



**GRUPPO DI STUDIO**

***TUMORI RARI E SARCOMI***

***INDICAZIONI PRATICHE PER LA GESTIONE DEI  
PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE STROMALE  
GASTROINTESTINALE (GIST)***

**A cura di:**

Giovanni Grignani (coordinatore)  
Antonella Boglione  
Lucia Crocellà  
Claudio Deangelis  
Patrizia Lista  
Alberto Pisacane  
Sergio Sandrucci

**Il documento è stato valutato e validato da tutto il gruppo di studio  
tumori rari e sarcomi così composto:**

*Gianluca Aimaretti, Sandra Aliberti, Francesco Ardissonne, Emanuela Arvat, Massimo Baccega,  
Nadia Birocco, Antonella Boglione, Virginia Caliendo, Lorenzo Capussotti, Caterina Casadio,  
Antonio Cavallo, Alessandro Comandone, Maria Fabia Cosimi, Lucia Crocellà,  
Claudio Deangelis, Paolo De Paolis, Michele De Simone, Giuseppe Fasolis, Pierluigi Filosso,  
Dario Fontana, Paola Franzone, Danilo Galizia, Diego Galliano, Marco Gallo, Ferdinando Garetto,  
Carlo Graziani, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Giuseppe Macripò,  
Enrica Milanese, Alessandra Mosca, Marcella Ocelli, Mauro Papotti, Francesco Pia, Raimondo Piana,  
Franco Picciotto, Elisa Piovano, Enrico Pira, Alberto Pisacane, Alessandro Piovesan, Ottavio Rena,  
Enrico Ruffini, Sergio Sandrucci, Guido Valente, Marco Volante, Francesco Varvello, Paolo Zola*

## Indice

<b>1. Riscontro di lesione con sospetto clinico-strumentale di GIST</b>	<b>pag. 4</b>
<b>2. GIST asintomatici di dimensioni inferiori ai 2 cm (gastrici-duodenali)</b>	<b>pag. 4</b>
<b>3. Paziente con nuova diagnosi di GIST</b>	<b>pag. 4</b>
<b>4. L'intervento chirurgico in paziente affetto da GIST</b>	<b>pag. 5</b>
<b>5. Il trattamento adiuvante nei pazienti affetti da GIST</b>	<b>pag. 5</b>
<b>6. Follow-up</b>	<b>pag. 7</b>
<b>7. Pazienti affetti da GIST metastatico ed in ricaduta dopo trattamento adiuvante</b>	<b>pag. 7</b>
<b>8. Paziente metastatico in progressione dopo imatinib</b>	<b>pag. 8</b>
<b>9. Paziente metastatico in progressione dopo sunitinib e regorafenib</b>	<b>pag. 8</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 9</b>

Questo documento ha lo scopo di fornire indicazioni pratiche per la gestione dei pazienti affetti da tumore stromale gastrointestinale (GIST) nell'ambito della Rete regionale Piemonte Valle d'Aosta.

Non si propone, pertanto, di sostituire le linee guida AIOM recentemente pubblicate, ma di fornire informazioni di utilità clinica agli operatori sanitari di questa Rete.

### **1. Riscontro di lesione con sospetto clinico-strumentale di GIST.**

Il sospetto di GIST può essere posto in seguito all'esecuzione di indagini occasionali, alla comparsa di disturbi addominali aspecifici, oppure in corso di ricerca di un focus misconosciuto di sanguinamento. In generale è opportuno giungere ad una diagnosi cito-istologica pre-operatoria di GIST. Su questo punto vi è ampio consenso tra gli esperti e tale indicazione è chiaramente espressa nelle linee guida AIOM ed ESMO (1, 2).

In relazione alla sede di malattia sono disponibili diversi strumenti diagnostici. Il gastroenterologo dovrebbe sempre essere coinvolto in quanto l'esecuzione di indagini endoscopiche e/o eco-endoscopiche può contribuire a definire sede e rapporti anatomici della lesione nonché permettere di eseguire biopsie mirate della stessa (3).

Poiché non tutte le sedi di malattia risultano facilmente raggiungibili con le attuali tecniche endoscopiche, spesso risulta necessario l'impiego di tecniche di radiologia interventistica con guida ecografica e/o CT per ottenere materiale biptico. Quale che sia la tecnica utilizzata, il patologo deve esprimere un giudizio di verosimile adeguatezza per la diagnosi e le indagini molecolari sul materiale prelevato (4). Recentemente è stata segnalata l'assenza di un aumentato rischio di seeding tumorale nei pazienti sottoposti a biopsia trans addominale pre-operatoria nell'ambito dello studio scandinavo-tedesco (5).

Data la rarità di questa patologia e la necessità di eseguire campionamenti adeguati, vengono segnalati come servizi di endoscopia con expertise in questo ambito: Servizio di Endoscopia Digestiva Osp. Molinette Dr. De Angelis (Tel. 011-633.5558/5208) e Servizio di Endoscopia Digestiva Osp. Mauriziano Dr. Rocca

### **2. GIST asintomatici di dimensioni inferiori ai 2 cm (gastrici-duodenali)**

Il crescente ricorso a tecniche di indagine strumentale ha portato alla frequente diagnosi di GIST esofago-gastrici o duodenali di dimensioni inferiori ai 2 cm con potenziale maligno minimo o assente. L'approccio standard per questi pazienti comprende l'esecuzione di ecografia endoscopica con biopsia della lesione, TC dell'addome completo con mdc e, in assenza di caratteristiche eco-endoscopiche suggestive per alto rischio, follow-up endoscopico ogni 6-12 mesi, riservando l'escissione ai pazienti il cui tumore aumenti di dimensioni o diventi sintomatico (3,6). Salvo variazioni del quadro clinico, queste lesioni sono in genere monitorate nel tempo dallo specialista gastroenterologo.

### **3. Paziente con nuova diagnosi di GIST**

Si può giungere alla diagnosi di GIST pre-operatoriamente o, nel caso di presentazione clinica con acuzie, post-operatoriamente. In generale, la diagnosi deve sempre esprimere i parametri che consentono la stratificazione del rischio di malattia (morfologia, dimensione massima, numero di mitosi espresse su 50 campi HPF, profilo immunoistochimico con particolare riferimento a CD117 e DOG1) (7).

L'indagine molecolare, volta a stabilire il genotipo di malattia, è informazione essenziale con valore prognostico e predittivo di risposta alla terapia medica (8). Per l'esecuzione del genotipo vengono segnalati il Servizio di A. Patologica Osp Molinette Dr.ssa Francia e il Servizio di A. Patologica IRCC Candiolo Dr.ssa Venesio.

La stadiazione pre-operatoria e, in ogni caso, post-operatoria prevedono sempre l'esecuzione di esame TAC addome completo con m.d.c. con tecnica trifasica (9) ed indagini mirate sul torace (Rx torace o TAC torace).

In sedi particolari (per esempio GIST rettali o duodenali) può essere utile complemento l'indagine RMN e l'ecografia transrettale per la possibilità di definire rapporti anatomici cruciali per l'atto chirurgico.

La FDG-PET pre-operatoria e/o post-operatoria non è di dimostrato vantaggio salvo situazioni cliniche particolari (per esempio nel sospetto clinico di metastasi peritoneali) (10).

#### **4. L'intervento chirurgico in paziente affetto da GIST**

La chirurgia rappresenta ad oggi l'unico trattamento che, in caso di malattia localizzata, può perseguire una guarigione e consiste in una resezione completa della neoplasia con margini liberi, senza la dissezione dei linfonodi.

L'atto operatorio nella resezione di un GIST riveste particolare importanza in relazione alla fragilità ed alla facilità di sanguinamento spontaneo o in seguito a microtraumi. Queste caratteristiche aggiungono alle normali strategie di chirurgia oncologica, una specifica nota di ulteriore cautela. Pertanto, l'approccio laparoscopico può essere valutato (11), ma è sconsigliato nei pazienti affetti da GIST di dimensioni > 6-7 cm, per l'elevato rischio di rottura del tumore. E' noto, infatti, come tale evento comporti un rischio che si avvicina al 100% di recidiva locale e/o a distanza (12).

Nei casi in cui la chirurgia con margini liberi non sia attuabile o implichi gravi conseguenze funzionali, si raccomanda il trattamento neoadiuvante con imatinib. Le linee guida, infatti, indicano chiaramente come un trattamento pre-operatorio debba essere sempre eseguito laddove la radicalità chirurgica ponga a rischio di maggiore morbilità e/o mutilazione il paziente (1,2). Il trattamento con imatinib pre-operatorio ha una probabilità a priori di essere attivo nell'85% circa dei casi. Questo inibitore tirosinchinasico, in genere, ottiene una netta riduzione della vascolarizzazione del tumore ed una sua trasformazione in materiale ialino di aumentata consistenza. Per questa ragione, al di là della possibile riduzione dimensionale della lesione, in generale un trattamento pre-operatorio rende l'atto chirurgico di più facile esecuzione e riduce i rischi di rottura accidentale del tumore (13,14). Una scelta di trattamento pre-operatorio deve essere guidata dalla conoscenza del genotipo (8). Una volta ottenuta la massima risposta del tumore, in genere dopo 6-12 mesi, si esegue l'intervento chirurgico. La valutazione precoce della risposta tumorale è obbligatoria, in modo che l'intervento chirurgico non sia ritardato in caso di malattia che non risponde.

Per ogni utile confronto vengono segnalati l'Unità di Chirurgia dei Sarcomi Osp Molinette Prof. Sandrucci e Chirurgia Oncologica IRCC Candiolo Dr. De Simone.

#### **5. Il trattamento adiuvante nei pazienti affetti da GIST**

Le linee guida indicano che un trattamento adiuvante con imatinib possa migliorare il tempo alla recidiva di malattia nei pazienti a rischio alto. Il vantaggio in termini di sopravvivenza libera da recidiva è certo per i pazienti che abbiano un rischio alto di ricaduta e con mutazioni dell'oncogene KIT e PDGFR- $\alpha$  che siano sensibili ad imatinib. Inoltre, questo beneficio si concretizza anche in termini di aumento della

sopravvivenza (19). Mancano ancora, al momento attuale, i dati relativi ai pazienti operati per GIST a rischio intermedio e trattati con terapia adiuvante.

Il concetto di stratificazione del rischio ha subito negli ultimi anni diverse proposte. Poiché l'evidenza disponibile è stata generata sulla base della stratificazione del rischio proposta da Fletcher (8), si ritiene opportuno fare sempre riferimento a questa classificazione integrandola con la nozione inerente la sede del tumore (15) e la rottura del tumore come suggerito da Joensuu (16). Infine sono state create mappe prognostiche, valutando un insieme di diverse serie di pazienti con GIST non trattati con terapia adiuvante (17). Esse considerano l'indice mitotico e le dimensioni tumorali come variabili continue non lineari, mentre la rottura del tumore è considerata in aggiunta alla localizzazione del tumore.

Parametri Neoplasia		Rischio di recidiva (%)			
Indice Mitotico	Dimensioni	Stomaco	Digiuno / Ileo	Duodeno	Retto
≤ 5 per 50 HPF	≤ 2 cm	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)
	>2, ≤ 5 cm	Molto basso (1.9%)	Basso (4.3%)	Basso (8.3%)	Basso (8.5%)
	>5, ≤ 10 cm	Basso (3.6%)	Intermedio (24%)	Dati insufficienti	Dati insufficienti
	>10 cm	Intermedio (10%)	Alto (52%)	Alto (34%)	Alto (57%)
>5 per 50 HPF	≤ 2 cm	Nessuno	Alto	Dati insufficienti	Alto (54%)
	>2, ≤ 5 cm	Intermedio (16%)	Alto (73%)	Alto (50%)	Alto (52%)
	>5, ≤ 10 cm	Alto (55%)	Alto (85%)	Dati insufficienti	Dati insufficienti
	>10 cm	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (86%)	Alto (71%)

La durata ottimale del trattamento non è definita. I dati disponibili suggeriscono di eseguire tre anni di cura al dosaggio di 400 mg (19). Tale terapia determina un beneficio in termini di ritardo alla ricaduta e in termini di sopravvivenza globale. Non è ancora noto se un trattamento adiuvante possa ottenere l'eradicazione della malattia o solo posporre la ricaduta. I pazienti con mutazione dell'esone 9 beneficiano probabilmente di un dosaggio più alto che deve essere adeguato alla tolleranza del singolo paziente (allo stato attuale tale affermazione non è sostenuta da nessun studio clinico controllato). La scelta terapeutica in caso di GIST wild-type è incerta (20). Vi è consenso, invece, sul fatto che i GIST con mutazione D842V

dell'esone 18 del gene PDGFRa non debbano essere trattati con terapia adiuvante, in considerazione della mancata sensibilità di questo genotipo ad imatinib (21,22).

Per ogni utile confronto vengono segnalati l'Unità di Oncologia Osp Molinette Dr.ssa Lista, l'Unità di Oncologia Osp Gradenigo Dr.ssa Boglione/Dr. Comandone e l'Unità di Oncologia IRCC di Candiolo Dr.ssa Aliberti/Dr. Grignani.

## **6. Follow-up**

Non esistono dati pubblicati che indichino quale modalità sia ottimale nella conduzione del follow-up di routine nei pazienti con GIST localizzato, trattati chirurgicamente. La valutazione del rischio può essere utile nella scelta delle modalità di conduzione del follow-up.

Vi sono istituzioni, dove i pazienti ad alto rischio si sottopongono ad un follow-up di routine con TAC o RMN ogni 3-6 mesi per 3 anni durante la terapia adiuvante (con stretto follow-up clinico a causa della necessità di gestire gli effetti collaterali della terapia adiuvante) e, al termine del trattamento precauzionale, ogni 3 mesi per due anni. Altre istituzioni, ritenendo che se un paziente ricade dopo un anno la terapia sia medica (imatinib), ipotizzano che un anticipo diagnostico non modifichi la strategia terapeutica. Pertanto suggeriscono un follow-up meno intensivo proponendo una TAC/RMN ogni 6 mesi.

Per i tumori a basso rischio, non è nota l'utilità di un follow-up di routine. Se scelto, questo viene eseguito con una TC o la RMN ogni 6-12 mesi per 5 anni.

## **7. Pazienti affetti da GIST metastatico ed in ricaduta dopo trattamento adiuvante**

Il paziente metastatico o recidivato dopo trattamento con imatinib deve essere sempre trattato con imatinib adeguando il dosaggio al genotipo tumorale. Lo studio scandinavo tedesco indica come la ripresa del trattamento con imatinib induca controllo della malattia nel 75-86% dei pazienti (23). In questo contesto lo strumento di monitoraggio della malattia è TAC con m.d.c. Può essere utile l'esecuzione di una FDG-PET basale allo scopo di avere uno strumento di controllo precoce della risposta in particolari situazioni cliniche o, viceversa, successivamente per l'interpretazione di quadri clinici TAC di incerto significato (24, 25). L'ecografia con m.d.c., se disponibile, può rappresentare una possibile e valida alternativa alla TAC con mdc.

Il trattamento non deve mai essere sospeso salvo che per controllo degli eventi avversi e brevi finestre terapeutiche che devono essere concordate con il paziente per giustificate ragioni cliniche o personali (26).

Per ogni utile confronto vengono segnalati l'Unità di Oncologia Osp Molinette Dr.ssa Lista, l'Unità di Oncologia Osp Gradenigo Dr.ssa Boglione/Dr. Comandone e l'Unità di Oncologia IRCC di Candiolo Dr.ssa Aliberti/Dr. Grignani.

Vi sono alcune piccole casistiche (27,28,29) che suggeriscono come in presenza di una risposta clinica parziale, possa essere eseguita una chirurgia di asportazione del residuo di malattia seguita dalla ripresa del trattamento con imatinib. Tale decisione deve essere sempre presa all'interno di una scelta condivisa con il paziente e con il GIC della propria struttura. Per ogni utile confronto vengono segnalate l'Unità di Chirurgia dei Sarcomi Osp Molinette Prof. Sandrucci e Chirurgia Oncologica IRCC Candiolo Dr. De Simone.

## **8. Paziente metastatico in progressione dopo imatinib**

In un tempo mediano di circa 24 mesi il 50% dei pazienti affetti da GIST va in progressione (30). Le linee guida suggeriscono sempre di eseguire una escalation di dose a 800 mg al dì laddove possibile in relazione alla tolleranza, con la possibile eccezione delle mutazioni insensibili (31).

A fallimento di questa strategia è necessario avviare sunitinib al dosaggio di 50 mg al dì per 4 settimane con due settimane di riposo (32) o al dosaggio di 37.5 mg al dì in modo continuativo (33). Prima di avviare ed in corso di trattamento con sunitinib è indicato eseguire un controllo della funzionalità tiroidea e della frazione di eiezione cardiaca nonché un'iniziale monitoraggio dei valori pressori fino a loro stabilizzazione.

L'asportazione chirurgica della malattia in progressione non ha dato risultati soddisfacenti nelle serie pubblicate, ma in casi specifici di malattia con progressione limitata si può valutare l'opzione chirurgica o procedure non chirurgiche (ad esempio termoablazione), pur continuando il trattamento con imatinib.

In un tempo mediano di 6-9 mesi il 50% dei pazienti affetti da GIST va in ulteriore progressione. A breve verrà registrato regorafenib, un inibitore multichinasico attivo dopo fallimento di imatinib e sunitinib (34). Tale farmaco è oggi già disponibile all'interno di questa rete ad "uso compassionevole".

## **9. Paziente metastatico in progressione dopo sunitinib e regorafenib**

Nel trattamento con terapia a bersaglio molecolare dopo progressione alla seconda e terza linea, il tentativo di re-challenge deve sempre essere eseguito compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente. Tale scelta è suggerita dall'esperienza clinica (35) e dalle conoscenze biologiche della malattia (36). Infatti, è noto come la malattia avanzata sia più frequentemente una malattia oligo-policlonale. Come tale è possibile che un precedente inibitore tirosinchinasico possa rallentare l'evoluzione di una malattia in franca progressione (37, 38).

La radioterapia può essere considerata su lesioni sintomatiche a scopo palliativo (39, 40).

E' importante offrire sempre a questi pazienti la possibilità di entrare in studi clinici essendo questo un ambito in costante e rapida evoluzione.

Per ogni utile confronto vengono segnalati l'Unità di Oncologia Osp Molinette Dr.ssa Lista, l'Unità di Oncologia Osp Gradenigo Dr.ssa Boglione/Dr Comandone e l'Unità di Oncologia IRCC di Candiolo Dr.ssa Aliberti/Dr. Grignani.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Linee guida AIOM: Sarcomi dei tessuti molli e GIST 2012
- 2- Blay JV et al Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 23 (supplement 7) 2012
- 3- Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:363–371
- 4- Rubin BP., Blanke CD., Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumors . Arch. Pathol. Lab. Med. 134; 165-170; 2010
- 5- Eriksson M. et al “Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of GIST- Does it pose any risk for tumor cell seeding and recurrence?” CTOS 2012
- 6- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. 2006. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.* 37:1527–35
- 7- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002 Mag;33(5):459–65
- 8- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5360–5367
- 9- 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* 183:1619-1628, 2004
- 10- Hahn.S et al “Postoperative FDG-PET/CT staging in GIST: is there a benefit following R0 resection? *Eur J Radiol* 2011
- 11- Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumours. *Ann Surg* 2006;243:738-745.
- 12- Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. 2010. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br. J. Surg.* 97:1854–59
- 13- Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009; 99: 42–47.
- 14- Fiore M, Palassini E, Fumagalli E et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 739–745.
- 15- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 Mag;23(2):70–83
- 16- Joensuu H. 2008. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum. Pathol.* 39:1411–19

- 17- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 265–74
- 18- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097–1104.
- 19- Joensuu H et al One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor. A randomized trial. *Jama* 2012
- 20- Corless CL, Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 10006)
- 21- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103
- 22- 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(23): 4342–4349.
- 23- Reichardt P, Hartmann JT, Sundby Hall K, et al. Response to imatinib rechallenge of GIST that recurs following completion of adjuvant imatinib treatment – the first analysis in the SSGXVIII/AIO trial patient population. Oral Presentation at European Society for Medical Oncology at European Multidisciplinary Cancer Congress Meeting; September 23-27, 2011; Stockholm, Sweden. Abstract LBA 31
- 24- 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:W324–330.
- 25- Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, Tamm EP, Benjamin RS, Johnson MM, 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 Dic;183(6):1619–28.
- 26- Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(10):942
- 27- 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: 2325–2331
- 28- Gronchi A, Fiore M, Miselli F et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007; 245: 341–346
- 29- Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010; 21: 403–408
- 30- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar;28(7):1247–53.

- 31- Zalcborg JR, Verweij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumors crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757
- 32- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct;368(9544):1329–38.
- 33- George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer*. 2009 Lug;45(11):1959–68.
- 34- Demetri G et al Efficacy and Safety of Regorafenib in Patients With Metastatic and/or Unresectable GI Stromal Tumor After Failure of Imatinib and Sunitinib: an international multicentre randomized placebo-controlled Phase III Trial *Lancet* 2013
- 35- Italiano A., Cioffi A., Coco P. et al Patterns of care, prognosis and survival in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) refractory to first-line imatinib and second-line sunitinib *Ann Surg Oncol* 2012
- 36- Heinrich MC. Imatinib treatment of metastatic GIST: don't stop (believing). *Lancet Oncol* 11:910–11
- 37- PG Casali, Clinical Benefit with Regorafenib across subgroups and postprogression in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after progression on Imatinib (IM) and Sunitinib (SU): Phase 3 GRID trial Update, Abstract 14780 ESMO Congress 2012
- 38- Kang YK, Randomized phase III trial of imatinib (IM) rechallenge versus placebo (PL) in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of at least both IM and sunitinib (SU): RIGHT study. Abstract LBA10502 ASCO 2013
- 39- Knowlton C.A., Brandy L.W. and Heintzelman R.C. Radiotherapy in the treatment of gastrointestinal tumor. *Rare tumor* 2011
- 40- Hohenberger P., Rathmann, Peschelez A. Selective internal radiation therapy (SIRT) for GIST liver metastases resistant to tyrosine kinase inhibitors. Abstract 1484PD ESMO Congress 2012