

TUMORILE GASTRO-INTESTINALE STROMALE - DATE ACTUALE -

L. Miron¹, M. Marinca¹, Dana Clement²

¹ Disciplina de Oncologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

² Secția Clinică Oncologie Medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS – AN UPDATE (abstract): Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are relatively rare solid neoplasms (accounting for about 5% of all soft tissue sarcomas), but still they represent the most common mesenchymal malignancy of the gastrointestinal tract. Until the revolution brought by immunohistology and immunohistochemical laboratory methods, most spindle cell sarcomas of the gastrointestinal tract used to be considered as leiomyomas or leiomyosarcomas, or, occasionally, were regarded as neurogenic tumors. GISTs define a distinct group of digestive tumors that arise from the intestinal cells of Cajal (ICC), also called pacemaker cells, which normally regulate bowel peristalsis. ICC usually express c-Kit (CD117), which is a tyrosinkinase growth factor receptor. This is the best defining feature of GISTs, distinguishing them from true smooth muscle tumors (i.e., leiomyomas and leiomyosarcomas) and tumors arising from neural crest derivatives (i.e., schwannomas and neurofibromas); presently, c-Kit immunoreactivity is considered the most specific criterion for the diagnosis of GISTs. Typically, GISTs originate mostly in the stomach (60%) and the small intestine, but may also occur in the rectum (5%), esophagus (2%) and a variety of other sites, including appendix, gallbladder, pancreas, mesentery, omentum, and retroperitoneum (5%). About 5% of all GISTs are metastatic or high-risk tumors at diagnosis. Generally speaking, surgical resection remains currently the mainstay of localized GIST therapy. Imatinib mesylate (Glivec[®]) selectively inhibits the tyrosine-kinase activity of c-Kit and platelet-derived growth factor (PDGF) receptor alpha. In the present, imatinib is indicated as first-line treatment of a metastatic or unresectable malignant GIST. In less than half a decade, GISTs have emerged from historical anonymity to become an important focal point in many trials of targeted therapeutics. The acquisition of a deeper scientific understanding of GISTs became a paradigm for developing new and powerful therapeutic tools in solid tumor oncology.

KEY WORDS: GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS, C-KIT, IMATINIB

Correspondență: Conf. Dr. Lucian Miron, Clinica Oncologie, Spitalul „Sf. Spiridon” Iași, Bd. Independentei, nr. 1, 700111, Iași, Romania; e-mail: lucmir@mail.dntis.ro*

INTRODUCERE

Înainte de apariția imunohistochimiei, majoritatea sarcoamelor cu celule fusiforme ale tubului digestiv erau clasificate ca leiomioame sau leiomyosarcoame (datorită similitudinii histologice cu mușchiul neted) și, ocazional, ca tumori neurogene [1].

Tumorile gastrointestinale stromale (TGIS) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale care survin la nivelul aparatului digestiv (80%), reprezentând circa 5% din toate sarcoamele de părți moi, dar numai 3% din tumorile gastrointestinale [2].

CARACTERISTICI GENERALE

TGIS alcătuiesc un grup distinct de tumori gastrointestinale cu originea în celulele interstițiale Cajal (CIC). Aceste celule (rol de pacemaker – mecanism reglator al peristalticii) exprimă normal CD117 (c-Kit) care este componenta tirozinkinazică a receptorului factorului de creștere al celulei stem. c-Kit reprezintă cea mai bine definită trăsătură a TGIS din punct de vedere imunoreactiv, diferențiindu-le de tumorile cu originea reală în mușchiul neted (ex. leiomioame, leiomyosarcoame) și de tumorile derivate din creasta neurală (ex. schwanoame, neurofibroame); este considerată criteriul cel mai specific pentru diagnosticul TGIS. De

* received date: 20.03.2006
accepted date: 9.04.2006

asemenea, blocarea receptorului c-Kit cu un inhibitor de tirozinkinază - STI-571 (imatinib mesilat, Glivec[®]) a devenit o medicație de succes în tratamentul pacienților cu TGIS [3].

TGIS se pot dezvolta în orice segment al tubului digestiv, dar cel mai frecvent acestea survin în stomac (peste 70%) și intestinul subțire (20-30%); pot apare la nivelul rectului (5%), esofagului (2%) și în alte localizări (5%) precum: vezica biliară, pancreas, mezenter, epiploon și retroperitoneu. Metastazele sunt frecvente în GIST și au fost raportate la 50% din pacienți (un studiu). Ficatul este sediul cel mai frecvent al metastazelor (65%), urmat de peritoneu (21%). Metastazele în ganglionii limfatici, plămâni și oase sunt considerate rare. Majoritatea pacienților vor dezvolta recidive după rezecția chirurgicală completă, cel mai frecvent la nivelul ficatului și retroperitoneal [4].

Înainte de anul 1999, criteriile diagnostice ale TGIS erau controversate și uneori confuze. Inițial, termenul de TGIS a fost unul pur descriptiv, dezvoltat în 1983 de către Mazur și Clark pentru a defini tumori abdominale care nu erau carcinoame și nici nu prezentau caracteristici specifice mușchiului neted sau celulei nervoase [5]. Incidența TGIS înainte de anul 2000 nu este cunoscută, dar în prezent aceasta este de 15 cazuri la 1 milion, cu o prevalență de 10-20 cazuri la un milion [1-3].

EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC

La momentul prezentării, majoritatea pacienților cu TGIS sunt în decada a cincea sau a șasea de viață; rareori sunt diagnosticați cu TGIS pacienți cu vârste sub 40 ani [6]. Nu a fost demonstrată nici o predilecție de sex (deși unele date indică o predominanță masculină), nici o relație cu rasa, etnia, ocupația și nici o distribuție geografică specifică [1,2,6].

Manifestările clinice ale TGIS sunt foarte variabile și depind de localizare și de dimensiunile tumorii (în general situate între 2-30 cm în diametru la momentul diagnosticului). Frecvent, TGIS de dimensiuni reduse sunt descoperite incidental, prin examene imagistice, endoscopice sau în timpul intervenției chirurgicale [7].

Simptomele sunt în relație cu masa tumorală (durere abdominală, senzație de disconfort, plenitudine, masă abdominală palpabilă, sindrom ocluziv) sau cu anemia (ca rezultat al hemoragiilor gastrointestinale prin ulceratii mucoase, oculte sau manifeste). Peste 25% din pacienți suferă hemoragii acute la nivelul tractului intestinal sau în cavitatea peritoneală prin ruptură tumorală. Localizarea submucoasă a tumorii poate determina obstrucție sau perforație, în special în localizările esofagiene sau de intestin subțire. Tumorile esofagiene se pot prezenta cu disfagie, iar cele care survin în duoden se pot asocia cu compresiunea capului pancreatic, cu febră și icter. TGIS rectale se pot asocia cu simptome de efect de masă (disurie) sau oligoanurie datorită invaziei vezicii urinare [8].

Pentru evaluarea TGIS sunt disponibile mai multe metode imagistice incluzând: ecografia, examenul computer tomografic (CT), imagistica în rezonanță magnetică (IRM) și tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Examenul CT este metoda de elecție în imagistica abdominală a TGIS, fiind accesibil și sensibil, în special în evaluarea metastazelor hepatice [9]. Examenul CT poate furniza informații utile în diferențierea TGIS de limfoame și tumorile epiteliale gastrointestinale, poate detecta tumorile intestinale mici și poate ghida biopsia. CT este utilizat ca metodă imagistică utilă în diagnosticul ocluziei intestinale, ce survine în 30% din TGIS. Odată cu introducerea noilor terapii moleculare, examenul CT are un rol important în evaluarea răspunsului la tratament și a recidivelor în TGIS [6].

Deoarece TGIS prezintă un spectru morfologic relativ mare, diagnosticul diferențial include un număr de tumori mezenchimale, neurale și neuroendocrine ce pot apărea în abdomen: leiomiome, leiomiosarcome, schwanoame, tumori solitare fibroase, tumori mioblastice inflamatorii, fibromatoză, sarcom sinovial, tumori neuroendocrine (carcinoide și insulare), tumori de glomus gastric, mezoteliom malign, angiosarcom, carcinom sarcomatoid. Fibromatoza și leiomiosarcomul sunt entitățile cele mai frecvent confundate cu TGIS [7-9].

Succesul recent în tratamentul TGIS cu imatinib a subliniat din nou prioritatea efectuării cu acuratețe a acestui diagnostic.

PATOLOGIE, HISTOLOGIE, IMUNOHISTOCHEMIE

Majoritatea TGIS sunt sporadice, multe cazuri prezentându-se ca leziuni solitare. Totuși, pacienții cu neurofibromatoză tip I la vârstele tinere prezintă o creștere a prevalenței TGIS, cu tumori multiple localizate la nivelul intestinului subțire [8,9].

Majoritatea TGIS se dezvoltă predominant exofitic din tunica externă musculară, de-a lungul peretelui intestinal, protruzând în cavitatea abdominală. În tumorile mici, mucoasa suprajacentă este frecvent intactă, dar în tumorile mari, agresive poate apărea ulcerarea. Invazia organelor de vecinătate poate fi semnalată în 1/3 din cazuri, iar metastazarea survine în aproximativ 1/2 din cazuri.

TGIS se prezintă cu celularitate moderată sau bogată, forma celulelor variind de la cea fusiformă (70-80%) la cea epitelioidă (20-30%) [7]. În prima variantă celulele sunt alungite, cu nucleu aplatizat și citoplasmă bazofilă sau eozinofilă; pot simula tumori de mușchi neted sau tumori de teacă neurală. Acestea pot prezenta o vascularizație bogată, hemoragie, hialinizare sau degenerescență mixoidă. TGIS epitelioidă sunt compuse din celule rotunde sau poligonale, cu nucleu rotunzi centrali sau excentrici; pot prezenta mitoze, dar tipic prezintă o evoluție mai benignă decât varianta cu celule fusiforme [8].

Comportamentul biologic al TGIS pendulează între benign și malign, iar diferențierea se bazează pe dimensiunea, localizarea, celularitatea și gradul de activitate mitotică a tumorii. În general, TGIS mari și bogat celularizate, cu activitate mitotică crescută (≥ 50 mitoze pe câmp microscopic de înaltă rezoluție) sunt considerate agresive, cu potențial crescut de malignitate [9].

Aproximativ 95% din TGIS prezintă colorație pozitivă pentru c-Kit (CD117). Colorația imună este variabilă pentru alți markeri incluzând: Bcl-2 (80%), CD34 (70%), actina specifică musculară (50%), actina mușchiului neted (35%), proteina neurală S-100 (10%) și desmina (5%)¹⁰. Totuși, și alte tumori maligne (melanoamele maligne, seminoamele, sarcoamele și unele leucemii) pot exprima CD117. Din fericire, distincția dintre TGIS și acestea poate fi realizată histologic [5].

TGIS sunt caracterizate prin expresia CD34 și CD117 și mutații la nivelul genei c-Kit care este localizată pe brațul lung al cromozomului 4 (4q11-q12) și codifică receptorul tirozinkinazic (implicat în transducerea semnalului biologic la nivel extracelular) al factorului de creștere a celulei stem (SCF), responsabil pentru promoția creșterii tumorale și prevenirea morții celulare (apoptozei) în o serie de neoplasme. Protooncogenă c-Kit prezintă un rol important în dezvoltarea hematopoezei normale, ca și în migrarea celulelor stem, fiind exprimată pe mastocite, celulele mieloidă, melanocite, celulele epiteliale mamare și CIC [10].

Activitatea sa este corelată cu expresia receptorului factorului de creștere a plachetelor (PDGF), factorului de stimulare a macrofagelor și ligandului FLT3.

FACTORI PROGNOSTICI

Vârsta, indexul mitotic și mărimea tumorii (< 5 cm vs. > 5 cm) sunt factori prognostici independenți. Au fost propuse mai multe criterii pentru prognostic, dar numai doi factori sunt utilizați curent: mărimea tumorii și gradul proliferării¹⁰. Studiul retrospectiv al lui DeMatteo și colab. identifică că supraviețuirea la 5 ani este de 20% pentru tumorile cu diametru > 10 cm și de aproximativ 60% pentru acele TGIS cu diametru < 5 cm [4]. Aneuploidia este un factor prognostic negativ pentru TGIS, dar analiza prin citometria de flux nu este utilizată în practica diagnostică curentă.

O altă trăsătură prognostică este localizarea tumorală. Mai multe studii au demonstrat că tumorile cu localizare primară gastrică prezintă un prognostic mai bun decât cele localizate

la nivelul intestinului subțire sau rectal. Progresia acestor tumori urmează o evoluție caracteristică care include recidiva la nivelul rezecției, diseminarea intraabdominală sau seroasă și dezvoltarea metastazelor hepatice. Metastazele în ganglionii limfatici sunt rare iar diseminarea extraabdominală se întâlnește numai în cazurile avansate. Se menționează că și în TGIS cu risc scăzut se pot întâlni recidive, chiar și după 20 ani [10].

TRATAMENT

În general, tratamentul TGIS în stadii rezecabile este chirurgia, urmată de observație; este tratamentul convențional care oferă cea mai bună rată de vindecare în TGIS. Formele nerezecabile și metastatice prezintă un prognostic nefavorabil, cu o supraviețuire mediană de 12 luni și un răspuns slab la chimioterapia uzuală a sarcoamelor de părți moi [1,2,6,8,9].

Chirurgia are ca scop principal rezecția tumorală totală. Rezultatele sunt relativ bune pentru pacienții cu tumori cu risc scăzut sau intermediar, dar recidiva este aproape inevitabilă pentru tumorile de risc crescut, chiar după rezecția completă [8].

Confirmarea histologică preoperatorie nu este necesară, datorită riscului crescut de ruptură, hemoragie sau diseminare; din aceleași motive, tumora trebuie înlăturată în bloc în cursul intervenției chirurgicale. Deoarece TGIS nu infiltrază organul de origine, rezecția gastrică sau rezecția segmentară a intestinului subțire este cea mai bună terapie. Situarea marginilor de rezecție în țesutul sănătos înconjurător sau intestin trebuie să reprezinte pe cât posibil obiectivul primar al intervenției. Limfadenectomia extinsă nu este necesară ca procedură de rutină.

Datorită evoluției postoperatorii imprevizibile, este necesară urmărirea prin metode imagistice pentru depistarea precoce a recidivei (beneficiu de supraviețuire). Aceasta este semnalată în 80-90% din cazuri în ciuda rezecției complete cu margini histologic-negative [11]. Deși majoritatea recidivelor survin în primii 2 ani de la rezecție, în tumorile cu index mitotic scăzut metastazarea poate surveni și după 10 ani. Uneori, metastazele sunt localizate peritoneal, spre deosebire de majoritatea sarcoamelor de părți moi care metastazează pulmonar. Pacienții cu TGIS recidivate prezintă un prognostic nefavorabil (supraviețuire generală la 5 ani de 54%), tratamentul prin chirurgie, embolizare arterială sau iradiere fiind puțin eficace.

Embolizarea arterială hepatică și chemoembolizarea au reprezentat forme atractive de paliativ la pacienții cu TGIS metastazate hepatic. Ocluzia arterială poate fi eficientă, deoarece tumora este hipervascularizată. Nu este clar dacă rezultatele chemoembolizării sunt datorate ameliorării concentrației locale a citostaticului sau întreruperii vascularizației tumorale [10].

Deși radioterapia externă (RTE) este esențială în terapia locală a sarcoamelor de părți moi ale extremităților, în TGIS, rolul acesteia este minim datorită potențialului toxic pentru țesuturile înconjurătoare și necesității iradierii pe câmpuri mari. Radioterapia prezintă un rol ocazional în tratamentul TGIS simptomatice, putând fi utilizată pentru paliativ (ex. hemoragia la nivelul recidivei tumorale peritoneale) [8].

La pacienții cu boală recidivată local sau diseminate, rezultatele terapiei chirurgicale secundare și radioterapiei sunt uniform nefavorabile.

Chimioterapia (CHT) convențională prezintă o utilitate minimă în tratamentul TGIS primare sau recidivate [1,2,8].

Evaluarea răspunsului TGIS la chimioterapia convențională este dificilă. Analiza studiilor istorice publicate a demonstrat o rată de răspuns (RR) redusă (0-15%) la o varietate de agenți citostatici clasici activi în sarcoamele de părți moi (ex. doxorubicina, ifosfamida), motiv pentru care a fost dificil să se recomande un anumit agent sau o asociație citostatică ca standard în TGIS metastatice. Mono- sau polichimioterapia nu determină decât răspunsuri parțiale (RR < 5%) [1,2,6-8]. Aceste rezultate dezamăgitoare sunt datorate probabil nivelului crescut a expresiei Bcl-2 și a rezistenței polichimioterapice în cazul majorității TGIS [10].

Strategia de citoreducție peritoneală și chimioterapia intraperitoneală cu cisplatin și doxorubicină a fost preconizată de unii terapeuți [6-8]. Deoarece metastazele peritoneale ale TGIS sunt superficiale, chimioterapia intraperitoneală cu mitoxantron după citoreducția chirurgicală este sigură și fezabilă; toxicitatea a fost redusă și timpul de supraviețuire a crescut de la 8 la 21 de luni. Astăzi, chimioterapia intraperitoneală este rezervată pacienților cu tumori rezistente la imatinib [11].

Tradițional, standardul de îngrijire după rezecția completă a tumorii primare este observația simplă, fără tratament adjuvant, ceea ce reflectă în fapt ineficacitatea chimioterapiei convenționale. Cu această strategie, în TGIS localizate, supraviețuirea la 1 și 3 ani a fost de 90% și, respectiv, de 58% [1,8,9].

Din fericire, un nou agent a demonstrat eficacitate în TGIS nerezecabile chirurgical, metastatice sau recidivate. Din 1998, când Hirota și colab. și-au publicat primele observații despre 5 pacienți cu TGIS tratați cu imatinib mesilat (inițial numit STI-571), tratamentul acestor tumori s-a schimbat radical [12].

Într-o perioadă foarte scurtă de timp au fost întreprinse studii de fază I, II și III, ale căror rezultate au evidențiat creșterea supraviețuirii mediane, beneficiul simptomatic, toxicitatea minimă la 3/4 din pacienți.

La unii pacienți, efectul terapeutic este spectaculos!

Imatinib mesilat este un inhibitor al diferitelor tirozinkinaze, incluzând Bcr-Abl, c-Kit și receptorul factorului de creștere plachetar (PDGF-R). Inhibiția Bcr-Abl explică activitatea sa în leucemia mieloidă cronică (LMC) în timp ce inhibiția c-Kit explică activitatea în GIST. Nu este încă clar cum ar putea fi exploatată în clinică inhibiția PDGF-R; totuși, imatinib s-a dovedit a fi activ în unele cazuri de dermatofibrosarcom protuberans datorită blocării căii PDGF [13].

c-Kit este exprimat și în alte tumori umane, incluzând tumorile celulelor mastocitare, neuroblastoame, tumori germinale, melanoame, carcinoame pulmonare microcelulare, cancere mamare, tumori ovariene și leucemii mioide acute. Trebuie remarcat că expresia c-Kit, Bcr-Abl sau PDGF nu înseamnă obligator că tumora va răspunde la imatinib [11].

Experiența privind utilizarea imatinib este foarte recentă. Imatinib a fost aprobat în mai 2001 pentru tratamentul LMC rezistente la terapia cu interferon și în februarie 2002 pentru tumorile TGIS [14].

În prezent, imatinib mesilat (Glivec®) este considerat tratamentul standard pentru formele avansate, inoperabile de TGIS.

Doza optimă de imatinib nu este standardizată, dar uzual doza de atac variază între 400 și 1000 mg/zi. Este bine cunoscut că doza optimă variază de la pacient la pacient și până ce vor fi disponibile alte date se începe cu doza de 400 mg/zi P.O.; la pacienții în progresie doza se crește la 600-800 mg. Încă nu este clar dacă doze de 600-800 mg/zi oferă o eficacitate mai mare față de 400 mg/zi, dar creșterea dozelor poate salva pacienți ale căror tumori progresează după dozele reduse.

Nici durată optimă a tratamentului nu a fost stabilită încă, dar se recomandă continuarea administrării până la progresia bolii. Ratele de răspuns variază de la 51% la 75% și rata generală de control a tumorii este > 90% [15].

Studiile multicentrice de fază III la pacienții cu risc crescut și intermediar au demonstrat superioritatea tratamentului cu Imatinib în doză de 400 mg/zi P.O. timp de 2 ani comparativ cu cei fără tratament. Pe baza acestor rezultate, imatinib a fost rapid proclamat ca agent de primă linie în tratamentul TGIS metastatice [16].

Noi studii sunt în curs privind rolul imatinib mesilat în adjuvanță sau neoadjuvanță [15]. Imatinib este eficace ca tratament adjuvant numai în boala minimă reziduală, dar nu și în boala local-avansată.

Efectele adverse principale ale medicației cu imatinib (astenie moderată, dureri abdominale, rash, diaree, edem periorbital și prezența unor crampe musculare intermitente) sunt tratabile la majoritatea pacienților. Hemoragii gastrointestinale intermitente au fost comunicate la câțiva pacienți și sunt asociate cu sinteza masivă de factor de necroză tumoral (TNF) indusă de acest agent [17].

Fenomenul de instalare a rezistenței la imatinib reprezintă principalul obstacol. Din fericire se înregistrează progrese în dezvoltarea a noi ținte kinazo-dependente care probează noi speranțe în lupta cu rezistența la Imatinib. Studiile preliminare sugerează următoarele patru mecanisme de rezistență la imatinib, după modelul leucemiei mieloide cronice (LMC): a) achiziția unor mutații punctiforme la nivelul genei c-Kit sau PDGF care conferă rezistența la drog; b) amplificarea genomică a c-Kit; c) supraexpresia kinazei; d) activarea unei căi alternative necunoscută încă, cu pierderea supraexpresiei c-Kit și rezistența funcțională în tumorile ce exprimă kinaze care sunt imatinib sensibile [10].

La pacienții cu TGIS multifocale în progresie după imatinib sunt testate noi terapii pentru a combate mecanismele rezistenței moleculare. Inhibitorul kinazic cu țintă multiplă SU11248 (sunatinib) este actual testat în studii de fază III, fiind activ într-o varietate de TGIS cu mutații dobândite ce le transformă în tumori rezistente la imatinib. Un studiu de fază II privind utilizarea sunatinib la pacienții cu TGIS rezistente la imatinib a determinat remisiune parțială la 8% dintre pacienți și menținerea aspectului de boală staționară pe o perioadă de mai mult de 6 luni la 37% din pacienți. Totuși, sunatinib nu pare un inhibitor eficace la pacienții cu TGIS recidivate, care prezintă mutații genice ale c-Kit la nivelul exonului 11 [18].

Alte medicații în studiu vizează mecanismele de semnal biologic intracelular precum calea rampicinei, prin administrarea combinației RAD001 + imatinib la pacienții cu TGIS cu progresie documentată după monoterapia cu imatinib [17].

Într-o perioadă mai scurtă de zece ani, TGIS au părăsit anonimatul pentru a deveni un exponent de succes al terapiilor moleculare țintite. Studiile actuale tind să acrediteze ideea că aceste tumori nu reprezintă o singură entitate uniformă, ci mai curând o familie de neoplazii strâns înrudite. Sunt așteptate progresele în definirea căilor de semnal biologic care să conducă la continuarea succesele terapeutice în tratamentul TGIS [19].

Odată cu ameliorarea tehnologiilor și înțelegerea mecanismelor moleculare în cancer, translația spre noi terapii a tumorilor solide va trebui să continue după modelul TGIS!

BIBLIOGRAFIE

1. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Muan SS, Moodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-58.
2. Clary BM, De Matteo RP, Lewis JJ et al. Gastrointestinal stromal tumours and leiomyosarcoma of the abdomen and retroperitoneum: a clinical comparison. *Ann Oncol* 2001; 8: 290-299.
3. 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: 1134-1142.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2002; 23: 51-58.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:507-519.
6. Labianca R, Taino R, Messina C. An overview on management of gastro-intestinal stromal tumours (GIST). In *Proceeding Book of 15th International Congress on anti-cancer treatment*. Paris 2004: 65-69.
7. Crișan D, Olinici CD. Tumorile stromale gastro-intestinale – principii de diagnostic și tratament. *Rad & Oncol Med* 2003, 4: 213-217.
8. Demetri GD. Gastro-intestinal stromal tumors. In DeVita V.T. Jr. editors, *Cancer: principles and practice oncology*, 7th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 1050-1060.
9. Kamel RI, Elliot FK, Fishman EK. Imaging of gastrointestinal stromal tumor. In Chang AE, editor *Oncology: an evidence-based approach*. Springer Science, New York 2006: 413- 424.
10. Corless ChL, Flether JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2005; 22: 3813-3825.

11. Eisenberg BL. Imatinib mesylate: a molecular targeted therapy for gastro-intestinal stromal tumors. *Oncology*, Nov. 2003: 1615-1619.
12. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
13. Heinrich MC, Corless LC, Demetri DG, Blanke DC. Kinase mutation and Imatinib response in patients with metastatic gastro-intestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-4349.
14. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Ricala M et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in patients with a metastatic gastro-intestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001, 344; 14: 1052-1056.
15. 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 – 473.
16. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-Kit oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:50–54.
17. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al. Inhibition of c-Kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925.
18. Benjamin SR. An update on GIST. *The 17th International Congress on Anticancer Treatment*, Paris 2006: 28-31.
19. Miron L, Miron Ingrith. Tumorile gastro-intestinale stromale – model de neoplazie curabilă. În *Rev Educ Med Cont - Gastroent* (ISSN 1582-6856) Cancerul digestiv 2005;4 (2):24-28.