

# Gastrointestinal Stromal Tümörler

Benan KASAPOĞLU<sup>1</sup>, Cansel TÜRKAY<sup>2</sup>

Fatih Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları ABD<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Bilim Dalı<sup>2</sup>, Ankara

**G**astrointestinal stromal tümörler (GIST); asemptomatik, rastlantısal olarak yakalanan tümörlerden, çok hızlı ilerleyen, agresif tümörlere kadar uzanan geniş bir klinik spekturumda yer alan, en sık görülen gastrointestinal mezenşimal malignensilerdir (1, 2). Tanı kriterleri yeni tanımlanmış olduğu için gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, tüm gastrointestinal malignitelerin %0,1-3'ünden sorumlu oldukları düşünülmektedir (3, 4).

Mazur ve Clark ilk kez 1983 yılında GIST terimini mezenşimal tümörlerin nörojenik ya da düz kas orijinli olarak sınıflandırmayan bir alt grubunu tanımlamak için ortaya atmışlardır; ancak 2000 yılına kadar GIST tanısında objektif kriterler bulunmamaktadır (5). Mikroskopik olarak bu tümörlerin kesin orijinini belirlemek zordur. Ancak elektron mikroskopisi ve immunhistokimyasal yöntemlerle interstisyel Cajal hücrelerinden geliştikleri düşünülmektedir (6). GIST'in %15-50'si tanı anında metastaz yapmıştır (7).

1998 yılında %90'dan fazla GIST vakasında c-KİT protoonkogen mutasyonunun varlığının gösterilmesi ile tanıya yeni bir dönem açılmıştır (8, 9). KİT aktive olduğunda hücre içi sinyal iletimini regüle eden bir tirozin kinaz reseptörünü kodlamaktadır (10). Bu tirozin kinazın mutasyon sonucu aktivasyonu ise kontrolsüz hücre büyümesine ve malign transformasyona neden olmaktadır (8).

## EPİDEMİYOLOJİ

GIST genellikle erişkin yaşlarda görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 60'tır (40-80 yaş) (1). GIST'in gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Amerika'daki Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre %80'den fazlasını GIST'in oluşturduğu gastrointestinal tümör insidansı 1992 yılında 100000'de 0.17 iken, 2002 yılında 0.31 olarak açıklanmıştır. Fakat bu artışın insidanstaki gerçek artışa mı yoksa tanı yöntemlerindeki gelişmeye mi bağlı olduğu spekülattır (11).

Amerika'daki klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre yıllık insidansı bir milyon kişide 15-20 yeni vaka şeklindedir (12). İzlanda'da 1990-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada ise insidansı 1 milyonda 11 vaka şeklinde bulunmuştur (13). İnsidans ile coğrafi yerleşim, maruziyet ya da ırk arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (14). Erkeklerde biraz daha sık görülmeyle birlikte kadın-erkek oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (15).

GIST'in büyük bir kısmı sporadiktir fakat KİT mutasyonu ya da 'platelet-derived growth factor a' (PDGFRA) mutasyonunun gösterildiği bazı aileler de rapor edilmiştir (16, 17). Tip 1 nörofibromatozda artmış insidans oranları bildirilmiştir ve bu hastalarda ince barsakta multiple GIST yer almaktadır (18).

Primer GIST vakaları en sık midede (%50–70), daha sonra da sıklık sırasına göre ince barsak (%25–35), kolon ve rektum (%5–10), mezenter ya da omentum (%7) ve özofagusta (<5%) görülmektedir (15). Nadiren GIST uterus, rektovajinal septum, vajen gibi gastrointestinal sistem dışında yerleşebilmektedir ve bu durumda gastrointestinal sistem dışı stromal tümör olarak adlandırılmaktadır (19, 20).

## KLİNİK

İkiyüz seksensekiz primer GIST vakasının alındığı bir çalışmada tümörlerin %69'u semptomatik iken, %21'i cerrahi sırasında rastlantısal olarak görülmüş, geri kalan %10'u ise otopsi sırasında tanı almıştır (21). Küçük GIST'ler asemptomatik seyrederek ve endoskopide, laparotomide ya da radyolojik görüntüleme yöntemlerinde rastlantısal olarak karşılaşırlar (22). Diğer sarkomlar gibi çevre dokuya invaziv olmak yerine komşu dokuların yerini alarak büyüdükleri için semptomatik olmadan önce büyük boyutlara ulaşabilirler (22).

Semptomlar genellikle yerleştiği organa bağlı olarak değişmektedir. En sık görülen semptomu mukozal ülserasyonlara bağlı gastrointestinal kanamadır (14). Bir diğer sık prezentasyon şekli ise abdominal kitledir. Gastrik GIST vakaları bulantı, kusma, kilo kaybı, şişkinlik gibi şikâyetlerle, özofagiyal tümörü olan hastalar ise disfaji, odinofaji, göğüs ağrısı ya da hematemez ile başvurabilirler (14). İnce barsağa yerleşen GIST melena, tıkanıklık, perforasyona neden olabilirken duodenal yerleşimli olanlar ise biliyer obstrüksiyona neden olabilir (14, 22). Anorektal GIST rutin muayene sırasında rektal tuşede palpe edilebilir (23).

GIST'te lenf nodu metastazı çok nadirdir (23). Uzak metastazlar en sık karaciğere (%50–60) ve peritona (%20–40) olmakla birlikte nadiren de akciğer ve kemikte (%10) görülmektedir. Rektal GIST ise özel olarak sıklıkla akciğere metastaz yapmaktadır (23).

## TANI

Pek çok vakada GIST tanısı, klinisyenlerin bu tümör konusunda deneyimsiz olması nedeniyle, çıkarılan cerrahi specimenin incelenmesi sonucu konabilmektedir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda ve rekürenslerin takibinde kullanılmaktadır (24). '18 flor 3 deoksi D glukoz pozitron emisyon tomografisi' (FDG-PET) tanıda ve tedaviye yanıtı değerlendirmede BT'ye yardımcıdır (25, 26).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile hastalığın tanınabilirliği artmış olup, yaygınlığı değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra ince iğne aspirasyon biyopsisine olanak sağlaması nedeniyle de EUS GIST tanısında önemli bir yere sahiptir. EUS'un submukozal lezyon ile bası arasındaki ayırımı yapmakta duyarlılığı %92, özgüllüğü ise %100 olarak bulunmuştur. Malign GIST tanısında sensitivitesi %80–100 arasında değişmektedir (27, 28). Özellikle 3 cm'in üzerindeki, düzensiz sınırlı, heterojen eko yapısında, ortasında nekrotik alanı telkin edecek şekilde anekoik boşluklar bulunan kitleler daha çok malign lehine değerlendirilmektedir (29).

KİT (CD 117) mutasyonu GIST vakalarının %95'inde bulunmaktadır (2). Bu nedenle şüpheli vakalarda tanıda KİT mutasyonunun immunhistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi gerekmektedir. Fakat vakaların %5 'inde KİT'in negatif olduğu akıld tutulmalıdır ve böyle bir durumda deneyimli bir patoloğun görüşü alınmalıdır.

GIST'in %60-70'i CD34; %30-40'ı ise SMA (smooth muscle aktin) pozitifdir. Sadece %5-10'u desmin ekspres eder. Buna karşın, leiomyom ya da leiomyosarkomlar desmin ve SMA pozitifken; CD 117 ve CD 34 içermezler. Benzer şekilde şwannomlar da S-100 için pozitif boyanırlar; CD 117 ve CD34 negatif boyanırlar (2). Dolayısıyla immunhistokimyasal yöntemler GIST'in ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

## PROGNOZ

GIST benign ile aşırı agresif arasında geniş bir spektrumda seyir gösterebileceği için klinik ve patolojik bulgularla bile prognozu öngörmek zordur (30, 31). Günümüzde GIST için herhangi bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. GIST'te hücresel pleomorfizm ya da ploidi malignensiyi göstermez. Buna karşın büyüklük ve mitoz sayısı en önemli malignite belirteçlerindedir. Ancak boyutlarının küçük olması da her zaman benign oldukları anlamına gelmez; çünkü herhangi bir zamanda metastaz yapabilirler. Bir başka malignite belirteçi olan mitotik indeks ile ilgili olarak da akıld tutulması gereken nokta, yüksek mitotik indeksin malign davranışı göstermesine rağmen düşük mitotik indeksin benign davranışı her zaman garantileyememesidir (31).

GIST'in prognozu lokalize olduğu yere göre de değişebilmektedir. Örneğin gastrik yerleşimli GIST ince barsak yerleşimli olanlara göre daha benign seyredebilmektedir (14, 32). Bunun yanı sıra özofagus, kolon ya da anorektal yerleşimli

olanlar da agresif seyretmektedir (14). Metastazlar ise diğer pek çok tümörde olduğu gibi malign davranışı desteklemektedir (32).

c-KİT mutasyonunun prognozdaki yeri tam olarak bilinmemektedir. Ancak, Ernst ve ark ve Taniguchi ve ark yaptıkları çalışmalarda c-KİT mutasyonunun artmış rekürrens ve mortallite oranları ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (33, 34).

## TEDAVİ

Lokalle vakaalarda cerrahi olarak tümörün çıkarılması bu hastalarda en önemli kür şansısıdır (35). Cerrahide amaç, tümörün yırtılmasına izin vermeden tamamen çıkarılmasıdır. De Matteo ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, prognozu belirlemede, tümör büyüklüğünün, mikroskopik olarak negatif cerrahi sınırlara göre daha önemli olduğu ortaya çıkmıştır (36). Tümörün cerrahi sırasında rüptüre olması ise artmış rekürrens ve azalmış sağkalım oranlarına neden olur. Lenf nodu metastazı nadir olduğu için lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (37).

Lokalle tümörü olan hastaların %85'inde tümörün tam olarak çıkarılması mümkün olmaktadır (38). Bu vakaların da yaklaşık %70-90'ında negatif cerrahi sınırlar elde edilmektedir. Ancak bu hastaların yaklaşık yarısında rekürrensler görülmekte ve 5 yıllık sağkalım oranları %50 civarında olmaktadır (23). Rekürrensler sıklıkla abdominal bölgede, özellikle karaciğer ve peritona ve cerrahi sonrası ilk 2 yıl içinde olmaktadır (38). Bir çalışmada düşük riskli (<5 cm) tümörü olanlarda 5 yıllık yaşam oranları %63, yüksek riskli (>10 cm) tümörü olanlarda ise %34 olarak bulunmuştur (39).

Rekürrens ya da metastazların tedavisinde cerrahinin yeri sınırlıdır. Çünkü rekürrensler genellikle yaygın ve multifokal olmaktadır (37).

## İmatinib

GIST radyoterapi ve kemoterapiye dirençli olduğu için imatinib tedavisinin keşfine kadar metastatik olan ya da cerrahi olarak çıkarılamayan tümörler için efektif bir tedavi yöntemi yoktu (27). İmatinib mesilat, ATP'nin c-Kit, c-ABL, bcr-ABL ve PDGFRA gibi tirozin kinazlara bağlanmasını engeller (40, 41). İmatinib'in bu özelliğinden ilk kez, bcr-ABL mutasyonu ile ilişkili olan KML hastalarında faydalanılmıştır (42). Farklı tirozin kinaz mutasyonlarının imatinib tedavisine yanıtları da farklıdır. Örneğin, 'exon 11'deki KİT mutasyonları, KİT-WT ya

da PDGFRA mutasyonlarına göre, imatinib tedavisine çok daha iyi yanıt verirler (43, 44). Hastaların yaklaşık %10 kadarında KİT ya da PDGFRA mutasyonlarından herhangi biri yoktur ve bu hastaların imatinib tedavisine yanıtları ise ancak %32 olarak bulunmuştur (43, 44). Dünya sağlık örgütü, solid tümörlerde tedaviye yanıtı değerlendirmede genellikle tümörün büyüklüğünü kullanmaktadır. Ancak GIST'in imatinib tedavisine verdiği yanıtı değerlendirmede 2 farklı yöntem kullanılmaktadır (45). Bunlardan birincisi kontrastlı bilgisayarlı tomografide tümörün büyüklüğünde %10 ya da dansitesinde %15 azalma olmasıdır (46). Diğer yöntem ise tedavinin 8. gününde çekilen FDG-PET aktivitesinde azalmanın görülmesidir (47).

İmatinib tedavisinin cerrahi ile tam olarak çıkarılmış tümörlerde adjuvant olarak eklenmesinin gerekip gerekmediği özellikle Amerika'da yapılan çalışmalarla halen araştırılmaktadır (37, 41). Avrupa'da ise tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, bazı merkezlerde primer rezeksiyon sonrası 12-36 ay süre ile, günde 400 mg imatinib tedavisi verilmektedir (37, 41). İmatinib tedavisinin dozu ile ilgili çok kesin veriler olmamakla birlikte, günlük 400 mg'in üzerine çıkılmasının artı bir fayda getirmediği düşünülmektedir (48, 49). Yapılan çalışmalarda günlük 800 mg'a kadar olan dozların güvenilir olduğu, hasta tarafından iyi tolere edildiği ve kullanılabilceği de gösterilmiştir. Bu ilacın yan etkileri arasında ödem, cilt döküntüsü, bulantı, ishal, yorgunluk, baş ağrısı ve karın ağrısı sayılabilir (41).

Rekürrens ya da metastatik GIST tedavisinde ilk tercih İmatinib'tir. Bu hastaların %50'sinde tedaviye yanıt vardır ve yaklaşık %75-85'inde de en azından ilerleme durur (50, 51).

İmatinib'in neoadjuvan tedavideki yeri konusundaki çalışmalar da devam etmektedir (41). Ancak büyük tümörlerde ya da rezeksiyon sırasında hayati organların zarar görebileceği tümörlerde cerrahi öncesinde kullanılarak tümör çapını küçültüp cerrahi morbidite azaltılmaya çalışılabilir. Neoadjuvan olarak imatinib kullanımında doz ya da süre konusunda da kesin bir görüş birliği yoktur.

İmatinib rezistansı primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Primer rezistans imatinib tedavisine hiç yanıt vermeyen ya da tedavinin ilk 6 ayında progresyon gösteren hastalar için kullanılmaktadır. EORTC çalışmasında primer direnç, hastaların %12'sinde rapor edilmiştir (52). Sekonder direnç ise, en azından ilk 6 ay tedaviye yanıt veren

hastalarda daha sonra hastalığın progresyon göstermesini tanımlamaktadır. Bu duruma genellikle sonradan kazanılmış sekonder KİT ya da PDGFRA mutasyonları neden olmaktadır (53). Klinikte imatinib direnci tedavide ciddi sorunlara neden olmaktadır. Dirençli hastalarda kullanılabilir yeni ilaçlara ihtiyaç vardır.

Sunitinib de multipl tirozin kinaz inhibitörüdür ve 2006 yılında imatinib tedavisine dirençli ya da imatinibi tolere edemeyen hastalar için FDA onayı almıştır (54). En sık yan etkileri yorgunluk, ishal ve bulantıdır (54).

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459–65.
3. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; 15: 1293–1301.
4. Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg* 1996; 33: 817–72.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–19.
6. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of gastrointestinal stromal tumor 135 the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259–69.
7. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002; 38: 37–8.
8. 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.
9. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 8118–21.
10. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683–93.
11. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 623–29. This is the first evaluation of the incidence of GIST using the SEER database since the identification of KIT mutations.
12. Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Blumming P, et al. Incidence, prevalence, phenotype, and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population-based study [abstract]. *Ann Oncol* 2003; 13: 157.
13. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117: 289–93. A population-based study reviewing all potential cases in Iceland provides information on the true incidence of GISTs.
14. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic feature with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 283–304.
15. Miettinen M, Majidi M, Lasora J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumours (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38: 39–51.
16. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KTT gene. *Nature Genetics* 1998; 19: 323–4.
17. Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004; 126: 318–21.
18. Boldorini R, Tosoni A, Leutner M, et al. Multiple small intestinal stromal tumours in a patient with previously unrecognised neurofibromatosis type 1: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Pathology* 2001; 33: 390–5.
19. Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, et al. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Gynecol Oncol* 2005; 97: 970–2.
20. Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, et al. Extragastric stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 288–92.
21. Nilsson B, Bummig 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: 821–29.
22. Van der Zwan SM, De Matteo RP. Gastrointestinal stromal tumour: 5 years later. *Cancer* 2005; 104: 1781–8.
23. D'Amato G, Steinert DM, Mc Auliffe JC, Trent JC. Update on biology and therapy of gastrointestinal stromal tumours. *Cancer Control* 2005; 12: 44–56.
24. Demetri GD, Delaney T. NCCN: sarcoma. *Cancer Control* 2001; 8: 94–101.
25. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, 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. The consensus statement addresses some of the controversies in GIST management and provides the level of evidence-behind recommendations.

26. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–80.
27. Ji F, Wang ZW, Wang IJ, et al. Clinicopathological characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors and diagnostic value of endoscopic ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 26. [Epub ahead of print]
28. Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G, et al. Endoscopic ultrasound and computed tomography in gastric stromal tumours. *Radiol Med (Torino)* 2002; 103: 65–73.
29. Jeon SW, Park YD, Chung YJ, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: endosonographic differentiation in relation to histological risk. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2069–75.
30. Chan KH, Chan CW, Chow WH, et al. Gastrointestinal stromal tumours in a cohort of Chinese patients in Hong Kong. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2223–8.
31. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP, et al. Gastrointestinal stromal tumors: a “benign” tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori* 1998; 84: 78–81.
32. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Archiv* 2001; 438: 1–12.
33. Ernst S, Hubbs A, Przygodzki R, et al. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Laboratory Investigation* 1998; 78: 1633–6.
34. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 1999; 59: 4297–300.
35. Nowain A, Bhakta H, Pais S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 18–24.
36. De Matteo 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.
37. Langer C, Gunawan B, Schuler P, et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 332–9.
38. Samiiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg* 2004; 70: 187–191; discussion 191–192.
39. Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G, et al. Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* 2003; 92: 195–9.
40. Judson I. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): biology and treatment. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl. 4): 287–9.
41. Gold JS, De Matteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176–84.
42. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr–ABL positive cells. *Nature Medicine* 1996; 2: 561–6.
43. Debiec-Rychter M, Dumez H, et al. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 1098–103.
44. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and Imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–9.
45. Choi H. Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumour model. *Current Oncology Reports* 2005; 7: 307–11.
46. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *Clin Oncol* 2007; 25: 1760–4.
47. Jager PL, Gieterma JA, van der Graaf WT. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumours: best monitored with FDG PET. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 433–8.
48. 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.
49. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III doserandomized study of Imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results (Abstract 3271). *Proceedings of American Society of Clinical Oncology* 2003; 22: 814.
50. Van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of Imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur Cancer* 2002; 38: 83–7.
51. Verweij PJ, Casali PG, Zalcberg PJ, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
52. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in KIT ATP pocket causes acquired resistance to Imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology* 2004; 127: 294–9.
53. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and drug administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007; 12: 107–13.
54. Demetri GD, Oosterom AT, van, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of Sunitinib in patients with advanced gastrointestinal tumor after failure of Imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–38.
55. Mehren MV, Reichardt P, Casali PG, et al. A phase-I study of Nilotinib alone and in combination with Imatinib in patients with Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors (GIST)—study update. *J Clin Oncol* 2007; 25: 10023.