

Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales (GIST): 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 y Javier Martín

Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS).

Evaluación diagnóstica

Los GIST son tumores mesenquimales generalmente CD117 (c-kit, KIT) positivos, producidos por una mutación en *KIT* o *PDGFRA*, compuestos por células fusiformes o epitelioides que se originan en el tracto gastrointestinal, el epiplón, el mesenterio o el retroperitoneo¹.

Macroscópico

Son más frecuentes en el estómago (50-60%), el intestino delgado (20-30%) o el intestino grueso (10%) que en el esófago (5%) o el epiplón, el mesenterio y el retroperitoneo (5%)^{2,3}. Su tamaño varía entre escasos milímetros hasta 38 cm, aunque la mayor parte miden en torno a 5 cm en el momento del diagnóstico. Por su relación con la pared del tubo digestivo, pueden ser submucosos, con ulceración mucosa, intraparietales o subserosos. Al corte son de aspecto carnoso, con frecuentes áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística⁴. Suelen ser únicos; si hay más de un GIST, se debe descartar que se trate de un GIST familiar o el curso de afecciones concomitantes (neurofibromatosis, triada de Carney)⁵. Su crecimiento es expansivo (21%), pseudoexpansivo (45%) o infiltrante (24%). Los dos últimos pueden causar una resección incompleta cuando se realiza una enucleación. El patólogo siempre debe referir en su informe si los bordes están o no afectados por el tumor, ya que la resección incompleta conlleva peor pronóstico⁶.

Correspondencia: Dr. A. Poveda
Servicio de Oncología Médica.
Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
Beltrán Baguena, 4. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: apoveda@fivo.org

Manuscrito recibido el 5-7-2008 y aceptado el 5-7-2008.

Microscópico

El aspecto microscópico es variable debido a los distintos tipos celulares que aparecen en estos tumores; se distinguen tres categorías: de células fusiformes (77%), de células epitelioides (8%) y mixtos (15%)¹. Los GIST fusiformes están formados por células alargadas de citoplasma pálido, eosinófilo y de aspecto fibrilar y sincitial, que se disponen en haces entrecruzados cortos o con patrón arremolinado y formando empalizadas nucleares; los núcleos son ovoides y los citoplasmas frecuentemente muestran vacuolas paranucleares. Los GIST epitelioides están formados por células de citoplasma eosinófilo claro, con crecimiento difuso o formando nidos. A veces las células son vacuoladas y recuerdan a las células en anillo de sello de los carcinomas, mientras que en otras ocasiones son rabdoideas o pequeñas. Los GIST mixtos están formados por una mezcla de células epitelioides y fusiformes con una transición brusca de ambos tipos celulares o con un tercer tipo ovoideo intermedio⁷.

La densidad celular es variable y el pleomorfismo, por lo general, poco marcado; aunque se puede encontrar de forma focal o difusa, pero así señala a otro diagnóstico. El índice mitótico es muy variable y oscila entre ausencia de mitosis y la presencia de más de 150 mitosis cada 50 campos de gran aumento. Otros rasgos son la estroma hialina rica en fibras colágenas, el infiltrado inflamatorio linfocitario o histiocitario, la estroma mixoide con cambios microquísticos y raramente la trombosis vascular. Se ha descrito un tipo de GIST mixoide epitelioides, más frecuentemente gástrico, con abundantes células cebadas y alto porcentaje de mutaciones en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFRA*)⁸. Por último, un rasgo raro pero muy peculiar son las fibras en madeja (fibras skeinoides), más frecuentes en los tumores de intestino delgado; son estructuras fibrilares positivas con PAS e intensamente eosinófilas compuestas por fibras colágenas.

Ultraestructura

Con microscopio electrónico, se pueden observar células mesenquimales no específicas, rasgos de diferenciación muscular lisa, de diferenciación neural o ambos tipos⁹.

Inmunohistoquímica

Más del 95% de los GIST expresan CD117 (c-kit) con patrón de tinción de membrana citoplásmica difusa o en el aparato de Golgi. La tinción es de grado intenso en el 75%. Un 70-90% expresa CD34; un 20-30%, actina; un 8-10%, proteína S-100, y un 2-4%, desmina¹. Por la repercusión del diagnóstico es imprescindible una adecuada técnica inmunohistoquímica para CD117, con el fin de evitar falsos positivos y falsos negativos. El anticuerpo recomendado es el de DakoCytomation A4502, a una dilución de 1:100 sin desenmascaramiento antigénico. Es recomendable determinar Ki67 como factor pronóstico¹⁰.

Otros marcadores que se han utilizado en GIST han sido el PDGFRA, la proteincinasa C theta y el DOG-1 aunque, ya sea por la variedad de anticuerpos utilizados o por los resultados dispares de la literatura, actualmente no es recomendable utilizarlos para diagnóstico, por lo que su papel debe quedar relegado, de momento, a protocolos de investigación⁵.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial de los GIST fusiformes es con tumores musculares lisos (leiomiomas y leiomiomas), positivos para actina y desmina y negativos para c-kit; schwannoma y tumor maligno de vaina nerviosa periférica, positivos para proteína S-100 y negativos para c-kit; tumor miofibroblástico inflamatorio, positivo para ALK-1 y negativo para c-kit; tumor fibroso solitario, positivo para CD34 pero negativo para c-kit; carcinoma sarcomatoide, positivo para citoqueratinas y negativo para c-kit; pólipo fibroide inflamatorio, positivo para CD34 pero negativo para kit, y además contiene numerosas células inflamatorias, incluidos eosinófilos, y fibromatosis desmoide, negativa para kit. El diagnóstico diferencial de los GIST epitelioides es con carcinomas poco diferenciados, positivos con citoqueratinas y negativos para c-kit; carcinomas neuroendocrinos, que además expresan sinaptofisina y cromogranina, y con las variantes epitelioides del leiomioma y del tumor maligno de vaina nerviosa periférica. Hay que tener especial cuidado con neoplasias que expresan kit como el melanoma, los tumores de células germinales, los angiosarcomas, los sarcomas de Ewing, los sarcomas granulocíticos y los carcinomas indiferenciados de células pequeñas. Afortunadamente, los rasgos morfológicos y un panel inmunohistoquímico adecuado permiten el diagnóstico⁴.

No hay que olvidar que hay GIST negativos para c-kit. Podemos considerar como tales los tumores que tienen tinción leve en menos del 10% de su extensión. En estos casos es recomendable la opinión de un experto y reali-

zar estudio mutacional para *KIT* y *PDGFRA*, sin olvidar que hay un pequeño porcentaje de GIST (< 5%) en los que, aun con morfología típica, no se detecta inmunopresión de CD117¹¹.

Recomendaciones finales

El informe patológico debe incluir el tamaño del tumor, el número de mitosis cada 50 campos de gran aumento y el estado de los bordes. Se debe realizar estudio inmunohistoquímico con CD117, CD34, actina, desmina y proteína S-100 y es deseable valorar el índice proliferativo con Ki-67. Ante un tumor con morfología de GIST y falta de expresión de CD117, es recomendable remitir el material a un centro de referencia y obligatoriamente se debe investigar posibles mutaciones en *KIT* y, si el estudio es negativo, en *PDGFRA*.

Biología molecular

Aunque durante mucho tiempo los GIST han estado incluidos en el grupo de "neoplasias huérfanas" (*orphan group of neoplasms*), recientemente se han suscitado su impulso y su atracción clínica fundamentalmente por dos descubrimientos. El primero, la demostración por Hirota et al¹² de que la mayoría de los GIST presentan mutaciones activadoras en el protooncogén *KIT*, el cual codifica para el receptor del *stem cell factor* (c-kit, *KIT* o CD117). Este receptor presenta actividad tirosincinasa (TK) y es crucial en diversos procesos celulares como el crecimiento, la apoptosis, la quimiotaxis y la proliferación celular¹³. El segundo hallazgo es que estos tumores son sensibles a inhibidores específicos de la TK como el mesilato de imatinib (MI) (STI571, Gleevec; Novartis Pharma, Basilea, Suiza) y, más recientemente, sunitinib^{14,15}. Sin lugar a dudas, estos dos acontecimientos han introducido cambios radicales no sólo en el manejo clínico de los pacientes con GIST, sino también en el conocimiento de la biología de este tumor.

Espectro de mutaciones en GIST

Mutaciones en *c-KIT*

En 1998 se documentó no sólo que los GIST expresan *KIT*, sino que además 5 de 6 tumores analizados genéticamente eran portadores de mutaciones en la región del gen *KIT* que codifica para el dominio yuxtamembrana del receptor (exón 11) y que activan de forma constitutiva la actividad TK de *KIT* en ausencia de ligando¹². Desde entonces, son muchos los trabajos que se han dedicado a estudiar las mutaciones de *c-KIT* en los GIST, y actualmente, dependiendo de las series analizadas y de los procedimientos empleados, la incidencia de mutaciones es de entre un 60 y un 92%^{13,16-21}.

Las mutaciones de *c-KIT* se localizan fundamentalmente en los exones 9, 11, 13 y 17; en los exones 11 y 9, que codifican para las regiones yuxtamembrana, es donde se aprecia una mayor frecuencia^{20,22,23}.

Mutaciones en el exón 11 (dominio yuxtamembrana). El exón 11 codifica para el dominio yuxtamembrana de KIT, que se encarga de inhibir la dimerización del receptor en ausencia de ligando²⁴. Las mutaciones en este exón originan una activación constitutiva del receptor. La frecuencia de las mutaciones del exón 11 se sitúa aproximadamente en un 75-80% de los casos con mutaciones de *c-KIT*^{2,10,12}. Podemos encontrar tres tipos de alteraciones. Las más frecuentes son las deleciones intersticiales, que suelen afectar a la región 5' del exón (entre los codones 550 y 560) especialmente a los codones 557 a 559. Con menor incidencia se encuentran las mutaciones puntuales, que por lo general se limitan a cuatro codones (557, 559, 560 y 576). Por último, en el extremo 3', y en proporción de casos mucho menor, se pueden presentar duplicaciones en tándem de un determinado número de codones^{20,25,26}.

Mutaciones en el exón 9 (dominio extracelular). La frecuencia de mutaciones en el exón 9 de KIT está en un 9-20% de los casos dependiendo de los estudios^{17,27,28}. De forma mayoritaria se encuentra un tipo de mutación correspondiente a la inserción de seis nucleótidos, que resultan en la duplicación de los aminoácidos Ala501 y Tyr502 y se encuentran en pacientes que carecen de mutaciones en el exón 11²⁹. Esta mutación se asocia fundamentalmente a GIST de localización intestinal y mayor potencial maligno^{17,27,28}.

Mutaciones en el exón 13 (dominio TK I) y exón 17 (lazo de activación) de c-KIT. La actividad TK de KIT está codificada por los exones 13 y 17 de KIT y la frecuencia de mutaciones en estos exones es muy baja, entre el 0,8 y el 4,1% para el exón 13 y no llega al 1% en el caso del exón 17^{17,27,30,31}.

En el caso del exón 17, las mutaciones que se han encontrado hasta ahora son mutaciones puntuales que corresponden a las sustituciones N822H y N822K³². Se ha descrito otra mutación relacionada con GIST familiares (D820Y)³³. Sin embargo, es interesante constatar que el exón 17 de *c-KIT* frecuentemente está mutado (Asp816) en otras neoplasias como la mastocitosis, el seminoma y el disgerminoma, la leucemia mieloide aguda y el linfoma T^{34,35}. El hecho de que diferentes neoplasias tengan diferentes tipos de mutaciones confirma que cada fenómeno neoplásico requiere diferentes condiciones de transformación.

Mutaciones en *PDGFRA*

Pero no sólo podemos encontrar mutaciones en *KIT*; un 7-10% de los GIST presentan mutaciones en otro receptor TK, el *PDGFRA*. Como en el caso de *KIT*, las mutaciones de *PDGFRA* se localizan fundamentalmente en los exones 12 y 18, equivalentes a los exones 11 y 17 de *KIT* respectivamente, y por lo general se asocian a GIST de morfología epitelioide^{14,20,36}. Una característica importante en la patología molecular de estos tumores es que las mutaciones de *c-KIT* y *PDGFRA* son mutuamente excluyentes³⁶.

GIST negativos para KIT

Aunque la mayoría de los GIST expresan KIT y tienen mutaciones activadoras del gen, existe un subgrupo de tumores (un 2-10% de los casos) que expresan muy débilmente o no expresan KIT^{21,36}. Estos tumores cumplen los demás criterios, como la presentación clínica, la localización anatómica, la morfología y el patrón inmunohistoquímico, para diagnosticarlos como GIST y suelen ser heterogéneos desde el punto de vista histológico. Pero a pesar de no expresar KIT, presentan mutaciones de *KIT* o de *PDGFRA* en al menos un 10-50% de los casos, lo cual confirma el diagnóstico de GIST y además los hace candidatos a un tratamiento con inhibidores de TK³⁶.

Por lo tanto, la presencia o ausencia de mutaciones aporta una valiosa información desde el punto de vista de diagnóstico y además ayuda a explicar el comportamiento de los pacientes con GIST en cuanto a pronóstico y respuesta a inhibidores de la TK.

GIST familiar

Aunque es muy poco frecuente, existen varias circunstancias en las que los tumores GIST se asocian a síndromes familiares. El llamado síndrome de Carney incluye, junto con GIST gástricos generalmente de pequeño tamaño, paragangliomas y condromas pulmonares múltiples, y se puede observar hasta un 40% de recidivas locales³⁷. Otro proceso asociado a tumores GIST es la neurofibromatosis múltiple tipo I (NFI), ya que en estos enfermos se detecta hiperplasia de células intersticiales de Cajal y múltiples pequeños GIST en intestino delgado³⁸.

También se ha registrado al menos a seis familias portadoras de GIST múltiples en forma de síndrome familiar hereditario no relacionado con el síndrome de Carney o la NFI, que mostraban hiperpigmentación de la piel y tumores de células cebadas (mastocitosis). El hecho interesante en todos ellos es la clara hiperplasia de células de Cajal a lo largo del trayecto intestinal a partir de la que se desarrollaron GIST múltiples³⁹.

Recomendaciones finales

En el último consenso multidisciplinario de la ESMO (*Annals of Oncology*, en prensa), se recomienda la incorporación del estudio molecular sistemático al procedimiento diagnóstico de todos los GIST y se la exige en los casos de GIST sin expresión de KIT. Para ello se recomienda la remisión de estos casos a centros de referencia con laboratorios integrados en un programa de garantía de calidad y con experiencia contrastada.

Por último, y dado el interés de los estudios traslacionales en torno a esta neoplasia, se aconseja la colección de tejido en fresco al que puedan aplicarse las nuevas tecnologías al alcance de la patología molecular que, en último término, repercutirían en el interés del paciente.

Factores pronósticos

Varios autores han publicado estudios sobre factores pronósticos en tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal con anterioridad a la definición actual de GIST⁴⁰⁻⁴³. Con base en esos estudios, en 2002 se propuso el índice de Fletcher para estimar el riesgo de recidiva que se presenta en la tabla 1, fundamentado en el número de mitosis cada 50 campos de gran aumento (CGA) y el tamaño del tumor primario, las dos variables de mayor importancia pronóstica⁷ (tabla 1 y fig. 1). En principio, cualquier GIST tiene un potencial maligno, y el índice permite clasificar en categorías de riesgo a los pacientes sometidos a una resección completa de un GIST. La aplicación de esta escala a un grupo de 288 pacientes que nunca recibieron mesilato de imatinib mostró que el 50% de los que tenían un riesgo alto fallecía en los 2,5 años siguientes al diagnóstico, el 68% de ellos a causa del tumor; el 50% de los casos con un tumor diseminado moría en 1,5 años (el 69% a causa del tumor), mientras que el resto de los grupos de ries-

go tuvo una supervivencia semejante a la esperada en la población sana¹⁰. En el estudio del GEIS, el grupo de alto riesgo fue un factor pronóstico independiente respecto a la supervivencia libre de recaída (SLR), sin que se apreciaran diferencias entre los otros subgrupos⁴⁴.

En un análisis muy detallado realizado en 1.765 pacientes³ con un GIST de origen gástrico, sólo se desarrolló metástasis en el 2-3% de pacientes con un tumor < 10 cm y menos de 5 mitosis/50 CGA⁴⁵, en comparación con un 68% de los que presentaban un tumor > 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA. En una segunda serie de 906 casos localizados en yeyuno e íleon, de los pacientes con un tumor < 10 cm y menos de 5 mitosis/50 CGA, un 24% presentó recidiva, en comparación con un 90% de los que presentaban un tumor > 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA. A raíz de estos datos, los mis-mos autores (Miettinen-Lasota) han propuesto un nuevo índice de riesgo en el que se incluye la localización. De esta manera se discriminan mejor las poblaciones de riesgo que con el índice de Fletcher (tabla 2 y fig. 2) especialmente entre el riesgo intermedio y el bajo. El rango de riesgo para la recidiva varía desde un 2% en tumores gástricos con menos del 5 mitosis/50 CGA y con tamaños de 5 cm o menos y del 90% en GIST intestinales con más de 10 cm y más de 5 mitosis/50 CGA⁴⁶.

En los últimos 4 años se han publicado estudios que analizan el impacto de distintos factores pronósticos clínicos, patológicos o moleculares en la SLR. La SLR aproximada a los 5 años para estos pacientes es del 50% en series clínicas y del 70% en series clinicopatológicas. Como la supervivencia de pacientes con un GIST metastásico ha cambiado sustancialmente desde la introducción del mesilato de imatinib, se entiende que el análisis de la SLR sea un parámetro más fiable para evaluar el pronóstico que la supervivencia total.

TABLA 1. Grupos de riesgo en los tumores del estroma gastrointestinal según Fletcher et al

	Tamaño ^a	Índice mitótico (50 CGA) ^b
Riesgo muy bajo	< 2 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo intermedio	≤ 5 cm	6-10 mitosis
	5-10 cm	≤ 5 mitosis
Riesgo alto	> 5 cm	> 5 mitosis
	> 10 cm	Cualquier índice mitótico
	Cualquier tamaño	> 10 mitosis

^aEl tamaño tiene en cuenta la dimensión mayor. Se admite la variabilidad al medir el tumor antes o después de la fijación y la existente entre distintos observadores.

^bIdealmente, se debería expresar el índice mitótico en relación con la superficie examinada a partir del tamaño de un campo de gran aumento (CGA).

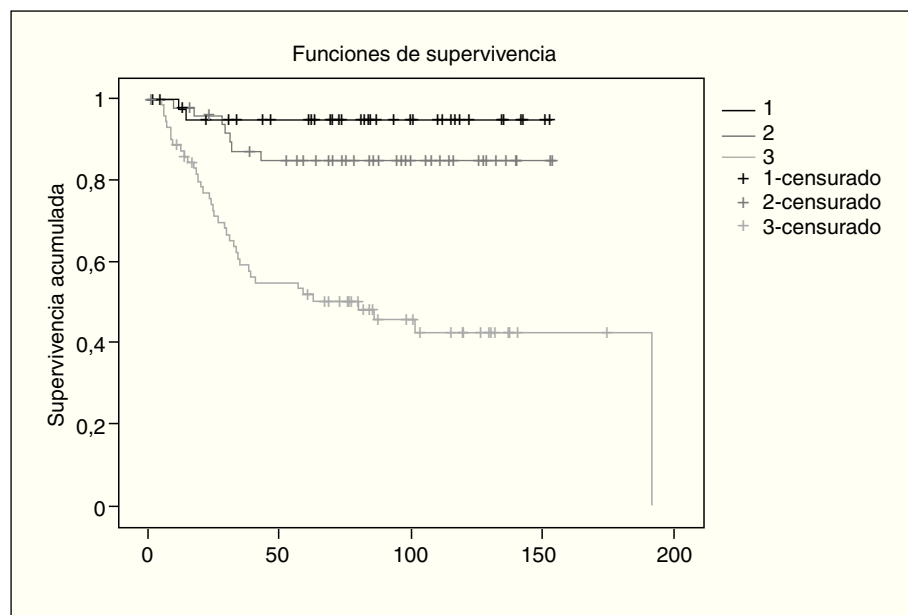


Fig. 1. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Fletcher en población de 162 pacientes.

Factores clínicos

La edad, la raza y el sexo no influirían en la SLR, pero para algunos autores tienen peor pronóstico los GIST originados en el intestino delgado y el recto^{40,46}. En un grupo de 162 pacientes estudiado por el GEIS, si bien en el análisis univariable la localización gástrica era más favorable, en el análisis multivariable perdía su importancia a favor del índice de riesgo⁴⁴.

Factores anatomopatológicos

El número de mitosis/50 CGA y el tamaño del tumor primario son los factores pronósticos más importantes y aceptados, como se ha mencionado, para la SLR. En la mayoría de las series en que el tamaño se mantenía como un factor pronóstico independiente del número de mitosis, no se evaluó la presencia del CD117 (c-kit)^{40,47}. En series más recientes y homogéneas que incluyen sólo GIST con

CD117, el tamaño no se mostró como un factor pronóstico independiente en el análisis multivariable, probablemente por la fuerte correlación que hay entre el tamaño y el recuento mitótico⁴⁸⁻⁵⁰. En el estudio ya referido³, se ha comprobado que, para tumores gástricos de menos de 5 mitosis, tamaños > 10 cm no implican necesariamente un alto riesgo, a diferencia del índice de riesgo de Fletcher. Otros rasgos anatomopatológicos estudiados, como la presencia de necrosis^{49,51}, la atipia nuclear⁵¹, el subtipo histológico (epitelioide o fusocelular)⁴⁸, la invasión mucosa⁵² o la densidad celular^{51,53}, sólo han mostrado importancia pronóstica en el análisis univariable.

El marcador de proliferación Ki-67 muestra una alta correlación con el índice mitótico^{54,55}, aunque en un estudio realizado en 60 GIST de origen gástrico se ha comportado como un factor pronóstico independiente⁵⁶. En el estudio realizado sobre 288 GIST, sólo el tamaño del tumor primario y el máximo valor de Ki-67 fueron factores pronósticos independientes, y los autores proponen un índice que sería la suma de esos dos factores¹⁰, pues se ob-

TABLA 2. Grupos de riesgo en los tumores de la estroma gastrointestinal según Miettinen et al

	Tamaño	Índice mitótico (50 CGA)	Localización
Riesgo muy bajo	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
Riesgo bajo	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
	2-5 cm	≤ 5 mitosis	Intestinales
Riesgo intermedio	> 10 cm	≤ 5 mitosis	Gástricos
	> 5 y ≤ 10 cm	≤ 5 mitosis	Intestinales
Riesgo alto	2-5 cm	> 5 mitosis	Gástricos
	2-5 cm	> 5 mitosis	Intestinales
	> 10 cm	≤ 5 mitosis	Intestinales
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Gástricos
	> 10 cm	> 5 mitosis	Gástricos
	> 5 y ≤ 10 cm	> 5 mitosis	Intestinales
	> 10 cm	> 5 mitosis	Intestinales

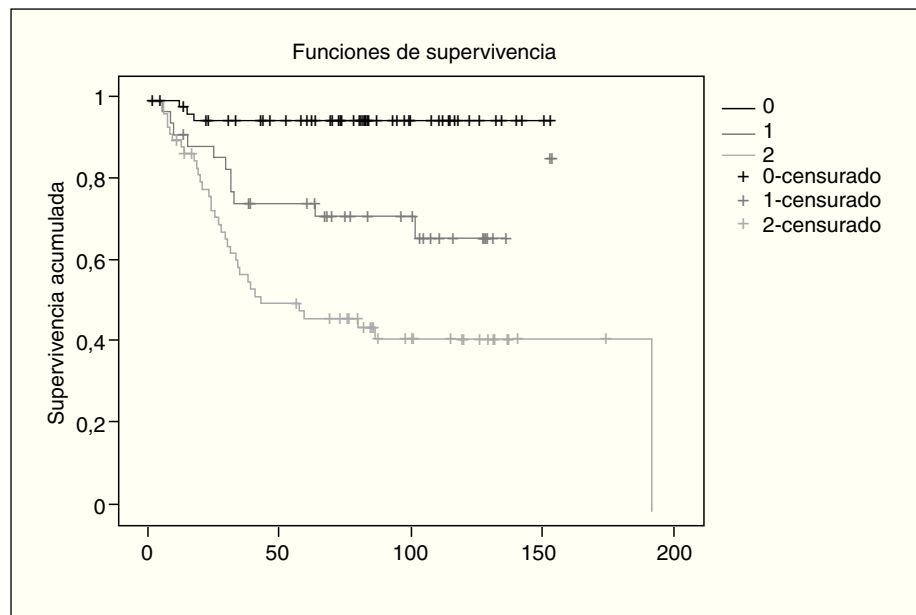


Fig. 2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según grupos de riesgo de Miettinen en población de 162 pacientes.

serva que en los valores > 7 hay un 63% de muertes y los < 7 tienen una probabilidad de morir a los 5 años similar a la de su grupo de edad. No obstante, ese estudio se realizó en pacientes que no habían recibido imatinib.

Tipo de mutación y localización

Varios autores han encontrado una relación entre la presencia de mutaciones en el gen *KIT* y un peor pronóstico^{16,21,49,57,58}, relación cuestionada por otros⁵⁹. Se ha analizado la influencia en la SLR del tipo y la localización de las mutaciones en *KIT*^{21,25,48,57}, y en dos estudios se ha apreciado un peor pronóstico entre los pacientes que presentaban deleciones^{47,57}, datos que concuerdan con los encontrados por el GEIS⁶⁰. Por otra parte, si la deleción afecta a los codones 557-558 del exón 11, habría un mayor riesgo de recidiva²⁵, hallazgo confirmado en el análisis de la serie recientemente publicada por el GEIS⁶⁰. En una actualización de seguimiento de este trabajo, se ha analizado el valor de la variable "mutación crítica" (la que afecta a los codones 557 y/o 558) durante todo el seguimiento (mediana, 85 meses) y en distintos lapsos (0-4 y > 4 años). La variable ha permanecido con valor pronóstico independiente para todo el seguimiento y en el primer período de 0-4 años. En realidad, no hay ninguna recidiva entre los pacientes con mutación crítica más allá de los 40 meses y sí predominan entonces los tipos sin deleción (*missense* y duplicaciones) en las recidivas del segundo período. Por otra parte, se comprobó que sigue manteniendo su relevancia pronóstica en SLR a pesar de incluir en la ecuación el índice de Miettinen-Lasota, en el que se incorpora la localización tumoral además del tamaño y del número de mitosis⁶¹.

Recomendaciones finales

La clasificación de grupos de riesgo de Miettinen-Lasota agrupa mejor a las poblaciones de riesgo en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto y, por lo tanto, recomendamos su utilización. Nuestra serie ha sido analizada por los dos sistemas de clasificación, y los grupos de riesgo de Miettinen-Lasota son estadísticamente diferentes. Sin embargo, en el sistema de clasificación de Fletcher, sólo el grupo de alto riesgo tenía una SLR significativamente peor; entre los grupos de riesgo bajo e intermedio de nuestra serie no había diferencias.

Las mutaciones que afecten a codones 557 y 558 confieren un riesgo para la recidiva independiente de la clasificación anterior en la experiencia de nuestro grupo. Este riesgo es máximo en los primeros 30 meses tras la cirugía y luego baja drásticamente. No obstante, deberemos esperar a estudios prospectivos para comprobar el valor de esta variable.

Técnicas de imagen

Diagnóstico

Los tumores pequeños suelen ser hallazgos incidentales de cirugía, endoscopia o estudios de imagen. Los sin-

tomáticos suelen ser grandes. La forma más frecuente de presentación clínica es la hemorragia gastrointestinal por ulceración de la capa mucosa. Los pacientes pueden presentar hematemesis, melenas o signos y síntomas de anemia causada por hemorragia oculta. Otras manifestaciones clínicas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, masa y distensión abdominal⁶². La mayoría de los tumores son operables⁶³.

Métodos de diagnóstico por imagen

En muchas ocasiones, inicialmente y dependiendo de los métodos de imagen disponibles, el tumor se descubre como un hallazgo incidental⁶⁴.

En los estudios baritados los tumores se comportan como lesiones submucosas⁶². Ecográficamente los tumores se presentan como masas hipoecogénicas y cuando los tumores son de gran tamaño muestran áreas quísticas, necróticas o hemorrágicas en grado variable, y pueden desplazar estructuras adyacentes. La ecoendoscopia estaría indicada en el estudio de tumores submucosos localizados en el esófago, el estómago, el duodeno, el ano o el recto, y pueden servir de guía para la biopsia^{62,65}.

Estadificación inicial

La tomografía computarizada (TC) con contraste y ocasionalmente la resonancia magnética (RM) son los métodos de elección en la estadificación de los GIST⁶⁶. Típicamente, éstos se presentan como una masa sólida que en vacío suelen tener una densidad de 30-35 unidades de Hounsfield (UH) y después del contraste presentan un realce heterogéneo y alcanzan las 50-60 UH⁶⁷, aunque en masas grandes (> 10 cm) puede variar por la existencia de necrosis o hemorragia o componentes de degeneración⁶⁶ (fig. 3A y B).

En tumores localizados en el área pelviana, la RM ofrece la ventaja de definir mejor la relación con los órganos adyacentes y proporcionar mejor información de estadificación preoperatoria⁶⁸. Las porciones sólidas del tumor tienen una intensidad de señal de baja a intermedia en secuencia T1 y alta intensidad en secuencias T2 (fig. 4A-C), e igualmente se realzan con la administración de gadolinio (fig. 4D y E)⁶⁹. Las áreas hemorrágicas varían de intensidad según el tiempo de evolución de la hemorragia⁷⁰.

Las imágenes funcionales con FDG expresan la tasa metabólica del tumor y permiten cuantificar la actividad usando una medida semicuantitativa como el "valor de captación estandarizado" (SUV) para la valoración inicial y el seguimiento, ya que permite diferenciar tumor activo de tejido cicatrizal inactivo o necrótico y recidiva de cambios benignos no descritos⁷¹.

Seguimiento: valoración de la respuesta

La TC es el método de elección para valorar la respuesta al tratamiento. Los criterios RECIST pueden su-

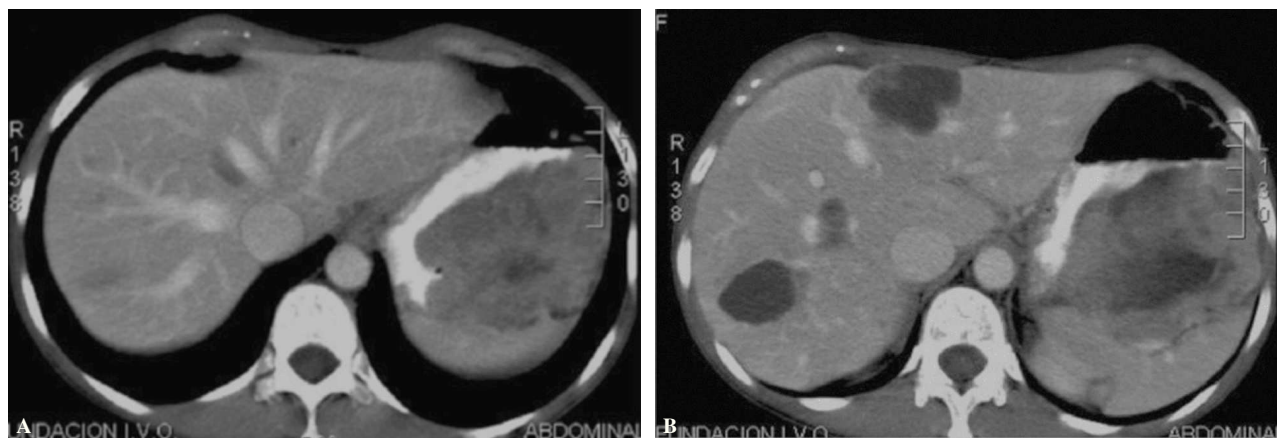


Fig. 3. Tumor gástrico con necrosis y metástasis hepáticas.

bestimar la eficacia real del tratamiento⁷²⁻⁷⁷ o la actividad tumoral, aunque el grado de realce es indicio del comportamiento del tumor. La presencia de realces nodulares (fig. 5A y B) y neovascularización son indicios de progresión (fig. 6A-C).

Un aumento del tamaño de las lesiones no supone necesariamente progresión (fig. 7A y B)^{68,72-74}. El criterio de respuesta propuesto por Choi et al⁷⁵⁻⁷⁷ incluye, además del tamaño, la densidad, con una disminución del 10% o más del tamaño o una disminución de la densidad en UH superior al 15% (fig. 8A y B y tabla 3). Estos parámetros mostraron una mejor correlación con la tomografía por emisión de positrones (PET) para predecir la respuesta al imatinib que los criterios RECIST^{75,76}.

Cuando hay respuesta, las lesiones se hacen homogéneas e hipodensas y desaparecen los vasos tumorales y los realces nodulares. Estos cambios tienen un buen factor pronóstico y pueden verse en el primer mes de tratamiento⁷⁶.

Los efectos adversos del imatinib son retención de líquidos (más frecuente), diarrea, náuseas, fatiga, calambres musculares, dolor abdominal y eritema, entre otros. La sobrecarga de líquidos puede manifestarse como ascitis, derrame pleural o pericárdico y edema submucoso extenso, que no se debe interpretar como progresión si hay enfermedad estable o respuesta parcial⁷⁸.

La recidiva se presenta típicamente en el abdomen afectando al peritoneo, el hígado o ambos. Cuando hay progresión o recidiva tras la resección quirúrgica, la recidiva se presenta como un nódulo nuevo intratumoral o como un aumento de tamaño (> 10%) sin disminución de la densidad de los nódulos tumorales preexistentes⁷⁹.

La mayoría de las metástasis aparecen en el hígado y la cavidad peritoneal, y raramente afectan a los pulmones, la pleura y la pared abdominal. Igualmente es rara la afección ganglionar⁸⁰. La respuesta de los implantes peritoneales es más precoz que la de la localización hepática. Así, aunque en algunos casos el tamaño puede aumentar por el desarrollo de una hemorragia intratumoral o degeneración mixoide, la máxima respuesta no se observa hasta los 6-12 meses de tratamiento con imatinib,

de modo que es importante reconocer estos cambios en estadios precoces para no suspender o cambiar el tratamiento.

Que el tamaño o la densidad del tumor en las imágenes de TC no varíen debe considerarse como enfermedad estable durante el seguimiento.

La TC con contraste y con adquisiciones en fases arterial y portal permite reconocer lesiones hepáticas hipervasculares que de otro modo pueden pasar inadvertidas y hacerse evidentes cuando se hacen hipodensas con el tratamiento, lo que plantea la posibilidad de progresión por aparición de nuevas lesiones. Por el contrario, la TC sin contraste permite detectar hemorragia o calcificación intratumoral. Para el seguimiento, puede ser suficiente tomar sin contraste la imagen del hígado seguida de otra en fase portal tras inyección intravenosa de contraste que incluya todo el abdomen.

La cuantificación de la densidad media se obtiene con un ROI, incluyendo la área tumoral máxima, en la serie obtenida en fase portal (fig. 9A y B).

Como los cambios metabólicos pueden preceder a los morfológicos, la PET permite la evaluación de la actividad incluso a las 24 h de comenzado el tratamiento (fig. 10A-D)⁷¹. Para evaluar el tratamiento, debe obtenerse una PET basal antes de iniciarlo, de modo que cambios cuantitativos basados en el valor absoluto del SUV máximo o el porcentaje de cambio en el SUV máximo respecto a la PET basal se han demostrado útiles para la predicción del efecto terapéutico^{81,82}.

En pacientes con riesgo de metástasis (grandes masas), está indicada la realización de una PET basal, ya que pequeñas lesiones entre las asas intestinales, el omento o en la pelvis pueden ser difíciles de detectar. Se acepta⁷⁵ como criterio de respuesta con FDG una disminución de la máxima captación normalizada (SUV_{\max}) < 2,5. La European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha consensuado unos criterios de respuesta basados en los hallazgos de FDG-PET⁸³, estableciendo que una reducción del 25% del SUV_{\max} como punto de corte puede considerarse como respuesta parcial. Se acepta el uso de la PET o PET-TC/RM para la resolución de dudas en la TC.

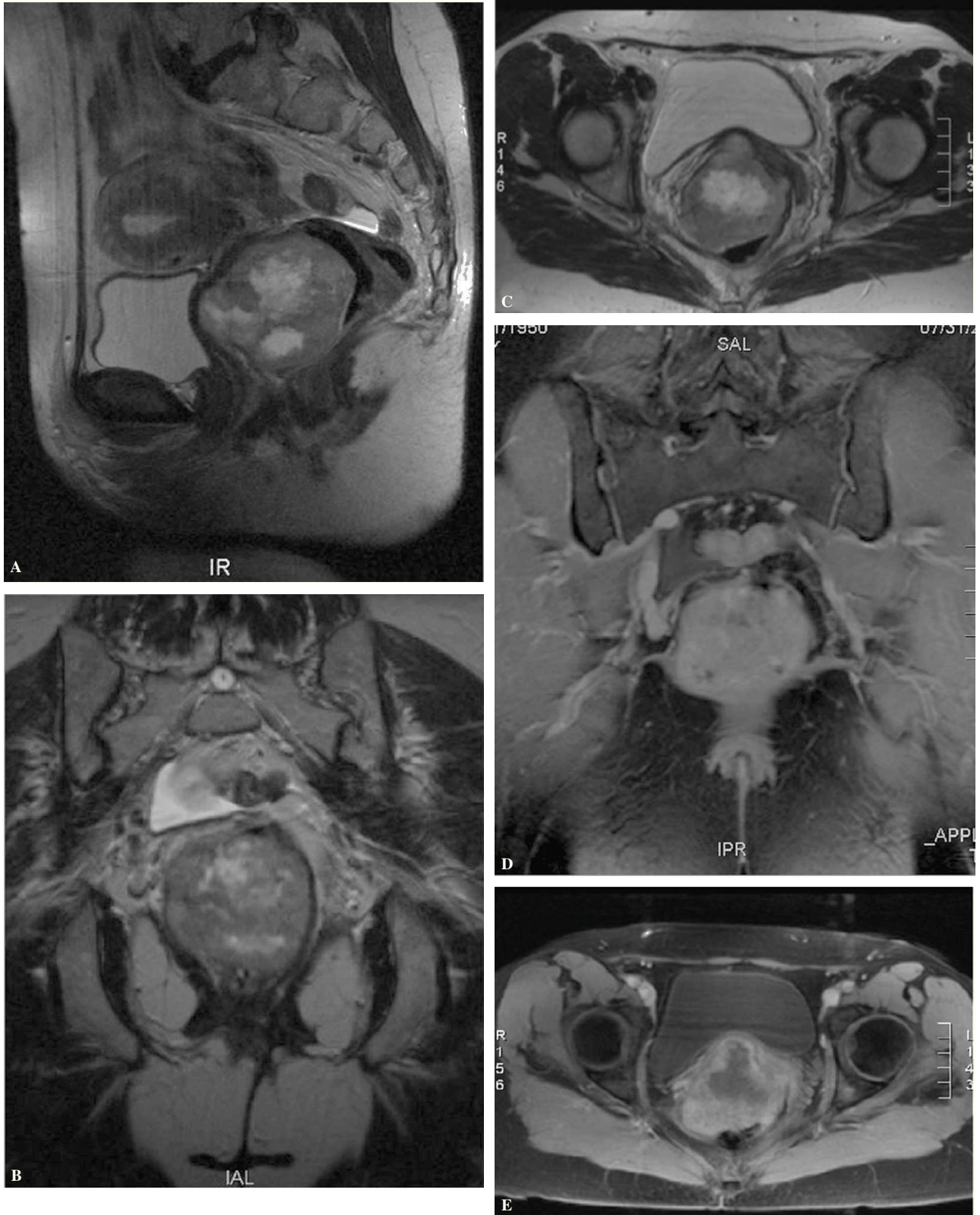


Fig. 4. Resonancia magnética de GIST del tabique rectovaginal en secuencias T2-TSE sagital (A) coronal (B) y axial (C). Imágenes T1 con gadolinio, coronal GE-FS (D) y axial GE (E).

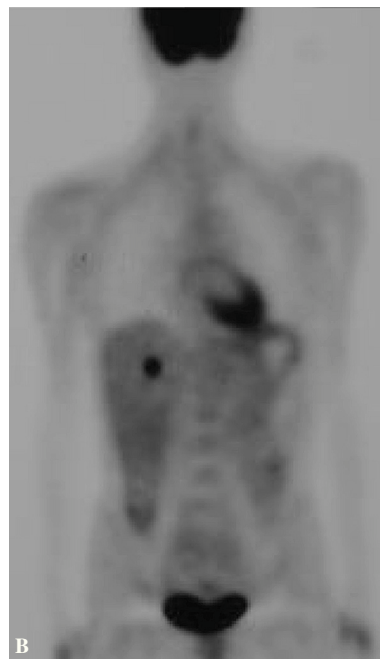


Fig. 5. Realce nodular (A) en metástasis hepática confirmada en estudio con tomografía por emisión de positrones (B).



Fig. 6. Recidiva de tumor de intestino delgado con presencia de necrosis (A), realce nodular sólido (B) y neovascularización (C).

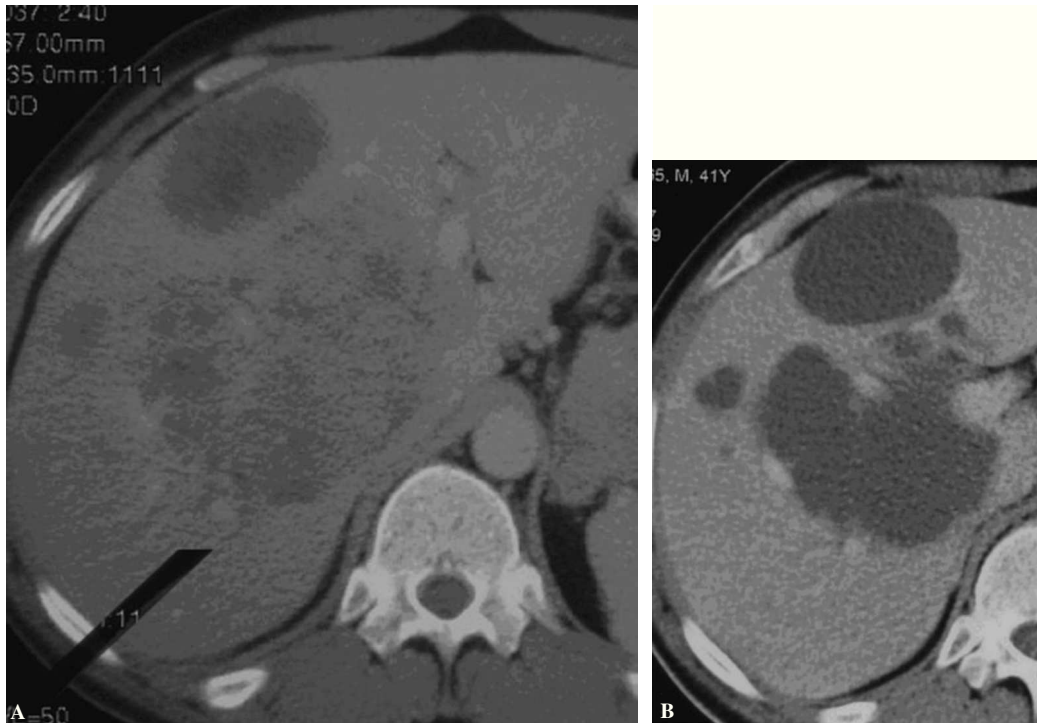


Fig. 7. Respuesta a las 6 semanas de tratamiento de las metástasis hepáticas (A) tratadas con imatinib. Las metástasis hepáticas han aumentado de tamaño y se han hecho hipodensas (B) (criterio Choi).

En la tabla 4 se recogen los criterios RECIST, PET y Choi para la valoración de respuesta⁷⁵.

Recomendaciones finales

En resumen, se recomienda la realización de TC trifásicas para estadificación inicial, mientras que para el seguimiento puede ser suficiente con captaciones en vacío y en fase portal. La medida de densidad (UH) se debe realizar con un ROI que abarque el máximo de la lesión en la serie captada en fase portal. Debemos valorar la presencia de vasos tumorales, realces (anular, nodular o sólido). La RM tiene valor añadido en tumores de localización pelviana.

El informe radiológico debe recoger el tamaño, la localización y la densidad media (UH) de las lesiones diana, la presencia de vasos tumorales, realces, calcio o hemorragia, así como la aparición de nuevas lesiones, y enumerar las lesiones distintas de las diana.

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica de un GIST debe ser considerada la primera opción terapéutica siempre y cuando tal resección sea técnicamente posible, no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una morbimortalidad aceptable. En cualquier caso, la indicación de una exéresis quirúrgica de un GIST debe ser considerada una toma de decisión en un contexto multidisciplinario

(patólogo, radiólogo, cirujano, oncólogo clínico, etc.) y en centros de referencia de atención a los sarcomas y GIST con participación en ensayos clínicos multidisciplinarios⁶⁶.

La estadificación del GIST mediante TC con contraste y/o RM, y específicamente con RM pelviana en el GIST rectal, deberá establecer si el tumor es resecable o no. Existen criterios radiológicos para determinar si hay infiltración del tronco celíaco, de la arteria mesentérica superior o del confluente mesentérico-portal, de la presencia de metástasis peritoneales o hepáticas, todas las cuales habitualmente contraindican la resección quirúrgica. Asimismo, las exploraciones radiológicas determinan el tamaño del tumor y si hay o no garantías de una cirugía con criterios de radicalidad R0. En caso de duda, la ecoendoscopia gástrica o rectal interpretada por expertos y la laparoscopia exploradora para descartar diseminación peritoneal pueden definir mejor la estrategia terapéutica. La PET/TC-RM puede ser útil tanto en casos dudosos como para valorar la respuesta terapéutica al imatinib y las posibilidades de una cirugía de rescate (véase el apartado de radiología).

El estándar terapéutico en el GIST es, siempre que sea posible, la exéresis quirúrgica. El cirujano debe tener amplia experiencia en cirugía de tumores retroperitoneales y gastrointestinales; el objetivo ideal en el GIST es una cirugía R0. Esta cirugía supone la exéresis tumoral completa tanto del tumor primario como de una recidiva, y se considera que el factor pronóstico más importante es el grado de radicalidad obtenido⁸⁴. La cirugía óptima debe conseguir unos márgenes de resección libres de



Fig. 8. Metástasis hepática de 43 UH de inicio (A) y control a las 6 semanas de tratamiento con imatinib, cuando la densidad ha disminuido a 14 UH (B).

enfermedad, por lo que en ocasiones es necesario sacrificar órganos vecinos al tumor y realizar una exéresis quirúrgica “en bloque”. Los pacientes sometidos a una cirugía radical R0 tienen una supervivencia total superior a la de aquellos a quienes se practica una cirugía menos agresiva⁸⁵. No se ha demostrado que las linfadenectomías regionales aporten más supervivencia, por lo que su práctica no está recomendada^{86,87}.

El tamaño tumoral es un factor pronóstico en la cirugía de los GIST, pues a mayor tamaño hay mayor infiltración y/o extensión a los órganos vecinos del tumor y más posibilidades de una resección incompleta⁸⁸. En caso de que el patólogo informe de que los márgenes de resección del tumor son positivos, es decir, de una resección R1-R2, debe considerarse una nueva intervención quirúrgica de rresección con el fin de conseguir unos márgenes negativos. En caso de que este segundo gesto quirúrgico pueda implicar una alteración funcional severa, deberá valorarse la estadificación tumoral, pues de tratarse de un tumor de muy bajo/bajo riesgo, es obligado comentar con el paciente la actitud expectante comparada con una acción quirúrgica agresiva con secuelas funcionales⁸⁹.

En los pacientes en quienes la cirugía R0 de entrada implique secuelas funcionales severas, puede valorarse, tras comentarlo con el paciente, una cirugía R1 en tumores de muy bajo/bajo riesgo o derivarlo a un centro de referencia de estos tumores GIST para un intento de cirugía radical agresiva R0 con o sin un tratamiento neoadyuvante con imatinib (de investigación). Se ha de valorar los riesgos operatorios y sopesar el beneficio oncológico de dicha cirugía. Así, los tumores GIST situados alrededor de la unión gastroesofágica serán susceptibles de una gastrectomía total o polar superior; los GIST de situación duodenal, de una duodenopancreatectomía ce-

TABLA 3. Criterios Choi para la valoración de respuesta

Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones Sin nuevas lesiones
Respuesta parcial	Disminución de tamaño $\geq 10\%$ o disminución de densidad $\geq 15\%$ de las UH Sin nuevas lesiones
Enfermedad estable	Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable No cumple los criterios de RC, RP o PE No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
Progresión de la enfermedad	Un incremento del tumor $\geq 10\%$ y sin criterios de RP para la densidad radiológica en la TC Nuevas lesiones Nuevos nódulos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa

PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; TC: tomografía computarizada.

fálica, y los GIST de situación rectal baja, de una resección abdominoperineal. Si bien no hay clara evidencia científica, en estos casos el consenso multidisciplinario debe ser imperativo para aplicar un tratamiento neoadyuvante con imatinib con el fin de obtener una respuesta parcial y, consecuentemente, evitar una cirugía tan agresiva desde el punto de vista funcional. En estos casos la biopsia y el estudio inmunohistoquímico y mutacional son obligatorios para conocer previamente la capacidad de respuesta del tumor a imatinib⁹⁰.

Si bien existen algunas publicaciones que muestran supervivencias similares entre la enucleación y la resección amplia de un GIST de pequeño tamaño (< 2 cm) y de muy bajo/bajo riesgo (T1/T2) por ecoendoscopia o por cirugía laparoscópica, la enucleación simple o la resec-

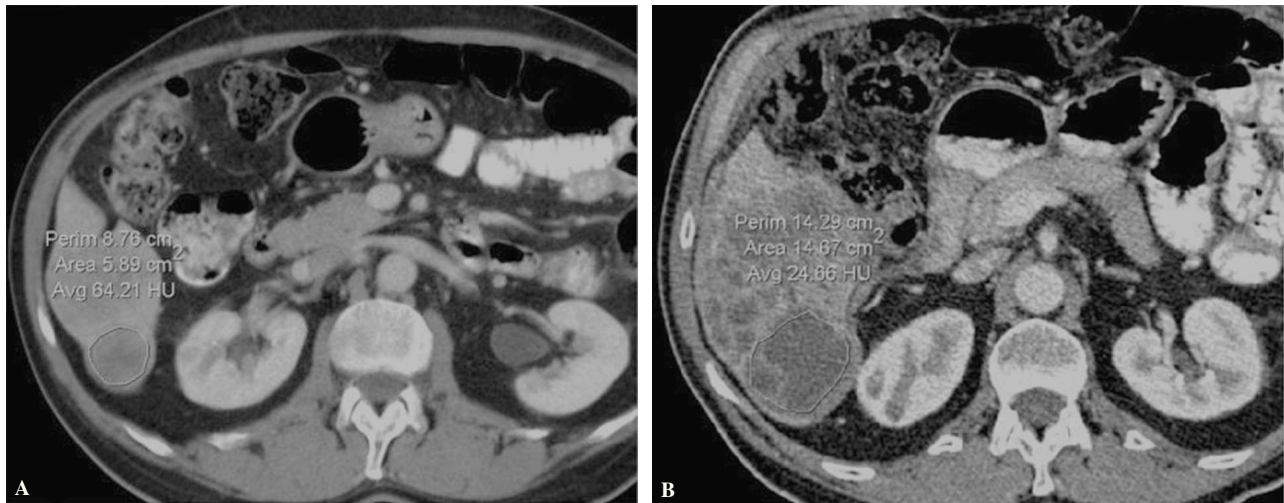


Fig. 9. Metástasis hepáticas de GIST en tratamiento con control a 12 meses en el que la densidad de una lesión tomada como referencia había aumentado de tamaño y su densidad había disminuido de 64 UH (A) a 24 UH (B).

ción endoscópica de estos tumores de principio está contraindicada⁹¹.

La exéresis por laparoscopia o laparoscopia asistida actualmente está bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta y de cuidados ante una eventual rotura tumoral. La cirugía laparoscópica en el GIST es recomendable sólo en centros con experiencia acreditada. Los resultados aportados en los últimos años muestran series importantes de resección de GIST mediante abordaje laparoscópico o laparoscópico asistido, generalmente de origen gástrico. En la mayoría de las experiencias, los márgenes de resección estaban libres de enfermedad, las supervivencias eran considerables y no se detectaron implantes tumorales locales en los orificios de los trócares de trabajo. En general, los tumores gástricos de 5 cm o menos pueden ser extirpados "en cuña" mediante laparoscopia. Se aconseja la exéresis de los tumores > 5 cm mediante una cirugía laparoscópica asistida con *hand port*. Si bien hay pocos datos acerca de la exéresis de GIST en otras localizaciones (intestino delgado, colon, esófago), las consideraciones quirúrgicas para laparoscopia oncológica deben ser idénticas a las de otros tipos de cánceres. En cualquier caso, la extracción del tumor debe realizarse mediante bolsa plástica protectora a fin de minimizar el riesgo de una recidiva en los orificios de los trócares laparoscópicos⁹²⁻⁹⁶.

No se debe olvidar la posible rotura tumoral, ya sea espontánea o durante la cirugía, pues conlleva un mayor riesgo de contaminación peritoneal y, consecuentemente, un claro empeoramiento del pronóstico de la enfermedad⁹⁷. No obstante, es difícil saber si esta situación debe ser considerada como una verdadera enfermedad metastásica. En cualquier caso, si esta situación se presenta en el curso de la intervención quirúrgica de un GIST, es recomendable un buen lavado peritoneal intraoperatorio. La revisión cuidadosa de la cavidad abdominal en búsqueda de pequeños implantes nodulares es importante en estos casos⁸⁹.

Las metástasis peritoneales reseccables y previamente no diagnosticadas son un hallazgo no infrecuente durante la cirugía inicial, y su exéresis suele acompañar a la cirugía del tumor primario. Si se consigue dicha resección del tumor primario y de la diseminación peritoneal, no existen estudios que avalen que un posterior tratamiento con imatinib alargue más la supervivencia de estos pacientes.

Las recidivas locales, si son irreseccables, deben ser tratadas inicialmente con imatinib, pues tienen el mismo pronóstico que las metástasis (véase el apartado sobre enfermedad avanzada)⁸⁹. En el caso de producirse una hemorragia digestiva o peritoneal no controlable médicamente y relacionada con un GIST o con su tratamiento con imatinib, también debe considerarse la cirugía.

Tanto los GIST irreseccables como los que se acompañan de enfermedad metastásica en el momento de su diagnóstico deben ser considerados como enfermedad avanzada y tratados como tales (véase el apartado sobre enfermedad metastásica). Actualmente, si bien algunos trabajos muestran en algunos pacientes un beneficio de la cirugía de rescate de la enfermedad metastásica tratada previamente con imatinib, no hay suficiente evidencia científica para avalar esa cirugía de rescate. La resección aislada de lesiones en el contexto de la enfermedad avanzada tratada con imatinib debe ser considerada de investigación^{90,98-100}. Los tratamientos destructivos no resectivos como la radiofrecuencia (RF) o la embolización arterial hepática (HIAE) pueden ser útiles en los pacientes con metástasis hepáticas o similares¹⁰¹.

Recomendaciones finales

La resección quirúrgica R0 de un GIST, si es técnicamente posible y no hay enfermedad metastásica, debe ser considerada la primera opción terapéutica. La estadificación con TC/RM y específicamente con RM/ecografía

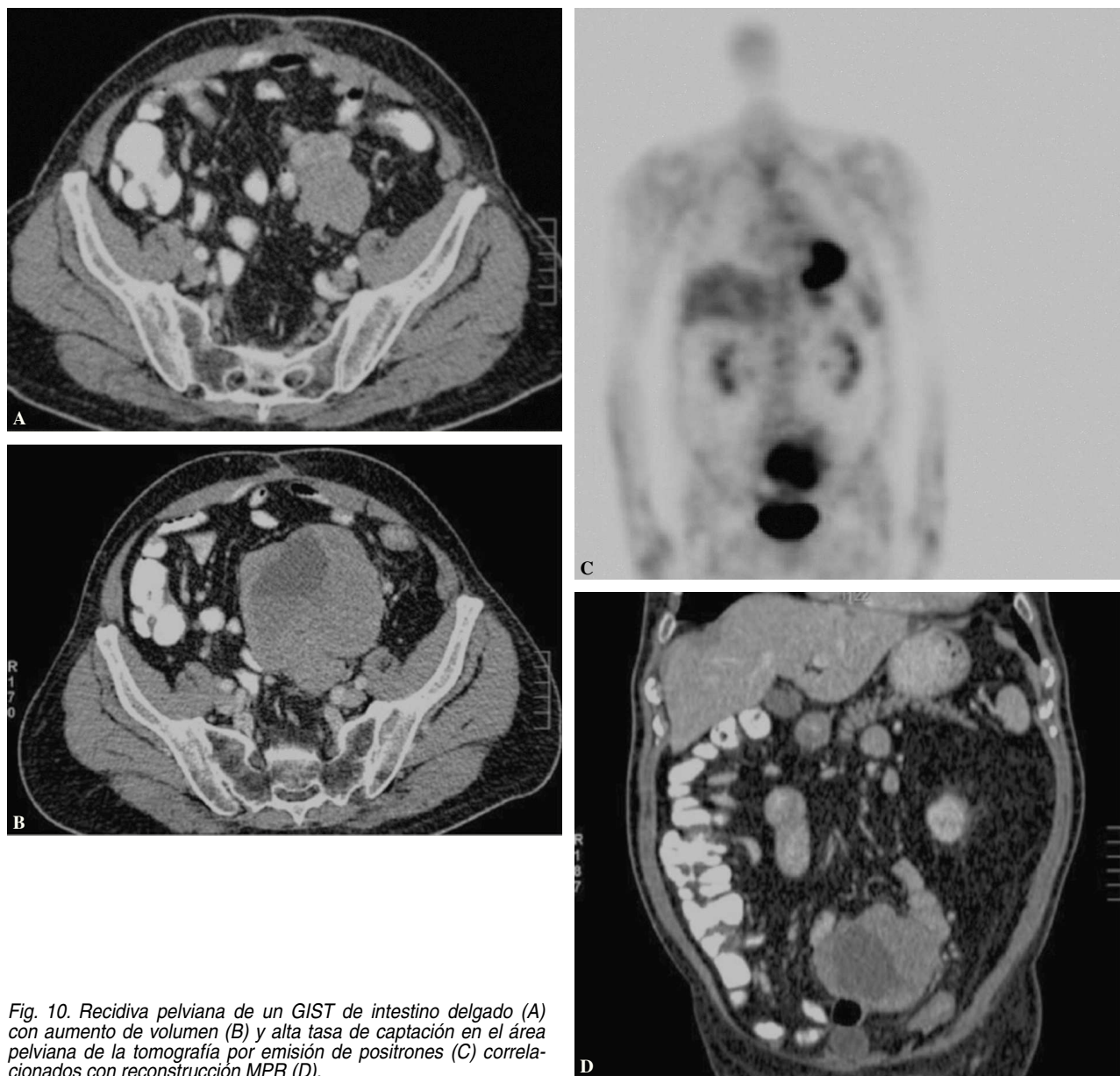


Fig. 10. Recidiva pelviana de un GIST de intestino delgado (A) con aumento de volumen (B) y alta tasa de captación en el área pélvica de la tomografía por emisión de positrones (C) correlacionados con reconstrucción MPR (D).

de pelvis en el GIST rectal, deberá establecer si el tumor es resecable o no. El tamaño tumoral es un factor pronóstico en la cirugía de los GIST, pues a mayor tamaño, mayor infiltración y/o extensión a los órganos vecinos del tumor y más posibilidades de una resección incompleta “en bloque”. La exéresis laparoscópica o laparoscópica asistida actualmente está bien aceptada, siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta. La rotura tumoral espontánea o durante la cirugía conlleva un mayor riesgo de diseminación peritoneal y un peor pronóstico de la enfermedad. La neoadyuvancia y la adyuvancia, si bien pueden ser útiles en algunos pacientes, están en fase de investigación.

Tratamiento adyuvante

De acuerdo con las conclusiones del Consenso de Lugano, el tratamiento adyuvante con imatinib mesilato (IM) en pacientes con GIST localizado tras la cirugía debe considerarse experimental⁶⁸.

Hasta el 50% de los pacientes con resección completa del tumor recaen, y se observa una supervivencia a los 5 años del 50% aproximadamente. Esto ha originado el desarrollo de diferentes estudios, multicéntricos al menos tres de ellos, para valorar el papel del IM en la prevención de la recidiva^{102,103}. Uno de ellos fue coordinado por la EORTC, con la participación de los grupos nacionales de sarcomas de Francia (FSG), Italia (ISG), Australia y

TABLA 4. Criterios RECIST, PET y Choi para la valoración de respuesta

	RECIST	PET	Choi
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones	Ausencia de captación FDG, indistinguible del tejido circundante	Desaparición de todas las lesiones No hay nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución del 30% de la suma de los diámetros de las lesiones diana	Disminución de un 15-25% de SUV después de 1 ciclo y más del 25% después de más ciclos	Disminución de tamaño \geq 10% o disminución de densidad \geq 15% UH No hay nuevas lesiones Ausencia de progresión de la enfermedad no mensurable
Enfermedad estable (EE)	Entre RP y PE	Incremento $<$ 25% o disminución de $<$ 15% del SUV	No cumple los criterios de RC, RP o PE. No hay deterioro sintomático atribuible a progresión tumoral
Progresión de la enfermedad (PE)	Aumento del 20% del diámetro total o aparición de nuevas lesiones	Aumento del SUV $>$ 25%. Aparición de nuevas captaciones	Un incremento del tumor $>$ 10% y sin criterios de RP para la densidad radiológica en la TC Nuevas lesiones. Nuevos nódulos intratumorales o aumento de los nódulos existentes o un aumento de la parte tisular de una lesión hipodensa

FDG: F-fluorodeoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; SUV: vesículas unilamelares pequeñas; TC: tomografía computarizada.

España (GEIS), el EORTC62024-GEIS10, que incluyó a pacientes con riesgo intermedio y alto y los aleatorizó a seguimiento o tratamiento con IM durante 2 años. El segundo (ACOSOG Z9001), realizado en Estados Unidos y Canadá, incluyó además a pacientes de riesgo bajo, según la clasificación de Fletcher ($>$ 3 cm de diámetro independientemente del número de mitosis), y un tercero del Grupo Escandinavo/Alemán de Sarcomas (SSG XVIII/AIO), que aleatorizó a pacientes de alto riesgo a 1 o 3 años de IM. Esos estudios difieren en el objetivo y la duración del tratamiento.

Recientemente se han comunicado en la ASCO de 2007 los resultados preliminares del estudio ACOSOG-Z9001, que ha observado un aumento en la SLR de los pacientes tratados con IM durante 1 año frente a los pacientes que recibieron placebo. El análisis incluyó a 644 pacientes, con una mediana de seguimiento de 1,2 años. La SLR fue del 97% en los tratados con IM frente al 83% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$), sin diferencias significativas en la supervivencia total⁶⁴. El seguimiento a largo plazo continúa en marcha. Con base en estos resultados preliminares, el NCCN ha incluido el tratamiento adyuvante con IM durante 12 meses como una alternativa a la observación tras la cirugía radical, aunque hasta la fecha tampoco está clara la duración óptima del tratamiento⁶⁶.

El objetivo primario de esos estudios debería ser la supervivencia total y no la SLR. Esta recomendación se basa en que, por el momento, no se ha demostrado que la terapia con IM sea tan eficaz que elimine la enfermedad en pacientes con un GIST localizado ni que consiga curaciones en pacientes con enfermedad avanzada (nivel de evidencia 2A del NCCN). Desde nuestro punto de vista, es necesario esperar a los resultados tras un seguimiento más largo del estudio Z9001, así como a los resultados de los estudios todavía en marcha para valorar el beneficio real del tratamiento con IM en cuanto a supervivencia total y también en supervivencia libre

de progresión, así como el efecto de la resistencia a IM y de las mutaciones (resistencia secundaria) en los pacientes que recaen tras recibir IM en adyuvancia.

Recomendaciones finales

Pendientes de los resultados maduros del estudio ACOSOG-Z9001 y de los resultados de los otros dos estudios aleatorizados en marcha, la actitud tras la cirugía radical continúa siendo el seguimiento (nivel de evidencia 2A).

Tratamiento neoadyuvante

El concepto de neoadyuvancia es aplicable estrictamente a los pacientes con enfermedad resecable pero en quienes, por una serie de criterios de mal pronóstico, se plantea la posibilidad de tratamiento previo a la cirugía. Los objetivos clásicos de esta estrategia son la preservación de la funcionalidad de órgano y la disminución de la recidiva local y/o a distancia. Dado que el tratamiento estándar en el GIST resecable es la cirugía, se entiende que ésta debería ser el brazo control en un estudio de neoadyuvancia. Sólo se ha realizado un estudio en neoadyuvancia con IM. El estudio RTOG-S-01320 ha completado recientemente el reclutamiento y ha incluido a 63 pacientes con GIST $>$ 5 cm. El objetivo primario es el porcentaje de recurrencia a los 2 años. Al no tener un grupo control, parece difícil que se pueda extrapolar conclusiones sólidas del beneficio de IM en neoadyuvancia. Por lo tanto, el uso de IM en neoadyuvancia no debe plantearse fuera de ensayos clínicos. Se recomienda derivar a centros de referencia en cirugía abdominal los tumores que, por localización y tamaño, se consideren de resecabilidad incierta.

GIST rectal. Nivel de evidencia D (SOR)

Los pacientes con GIST de localización rectal suponen menos del 1% del total de GIST. Debe realizarse en todos los casos un estudio de extensión con TC abdominal. La RM pelviana y la ecoendoscopia son obligadas para evaluar la extensión local y la infiltración del esfínter. En caso de que el esfínter anal esté infiltrado, no hay evidencia alguna del beneficio del tratamiento neoadyuvante. Si después del estudio de extensión y de la evaluación por un cirujano experto en cirugía de recto se considera que el paciente es resecable, pero no candidato a cirugía conservadora de esfínter, y el esfínter anal está indemne, puede valorarse el tratamiento neoadyuvante con IM. En tal caso se aconseja realizar una PET o PET-TC basal y tras 1 semana de tratamiento para poder evaluar la eficacia del IM.

GIST no resecable. Nivel de evidencia D (SOR)

Los pacientes con GIST no resecable pero sin enfermedad metastásica se consideran como enfermedad localmente avanzada o irresecable. Nunca se han definido con claridad los criterios de irresecabilidad en GIST, pero probablemente serían aplicables los criterios de irresecabilidad de otros tumores intraabdominales como la invasión del tronco celíaco, la arteria mesentérica superior o el confluente mesentérico-portal. Los pacientes que cumplen estos criterios de irresecabilidad a efectos de neoadyuvancia deberían considerarse en el contexto del rescate quirúrgico en la enfermedad metastásica.

Estudios en marcha en neoadyuvancia. Nivel de evidencia C (SOR)

El GEIS está realizando un estudio de cohorte retrospectivo con grupo control (GEIS-16) para analizar el impacto de la cirugía en pacientes con GIST metastásico, no resistentes al IM y con criterios de buen pronóstico. El objetivo del estudio es evaluar el impacto real de la cirugía de rescate en los pacientes con GIST en estabilización o respuesta inicial al IM intentando obviar los sesgos de selección. La EORTC ha iniciado recientemente un estudio aleatorizado para evaluar el beneficio de la cirugía de rescate durante el primer año de tratamiento con IM en pacientes sensibles a IM. Está prevista la inclusión de 350 pacientes.

Recomendaciones finales

El tratamiento neoadyuvante de GIST resecables se sigue considerando una opción experimental que debe realizarse en centros referencia con experiencia tanto en la cirugía abdominal como en el manejo del GIST.

Tratamiento de la enfermedad avanzada en primera línea

La respuesta a la quimioterapia de los GIST es difícil de evaluar debido a que las series publicadas antes del

año 2000 (previas a la introducción de imatinib) son heterogéneas en cuanto a tipo de fármacos, y además incluyen a pacientes con leiomioma gastrointestinal, de los que algunos probablemente sean verdaderos GIST. En estudios realizados en GIST la tasa de respuesta es de un 0-5%, con una mediana de supervivencia de 14-18 meses, por lo que se considera como un tumor resistente a la quimioterapia¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

El GIST se relaciona con una activación constitutiva del receptor KIT, que además frecuentemente presenta mutaciones. El IM es un inhibidor del oncogén *c-KIT* a través del bloqueo enzimático del receptor TK, además de inhibir otras dianas moleculares como BCR-ABL y PDGFR, y se considera el tratamiento convencional del GIST metastásico, con tasas de respuesta parcial alrededor del 70% y de estabilización del 15-20%.

En 2001, Joensuu et al¹⁰⁸ publicaron el primer caso de respuesta a tratamiento con IM en un paciente con GIST que expresaba la proteína KIT (CD117 positivo), presentaba una mutación en el exón 11 del gen *c-KIT* y había progresado a diferentes líneas de quimioterapia. Además de la respuesta clínica, se confirmó remisión patológica y una rápida negativización de la captación tumoral de 18-FDG por PET.

Un estudio en fase I de la EORTC que incluyó a 36 pacientes con GIST metastásico y *c-KIT* positivo estableció la dosis máxima tolerable de IM en 800 mg/día, y recomienda la dosis de 400 mg para los estudios en fase II, aunque dosis de 800 mg eran bien toleradas; se observó un 69% de respuestas, el 19% de estabilizaciones y el 11% de progresiones¹⁰⁹.

En la ASCO 2001 se publicaron los resultados de un ensayo multicéntrico y aleatorizado en fase II que incluyó a 147 pacientes tratados con IM en dosis de 400 o 600 mg/día; se observó respuesta parcial en el 53% y estabilización de la enfermedad de larga duración en el 23%, sin diferencias en tiempo de respuesta (12 semanas) o supervivencias (el 88% a 1 año) entre ambas ramas. El 21% de los pacientes presentaron toxicidad de grado 3-4 (hemorragia, dolor abdominal, dolor y anomalías de electrolitos). Se produjo hemorragia de grado 3-4 relacionada con el tumor en el 1 y el 4% de los pacientes tratados con 400 y 600 mg, respectivamente¹¹⁰. La mutación de *c-KIT* identificada en el 86% de los casos se correlacionó con una mejor respuesta.

Dosis de imatinib

En 2001 se iniciaron dos grandes estudios aleatorizados en fase III y de diseño similar (EORTC-ISG-AGITG y NASG-S0033) para establecer si la dosis de 800 mg en dos tomas diarias de 400 mg era mejor que la dosis de 400 mg administrada una vez al día.

El ensayo EORTC-ISG-AGITG (EORTC) incluyó a 946 pacientes con objetivo primario de supervivencia libre de progresión (SLP) y como secundarios la supervivencia total, la tasa de respuestas y el perfil de toxicidad¹¹¹. Las tasas de respuesta fueron similares en los dos grupos de tratamiento, y se consiguió respuesta completa (RC) en el 5 y el 6% de los casos, respuesta parcial (RP) en el 45 y el 48% y estabilización de la enfermedad (EE) en el 32%;

sin embargo, los pacientes tratados dos veces al día interrumpieron más rápidamente el tratamiento debido a la intolerancia. La supervivencia total a los 2 años fue del 69 y el 74% de los grupos de 400 y 800 mg respectivamente. Se observó una diferencia significativa en SLP favorable a la dosis de 800 mg de IM, con un beneficio de 5 meses de SLP ($p = 0,026$). A los pacientes que recibieron la dosis de 400 mg y presentaron progresión de la enfermedad, se les permitió aumentar la dosis siguiendo el régimen de dos veces diarias¹¹². De los 97 pacientes evaluables que se cambiaron, 2 alcanzaron una RP y 30 mantuvieron la EE, lo que indica el beneficio terapéutico de la escalada de dosis en cuanto a la progresión en algunos casos. El estudio en fase III realizado por el North American Sarcoma Group (NASG-S0033) y dirigido de forma similar a la optimización de la dosis, definió la supervivencia total como objetivo primario del estudio. En los 746 pacientes incluidos se obtuvieron RC en el 5 y el 3%, y RP en el 45% de los casos. No hubo diferencia en la supervivencia total a los 2 años (el 76 y el 72%) ni en la SLP entre las dosis de 800 y 400 mg/día. Se registró toxicidad de grado 3 en el 38 y el 25% y de grado 4 en el 11 y el 7% de los casos. Los análisis de beneficio de escalada de dosis para pacientes que progresaron con la dosis baja de IM confirmaron el beneficio del aumento de dosis a 400 mg dos veces al día^{113,114}.

En ambos ensayos se comparó IM en dosis de 400 mg diarios y 400 mg dos veces al día en pacientes con GIST metastásicos positivos a c-KIT. La dosis más alta se asoció a mayor toxicidad y las tasas de respuesta y supervivencia total fueron equivalentes. Las tasas de beneficio clínico (RC+RP+EE) fueron del 90 y el 88% en el estudio NASG y del 91 y el 87% en el de EORTC con las dosis de 800 y 400 mg respectivamente. En el ensayo EORTC la SLP a los 2 años fue del 52% con la dosis de 800 mg y del 44% con la de 400 mg (el 46 y el 41% respectivamente en el estudio NASG). Con un seguimiento medio de 17 meses, la diferencia en SLP es estadísticamente significativa y favorable a la rama de 800 mg (el 8% de beneficio; *hazard ratio* = 0,78). Esta pequeña diferencia no fue corroborada por el estudio NSAG. Con un mayor seguimiento esta diferencia desaparece y sólo se mantiene para los pacientes con mutación en el exón 9. En un estudio de genotipo de los pacientes incluidos en el ensayo EORTC, se analizaron muestras de 377 casos y se demostró que los pacientes con mutación en el exón 9 que recibieron la dosis de 800 mg tienen beneficio estadísticamente significativo respecto a los que reciben 400 mg¹¹⁵.

Duración del tratamiento con imatinib

La duración del tratamiento con imatinib fue explorada en un ensayo en fase III realizado por el French Sarcoma Group (BFR14). Incluyeron a 159 pacientes con GIST avanzado que, después de 1 año de terapia con IM, mantenían respuesta o estabilización de la enfermedad, de los que se aleatorizó a 58 pacientes libres de progresión a 1 año (32 a interrupción; 26 a mantenimiento de imatinib). El 91% de los pacientes en la rama de interrupción presentaron progresión (mediana, 6 meses), mientras que sólo el 62% de los pacientes que continuaron la terapia progresaron ($p < 0,001$). El 92% de los pacientes

respondieron a la reintroducción del tratamiento con IM, de modo que no hubo diferencias en la supervivencia^{116,117}. La interrupción del IM en pacientes libres de progresión tras 3 años de tratamiento mostró resultados similares, con un incremento significativo de la proporción de progresión de enfermedad, aunque con la reintroducción del IM de nuevo se obtuvo control de la enfermedad, por lo que la interrupción del tratamiento con IM no tuvo ningún impacto en la supervivencia total¹¹⁸.

Seguridad y tolerabilidad

Los ensayos en GIST avanzados han demostrado que la tolerabilidad del IM en dosis de 400 mg es mayor que con dosis de 800 mg diarios. Aunque prácticamente cada paciente en el ensayo US/Finland sufrió como mínimo uno de los efectos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento con IM, la mayoría fueron leves o moderados¹¹⁹. Los efectos adversos más comunes fueron edema (74%) (especialmente periorbitario), náuseas (52%), diarrea (45%), mialgia o dolor reumático (40%), fatiga (35%), dermatitis o eritema (31%), cefalea (26%) y dolor abdominal (26%). En un 21% de los pacientes se produjeron efectos adversos severos (grados 3 y 4). En aproximadamente un 5% de los pacientes hubo evidencia de una hemorragia grave, hemorragia gastrointestinal o intraabdominal, probablemente causada por la rotura de nódulos quísticos tumorales. En el ensayo en fase III de la EORTC que comparó 400 mg diarios y 400 mg dos veces al día, los pacientes tratados con el régimen de dos veces diarias tuvieron significativamente más interrupción del tratamiento y más reducción de dosis¹¹¹. El 7% de las interrupciones del tratamiento en ese estudio se debió a los efectos tóxicos. Porcentajes similares de toxicidad se observaron en el ensayo NASG¹¹².

Recomendaciones finales

Con los datos hoy disponibles, las guías de práctica clínica tanto de Estados Unidos como de Europa recomiendan iniciar el tratamiento con 400 mg diarios. Para los pacientes con mutación del exón 9 documentada, se puede recomendar la dosis de inicio de 800 mg, si bien se necesita de más datos para establecer definitivamente esta recomendación. En caso de progresión a primera línea con 400 mg, existe la opción de una escalada de dosis con un control minucioso de los efectos adversos^{66,120}.

Sobre la base de estos ensayos y las apreciaciones clínicas, se recomienda mantener de forma indefinida la terapia con IM en ausencia de progresión de la enfermedad, y también cuando se produzca progresión y no haya otras opciones terapéuticas.

Tratamiento del GIST en la progresión a imatinib

Mecanismos de resistencia a imatinib

La resistencia al IM es un problema terapéutico importante, ya que, de los enfermos que no responden a IM de

entrada (resistencia primaria, un 5-15% de los enfermos) o dejan de responder (resistencia secundaria), apenas un 5% responde a tratamientos tradicionales. La resistencia primaria podría ser definida como la que ocurre en los primeros meses de terapia con IM. Esta progresión generalmente es multifocal, y en estos tumores puede verse una mayor frecuencia de mutaciones en el exón 9 y kit salvajes. La resistencia secundaria puede ocurrir con dos patrones clínicos: a) resistencia parcial, en la que una localización o un pequeño número de metástasis muestran crecimiento de un nódulo en el interior de una masa tumoral o un aumento de tamaño de un pequeño número de lesiones, con incremento de la captación en la PET, mientras que el resto de la enfermedad continúa controlada con IM, y b) resistencia multifocal, con empeoramiento general de la enfermedad.

Los mecanismos de resistencia al IM son heterogéneos. Pueden agruparse en varios grupos, y son similares a los que se están describiendo en la LMC:

- Resistencia en la diana debido a una nueva mutación^{121,122}.
- Resistencia de la diana por sobreexpresión, que se acompaña de amplificación genómica de kit, sobreexpresión de la oncoproteína *kit* sin que se puedan demostrar nuevas mutaciones intragénicas.
- Resistencia por modulación de la diana, que se manifiesta por la activación de un receptor alternativo de TK, que puede acompañarse de una pérdida de expresión de la oncoproteína *kit*.
- Resistencia funcional: evidenciada por la activación de *KIT* o de *PDGFR* en ausencia de una mutación genómica secundaria¹²³.

El mecanismo más frecuente es la aparición de una nueva mutación. Ésta puede ser una mutación que por sí sola no conferiría resistencia pero que, al asociarse a la mutación primaria en el exón 11, produce hiperactivación de *KIT* y resistencia o una mutación que confiere resistencia por sí misma¹²⁴. Las mutaciones secundarias en los exones 13, 14, 17 o 18 se producen en el 62% de los GIST con mutación primaria del exón 11 del *KIT*, pero sólo en el 16% con una mutación primaria del exón 9 y, además, no aparecen mutaciones secundarias en los GIST sin una mutación primaria en *KIT* o *PDGFRA*¹²⁵. En los GIST con mutaciones primarias en el exón 11, la mutación secundaria más frecuente aparece en el exón 17³⁰. Hay evidencia en una pequeña proporción de pacientes (18,8%) de evolución clonal y/o mutaciones secundarias policlonales. Así, en un mismo paciente, con el tiempo, pueden desarrollarse diferentes mutaciones secundarias en diferentes implantes tumorales, hallazgo que habrá que tener en cuenta en el enfoque terapéutico de estos enfermos^{30,126}.

Opciones terapéuticas

Escalada de dosis de IM. Habitualmente es la primera maniobra recomendada. Consiste en el incremento de la dosis de IM a 800 mg/día. Se basa en los resultados del cruzamiento a 800 mg de los pacientes que progresaron

a 400 mg en los estudios en fase III de la EORTC^{112,127} y del intergrupo americano (estudio S0033). En ambos se observó que un 30-35% de los pacientes permanecían libres de progresión al incrementar la dosis. La mediana de tiempo a la progresión fue de 3-4 meses. Sin embargo, en uno de los estudios, un 18% de los pacientes permaneció libre de progresión al año. La incidencia de anemia y la astenia se incrementan de forma significativa con estas dosis y es necesario un estrecho seguimiento. Los datos de un análisis retrospectivo del estudio EORTC indican que la dosis de 800 mg es más efectiva que la de 400 mg en los pacientes con mutación en el exón 9 de *KIT*¹²⁸.

Sunitinib. El sunitinib es un inhibidor multiselectivo de la TK activo contra los receptores *KIT*, *PDGFR* alfa y beta y *VEGFR*. En un ensayo aleatorizado en fase III frente a placebo, se ha demostrado que produce un incremento del tiempo a la progresión de 1,5 a 6,3 meses en los pacientes con GIST que progresaron a IM¹²⁹. Por ello, ha sido aprobado por la EMEA y la FDA para el tratamiento de los pacientes con GIST resistente a IM o que no lo toleran. Un inconveniente de este estudio es que la rama control es placebo en lugar de IM. La dosis recomendada es de 50 mg/día vía oral durante 4 semanas y 2 de descanso, aunque la pauta de 37,5 mg/día de forma ininterrumpida puede ser una alternativa¹³⁰. Un estudio retrospectivo ha mostrado una mayor eficacia del fármaco en GIST con *KIT wild-type* o con mutación en el exón 9¹²⁵. Los efectos secundarios más destacados fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo. En la actualidad, un ensayo aleatorizado en fase III en curso compara IM 800 mg con sunitinib como tratamiento inicial en la progresión a IM 400, y sus resultados pueden ser útiles para definir la secuencia óptima de tratamiento en esa situación.

Cirugía de la enfermedad avanzada

- Rescate quirúrgico en pacientes con respuesta o estabilización con imatinib. En la mayoría de las series publicadas, los pacientes que tras IM son susceptibles de tratamiento quirúrgico son un 10-25%^{98,100,131}. El grupo de pacientes que mayor beneficio obtienen de la cirugía es el de los pacientes con estabilización o respuesta parcial al tratamiento con IM con medianas de tiempo hasta progresión entre 20 y 30 meses. Sin embargo, todos los estudios publicados que evalúan la utilidad de la cirugía de rescate presentan un bajo nivel de evidencia, ya que son estudios de cohortes retrospectivos sin grupo control^{98-100,132,133}. Además, probablemente tengan importantes sesgos de selección por excluir a los pacientes con criterios de mal pronóstico^{114,127,134} e incluir a los pacientes con criterios de buen pronóstico¹³⁵.

- Cirugía en el GIST rebelde al tratamiento. No se dispone de ensayos prospectivos que analicen su utilidad, y los datos disponibles se basan en series retrospectivas de pacientes seleccionados. En dos estudios, en el subgrupo de pacientes con progresión focal sometidos a cirugía, se obtuvo una mediana de tiempo a la progresión cercana a los 8 meses, mientras que los resultados fue-

ron muy pobres en los pacientes con progresión generalizada^{99,136}. Si bien la evidencia que sustenta la práctica de cirugía o RF en estos pacientes es escasa por carecerse de estudios prospectivos, se puede plantear únicamente en casos muy seleccionados. Debe mantenerse el tratamiento sistémico previo después de la realización de la cirugía.

Nuevos fármacos en investigación. El nilotinib es un inhibidor de la TK de segunda generación con potencia 30 veces mayor contra BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica y también efecto inhibidor de *KIT* y *PDGFR*. Un ensayo de fase III en curso compara el nilotinib y el IM o el sunitinib en los GIST resistentes al tratamiento que han progresado a ambos. Otros fármacos que se está evaluando en ensayos en fases I y II, cuyos resultados preliminares indican actividad, son: RAD001 (everolimus), un inhibidor de mTOR; sorafenib, inhibidor de *KIT*, *PDGFR*, *VEGFR* y *B-RAF*; dasatinib, inhibidor de *SRC*, *KIT*, *PDGFR* y *BCR-ABL*; AMG706, inhibidor de *VEGF*, *KIT* y *PDGFR*; vatalanib (PTK/ZK222584), inhibidor de *VEGF*, *KIT* y *PDGFR*; el inhibidor de la proteínasa C PKC412, e IPI-450, un inhibidor de proteína de choque térmico hsp90. Por último, la combinación de IM 400 mg y doxorrubicina 20 mg/m²/semana ha mostrado actividad preliminar prometedora en un ensayo en fase I/II del GEIS¹³⁷.

Otras recomendaciones. No debe retirarse el tratamiento con inhibidores de la TK a los pacientes que progresan tras respuesta o estabilización inicial, ya que en algunos casos puede producirse una rápida progresión al suspenderse el efecto inhibitorio que mantienen en algunas subpoblaciones tumorales.

Recomendaciones finales. En el GIST que progresa tras tratamiento con IM, en primer lugar se debe comprobar que el cumplimiento del tratamiento farmacológico sea el adecuado y que no haya interacciones farmacológicas que puedan disminuir su actividad. La primera recomendación terapéutica es la escalada de dosis de IM a 800 mg/día (nivel de evidencia IIB). Tras su fracaso, tratamiento con sunitinib 50 mg/día durante 4 semanas cada 6 semanas (nivel de evidencia IIB).

Bibliografía

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:S39-51.
- 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.
- Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology.* 2006;48:83-96.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
- Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, et al. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2809-12.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
- Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol.* 2004;35:1223-30.
- Min KW, Leabu M. Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths. *J Cell Mol Med.* 2006;10:995-1013.
- Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era-A population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103:821-9.
- Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:889-94.
- 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.
- Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, et al. Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene.* 1999;18:1897-902.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
- Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:25-35.
- Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, et al. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest.* 1998;78:1633-6.
- Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exons 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors. A study of 200 cases. *Am J Pathol.* 2000;157:1091-5.
- Lopez-Guerrero JA, Noguera R, Lombart-Bosch A. GIST: particular aspects related to cell cultures, xenografts, and cytogenetics. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:103-10.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol.* 2003;54:3-24.
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2007;369:1731-41.
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 1999;59:4297-300.
- Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol.* 2002;33:484-95.
- Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Genet Cytogenet.* 2002;135:1-22.
- Ma Y, Cunningham ME, Wang X, et al. Inhibition of spontaneous receptor phosphorylation by residues in a putative alpha-helix in the KIT intracellular juxtamembrane region. *J Biol Chem.* 1999;274:13399-402.
- Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer.* 2003;106:887-95.
- Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, et al. c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. *Mod Pathol.* 2002;15:125-36.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3329-37.
- Sakurai S, Oguni S, Hironaka M, et al. Mutations in c-kit gene exons 9 and 13 in gastrointestinal stromal tumors among Japanese. *Jpn J Cancer Res.* 2001;92:494-8.
- Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol.* 2000;156:791-5.
- Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4182-90.

31. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol.* 2003;21:4342-9.
32. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001; 61:8118-21.
33. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology.* 2002;122:1493-9.
34. Gari M, Goodeve A, Wilson G, et al. c-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1999;105:894-900.
35. Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ, et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet.* 1996;12:312-4.
36. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003;299: 708-10.
37. Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:543-52.
38. Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol.* 1984;15:229-32.
39. Chen H, Hirota S, Isozaki K, et al. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours. *Gut.* 2002;51:793-6.
40. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-8.
41. Somerhausen NDS, Fletcher CDM. Gastrointestinal stromal tumors. An update. *Sarcoma.* 1998;2:133-41.
42. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:82-7.
43. Howe JR, Karnell LH, Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol.* 2001;6:496-508.
44. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Prognostic value of pathologic variables and mutations type in patients with complete surgical resection of gastrointestinal stromal tumors (GIST). A GEIS study. *J Clin Oncol.* 2004;22:14-29.
45. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of 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.
46. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
47. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol.* 1999;23:82-7.
48. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2002;20:3898-905.
49. Emile JF, Théou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:597-605.
50. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, et al. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:1098-103.
51. Lin SC, Huang MJ, Zeng CY, et al. Clinical manifestations and prognostic factors in patients with gastrointestinal stromal tumors. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2809-12.
52. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. 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.
53. Trupiano JK, Stewart RE, Misick C, et al. Trupia gastric stromal tumors: a clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with nonaggressive and aggressive clinical behaviors. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:705-14.
54. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:71-80.
55. Toquet C, Le Neel JC, Guillou L, et al. Elevated ($\geq 10\%$) MIB-1 proliferative index correlates with poor outcome in gastric stromal tumor patients: a study of 35 cases. *Dig Dis Sci.* 2002;47: 2247-53.
56. Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, 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.
57. Kim TW, Lee H, Kang YK, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2004;10:3076-81.
58. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol.* 1999;154:53-60.
59. Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol.* 2002;160:1567-72.
60. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. 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.
61. Martín J, Gutiérrez A, García del Muro X, et al. Time dependence of critical deletions as prognostic factor for relapse free survival (RFS) in localized GIST. A Spanish group for sarcoma research (GEIS) study. *J Clin Oncol.* 2008;26 Suppl:10503.
62. Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clin Radiol.* 2004;59:487-98.
63. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bümming P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumours (GIST) – a population based study of 600 cases. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 5:157.
64. Ewen S, Bisset D, Walsh S, et al. Scottish GIST Guidelines [on line]. 2008. Disponible en: <http://www.beatson.scot.nhs.uk/assets/pdf/guidelines/ScottishGuidelines0706PDF.pdf>
65. Arantes V, Logroño R, Faruqui S, et al. Endoscopic sonographically guided fine-needle aspiration yield in submucosal tumors of the gastrointestinal tract. *J Ultrasound Med.* 2004;23:1141-50.
66. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines. *JNCCN.* 2007;Suppl 2:S1-29.
67. Lee CM, Chen HC, Leung TK, Chen YY. Gastrointestinal stromal tumor: Computed tomographic features. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2417-8.
68. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 2:ii35-8.
69. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2003;23:283-304.
70. Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, et al. Gastric stromal sarcomas correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. *Radiology.* 1998;208:591-5.
71. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer.* 2002;28 Suppl 5:S60-5.
72. Casali PG, Fumagalli F, Messina A, et al. Tumor response to imatinib mesylate in advanced GIST. *J Clin Oncol.* 2004;22 Suppl 14: S9028.
73. Kristensen CA, Eigtved A, Bjerregaard B, et al. FDG-PET versus spiral CT for evaluation of STI-571 treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22.
74. Gelibter A, Milella M, Cerbelli A, et al. PET scanning evaluation of response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Anticancer Res.* 2004;24:3147-51.
75. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated a single institution with imatinib mesylate proposal of new CT response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25:1753-99.
76. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate

- treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:1619-28.
77. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25:1760-4.
 78. Hong X, Choi H, Joyer EM, et al. Gastrointestinal stromal tumor: Role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with Imatinib. *Radiographics.* 2006;26:481-95.
 79. Shankar S, Van Sonnenberg E, Desai J et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology.* 2005;235:892-8.
 80. Blay J-Y, Landi B, Bonvalot S, et al. Recommandations pour la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). *Bull Cancer.* 2005;92:907-18.
 81. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Manola J, et al. Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) therapy in patients (pts) with IM-refractory gastrointestinal stromal tumors (GIST) as visualized by FDG-PET scanning. *J Clin Oncol.* 2004;22 Suppl 14.
 82. Holdsworth CH, Badawi RD, Manola JB, et al. CT and PET: Early prognostic indicators of response to Imatinib Mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W324-30.
 83. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773-82.
 84. Carson W, Jkarakousis C, Douglas H, et al. Results of an aggressive treatment of gastric sarcoma. *Annals Oncol.* 1994;1:244-51.
 85. Roberts P, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:537-8.
 86. Patel SR, Benjamin RS. Management of peritoneal and hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol.* 2000;9:67-70.
 87. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1722 sarcoma patients. *Ann Surg.* 1993;217:72-7.
 88. Miettinen M, El-Rifai WHL, Sobin L, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002;33:478-85.
 89. DeMateo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognosis factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231:51-8.
 90. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, et al. Indications and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:9500.
 91. Davila RE, Fiigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2003;8:80-8.
 92. Beriduaque R, Targarona E, Feliu X, et al. Laparoscopic resection of clinically suspected gastric stromal tumors. *Surg Innovat.* 2007;13:231-7.
 93. Bedar EI, Mammazza J, Schlachta CM, et al. Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc.* 2006;20:500-3.
 94. Wahashi M, Takifuji K, Ojima T, et al. Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World Surg.* 2006;30:28-35.
 95. Novitsty YW, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006;243:738-45.
 96. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumors of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006;139:484-92.
 97. Blanke CD, Eisenberg BL, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumors. *Curr Treat Options.* 2001;2:61-5.
 98. 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;245:341-6.
 99. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006;24:2325-31.
 100. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1596-603.
 101. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response survival, and prognostic factors. *Cancer.* 2006;107:2833-41.
 102. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. American Society of Clinical Oncology 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. A-8, 2008.
 103. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom L-G, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer.* 2007;96:1656-8.
 104. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. 2007 ASCO Annual Meeting. Abstract 10079.
 105. Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two arm phase II study of temozolamide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2003;15:98:2693-9.
 106. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, et al. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest.* 2002;20:605-12.
 107. Blay JY, Le Cesne A, Verweij J, et al. A phase II study of ET-743/trabectedin ("yondelis") for patients with advanced gastrointestinal tumours. *Eur J Cancer.* 2004;40:1327-31.
 108. Joensuu H, Roberts PJ, 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.
 109. Van Oosterom AT, 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.
 110. Blanke CD, Von Mehren M, Joensuu H, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients (Pts) with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTS) expressing c-kit (CD117). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:1.
 111. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet.* 2004;364:1127-34.
 112. Zalcberg J, Verweij J, Casali P, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors (GIST) crossing-over to a daily imatinib dose of 800 mg (HD) after progression on 400 mg – an international, intergroup study of the EORTC-STBSG, ISG and AGITG. *J Clin Oncol.* 2004;22 Suppl 14:9004.
 113. Rankin CVM, Blanke C, Benjamin R, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III sarcoma Group study S0033. *J Clin Oncol.* 2004;22 Suppl 14:9005.
 114. 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;26:620-5.
 115. Debiec-Rychter M, Sciot R, LeCesne A, et al. KIT mutations and dose selection for Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093-103.
 116. Le Cesne A, Perol D, Ray-Coquard I, 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 Suppl 16:9031.
 117. Rios M, Le Cesne A, Bui 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 long term survival. *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl 18:10016.
 118. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, et al. Continuous versus interruption of Imatinib in responding patients with advanced GIST after three years of treatment: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl 18:10005.
 119. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med.* 2002;347:472-8.

120. Blay JY, Bonvalo S, Casali O, et al. 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.
121. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in the Kit ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumour patient. *Gastroenterology.* 2004;127:294-9.
122. Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2004;64:5913-9.
123. Fletcher JA, Corless CL, Dimitrijevic S, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate (IM) in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc ASCO.* 2003;22:abst 3275.
124. Fletcher JA, Rubin BP. KIT mutations in GIST. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:3-7.
125. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Sunitinib (SU) response in imatinib-resistant (IM-R) GIST correlates with KIT and PDGFRA mutation status. *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:9502.
126. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:4764-74.
127. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26:626-32.
128. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:1093-103.
129. Demetri D, Van Oosterom AT, Garret CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of Imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368:1329-38.
130. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Continuous daily dosing (CDD) of Sunitinib (SU) compares favourably with intermittent dosing in patients with advanced GIST. *J Clin Oncol.* 2007;25 Suppl 18:10015.
131. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, et al. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg.* 2003;186:665-9.
132. 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;245:347-52.
133. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:14-24.
134. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, 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.
135. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.* 2000;88:66-74.
136. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, et al. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:9500.
137. Poveda A, Maurel J, Cubedo R, et al. Phase I-II trial of imatinib (IM) and low-dose doxorubicin (DX) in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST), refractory to high-dose IM: A GEIS Study. *J Clin Oncol.* 2008;26 Suppl:10520