de un GIST, pero existirían pasos adicionales que definen su comportamiento maligno³. Estudios de biología molecular han mostrado que las mutaciones del gen KIT se ubican a nivel del exón 9, 11 13 ó 17, siendo las que afectan el exón 11 (región yuxtamembrana) las más prevalentes y más sensibles a la acción de drogas inhibidoras de tirosina quinasa⁶.

Existe, como se señaló previamente, una fracción de estos tumores que no expresan el receptor c-kit, lo que rebate la obligatoriedad

de su presencia para establecer el diagnóstico de GIST. Dentro de los GIST c-kit negativo, un 30% son positivos para una mutación del receptor alfa para el factor activante derivado de plaquetas (PDGFRa), que también tiene actividad tirosina quinasa asociada. Aproximadamente 60-70% de los GIST c-kit negativo son también PDGFRa negativo, lo que sugiere la existencia de mecanismos adicionales aún desconocidos en su patogenia⁷.

La expresión del receptor c-kit se encuentra limitado no sólo a tejidos normales y a los GIST, por cuanto se ha detectado su presencia en otros tipos de neoplasias, incluyendo leucemia mieloide crónica y aguda, cáncer pulmonar de células pequeñas, melanoma, neuroblastoma, seminoma y cáncer de mama.

Histología

Debido al amplio diagnóstico diferencial histológico de los GIST, su confirmación se apoya en gran parte en técnicas de inmunohistoquímica (Figura 1) y biología molecular, siendo la piedra angular para el diagnóstico la expresión mayoritaria de c-kit (CD117). Aproximadamente 95% de los GIST son c-kit positivos, mientras que 60-70% son positivos para CD34; 30-40% son positivos para actina, 5% para proteína S-100, y 1-2% son positivos para desmina o queratina^{8,9}. Recientemente se ha descrito la utilidad de la proteína quinasa C theta (PKC theta) como marcador inmunohistoquímico, mostrando su utilidad especialmente en GIST negativos para CD 117¹⁰.

Los GIST exhiben 3 patrones histológicos fundamentales: fusiforme (70%), epitelioides (20%) y mixto (10%). Los GIST c-kit negativo son más frecuentemente de tipo epitelioides y localizados en epiplón y mesenterio¹¹. Se ha reportado que el tipo histológico podría tener valor pronóstico, teniendo el patrón fusiforme una mejor expectativa de vida¹².

Los criterios para catalogar un GIST como benigno o maligno, han sido motivo de controversia, prefiriendo algunos autores reemplazarlos por el término “riesgo de comportamiento maligno”. El tamaño del tumor primario (> 3 cm) y el grado de actividad mitótica (> 25 mitosis

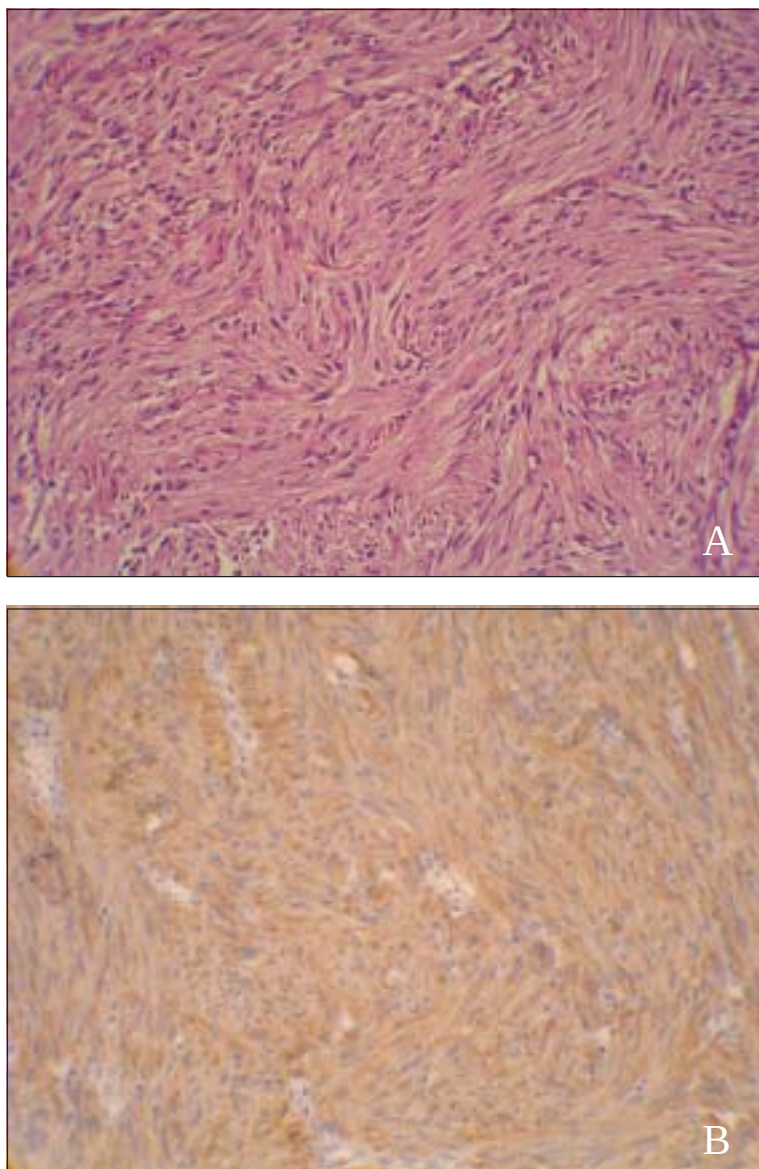


Figura 1. A. Biopsia de GIST de intestino delgado con patrón de células fusadas, mostrando citoplasma eosinófilo y núcleos elongados (tinción H-E, 200x). B. Captación difusa de tinción inmunohistoquímica para CD117 (200x).

por campo de mayor aumento) representan los parámetros más aceptados como predictores de riesgo de comportamiento maligno, con desarrollo de metástasis o recurrencia local⁹. Más del 50% de los GIST de alto riesgo cursan con recurrencia o metástasis dentro de un plazo de 10 años, mientras que los tumores de bajo riesgo rara vez tienen progresión de la enfermedad (< 5%)¹³. El sitio de origen también ha sido planteado como factor pronóstico

adicional, teniendo los GIST gástricos mejor *outcome* que los de intestino delgado u otra localización¹⁴.

Manifestaciones clínicas

Los GIST frecuentemente cursan de forma asintomática, especialmente en etapas precoces de la enfermedad, constituyendo a menu-

do un hallazgo endoscópico o radiológico. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas se relacionan con la localización del tumor: dolor o malestar abdominal vago, hemorragia digestiva, masa abdominal, anorexia, baja de peso, náuseas o anemia¹⁵.

Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago (50%) e intestino delgado (25%). El compromiso de colon (10%), omento/mesenterio (7%) y esófago (5%) es menos común¹⁶. Los GIST presentan frecuentemente diseminación metastásica al hígado, rara vez a los ganglios linfáticos regionales y prácticamente nunca a pulmón.

Estudio diagnóstico

Técnicas de imágenes

La tomografía axial computada (TAC) representa la técnica de elección para evaluar una masa abdominal (Figura 2), definiendo extensión y presencia de metástasis. El aspecto característico de los GIST es el de una masa sólida que capta contraste intravenoso. En el caso de grandes tumores puede mostrar una apariencia compleja dada por focos de necrosis, hemorragia, o componentes degenerativos. Las

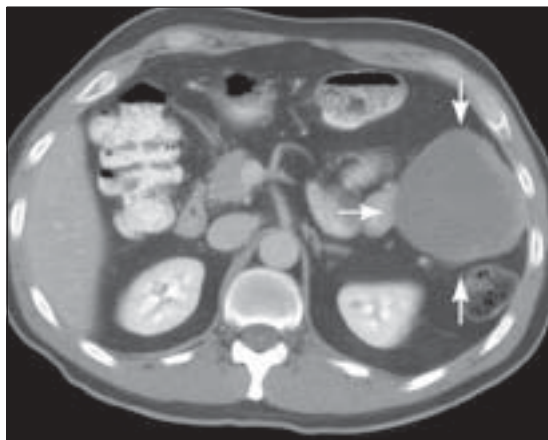


Figura 2. TAC abdominal mostrando una voluminosa lesión submucosa a nivel de intestino delgado, cuyo estudio posterior confirma un GIST. (Gentileza del Dr. Roberto Miranda, Servicio de Imagenología, Hospital FACH).

metástasis hematógenas comprometen principalmente el hígado y peritoneo¹⁷.

En una serie publicada por Sandrasegaran y cols., de 31 GIST estudiados con TAC y resonancia nuclear magnética (RMN), los tumores primarios fueron típicamente exofíticos (79%), mayores de 5 cm (84%), y captación heterogénea (84%). Las metástasis fueron más frecuentemente mesentéricas (26%) o hepáticas (32%). Dentro de los hallazgos infrecuentes se encuentra ascitis (7%) y “torta” omental (3%). Las metástasis hepáticas fueron hipervasculares en 92% de los casos y se hicieron rápidamente quísticas tras recibir terapia con imatinib mesilato. La RMN fue mejor que la TAC para evaluar metástasis hepáticas, mientras que el TAC fue más sensible para metástasis mesentéricas¹⁸.

Endoscopia digestiva alta

La endoscopia suele mostrar el aspecto clásico de una lesión elevada de tipo submucoso, siendo infrecuente la existencia de ulceraciones. Las biopsias endoscópicas convencionales generalmente no consiguen obtener material adecuado para establecer el diagnóstico de GIST.

Endosonografía

Durante los últimos años, la incorporación de la endosonografía ha permitido avanzar en el diagnóstico diferencial de estas lesiones. La endosonografía posee la capacidad de detectar incluso lesiones pequeñas, y caracterizarlas según su aspecto y relación con las capas de la pared gastrointestinal. Aproximadamente 50% de los tumores intramurales hipoeecogénicos resecados corresponderían a GIST, de acuerdo a una serie comunicada recientemente¹⁹. Los GIST se presentan como lesiones típicamente redondas u ovaladas, hipoeecogénicas con aspecto tipo “vidrio esmerilado”, y con origen en la cuarta capa ecográfica de la pared (muscular propia)²⁰. Se han propuesto como criterios sugerentes de malignidad: tamaño > 4 cm, forma no oval, y bordes irregulares o mal definidos. La hipoeecogenicidad y/o hipereecogenicidad focal tiene menor valor dado la variabilidad interobservador a la que esta sujeta²¹.

La obtención de material para diagnóstico

anatomopatológico es otra faceta relevante de la endosonografía en la evaluación de tumores submucosos. La aspiración con aguja fina puede ayudar en el diagnóstico a través del estudio citológico, inmunohistoquímico y molecular²². Los resultados publicados en la literatura son dispares en cuanto al rendimiento diagnóstico, sin embargo, reportes recientes usando aspiración con aguja fina bajo endosonografía informan obtención de muestra suficiente en hasta 75% de los GIST^{23,24}. No obstante, es deseable contar con una muestra de tejido más que de citología, siendo atractivo la incorporación de agujas con centro tipo guillotina, que permitirían obtener material para análisis histológico e inmunohistoquímico.

En casos donde la sospecha de un GIST es clara, la biopsia preoperatoria puede ser prescindible si el tumor es resecable y el paciente es buen candidato quirúrgico. Resulta especialmente valiosa para confirmación diagnóstica en casos de enfermedad metastásica o si se plantea uso neoadyudante de imatinib en tumores avanzados de gran tamaño

Tratamiento

Dentro del enfrentamiento terapéutico del

GIST, como en otras patologías de tipo neoplásico, puede distinguirse el manejo de la enfermedad localizada, basado en la resección tumoral, y el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica, donde se han producido importantes avances durante esta década, con la aparición de los inhibidores de tirosina quinasa. Es relevante también la evaluación de la respuesta terapéutica conseguida, donde las técnicas de imágenes, y especialmente la tomografía de emisión de positrones (PET), cumplen un papel destacado.

Tratamiento de la enfermedad localizada

Se considera como tratamiento de elección su resección quirúrgica, que logra ser completa en la mayoría de los casos. La resección segmentaria gástrica o intestinal debe conseguir márgenes quirúrgicos negativos, no siendo necesario efectuar una linfadenectomía debido a lo infrecuente del compromiso ganglionar²⁵. La exploración durante la cirugía permite detectar un eventual compromiso metastático peritoneal o hepático no pesquizado en la evaluación imagenológica preoperatoria. Existen reportes que postulan la posibilidad de una extirpación segura y exitosa de GIST usando técnicas de resección laparoscópica o laparoen-

Tabla 1. Reacciones adversas asociadas a imatinib mesilato

Efecto adverso	Estrategia de manejo
Hemorragia	Suspender imatinib hasta estabilización de hemoglobina. Transfusión o cirugía si sangrado no se detiene
Dispepsia	Antiácidos o inhibidores de bomba de protones
Dispepsia / efectos adversos gastrointestinales	Ingerir imatinib con las comidas
Edema y retención hidrosalina (frecuente)	Reducir ingesta de sal y eventualmente dosis baja de diuréticos
Leucopenia (raro)	Mantener imatinib salvo RAN < 1.000/mm ³
Alteración del perfil hepático (< 5% pacientes)	Suspender imatinib
Diarrea	Loperamida u otro antidiarreico
Calambres musculares	Aumentar ingesta de líquidos y eventualmente uso de sulfato de quinina
Rash	Generalmente transitorio. Terapia sintomática

Adaptado de: Demetri G et al¹⁴.

doscópica combinada. Esta alternativa mantendría los objetivos de una resección curativa y caracterización patológica completa del tumor, pero con las ventajas de una cirugía mínimamente invasiva que podría desplazar la estrategia conservadora de seguimiento al hacer menos atractivo el diferir la cirugía^{26,21}.

El estómago, tal como se señala previamente, es la localización más frecuente de estos tumores. Lesiones menores de 1 cm y aspecto endosonográfico benigno son candidatas sólo a seguimiento, repitiendo una endosonografía a los 6 y 12 meses, intervalo que puede aumentarse si no se documenta crecimiento dentro de un año. Tumores sobre 1 cm, dado su potencial de malignidad, requieren cirugía convencional, mientras que lesiones entre 0,5 y 1 cm se podrían intentar resear vía endoscópica según algunos autores. Es recomendable mantener una estrategia de vigilancia incluso después de una resección quirúrgica, puesto que se han descrito excepcionalmente casos de metástasis en tumores pequeños sin indicadores de riesgo²⁷.

El intestino delgado representa la segunda localización más frecuente de los GIST, especialmente en yeyuno. A diferencia de lo descrito en estómago, los GIST intestinales son habitualmente grandes al momento del diagnóstico. La cirugía constituye el tratamiento de elección, siendo fundamental una resección completa en su pronóstico²⁸.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Tradicionalmente el GIST en etapa avanzada, al igual que todos los sarcomas de partes blandas, se asociaba a un mal pronóstico²⁹. En casos de resección incompleta o enfermedad metastásica al momento de su presentación, la sobrevida promedio era inferior a 1 año, con una sobrevida a 5 años menor a 35%. La quimioterapia convencional no resulta efectiva, por cuanto tiene una tasa de respuesta inferior al 10% y no mejora la sobrevida. Por otro lado, se trata de tumores que, en general, no son radiosensibles, con tasas de respuesta reportadas menores al 5%. De esta manera, hasta inicios de esta década no existía una alternativa de tratamiento eficaz en etapa avanzada.

La mejor comprensión de la fisiopatología del GIST, y otros tumores, ha llevado al desarrollo de una nueva clase de drogas antineoplásicas: los inhibidores de tirosina quinasa. El imatinib mesilato o STI571 (Glivec®), un derivado oral de la 2 fenilaminopirimidina, representa la primera droga de esta clase utilizada con éxito en la práctica clínica. Actualmente se encuentra aprobada en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y del GIST irresecable y/o metastático, mostrando en gran parte de los casos una buena respuesta. De esta forma, imatinib constituye una terapia fisiopatológicamente orientada, al actuar como un inhibidor competitivo y específico de la actividad de distintos receptores asociados a tirosina quinasa, y dentro de ellos el c-kit. Se utilizó inicialmente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, donde también existe una actividad tirosina quinasa aberrante producto de la traslocación 9;11, pero posteriores estudios realizados *in vitro* con líneas celulares c-kit positivo mostraron su capacidad para reducir la proliferación celular e inducir apoptosis en éstas³⁰.

En el año 2000 se reportó el primer caso de GIST tratado con imatinib, en un paciente portador de enfermedad metastásica, demostrando una notable reducción de la masa tumoral con respuesta sostenida por más de 1 año³¹. Un año más tarde, van Oosterom y cols, comunican una respuesta parcial en 69% de 36 pacientes con GIST maligno avanzado y estabilización en 19%³². En febrero del año 2002, la FDA aprueba formalmente el uso del imatinib en casos de GIST avanzados o no resecables. Los logros conseguidos hacen pensar en un posible rol como terapia adyudante en casos de alto riesgo de recurrencia o neoadyudante para transformar una enfermedad irresecable en candidata a cirugía, sin embargo, su uso en esas condiciones ha sido sólo en términos experimentales.

El imatinib tiene un perfil de seguridad "razonable", con efectos adversos generalmente leves y reversibles (Tabla 1), aunque se ha descrito hemorragia por necrosis tumoral. Se encuentra aprobado para su uso en GIST a una dosis de 400 mg/día. Dosis superiores a la estándar no han mostrado un efecto antitumoral

significativamente superior. Verweij y cols. evaluaron dosis dependencia en la respuesta al imatinib en 946 pacientes con GIST metastático, no encontrando diferencias en cuanto a inducción de respuesta o sobrevida entre dosis de 400 y 800 mg/día, no obstante, esta última consiguió una modesta mejoría en la sobrevida libre de progresión³³. Un reporte posterior de los mismos autores, plantea que la dosis convencional de 400 mg/día se asociaría a una mayor tasa de resistencia secundaria³⁴.

La duración óptima de la terapia con imatinib en pacientes respondedores no está definida, sin embargo, la evidencia actual aconseja un tratamiento continuo hasta el desarrollo de progresión de la enfermedad o en forma indefinida si esta no ocurre. Lecesne y cols., en un estudio randomizado de 58 pacientes con GIST avanzado, mostró un aumento significativo en la progresión de la enfermedad cuando se interrumpía la terapia con imatinib comparado al uso continuo (65 versus 15%) a 21 meses de seguimiento³⁵.

En términos formales, se define como **respuesta** al imatinib la ausencia de progresión del tumor en la primera reevaluación, habitualmente a los 2 ó 3 meses de iniciado la terapia. La progresión, en esta instancia, se considera una **resistencia primaria**, a diferencia de la **resistencia secundaria o tardía**, entendida como progresión o recaída después de un período de estabilidad o respuesta. Stroobants y cols., reportaron una tasa de resistencia inicial de 12% en 934 pacientes, la que fue más frecuente en pacientes con metástasis pulmonares sin compromiso hepático (41%)³⁶.

Existe correlación entre el tipo de mutación KIT o PDGFRa con la respuesta clínica al imatinib. Todas las isoformas mutantes KIT serían respondedoras, pero los pacientes portadores de la mutación exón 11, muestran especial sensibilidad al imatinib (69%) y mayor tiempo de sobrevida libre de progresión de la enfermedad que los pacientes con la mutación exón 9 o sin mutación KIT detectable (40 y 39% respectivamente). Por su parte, solamente un subgrupo de GIST con mutaciones PDGFRa son capaces de responder a la terapia³⁷.

Una nueva generación de inhibidores de

tirosina quinasa se encuentra en fase de investigación. Se ha reportado una experiencia preliminar alentadora con SU11248 en pacientes con resistencia primaria o adquirida al imatinib³⁸. Estudios *in vitro* con PKC412 muestran actividad contra mutantes D816V y D816Y⁴⁹.

Evaluación de la respuesta terapéutica

Debido a que los GIST pueden aumentar de tamaño pese a ser respondedores a la terapia con imatinib (hemorragia intratumoral o degeneración mixoide), la evaluación de esta respuesta debe hacerse basada en otro tipo de parámetros. En este sentido, el TAC helicoidal y el PET representan las mejores alternativas.

En los últimos años, las imágenes metabólicas usando PET han cobrado valor creciente en la oncología. El radiofármaco más utilizado es [18F]-fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo de la glucosa, captado en forma preferencial por células de metabolismo acelerado, como es el caso de las células tumorales. Debido a que la glucosa constituye la principal fuente de carbono para la síntesis *de novo* de ácidos nucleicos, lípidos y aminoácidos, la captación de FDG refleja el grado de actividad metabólica del tumor, lo que se relaciona con el número de células viables y su capacidad proliferativa. De esta manera, una reducción en la captación de FDG traduce una eliminación de células tumorales o detención de su crecimiento. La evaluación funcional del PET es altamente sensible, capaz de evidenciar respuesta a los pocos días de terapia³⁶. En el TAC, por su parte, la disminución de la densidad del tumor (unidades Hounsfield) se considera un signo precoz de respuesta al imatinib. En una fase posterior, es posible visualizar una reducción de tamaño.

Se recomienda en el seguimiento de los GIST, control con TAC helicoidal cada 3 a 4 meses, intervalo que puede aumentarse en la medida que no exista variación significativa⁴⁰. La progresión de la enfermedad se puede reflejar tanto por aparición de nuevas lesiones, como por crecimiento o aumento de densidad de lesiones ya existentes.

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal representan un tipo infrecuente de tumor de origen mesenquimático, con origen en las células intersticiales de Cajal. Se caracterizan por expresar un receptor de membrana mutante con actividad tirosina quinasa anormal (c-kit o CD117) que condiciona su activación permanente y una proliferación celular no controlada. Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, pero son más frecuentes en estómago e intestino delgado. Frecuentemente cursan de forma asintomática, constituyendo un hallazgo endoscópico o radiológico. La enfermedad localizada habitualmente es de buen pronóstico tras su resección quirúrgica, mientras que la sobrevida es baja en etapas avanzadas, con escasa respuesta a la quimioterapia convencional. El surgimiento del imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa, ha representado un verdadero hito, dado su eficacia en el control de la enfermedad irresecable o metastásica, permitiendo un importante aumento en la sobrevida de estos pacientes.

Palabras clave: Tumor del estroma gastrointestinal, Imatinib, tirosina quinasa, receptor c-kit.

Bibliografía

- 1.- Fernández A, Aparicio J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 723-9.
- 2.- Sarlomo-Rikala M, Kovatch A, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-34.
- 3.- Duffaud F, Blay J. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology* 2003; 65: 187-97.
- 4.- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
- 5.- Akin C, Metcalfe, D. The biology of Kit in disease and the application of pharmacogenetics. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 13-9.
- 6.- Tarn C, Godwin A. Molecular research directions in the management of gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 473-86.
- 7.- Heinrich M, Corless C, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- 8.- Rubin B, Fletcher J, Fletcher C. Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 5-10.
- 9.- Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
- 10.- Motegi A, Sakurai S, Nakayama H, et al. PKC theta, a novel immunohistochemical marker for gastrointestinal stromal tumors, especially useful for identifying KIT-negative tumors. *Pathol Int* 2005; 55: 106-12.
- 11.- Medeiros F, Corless C, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:889-94.
- 12.- Singer S, Rubin B, Lux M, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-905.
- 13.- Bummig P, Meis-Kindblom, J, Kindblom L, et al. Is there an indication for adjuvant treatment with imatinib mesylate in patients with aggressive gastrointestinal stromal tumors (GISTs)? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 818a.
- 14.- Demetri G, Benjamin R, Blanke, C, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2004; 2(1 suppl):S-1.
- 15.- Emory T, Sobin L, Lukes L, Lee D, O'Leary T. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-7.
- 16.- Chou F, Eng H, Sheen-Chen S. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: Analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996; 119: 171-7.
- 17.- Lee S, Ha H, Byun J, et al. Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:407-13.
- 18.- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing D, et al. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005; 15: 1407-14.
- 19.- Nickl N, Gress F, Mc Clave S, et al. Hypoechoic intramural tumor study: final report. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: AB98.
- 20.- Rosch T. Endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal tumors: a literature review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5: 609-14.
- 21.- Nickl N. Gastrointestinal stromal tumors: new progress, new questions. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 482-7.
- 22.- Wiczorek T, Faquin W, Rubin B, Cibas E. Cytologic

- diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma. *Cancer* 2001; 93: 276-87.
- 23.- Ando N, Goto H, Niwa Y, et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37-43.
 - 24.- Davila R, Faigel D. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 80-8.
 - 25.- De Matteo R, Lewis J, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
 - 26.- Kimata M, Kubota T, Otani Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors treated by laparoscopic surgery: report of three cases. *Surg Today* 2000; 30: 177-80.
 - 27.- Corless C, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich M. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160: 1567-72.
 - 28.- Crosby J, Catton C, Davis A, 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.
 - 29.- van Glabbeke M, van Oosterom A, Oosterhuis J, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2.185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-7.
 - 30.- Heinrich M, Griffith D, Druker J, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-32.
 - 31.- Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
 - 32.- van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3.
 - 33.- Verweij J, Casali P, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34.
 - 34.- van Glabbeke M, Verweij J, Casali P, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European organisation for research and treatment of cancer-Italian sarcoma group-australasian gastrointestinal trials group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795-804.
 - 35.- LeCesne A, Perol D, Ray-Coquard B, et al. Interruption of imatinib in GIST patients with advanced disease: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 2005; 23: 823s.
 - 36.- Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, et al. 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur J Cancer* 2003; 39: 2012-20.
 - 37.- Heinrich M, Corless C, Demetri G, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9.
 - 38.- Manning W, Bello C, Deprimo S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of SU11248 in a phase I clinical trial of patients with imatinib-resistant stromal tumors. *Proc ASCO* 2003; 22: 768.
 - 39.- Growney J, Clark J, Adelsperger J, et al. Activation mutations of human c-KIT resistant to imatinib mesylate are sensitive to the tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Blood* 2005; 106: 721-4.
 - 40.- Blay J, Bonvalot S, Casali P, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 566-78.