

Lineamientos Actualizados en el Tratamiento de los Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST) en México

Updated Guidelines for the treatment of Gastrointestinal Stroma Tumors (GIST) in Mexico

Pedro Mario Escudero de los Ríos,¹ Eduardo Luévano Flores,² Oscar Quiroz-Castro,³ Sergio Torres-Vargas,⁴ Francisco Javier Ochoa Carrillo,⁵ Luis Fernando Oñate Ocaña,⁶ Ricardo Villalobos Valencia,⁷ Alfonso Pérez Morales,⁸ Juan Carlos Rojas Bautista,⁹ Juan Alejandro Silva,¹⁰ María del Carmen Moreno Bringas,¹¹ Sergio Zepeda Gómez,¹² Juan Pablo Flores Gutiérrez,¹³ Amado de Jesús Athie Athie,¹⁴ Heriberto Medina Franco¹⁵

▷ RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal, o GIST, por sus siglas en inglés, son neoplasias poco frecuentes, pero las mesenquimatosas más comunes son las del tracto digestivo. Se caracterizan por mutaciones del gen c-KIT o del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), y se originan en las llamadas “células de Cajal”, las cuales son el marcapaso del tracto gastrointestinal.

▷ ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare, but the mesenchymal ones are more common on the GI tract. They express c-KIT protein or platelet derived growth factor receptor (PDGFR) mutations. GISTs are produced at the so called “interstitial Cajal cells”, which, in turn, are the pacemaker of the GI tract. Objectives. To bring up to date the document Updated Guidelines on clinical approach to gastrointestinal

1. Ex Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología AC, CMN Siglo XXI del IMSS, 2. Patólogo Adscrito al Departamento de Patología, Hospital CIMA de Chihuahua, Chihuahua; 3. Jefe Unidad PET/CT y Coordinador de Tomografía Computada y PET-CT. Hospital Ángeles del Pedregal. 4. Cirujano Oncólogo , Jefe del Departamento de Sarcomas y Tubo Digestivo Alto del Hospital de Oncología C.M.N Siglo XXI del IMSS, 5. Cirujano Oncólogo del Instituto Nacional de Cancerología INCAN, 6. Cirujano Oncólogo Adscrito al Departamento de Gastroenterología; Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), 7. Oncología. CMN SIGLO XXI del IMSS, 8. Cirujano General, Veracruz; 9. Medicina Nuclear. Jefe de Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Pediátrico del CMN Siglo XXI del IMSS, 10. Jefatura de Oncología, CMN SIGLO XXI del IMSS, 11. Oncólogo Médico, Ciudad Madero, Tamaulipas; 12. Médico Adscrito al Departamento de Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” INCMNSZ, 13. Servicio de Anatomía, Patología y Citopatología Hospital Universitario “Dr. José E. González”, Monterrey, Nuevo León. 14. Hospital Medica Sur 15. Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Correspondencia: Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos. Teléfonos: 5627-6900, ext. 21950 (CMN Siglo SXXI, cirujano oncólogo); consultorio 5574-0706/5574-6540

Correo electrónico: escuderpm@yahoo.com.mx

Objetivo. El objetivo de este documento es poner al día los *Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México*, publicado en noviembre de 2007 por el grupo multidisciplinario antes citado. **Métodos.** En esta actualización se analizó la literatura más reciente en los dos últimos años, con el fin de puntualizar las nuevas indicaciones —emanadas de la misma y aprobadas por instancias como la NCCN y la ESMO—, para ser estimadas como recomendaciones nuevas y consistentes. El tratamiento de los tumores con terapias blanco abre una nueva perspectiva y parece asumir un papel protagónico. **Conclusiones.** Actualizar este documento contribuirá a mejorar el conocimiento y manejo de esta neoplasia en México.

Palabras clave: Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), mesilato de imatinib, cinasa de tirosina transmembranosa (c-KIT), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR).

stromal tumors (GIST) published on 2007 by the Mexican specialists group named above. **Methods.** There was an analysis of the specialized literature from the last couple of years, with the aim of finding new insights in the clinical approach of GIST, approved by specialized entities as NCCN & ESMO, in order to state the new guidelines and recommendations. The use of targeted therapies opens a new approach in GIST treatment with a promising role. **Conclusions.** This updating will improve the better understanding and management of GIST in Mexico.

Key words: Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST), Imatinib Mesylate, Transmembrane Tyrosine Kinase (c-KIT), Platelet Derived Growth Factor (PDGFR).

▷ INTRODUCCIÓN

De acuerdo con información reciente, los tumores del estroma gastrointestinal son neoplasias cuyo origen genético es similar al de otros síndromes oncológicos familiares como NEM 1 y 2, VHL y complejo de Carney y por lo tanto su desarrollo fisiopatológico sigue una vía común a otras neoplasias mesenquimatosas del tubo digestivo, pudiendo confundirse en ocasiones con leiomomas y leiomiosarcomas y también a menudo se les confunde con leiomiosarcomas. En consecuencia, resultó clara la pertinencia de recursos inmunohistoquímicos basados en KIT CD117, DESMINA, proteína S100, SMA y CD34, además de numerosos estudios de imagenología, con el propósito de conformar un diagnóstico diferencial acertado. Al tomar todo ello en consideración, varios grupos multidisciplinarios de expertos trabajan en conjunto para determinar el tipo de tratamiento. Hasta la fecha, se ha encontrado que, además de la quimioterapia, radioterapia y resección completa, el mesilato de imatinib es una opción terapéutica adyuvante efectiva a dosis que deben ser determinadas, después de valoraciones pertinentes y de acuerdo con la particularidad de cada caso.

▷ METODOLOGÍA

Los lineamientos originales, aquí actualizados, fueron desarrollados por un grupo de médicos mexicanos especialistas en oncología, imagenología, cirugía oncológica, medicina nuclear y patología, representantes de las principales instancias hospitalarias del país donde se trata a pacientes con GIST. En los lineamientos, se siguió una metodología del tipo “Panel DELPHI” y los niveles de evidencia fueron estimados de acuerdo con el sistema GRADE, que clasifica la evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones o guías clínicas. Desde hace unos años ha sido recomendado por el *British Journal of Medicine*, ya que estima cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad de la evidencia se define como *alta* cuando es poco probable que la investigación adicional cambie la estimación del efecto ya establecida; *moderadamente alta* cuando la investigación adicional podría mejorar los medios de calcular el efecto; *baja* cuando es probable que la investigación adicional cambie la percepción del efecto y, por último, se califica como *muy baja*, cuando cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema GRADE califica la calidad de la

evidencia como A, B, C y D para calidad *alta*, *moderada*, *baja* y *muy baja*, respectivamente. La fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte*, *débil para recomendar el uso*, *débil para desaconsejar el uso* y *fuerte para desaconsejar el uso*, respectivamente.

▷ RESUMEN DE LOS LINEAMIENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE GIST DE 2007

- Anteriormente, las neoplasias de células fusiformes en el tracto GI se consideraban como leiomomas o leiomiosarcomas (morfología similar a la de tumores de músculo liso), pero la microscopía electrónica y de la inmunohistoquímica han permitido determinar que el GIST se genera en las células intersticiales de Cajal.¹
- Los GIST se caracterizan por presentar mutaciones activadoras de c-KIT, así como del factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa (PDGFR- α).
- Imatinib inhibe estos blancos moleculares, y es aceptado por la FDA (2002) como tratamiento de GIST avanzado (metastásico o irresecable), ya que su actividad terapéutica mejora las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.²
- GIST ocurre con mayor frecuencia en el estómago ($\sim 66\%$), y en menos de la tercera parte en intestino delgado, particularmente en duodeno y <10% en esófago, colon y ano-recto. Puede presentarse en el omento, mesenterio y retroperitoneo.³
- La disponibilidad de la inmunohistoquímica permite conocer la amplia gama de aspectos morfológicos que pueden presentar estas neoplasias, así como las diferentes entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. El tamaño de estos tumores es variable, (<3 cm - ≥ 35 cm diámetro mayor). SueLEN ser circunscritos y algunos multinodulares. La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada.
- Al microscopio carecen del aspecto fibroso blanquecino de los tumores de músculo liso. Muestran una superficie típicamente granular y pueden exhibir áreas de hemorragia, necrosis o cambios quísticos. En una serie registrada por Alvarado-Cabrero y colaboradores,¹ la mayoría de los GIST fue >5 cm de diámetro y algunos presentaron gran degeneración quística, que mostraba la porción viable del tumor en su porción periférica.
- El análisis inmunohistoquímico es obligado en toda neoplasia mesenquimatosa de la pared del tracto GI o en aquéllas con aspecto macro y microscópico sugestivo de GIST.

- Los marcadores básicos a valorar son CD117, CD34, actina de músculo liso y proteína S100.
- GIST es positivo para CD117 (95%), CD34 (70%) actina de músculo liso (40%), proteína S-100 (5%) y desmina (2%).
- Alrededor de 5% es negativo para CD117^{4,5}, lo que puede deberse a:
 - fijación inadecuada del tejido
 - error en el muestreo (biopsias pequeñas) en inmunotinción no difusa
 - mutaciones clonales del tumor (paciente ya tratado con imatinib)
- Dos por ciento de los GIST negativos a CD117 carece de mutaciones del gen KIT
- Hace poco se descubrió un marcador en estos tumores (DOG-1 para *Described on GIST*)⁶ que puede ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre GIST negativo a CD117 y otros tipos de sarcomas.

▷ PUNTOS BÁSICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE GIST^{4,7}

- Observados al microscopio, pueden tener aspecto epitelioide o de células fusiformes. Los GIST epiteloides se confunden con linfomas, melanomas o carcinomas, particularmente en biopsias endoscópicas.
- Los GIST con células fusiformes se pueden confundir con sarcomas.
- La expresión de CD117 confirmará el diagnóstico de GIST.
- Sólo en raras ocasiones, un GIST epitelioide expresará CD34 en ausencia de la expresión del CD117.
- Sólo algunos GIST epiteloides expresan focalmente citoqueratinas.
- En tales circunstancias, se debe analizar expresión del CD117 y CD34, para evitar realizar un diagnóstico erróneo de carcinoma.
- La ausencia de inmuno-reactividad intensa y difusa ante proteína S100 y para marcadores melanocíticos (Melan-A y HMB-45) descarta melanoma.
- El melanoma es la neoplasia que con mayor frecuencia promueve metástasis en el aparato gastrointestinal.
- Tumores con <5 cm de diámetro pueden producir metástasis.
- El tamaño del tumor no predice la conducta biológica de GIST.
- El aumento en el número de mitosis se asocia con < supervivencia.
- Un mismo tumor puede mostrar variabilidad intratumoral en mitosis.
- Tumores con ≥ 5 mitosis desarrollan metástasis con mayor frecuencia.

Tabla 1.

Método de evaluación de la conducta biológica de los GIST

	Parámetros del tumor	Riesgo de progresión de la enfermedad** (%)			
		Tamaño	Gástrico	Duodeno	Recto
Índice	≤ 2 cm	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)	Ninguno (0%)
Mitótico	> 2 y ≤ 5 cm	Muy bajo (1.9%)	Bajo (4.3%)	Bajo (8.3%)	Bajo (8.5%)
≤ 5 por 50 CSF	> 5 y ≤ 10 cm	Bajo (3.6%)	Moderado (24%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	> 10 cm	Moderado (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
Índice	≤ 2 cm	Ninguno*	Alto*	(Datos insuficientes)	Alto (54%)
Mitótico	> 2 y ≤ 5 cm	Moderado (16%)	Alto* (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
≥ 5 por 50 CSF	> 5 y ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto* (85%)	(Datos insuficientes)	(Datos insuficientes)
	> 10 cm	Alto (90%)	Alto* (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

Modificado de Miettinen y Lasota, 2009.

*Definido como metastásico o muerte relacionada con tumor.

*Denota un pequeño número de casos.

- Es importante el diagnóstico diferencial entre GIST y fibromatosis.
- Un marcador de utilidad en casos de fibromatosis es la beta-catenina.
- ~ 5% de GIST es negativo a CD117, lo cual complica el diagnóstico.
- 30% de GIST PDGFR α + es negativo a CD117.
- > 50% GIST-KIT+/exón 11 también es negativo a CD117, lo cual tiene consecuencias terapéuticas significativas. (**Tabla 1**)

▷ MUTACIONES ONCOGÉNICAS DE GIST (MUTACIONES DE KIT Y PDGFR- α)

- En 1998, el Dr. Hirota y colaboradores publicaron la existencia de mutaciones en el gen KIT en GIST.³
- Ese hallazgo marcó, en forma definitiva, el conocimiento biológico de GIST.³
- Despues muchos estudios mostraron que esa mutación se encuentra presente en 60-80% de GIST.
- Por mucho, la mutación que se presenta con mayor frecuencia en el gen KIT es la del exón 11, seguida del exón 9 y con menor frecuencia, las mutaciones ocurren en exones 13, 17 y 8.
- En general, los tumores son heterocigotos para una mutación determinada, pero la pérdida del alelo KIT nativo restante (*wild-type*) ocurre en 15% de los tumores y se puede asociar con un curso agresivo (progresión).⁸ (**Tabla 2**)
- El tipo y la distribución de GIST positivo a KIT o PDGFR- α varían según su localización anatómica.
- Las mutaciones KIT+/exón 9 se encuentran casi exclusivamente en GIST y se originan en intestino delgado y colon.

Tabla 2.

Clasificación molecular de los tumores estromales del tracto gastrointestinal

KIT

Exón 11	Sitio más común de mutación (66%)
Exón 9	Segundo sitio más común de mutación (10%)
Exones 13 y 17	Sitio poco frecuente de mutación (~2%)

PDGFRA

Exones 12 y 14	Raro (1.6%)
Exón 18	Poco común (6.4%)
Tipo nativo (<i>wild-type</i>)	Etiología molecular poco clara (14%)
GIST familiar	Mutaciones KIT o PDGFRA
Pediátrico	Mutaciones KIT y PDGFRA son raras
Triada de Carney	Sin mutaciones KIT o PDGFRA
Relacionados con la NF-1	Sin mutaciones KIT o PDGFRA

Tomado de: Antonescu CR, et al. Clin Cancer Res 2004;10:3282-3290.

- La sustitución D842V del PDGFR- α se detecta sólo en GIST originados en estómago, mesenterio y omento.
- Los otros tipos de KIT+ o PDGFRA+ pueden encontrarse en cualquier sitio del tracto GI, desde el esófago hasta el recto.⁹

▷ GIST Y TÉCNICAS DE IMAGEN

Hoy en día, se dispone de endoscopia, USE, tomografía computada (TC), resonancia magnética (MR) y tomografía con emisión de positrones marcados con fluorhidroxiglucosa o FDG-PET, como elementos principales

para el diagnóstico de lesiones subepiteliales (LSE) del trato GI, incluyendo GIST.

Las técnicas de imagen se usan con base en la evidencia y se consideran importantes auxiliares de diagnóstico, mientras que la endoscopia normal, la cápsula endoscópica, la enteroscopia de doble balón con radiología de doble contraste, por sí mismos, no proporcionan un nivel de evidencia suficiente para valorar GIST o LSE.¹⁰

Los GIST pueden visualizarse mediante rastreo de tomografía tridimensional. En este sentido, se observa una masa irregular y heterogénea, localizada en estómago o en intestino delgado. La USE es un método idóneo para evaluar esta clase de lesiones en el esófago y en el estómago.¹⁰

- La introducción de imatinib como terapia neoadyuvante en GIST modificó el papel de la biopsia tisular en el diagnóstico.
- Ante la sospecha de un tumor del estroma por estudios de imagen (y siempre que éste se estime resecable y se planea resección quirúrgica), la biopsia resultará innecesaria, considerando el riesgo de ruptura y de una consecuente diseminación intrabdominal.
- En pacientes con enfermedad avanzada (tumores irresecables o metastásicos) es indispensable brindar una terapéutica apropiada.
- Las lesiones subepiteliales (LSE) son un reto, ya que el diagnóstico diferencial de una masa GI es muy amplio, con lipomas carcinoides, tumor de células granulares, linfoma, metástasis y GIST vs. compresión extrínseca de un órgano normal adyacente o proceso patológico en tórax o abdomen.^{11,12}
- El USE distingue entre las capas del tracto GI y es útil en el diagnóstico de LSE. Los GIST, al desarrollarse en las células intersticiales de Cajal y localizarse en el plexo mientérico, pueden aparecer como una capa hipoeoica localizada en la *muscular propia*. Más de 70% de los GIST se origina en estómago, de 20-30% en intestino delgado y un poco más de 10% en esófago, colon y recto.^{11,12}
- Aunque la USE no distingue categóricamente lesiones benignas o malignas, los patrones de ecogenicidad son altamente sugestivos.
- Los tumores > 4 cm con bordes irregulares, focos de ecogenicidad y con espacios quísticos son sugestivos de malignidad.
- En consecuencia, la falta de estas alteraciones sugiere benignidad.^{5,13}

▷ RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE GIST¹⁴⁻¹⁸

- Los tumores GIST pueden presentarse clínicamente en cinco escenarios clínicos:

- 1) Micro GIST (tumor menor de 10 mm)
 - 2) GIST primario, localizado a un órgano (sin metástasis)
 - 3) GIST primario, localizado pero con invasión a órganos adyacentes
 - 4) GIST con metástasis a distancia
 - 5) GIST recurrente
- El micro GIST asintomático puede manejarse de manera expectante mediante endoscopias seriadas (Grado C1). Pero si es sintomático debe researse quirúrgicamente, y si es factible, mediante laparoscopía o resección endoscópica.¹⁴⁻¹⁸

Grado C1

- El micro GIST es un problema muy frecuente. En series de autopsia se han encontrado micro GIST en 22 - 35% de los casos.^{19,20}
- La única modalidad terapéutica con potencial curativo para GIST primario y localizado es la resección quirúrgica completa.

Grado A1

- El cuestionamiento más importante que el clínico debe resolver al valorar un GIST es, precisamente, *si éste puede o no resecarse*.

Grado A1

- Idóneamente, la cirugía debe definirse con el concurso de CT de abdomen a pelvis, realizada con medio de contraste oral e IV y trifásica (Grado B1). En la evaluación inicial, debe descartarse la existencia de metástasis siendo la utilización de PET-CT opcional.¹⁸

Grado B2

- En caso de tumores resecables, la biopsia no cambia el manejo y no es indispensable.

Grado B1

- En caso de que el tumor no pueda resecarse, debido que la resección quirúrgica represente una morbilidad importante, la biopsia es fundamental antes de iniciar el tratamiento sistémico.

Grado B1

- En caso de que la resección quirúrgica sea factible, pero represente una elevada morbilidad por razones del estado general del paciente, o bien dicha cirugía condicione un impacto significativo de la calidad de vida, puede considerarse el tratamiento sistémico neoadyuvante.

Grado C1

- La resección quirúrgica definitiva puede planearse de 6 a 12 meses después de haber iniciado el tra-

tamiento sistémico neoadyuvante, dado que es el momento en que teóricamente tendremos la mayor respuesta clínica.

Grado C1

- Para tomar la biopsia del tumor primario, los métodos recomendables son la endoscopia convencional y el ultrasonido endoscópico (USE), realizados por endoscopistas experimentados

Grado A1

- En caso de tumores extraluminales, la biopsia puede ser tomada mediante punción guiada por imagen. El estudio de la biopsia debe ser realizado por patólogos experimentados.

Grado A1

▷ RECOMENDACIONES QUIRÚRGICAS ESPECÍFICAS²¹

- El tratamiento curativo de GIST es la resección completa, incluyendo su pseudocápsula.

Grado A1

- La presencia de pseudocápsula es una característica compartida con todos los sarcomas, y se llama así porque se trata de un tumor que crece desplazando las estructuras, sin infiltrar, por lo cual parece estar encapsulado.

Grado A1

- Los GIST son estructuras frágiles con riesgo de rotura. Si el tumor se fragmenta en la cirugía, no sólo habrá hemorragia, sino la diseminación transcelómica y alto riesgo de recurrencia. Los tumores de gran tamaño son frecuentes y deben manejarse con precaución extrema.

Grado B1

- En los casos en que se ha realizado resección quirúrgica completa y que se hayan clasificado como alto riesgo en el estudio histopatológico, deben ser referidos a tratamiento adyuvante con imatinib.

Grado A2

- El abdomen debe explorarse en los dos sitios donde con mayor frecuencia se presentan metástasis: hígado y superficies peritoneales.

Grado B1

- Los pacientes con estudio de CT preoperatorio que presenten enfermedad localizada, pero con invasión a órganos vecinos, son candidatos a resección multiorgánica. Estos pacientes deben ser canalizados a un

centro de referencia, debido a que la morbimortalidad quirúrgica puede ser muy elevada.

Grado B1

- La capacidad del cirujano para resecar tumores complicados es subjetiva, ya que depende de su experiencia.

Grado B1

- En algunos pacientes con GIST primario y localizado de tamaño menor a 5 cm, puede considerarse el tratamiento quirúrgico laparoscópico. Sin embargo, los principios quirúrgicos mencionados para cirugía convencional deben aplicarse para los procedimientos laparoscópicos (resección completa, revisión completa de la cavidad abdominal, preservación de la cápsula del tumor, bordes macroscópicos libres). La resección laparoscópica de GIST debe realizarse en centros de referencia con personal quirúrgico especializado.

Grado C2

- La linfadenectomía radical es innecesaria de manera rutinaria, ya que la frecuencia de metástasis ganglionares regionales es menor de 5%.

Grado B1

- Dado que el patrón de recurrencia de estos tumores tiende a ser con metástasis a distancia, no se recomienda la re-resección de las recurrencias en estos casos, ya que deben ser referidos a tratamiento médico.

Grado A1

- Los pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica, deben manejarse con tratamiento sistémico. Debe considerarse el tratamiento quirúrgico paliativo en los casos en que se presente hemorragia, obstrucción o perforación.

Grado B1

- Se aconseja realizar una resección quirúrgica con bordes macroscópicos negativos. La relevancia de los márgenes positivos en el estudio histopatológico no está bien definida, probablemente se incremente la frecuencia de recidiva local.

Grado C1

- La resección quirúrgica amplia, estándar en otros sarcomas, no se recomienda en GIST.

Grado B1

- Cuando permanecen márgenes positivos en el estudio histopatológico, los pacientes deben ser

clasificados como *alto riesgo*, y debe considerarse tratamiento adyuvante con imatinib.

Grado C2

- El papel de la cirugía en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica se encuentra en fase de investigación. Todos estos pacientes deben ser sometidos a tratamiento médico inicialmente.

Grado C2

- Algunos pacientes presentan enfermedad metastásica con respuesta al tratamiento sistémico y enfermedad residual potencialmente resecable. En estos casos puede considerarse la resección quirúrgica, siempre y cuando la resección sea completa.²²⁻²⁸

Grado C2

- Los pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica con progresión bajo tratamiento sistémico no son candidatos a tratamiento quirúrgico.

Grado C1

▷ TUMORES DEL OMENTUM Y GIST

Excepcionalmente, GIST positivos a c-KIT y PDGFRA ocupan el *omentum*. Por su baja incidencia, la literatura sobre ellos no es abundante. Recientemente, Miettinen publicó datos sobre 95 pacientes (46 masculinos y 49 masculinos) con tumores designados como “masas omentales”. La edad media de los 95 pacientes fue de 60 años; 51 pacientes tenían tumores individuales, 39 múltiples y 5 fueron equívocos. Veintiún tumores sin evidencia de implicación GI. Otros 25 eran tumores adheridos al estómago, y 3 al intestino delgado. La supervivencia media fue de 129 meses (rango: 0 a 397). Miettinen demostró que muchos de los GIST del *omentum* son en realidad pequeños GIST gástricos o intestinales que semejan tumores gástricos convencionales. El pronóstico de los individuales es mejor que el de los múltiples. Los individuales son relativamente indolentes y son compatibles con supervivencia a largo plazo, independientemente del tamaño. Por su parte, los múltiples tumores del *omentum* suelen parecer pequeños GIST intestinales, tienen un pronóstico muy pobre y la resección debe llevarse a cabo siempre que sea factible.²⁹

▷ MARCADORES PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (KIT Y DOG1)

- Tanto GIST como las neoplasias mesenquimatosas abdominales similares requieren de un diagnóstico diferencial y análisis precisos para saber si los pacientes se pueden beneficiar o no de la terapia sistémica

con imatinib. La inmunohistoquímica de KIT y el análisis de mutación de PDGFRA están limitados de diversas maneras. No obstante, el Dr. Miettinen publicó un trabajo con 1,160 tumores GIST y 672 no GIST, con el propósito de valorar la presencia del clon de DOG1 conocido como K9 —una proteína del canal del cloruro— que puede ser un marcador inmunohistoquímico valioso.

- Aunque los carcinomas diferenciados son difíciles de confundir con GIST en especímenes grandes, las biopsias limitadas pueden ser un reto.
- Por ello, el uso de marcadores epiteliales en biopsias GI positivas a DOG1 es una alternativa muy útil, si consideramos que en los experimentos de Miettinen los carcinomas sarcomatoides —carcinomas GI que más frecuentemente se confunden con GIST— se mostraron consistentemente como DOG1 y KIT negativos, diferenciándose de GIST.³⁰
- La negatividad a DOG1 de tumores potencialmente positivos a KIT (melanoma metastático, seminoma, sarcoma de Ewing y tumor mieloide extramedular) hacen que éste sea un marcador potente en el diagnóstico diferencial.

De 1840 muestras GI y otros tumores que fueron evaluados para DOG1, mediante el anticuerpo monoclonal K9, se pudo definir la inmunorreactividad a DOG1 y KIT como de ~94% de los GIST, lo cual muestra sensibilidad similar en esos marcadores. DOG1 parece ser especialmente útil en GIST epiteloides gástricos negativos a KIT del tracto GI. De cualquier modo, 2.6% de GIST positivos a KIT del tracto GI (especialmente los intestinales pequeños en talla) es negativo para DOG1, lo cual demuestra la necesidad de usar tanto KIT como PDGFRA con DOG1 en el panel inmunohistoquímico de estudio. Aunque la naturaleza de los GIST DOG1 y KIT negativos necesita estudiarse más, la expresión de DOG1 merece un lugar en el diagnóstico diferencial de GIST.³⁰

▷ TRATAMIENTO MÉDICO DE GIST (MESILATO DE IMATINIB)

El único tratamiento curativo del GIST localizado y resecable es quirúrgico. Sin embargo, frecuentemente la cirugía no asegura la curación. Los pacientes con resección quirúrgica completa, pero alto riesgo de recurrencia, son candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante.

El tratamiento del GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico.³¹ En presencia de enfermedad persistente, recurrente

o metastásica, las opciones de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes cambiaron de un modo definitivo desde que se introdujo el uso de inhibidores de tirosincinasas, como el mesilato de imatinib. Bajo dicho tratamiento, la mediana de supervivencia es de 58 meses y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos que no recibieron imatinib.³²

- El tratamiento médico de GIST cambió de un modo definitivo cuando inició el uso de mesilato de imatinib, con respecto a los abordajes anteriores.
- El escenario cambiaría de manera radical, ya que hoy en día la tasa de supervivencia media después de dos años de la administración de este fármaco es de más de 75%, y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos, tal como se señaló en el consenso de Ginebra, Suiza en 2007.
- Se ha cuestionado por qué en la indicación de mesilato de imatinib en GIST, se recurre de inicio a una dosis de 400 mg/día.
- En el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica, por ejemplo, la dosis de inicio es del doble (800 mg/día).
- En el estudio B2222 se comparó a los dos regímenes (400 vs 800), y se observó que no se registra diferencia en las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia general cuando se utilizan dosis de 400 o de 800 miligramos diarios en la población en general, aunque quizás en ciertos grupos de pacientes particulares sí pueda observarse algún cambio.¹
- Entre los factores que pueden sustentar esa diferencia encontramos:
 - La edad (≥ 65 años mejor pronóstico).
 - Localización en estómago o en otros órganos.
 - Presencia de enfermedad hepática o pulmonar (peor pronóstico).
 - Mutación 11 más favorable que la mutación 9.
 - Niveles normales de albúmina con mejor pronóstico que los niveles bajos.
 - Cuenta de neutrófilos indica que la neutrofilia tiene peor pronóstico.
 - Las mujeres tienen un mejor pronóstico que los hombres.
 - El mecanismo de acción de mesilato de imatinib es bien conocido.
 - La dosis de 800 mg sí es importante entre pacientes con GIST avanzado.
 - Se recomienda elevar la dosis en pacientes avanzados.

▷ DOSIFICACIÓN Y AJUSTE DE LAS DOSIS

El tratamiento inicial de mesilato de imatinib en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica es de 400 mg al día.

Los pacientes con mutación en el exón 9 del gen c-KIT presentan un riesgo de recurrencia 2.46 veces mayor, al compararse con pacientes que no presentan esa mutación. Por ello se recomienda iniciar el tratamiento con 800 mg al día en quienes tienen esa mutación.³³ (**Figura 1**)

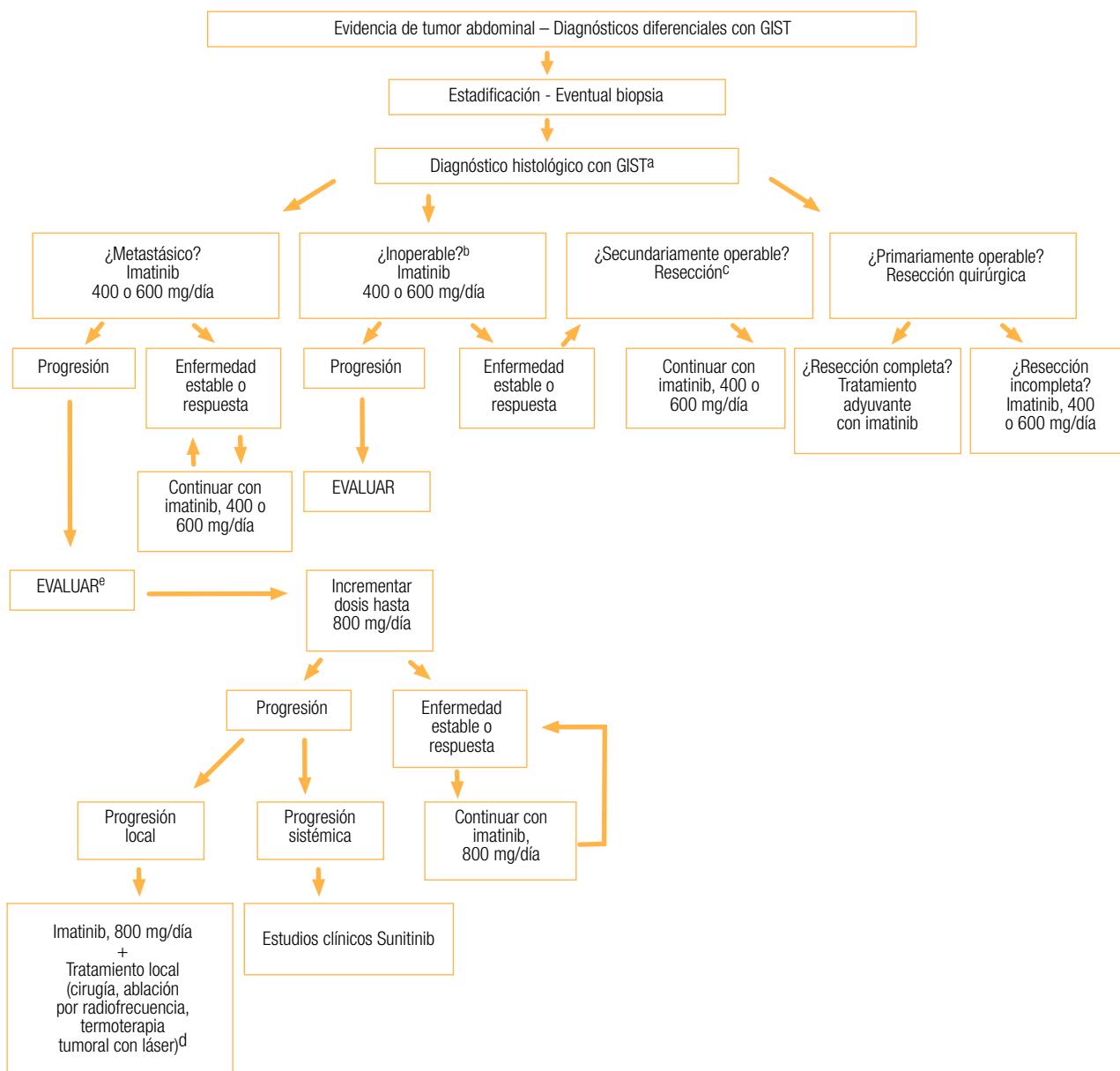
▷ RESISTENCIA A MESILATO DE IMATINIB (DURACIÓN ÓPTIMA DE LA TERAPIA)

- Resistencia primaria se define como ausencia de respuesta clínica cuando se utiliza tratamiento de primera línea, después de 3 meses según los criterios de Choi. Este tipo de resistencia es muy frecuente en presencia de mutaciones de los exones 17 y 18 del gen c-kit.³⁴
- Resistencia secundaria se define como progresión posterior a una respuesta clínica durante el tratamiento de primera línea. En estos casos está indicado el tratamiento de segunda línea.
- En los pacientes con enfermedad estable o progresión no se debe suspender el tratamiento, ya que se ha demostrado que dicha suspensión se asocia a progresión en 100% de los casos.³⁵
- Uno de los objetivos en enfermedad persistente, recurrente o metastásica es, precisamente, alcanzar el estado de enfermedad estable.
- Cuando se genera resistencia secundaria a mesilato de imatinib, como primera opción se debe considerar el incremento de dosis, antes de cambiar al tratamiento de segunda línea.
- En aquellos casos de resistencia primaria debe considerarse el uso de tratamiento de segunda línea como sunitinib.
- En aquellos casos de resistencia primaria a imatinib, particularmente con mutación localizada al exón 17 y 18, los pacientes no responderán a imatinib. Debe considerarse el tratamiento alternativo con sunitinib.

▷ ADYUVANCIA CON MESILATO DE IMATINIB

- El tratamiento adyuvante con imatinib se fundamenta en la alta frecuencia de recurrencias después de la resección quirúrgica completa en pacientes de alto riesgo.³⁶
- En el contexto de resección quirúrgica radical, alto riesgo se define como tumores mayores de 3 cm.³⁶

Figura 1.
Algoritmo terapéutico para GIST



^aCriterios diagnósticos: localización gastrointestinal o en mesenterio; histología convencional típica de tumor estromal gastrointestinal; CD117 positivo (los tumores estromales gastrointestinales CD117 negativos serán tratados como CD117 positivos; Blakstein, ASCO 2005, abst. 9010).

^bInoperable o imposible realizar cirugía adecuada.

^cASCO 2005; Rutkowski (abst. 9037), Gronchi (abst. 9036).

^dESMO Consensus Guidelines. Blay y cols. Ann Oncol 2005.

^eConsiderar el uso de imatinib a dosis de 800 mg por día en pacientes con mutación en el exón 9 del gen c-kit.

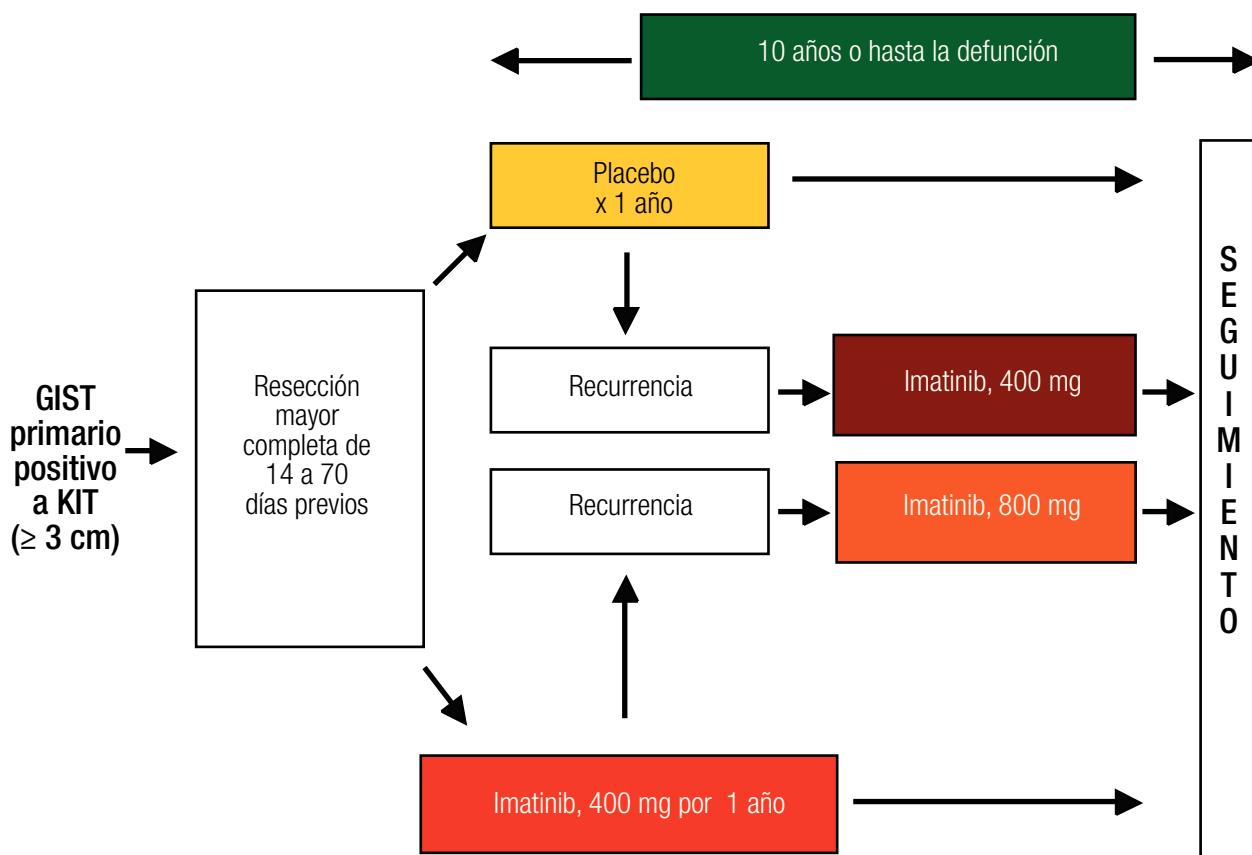
Figura 2.
Imatinib como terapia adyuvante en GIST primario y de resección completa

Estudio de Fase III: Imatinib adyuvante en pacientes con GIST primario y resección completa¹⁰

ACOSOG Z: Estudio aleatorizado, doble ciego de imatinib en adyuvancia *versus* placebo posterior a resección de GIST primario

Objetivo primario: supervivencia libre de resección

Objetivo secundario: supervivencia general



- Imatinib es una terapia oral efectiva con un bajo perfil de toxicidad y que ha mostrado ser útil como adyuvante.³⁶
- El beneficio del tratamiento adyuvante con imatinib se refleja claramente en la tasa de supervivencia libre de enfermedad, aunque aún no se haya establecido un beneficio en la tasa de supervivencia global.
- La recomendación actual es dar tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo, con imatinib a dosis de 400 mg/día, por un año al menos.

Grado A2

- La indicación quirúrgica para GIST metastásico, en pacientes tratados con imatinib aún no ha sido establecida.²⁶ (Figura 2)

En la figura 2 observamos que pacientes con una resección completa reciben el tratamiento estándar, y si se presenta recurrencia, la dosis aumenta a 800 mg. De no existir recurrencia, los pacientes pasaron a seguimiento por un año, y de haberla, se les dividió para valorar los efectos de ambas dosis, lo cual demostró que, efectivamente, es mejor dar 800 mg cuando el paciente ha recaído.

El estudio Z9001 fue detenido por una recomendación del Comité de Monitorización de Información Externa de la ACOSOG, basándose en los resultados preliminares en 644 pacientes evaluables. El tiempo medio de seguimiento fue de 1.2 años entre pacientes libres de recurrencia. La supervivencia libre de progresión a 1 año fue de 97% en el grupo tratado con imatinib, contra 83% en el grupo placebo ($p<0.001$). La supervivencia general no cambió con el tratamiento, pero debe considerarse que el estudio fue corto, y no tiene el poder para evaluar efectos del tratamiento a largo plazo.³⁷

▷ NEOADYUVANCIA CON MESILATO DE IMATINIB

- La indicación quirúrgica para GIST metastásico, en pacientes tratados con imatinib aún no ha sido establecida.²⁶
- El estudio de Mussi y colaboradores nos muestra resultados en una cohorte de pacientes avanzados que recibieron pre-adyuvancia con el inhibidor antes de ser intervenidos.²⁶
- Entre 2002 y 2007, ese estudio reclutó a 80 pacientes con cirugía para GIST metastásico tratados con mesilato de imatinib, y se les dividió en un grupo (A) con 49 pacientes con buena respuesta clínica y un grupo (B) con 31 pacientes que cursaban con progresión focalizada.²⁶
- Los objetivos del trabajo fueron las tasas de supervivencia libre de progresión (PFS) y de mortalidad general.²⁶
- La PFS a 2 años fue de 64% en el grupo A y de sólo 9.7% en el grupo B ($P < 0.01$).²⁶
- En el grupo A no se alcanzó siquiera una media para PFS, mientras que en el grupo B ésta fue de 8 meses.²⁶
- La supervivencia específica promedio ante la enfermedad (DSS) a 5 años en el grupo A fue de 82.9% y de 67.6% en grupo B ($P < 0.01$).²⁶
- El análisis multivariado confirmó tasas de PFS y DSS significativamente menores para el grupo B.²⁶
- Los autores concluyeron que la cirugía para lesiones focalizadas en pacientes con progresión podrían considerarse como parte de la 2^a y 3^a líneas de tratamiento en casos selectos.²⁶

▷ VALORACIÓN DE LA PROGRESIÓN CON CRITERIOS RECIST

Un total de 946 pacientes con GIST tratados con imatinib participaron en un estudio controlado de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento

del Cáncer, el Grupo de Sarcoma Italiano, el Grupo de Estudios Gastrointestinales Australoasiático (EORTC/ISG/AGITG), cuyo objetivo fue valorar si los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos conocidos como RECIST son útiles para predecir el tiempo para progresión (TTP) y la supervivencia general.

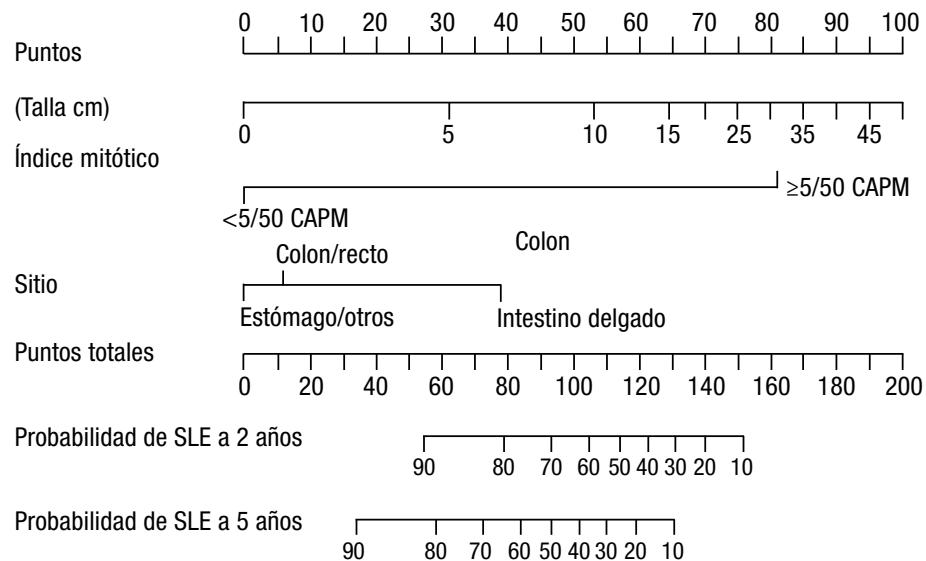
Las primeras tres evaluaciones se llevaron a cabo a los 2, 4 y 6 meses. La respuesta se dividió en seis posibles categorías desde respuesta parcial con >30% de reducción tumoral hasta la progresión subjetiva de la enfermedad (progresión clínica). En todos los puntos de valoración del estudio, las respuestas completa, parcial y mayor resultaron en tasas de TTP y OS similares de una manera consistente.³⁸

Los criterios RECIST permiten la discriminación temprana de los pacientes con respuesta temprana a terapia con imatinib, así como aquellos que no responderán. Después de 6 meses de tratamiento, si el paciente tratado con imatinib no ha progresado, el patrón radiológico de respuesta no tiene valor pronóstico, por lo que se requiere de continuar con imatinib hasta que no exista progresión de acuerdo con los criterios RECIST.³⁸

▷ PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON GIST

- En general, los nomogramas pronósticos predicen mejor la posibilidad de eventos para pacientes individuales que los sistemas de estadificación que estratifican a los enfermos en unos pocos grupos amplios.
- Los nomogramas se basan en modelos estadísticos que se estiman en combinación de variables pronósticas, para así determinar la proclividad para cierto evento.
- En un informe presentado por *The Lancet Oncology* en septiembre del 2009, en una presentación en línea (Internet), se analiza el nomograma que Gold y colaboradores presentan para la predicción de la supervivencia libre de progresión (PFS) en el período posterior a la resección.³⁹
- El nomograma se compone de tres factores pronósticos establecidos: 1) la talla tumoral; 2) el conteo de las mitosis (<5 o ≥ 5 mitosis por 50 HPFs), y 3) y la ubicación del tumor.³⁹
- Este nomograma predice de manera bastante acertada la supervivencia libre de recurrencia después de resecar el GIST primario; además, puede usarse para seleccionar a pacientes para la terapia con imatinib.³⁹
- Ha sido comparado favorablemente con otros sistemas reconocidos para definir los estadios después de cirugía de GIST, como los desarrollados por Fletcher y Miettinen para los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH).³⁹ (Figura 3)

Figura 3. Nomograma de predicción de PFS



El nomograma considera los niveles de riesgo de cada factor, asignándose puntos para el índice para talla, índice mitótico y sitio de origen. La suma de estos puntos nos presenta puntos totales para supervivencia libre de recurrencia (SLR) a 2 y 5 años.³⁹

▷ TOXICIDAD DE MESILATO DE IMATINIB

- La administración de mesilato de imatinib ha sido asociada con edema, diarrea, náusea y vómito. El edema puede reducir con el tiempo (2 a 3 días) sin necesidad de disminuir la dosis.
- La náusea y el vómito pueden disminuir de modo significativo al tomar el tratamiento inmediatamente después de comer.
- La astenia y el dolor abdominal tampoco suelen requerir la suspensión del tratamiento. Estos efectos son lógicos si pensamos en que se está administrando un inhibidor de tirosincinasas, y todos comparten dicho perfil de efectos adversos. Con todo, sólo debe considerarse que mesilato de imatinib —inhibidor de una molécula— debe ser menos tóxico que el resto, pues aquéllos causan mayor inhibición.
- Ante citopenias y trombocitopenias de grados I y II, no se recomienda modificar las dosis, y si éstas son de grado III, rebajar la dosis en 100 mg (a 300 mg). Si esas condiciones persisten, se suspenderá el tratamiento hasta que las cifras se normalicen.
- Si existe edema, se puede controlar con un diurético ligero.
- Ante calambres musculares, se administran suplementos de calcio o de magnesio.

- La hipofosfatemia está asociada con pérdida de electrolitos, por lo que se puede administrar cloruro de quinina o usar medias calientes.
- Para la diarrea sólo es necesario realizar ajustes dietéticos.
- Ante anemia o fatiga crónica, debe vigilarse la posibilidad de hipotiroidismo.
- La deficiencia de hierro no se trata, a menos que sean <10 gramos de hemoglobina (eritropoyetina).
- La transaminasemia de grado II lleva a ajuste de dosis, y si es de grado III a suspensión temporal.
- La cifra de imatinib sérico se asocia al pronóstico. Los pacientes con mayores niveles tienen mejor probabilidad de respuesta clínica y mejor tasa de supervivencia.
- Por todo esto, se estima que mesilato de imatinib es un fármaco con un buen perfil de seguridad, sobre todo al comparársele contra el resto de los agentes de su clase que son inhibidores múltiples de cinasas de tirosina.⁴⁰

▷ OTROS INHIBIDORES DE TKs Y AGENTES BIOLÓGICOS

- Sunitinib es una molécula pequeña inhibidora de multicinasas de administración oral. Este fármaco inhibe al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, (VEGFR) lo cual es muy efectivo contra la vascularización en diversos tumores.

- Sin embargo, hasta la fecha no existen trabajos que comparan a mesilato de imatinib contra sunitinib en tratamiento primario en GIST.
- Se está desarrollando un trabajo en el que se les evalúa en pacientes avanzados con progresión, designados aleatoriamente para recibir sunitinib vs. 800 mg de mesilato de imatinib. Los resultados de ese trabajo serán muy interesantes.
- Sunitinib se administra a razón de 50 mg/día por 2 o 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso, con el fin de valorar los efectos del fármaco, pues éste demuestra ser muy tóxico.
- Otros agentes que se valoran en la indicación son everolimus (RAD 001, inhibidor de mTOR); AMG706, inhibidor de VEGFR, c-KIT, PDGFR y RET; BMS-354825, inhibidor de Src, c-KIT, PDGFR, Bcr-abl; AMN 107, inhibidor de Bcr-abl y PDGFR.
- Por último, dasatinib y nilotinib recientemente se estudian a nivel de toxicidad, así como para saber si tienen algún papel en pacientes muy avanzados que incluso hayan ya progresado con sunitinib.⁴⁰ (**Tabla 3**)
- Como parte del tratamiento médico de GIST, tanto la caracterización patológica como la genética tienen implicaciones pronósticas.
- Asimismo, debe garantizarse la dosis alta (800 mg) de mesilato de imatinib para pacientes con mutaciones en el exón 9.
- Aunque el papel de la resección quirúrgica es cada vez más importante, hoy por hoy, el mesilato de imatinib es el tratamiento médico de primera línea en pacientes con GIST persistente, recurrente o metastásico, mientras que sunitinib es la elección en segunda línea para pacientes con resistencia (primaria o secundaria) mientras reciben imatinib.

Tabla 3.

Criterios de Choi³⁴

Respuesta	Definición
Respuesta completa	Remisión de todas las lesiones No aparición de lesiones nuevas
Respuesta parcial	Disminución en el tamaño del tumor de 10% o mayor, o disminución en la densidad del tumor (HU) de 15% o mayor en TC. Ausencia de lesiones nuevas y de progresión evidente en lesiones mesurables
Enfermedad estable	No reúne criterios para respuesta completa, respuesta parcial o progresión. Sin deterioro sintomático relacionado con progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Incremento de tamaño tumoral de 10% o mayor y no cumple criterios para respuesta parcial por densidad del tumor en TC. Nuevas lesiones, nódulos intratumorales o aumento de tamaño de los existentes

REFERENCIAS

1. Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Benítez-Arroyo H, et al. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. del 2007. GAMO 2008;7(suppl):1-18.
2. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of-function mutations of c-Kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
4. Sorolimo-Rikala M, Kovatch AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-734.
5. van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994;25:766-771.
6. West RB, Corless CL, Chen X. The novel marker DOG-1 is expressed ubiquitously in GIST irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107-113.
7. Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra-Santiesteban I, et al. A clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors: the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:39-45.
8. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
9. Antonescu CR, Viale A, Sarran L. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10:3282-3290.
10. Ponsaing LG, Kiss K, Loft A, et al. Diagnostic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3301-3310.
11. Levy M, Maurits J, Wiersema. EUS-guided Trucut biopsy. *Gastrointest Endosc* 2006;62(3):417.
12. ASGE. Role of USE. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3):425-434.
13. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994;2:89-93.
14. Privette A, McCahill L, Borrasco E, Single RM, Zubarik R. Laparoscopic approaches to resection of suspected gastric gastrointestinal stromal tumors based on tumor location. *Surg Endosc* 2008;22:487-494.
15. Sexton JA, Pierce RA, Halpin VJ, Eagon JC, Hawkins WG, et al. Laparoscopic gastric resection for gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2008;22:2583-2587.
16. Hiki N, Yamamoto Y, Fukunaga T, Yamaguchi T, Nunobe S, Tokunaga M, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastrointestinal stromal tumor dissection. *Surg Endosc* 2008;22:1729-1735.
17. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy – The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-184.
18. Haesun C. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist* 2008;13(suppl):4-7.
19. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527-1535.
20. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-120.
21. Hassan I, You YN, Shyyan R, et al. Surgically managed gastrointestinal stromal tumors: a comparative and prognostic analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3425.
22. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *JCO* 2006;24:2325-2331.
23. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-346.
24. Rutkowsky P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *W J Surg Oncol* 2006;93:304-311.
25. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-352.

26. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21(2):403-408.
27. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
28. Medina-Franco H, Ramos-de la Medina A, Cortés-González R, et al. Expression of p53 and proliferation index as prognostic factors in gastrointestinal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2003;10(2):190-195.
29. Miettinen L, Sabin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses—a clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1267-1275.
30. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33(9):1401-1408.
31. Pisters P, Shreyaskumar R. Gastrointestinal stromal tumors: Current management. *J Surg Oncol* 2010; in press.
32. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 620-625.
33. M Ríos. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). ASCO 2007; June 1-5; Chicago Illinois. (Update Barcelona 2007.)
34. Choi H, Charnsangavej C, Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenology* 2004;183:1619-1628.
35. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption *versus* continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1107-1113.
36. DeMatteo R, Antonescu CR, Chadaram V, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 (abstract 9009). *J Clin Oncol* 2005;23(16S):818s.
37. ClinicalTrialsGov. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00041197?order=1>. Accessed August 29, 2007.
38. Cesne AL, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: The Intergroup EORTC-ISG-AGITG Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3969-3974.
39. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. (www.thelancet.com/oncology) September 29, 2009 DOI:10.1016/S1470-2045(09)70242-6
40. Necta Somaiah VM. New therapeutic approaches for advanced gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:139-150.