

# I tumori gastrointestinali stromali (GIST): aspetti oncologici

■ Il GIST è una patologia comunemente diagnosticata durante l'endoscopia del tratto digestivo superiore. Questo tumore ha un potenziale maligno che prescinde dalle sue dimensioni. La resezione chirurgica è il trattamento di scelta. La chemioterapia con Imatinib dovrebbe essere considerata per pazienti con malattia inoperabile o con malattia residua post-chirurgica.

■ Gastrointestinal stromal tumor is a disease increasingly identified during routine endoscopic procedures. The disease is potentially malignant regardless of its size. Its recognition should prompt surgical resection. Chemotherapy with Imatinib mesilate should be indicated for patients with unresectable GIST or after surgery if there is evidence of residual disease.

■ Parole chiave: GIST, endosonografia

■ Key words: GIST, endosonography

**Massimo Raimondo**

*Divisione di Gastroenterologia  
ed Epatologia  
Mayo Clinic College of Medicine  
Jacksonville Florida-USA*

## Introduzione

I tumori gastrointestinali stromali (GIST) sono delle neoplasie del tratto gastroenterico confuse in passato con i leiomiomi ed i leiomiosarcomi. Recentemente, studi istologici (ed autoptici) retrospettivi ne hanno chiarito da un lato l'origine citologica, dall'altro hanno identificato marcatori molecolari predittivi della loro evoluzione naturale. Queste scoperte ne hanno di gran lunga facilitato la diagnosi, la terapia e la prognosi.

## Patogenesi ed immunoistochimica

I GIST possono essere definiti come tumori mesenchimali che originano dalla parete del tratto gastroenterico, dal mesentere, dall'omento o dal retroperitoneo, e che esprimono il protooncogene c-kit, recettore della membrana citoplasmatica con attività tirosino-kinasica (1-4). La proteina c-kit, nota anche come CD117, è un marker altamente sensibile e specifico per i GIST che consente di differenziarli da altri tumori gastroenterici mesenchimali quali i leiomiomi, che non esprimono questo marker.

Il c-kit é espresso da altri tipi cellulari come le cellule interstiziali di Cajal (ICC), le cellule staminali ematopoietiche, i mastociti, i melanociti, le cellule germinali, le cellule epiteliali mammarie, le cellule della cute e le cellule del microcitoma polmonare (5). Studi di immunoistochimica hanno permesso di identificare un pattern di positività per una serie di antigeni cellulari in comune ai GIST ed alle ICC, incluso il CD117. Basandosi su queste similarità immunoistochimiche, *Kindblom et al.* hanno proposto che i GIST originano dalle ICC o da cellule pluripotenti staminali che possono differenziarsi verso cellule tipo pace-maker (6). In aggiunta al CD117, i GISTs possono coesprimere il CD34, una glicoproteina facente parte della membrana cellulare di cellule progenitrici ematopoietiche e comunemente espressa da cellule mesenchimali (3,7). La positività immunoistochimica per il CD34 ed il CD117 é essenziale per la corretta diagnosi di GIST. *Miettinen et al.* (8) hanno riportato che oltre il 90% dei GIST localizzati a livello dello stomaco, esofago e retto sono positivi per il CD34. Questa positività si riduce al 50% per i GIST localizzati nell'intestino tenue. Contrariamente ai tipici leiomiomi, i GIST non esprimono la desmina e generalmente sono negativi per l'actina. I leiomiomi, tipici tumori mesenchimali benigni comunemente riscontrati nell'esofago, esprimono sia la desmina che l'actina, ma rimangono negativi per il CD34 ed il CD117.

## Epidemiologia

La corretta stima dell'incidenza dei GIST non é conosciuta. Questo si deve almeno in parte al fatto che i GIST non sintomatici possono non venire diagnosticati del tutto o essere riscontrati solo incidentalmente durante il work up diagnostico per altre patologie. Stime per gli Stati Uniti suggeriscono un'incidenza tra i 5.000 e 6.000 casi/anno (4). Nella popolazione del sud della Finlandia, *Miettinen et al.* hanno stimato l'incidenza di GIST maligni a 4/milione di abitanti (1), mentre nella Svezia sembra essere 14.5/milione di abitanti (9). La prevalenza é riportata intorno al 129/milione di abitanti (9). La larga differenza tra i tassi di incidenza e prevalenza può essere giustificata dalla lunga storia naturale di questi tumori con sopravvivenza fino a 15 anni dopo la diagnosi. La diagnosi di GIST é più frequente in pazienti tra la sesta e la settima decade di vita. Generalmente, questi tumori sono rari in pazienti al di sotto di 40 anni di età ed estremamente rari nella popolazione pediatrica. Tuttavia, GIST maligni in pazienti al di sotto di 40 anni sono stati riportati in letteratura (1-2, 10-11).

## Presentazione clinica

Da studi istologici retrospettivi é possibile determinare che almeno 30% di pazienti con GIST possono essere completamente asintomatici, scoperti incidentalmente durante radiografie, endoscopie o resezioni chirurgiche per altre patologie (1-2). Le sedi predilette da questo tumore sono lo stomaco (60-70%) e piccolo intestino (20-30%). Con minor frequenza (<10%), altre sedi sono l'esofago, il colon-retto, il mesentere, l'omento ed il retroperitoneo. I GIST dello stomaco si manifestano clinicamente con un sanguinamento gastrointestinale (20-50%), dolore addominale (40-50%) o con una massa palpabile (25-40%) (1, 12-14). I GIST dell'intestino tenue mimano clinicamente la presentazione dei GIST gastrici e sono più frequentemente riscontrati nel digiuno seguiti dall'ileo e duodeno (10). Rare presentazioni cliniche come ittero (duodeno), ostruzione intestinale (ileo), rettorragia o tenesmo (retto) dipendono dalla sede coinvolta (10). I GIST con localizzazione extraintestinale sono rari e possono manifestarsi con una massa addominale palpabile associata a dolore addominale (15-16).

## Criteri predittivi di malignità

Il comportamento aggressivo é definito dalla presenza di metastasi a distanza (epatiche, omentali, mesenteriche e peritoneali), invasione di organi adiacenti e ricorrenza dopo resezione chirurgica. Le più comuni sedi metastatiche sono quella epatica (50%), seguita dalla polmonare (10%) e dalla ossea (<10%). La linfadenopatia é rara in quanto i GIST non metastatizzano preferenzialmente ai linfonodi. Il 30% di pazienti che si presentano con un GIST hanno un quadro di malattia francamente maligna (17).

La determinazione di malignità in presenza di un GIST pone delle difficoltà non facilmente risolvibili adottando criteri istopatologici standard. Fino ad oggi, non sembra esserci un singolo fattore prognostico che da solo può essere usato per predire il comportamento tumorale. Diversi sono i fattori istologici considerati per predire la presenza di malignità. Tra questi figurano l'attività mitotica, il grado di cellularità, il pleomorfismo nucleare, il rapporto nucleo/citoplasma, le dimensioni del tumore, l'invasione della mucosa, l'ulcerazione e la necrosi tumorale. L'attività mitotica e le dimensioni del tumore sono stati identificati come i criteri morfologici più utili per predire un comportamento maligno (17). Nel 2001, una Consensus Conference tra esperti anatomici patologi ed oncologi ha proposto una serie di linee guida per definire il rischio di comportamento ma-

**tab. 1: approccio proposto per definire il rischio di comportamento aggressivo nei GIST (4)**

Rischio	Dimensioni tumore	Conta mitotica
Molto basso	<2 cm	<5/50 HPF
Basso	2-5 cm	<5/50 HPF
Intermedio	<5cm	6-10/50 HPF
	5-10 cm	<5/50 HPF
Alto	>5 cm	>5/50 HPF
	>10 cm qualsiasi dimensione	qualsiasi tasso mitotico >10/50 HPF

ligno dei GIST basandosi sulle dimensioni del tumore e sulla attività mitotica (4), **tabella 1**. Questo metodo tuttavia richiede un campione chirurgico per determinare l'attività mitotica e pertanto non può essere valutato pre-operativamente. La Consensus Conference ha anche suggerito di sostituire la denominazione di "benigno" con "potenzialmente maligno" in quanto ogni GIST può metastatizzare anche in presenza di lesioni di piccole dimensioni (< 2 cm), soprattutto a livello dell'intestino tenue.

## Endoscopia ed ecoendoscopia

Il GIST durante una gastroscopia appare come una lesione sotto epiteliale o come una protuberanza del lume ricoperta da normale mucosa. Talvolta è presente una ulcerazione centrale. Un'accurata diagnosi di GIST non è possibile basandosi sulla sola valutazione endoscopica. L'ecoendoscopia, sin dalla sua introduzione negli anni '80, ha un ruolo essenziale nella valutazione, diagnosi e management dei GIST. L'ecoendoscopia permette di discriminare i GIST da altri tumori sottoepiteliali o da compressioni estrinseche del tratto gastroenterico. All'ecoendoscopia, il GIST appare come una lesione omogenea, ipoecogena, solida che origina dalla muscolaris propria della parete gastrointestinale (e più raramente dalla muscolaris mucosae) di varie dimensioni. Alcuni criteri ecoendoscopici possono predire un comportamento maligno. *Chak et al.* hanno riportato su 35 pazienti che i seguenti fattori: tumore >4 cm, bordi irregolari, foci (iper)ecogeni e spazi cistici all'interno della lesione erano fattori predittivi indipendenti di malignità (18). Risultati simili sono stati riportati da *Palazzo et al.* (19). Tuttavia, anche piccoli GIST hanno un potenziale maligno e possono metastatizzare. Sfortunatamente, questi criteri ecoendoscopici non predicano accuratamente il potenziale maligno dei piccoli GIST e l'esame istologico rimane necessario.

Un approccio alternativo per ottenere campioni biotici per diagnosi e prognosi è stato quello di utilizzare agoaspirati ecoendo-guidati con aghi da 22 gauge o trucut (19 gauge) (20-22). La validità di questo approccio deve però ancora essere confermata su larga scala.

Se da un lato è possibile valutare l'espressione del CD117 su agoaspirati ecoendo-guidati, dall'altro utilizzando la stessa metodica non è possibile stimare il grado di potenzialità maligna di queste lesioni, in quanto l'attività mitotica non è sempre valutabile negli agoaspirati (23). Lo studio di un'altro indice di proliferazione cellulare (Ki-67) in combinazione con agoaspirati ecoendo-guidati potrebbe contribuire a superare il problema se confermato in larga scala (21).

## Terapia

Il management di queste lesioni rimane controverso. Tutti i GIST hanno un potenziale maligno secondo le linee guida stabilite dalla Consensus Conference del National Institute of Health (4). La resezione chirurgica rimane il trattamento di scelta per tutti i GIST sintomatici anche se margini di resezione estesi non sembrano essere necessari (24). Le linfadenectomie non sono necessarie in quanto i GIST raramente metastatizzano ai linfonodi. Durante l'intervento, il chirurgo deve manipolare il tumore con estrema cautela in quanto la rottura della massa tumorale può causare complicazioni come il sanguinamento o la disseminazione di cellule neoplastiche. La rottura del tumore è infatti associata ad un alto rischio di disseminazione conseguentemente di recidiva. In una serie di 191 pazienti con GIST trattati alla MD Anderson University, pazienti con resezione completa ma con rottura del tumore, hanno avuto una sostanziale riduzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti con resezione senza rottura del tumore (25-26). Infatti, la sopravvivenza di pazienti con rottura del tumore era simile a quella dei pazienti con resezione chirurgica incompleta (25-26).

L'approccio laparoscopico è stato descritto in letteratura per la resezione dei GIST gastrici. Ridotto dolore, precoce recupero delle funzioni intestinali con minori problemi legati alla nutrizione caratterizzano l'approccio laparoscopico rispetto all'approccio chirurgico convenzionale (27-28).

Al momento non esistono linee guida per i GIST di piccole dimensioni asintomatici che hanno un rischio istologico di malignità molto basso ed una morfologia senza caratteri di malignità all'ecoendoscopia. In questo contesto clinico, una ecoendoscopia di controllo viene ripetuta in follow up e se la lesione aumenta di dimensioni, viene considerata la resezione chirurgica.

Recentemente, studi di terapia endoscopica di lesioni sottoepiteliali hanno mostrato come sia possibile la resezione endoscopica non solo di lesioni sottomucose, ma anche di lesioni che originano dalla muscolaris propria come i GIST (29-30). Tuttavia, bisogna essere molto cauti prima di offrire questo trattamento endoscopico come terapia di routine per i GIST di piccole dimensioni.

È opinione dell'Autore che, prima di suggerire una terapia endoscopica per i GIST è necessario da un lato conoscere la storia naturale dei GIST di piccole dimensioni, dall'altro le complicazioni a breve (sanguinamento, perforazione) ed a lungo termine (resezione incompleta) della terapia endoscopica su un largo numero di pazienti.

## Terapia dei GIST con metastasi

La scoperta del recettore della tirosino kinasi c-kit e lo sviluppo dell'Imatinib per bloccarlo ha rivoluzionato il trattamento e la prognosi di queste lesioni. In presenza di malattia metastatica nell'era pre-Imatinib, la chirurgia rimaneva l'unica soluzione, mentre la chemioterapia era inefficace e la radioterapia controindicata per via della diffusione della malattia. Subito dopo la sua introduzione per il trattamento della leucemia mieloide cronica, l'Imatinib è stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento dei pazienti con GIST metastatico. Sebbene l'Imatinib dato preoperativamente possa ridurre la massa tumorale facilitando una resezione completa in tumori localmente avanzati (31), al momento il suo uso come farmaco per la terapia neoadiuvante rimane sperimentale.

La dose standard di Imatinib è stata stabilita da *Van Oosterom et al.* (32) su un gruppo di 36 pazienti con GIST nei quali la miglior dose tollerata era di 400

mg/die. A questo dosaggio, gli effetti collaterali osservati sono stati i seguenti: edema, nausea, diarrea, malassere generale ed astenia. Più raramente sono stati riportati mielodepressione, emorragia ed aumento delle transaminasi che hanno richiesto l'interruzione definitiva del trattamento. Simili risultati riguardo a dose, efficacia ed effetti collaterali dell'Imatinib sono stati riportati da *Demetri et al.* (33).

Quasi tutti i GIST esprimono il marker c-kit o il PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha). La terapia con inibitori selettivi della tirosino kinasi permette di raggiungere uno stadio stabile di malattia in circa l'80% dei pazienti con GIST avanzato. Tuttavia, dopo un'iniziale risposta clinica, alcuni pazienti possono sviluppare una resistenza al farmaco (di solito 6 mesi dopo l'inizio della terapia).

Il tempo di risposta medio è di 12-15 settimane, anche se molti pazienti ottengono un beneficio soggettivo entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. I pazienti che raggiungono una risposta parziale e quelli con malattia stabile hanno una sopravvivenza simile, mentre i pazienti con una resistenza primaria all'Imatinib hanno generalmente una sopravvivenza ridotta.

La sopravvivenza media in pazienti con GIST metastatico trattati con Imatinib non è conosciuta; in uno studio americano-finlandese randomizzato (fase II) era di quasi 5 anni (34).

Il tipo di mutazioni presenti riguardo al c-kit e il PDGFRA predice la probabilità di risposta all'Imatinib. Pazienti con una mutazione c-kit all'exon 11 hanno risposte parziali fino al 90%, mentre quei pazienti con mutazione all'exon 9 hanno un tasso di risposta parziale fino al 50%.

I pazienti con GIST senza mutazioni riconoscibili del c-kit o del PDGFRA rispondono meno frequentemente all'Imatinib rispetto a quelli con la mutazione dell'exon 11 (fino al 39%) (35).

I pazienti che non rispondono al trattamento con Imatinib, malgrado l'aumento della dose fino a 800 mg/die, sono candidati per un trial con altri inibitori del recettore tirosino kinasi come il Sunitinib (SU11248).

Il Sunitinib possiede sia proprietà antiangiogenetica che antioncogenica in quanto inibisce da un lato il recettore per il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), dall'altro il recettore c-kit. Questo farmaco è stato recentemente approvato dalla FDA per il trattamento dei pazienti con GIST la cui malattia ha progredito sotto trattamento con Imatinib o per pazienti che non hanno tollerato l'Imatinib. Trials con Sunitinib sono al momento in fase di studio (36).

## Conclusioni

Il GIST rimane una patologia relativamente rara per il gastroenterologo. La caratterizzazione immunocitochimica con il c-kit e il PDGFRA nonché la scoperta e l'utilizzo del loro inibitore Imatinib, hanno facilitato la diagnosi e il trattamento di questa patologia. La chirurgia rimane il trattamento di scelta per lesioni sintomatiche. L'intensa attività di ricerca clinica e di base aiuterà a chiarire il ruolo dell'Imatinib come farmaco neoadiuvante e quello del Sunitinib (così come di altri inibitori del recettore tirosino chinasi) per i pazienti che acquisiscono una resistenza al trattamento con Imatinib.

### Corrispondenza

Massimo Raimondo  
 Divisione di Gastroenterologia ed Epatologia  
 Mayo Clinic College of Medicine  
 4500 San Pablo Road  
 Jacksonville, Florida 32224  
 Tel. +1 904 953-7382  
 Fax +1 904 953-7260  
 e-mail: raimondo.massimo@mayo.edu

## Bibliografia

- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. **Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.** *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, Igarashi S, Shimamura K, Fukuda T. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma, and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study of formalin-fixed, paraffinembedded tissues. *Virchows Arch* 1994;424:135-41.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. **Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.** *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-16.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
- Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. **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.
- Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, Behrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375-84.
- Horowitz J, Spellman JE, Driscoll DL, Velez AF, Karakousis CP. An institutional review of sarcomas of the large and small intestine. *J Am Coll Surg* 1995;180:465-71.
- Shiu MH, Farr GH, Papachristou DN, Hajdu SI. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982;49:177-87.
- Davis GB, Blanchard DK, Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Hatch K, Foster RS, et al. Tumors of the stomach. *World J Surg* 2000;24:412-20.
- Ruiz AR, Nassar AJ, Fromm H. Multiple malignant gastric stromal tumors presenting with GI bleeding: a case report and a review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2000;51:225-8.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and Immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1109-18.
- Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-85.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. **Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review.** *Hum Pathol* 2002;33:478-83.
- Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-73.
- Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier JP. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.
- Matsui M, Goto H, Niwa Y, Arisawa T, Hirooka Y, Hayakawa T. Preliminary results of the needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 1998;30:750-755.
- Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23:283-304.
- Rader AE, Avery A, Wait CL, McGreevey LS, Faigel D, Heinrich MC. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of gastrointestinal stromal tumors using morphology, immunocytochemistry, and mutational analysis of c-kit. *Cancer Cytopathol* 2001;93:269-75.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MR. **Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival.** *Ann Surg* 2000;231:51-8.
- Mochizuki Y, Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, Hirai T, Yasui K, Inada K, Kato T. Treatment and risk factors for recurrence after curative resection of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World Journal of Surgery* 2004;28(9):870-5.
- Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992; 69(6):1334-41.
- Ishikawa K, Inomata M, Etoh T, Shiromizu A, Shiraishi N, Arita T, Kitano S. Long-term outcome of laparoscopic wedge resection for gastric submucosal tumor compared with open

- wedge resection. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2006;16:82-85.
28. Ludwig K, Wilhelm L, Scharlau U, Amtsberg G, Bernhardt J. Laparoscopic-endoscopic rendezvous resection of gastric tumors. *Surg Endosc* 2002;16:1561-65.
  29. Rosch T, Sarbia M, Schumaker B, Deinert K, Frimberger E, Toerner T, Stolte M, Neuhaus H. Attempted endoscopic en bloc resection of mucosal and submucosal tumors using insulated-tip knives: A pilot series. *Endoscopy* 2004;36(9):788-801.
  30. Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, Wu CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006;38(10):1024-8
  31. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, Cormier JN, Hunt KK, Pisters PW, Pollock RE, Benjamin RS, Burgess MA, Chen LL, Trent J, Patel SR, Raymond K, Feig BW. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14(1):14-24.
  32. 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;358:1421-1423.
  33. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
  34. Blanke C, Joensuu H, Demetri GD et al. Outcome of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients treated with imatinib mesylate: Four-year follow-up of a phase II randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol, GI* 2006, (Abstr).
  35. Heinrich MC, Shoemaker JS, Corless CL et al. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate in patients with metastatic GI stromal tumors expressing KIT. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:3s (Abstr).
  36. Deeks ED and Keating GM. Sunitinib. *Drugs* 2006;66(17):2255-2266.