

Tumores del estroma gastrointestinal, definición, generalidades y epidemiología

Gastrointestinal stromal tumors. Definition and epidemiology

Dr. Fernando Azcoitia Moraila

Resumen

Los tumores del estroma gastrointestinal son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos originados de las células intersticiales de Cajal, que expresan el receptor de la tirosin-kinasa CD117. Son la variedad más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, pero apenas representan entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales. Su origen, línea de diferenciación y comportamiento molecular nos han permitido entender la génesis de ésta y otras neoplasias, así como establecer la terapia blanco molecular para su tratamiento. Su prevalencia aproximada es de 15-20 casos por millón y afecta a pacientes de aproximadamente 60 años; la mitad de los casos ocurren en el estómago; también la mitad están confinados a un órgano específico. La Asociación Mexicana de Cirugía General analizó 44 casos en un proyecto nacional, en el que participaron 37 investigadores.

Los tumores GIST se manifiestan como una masa dolorosa o sintomatología inespecífica. El sangrado y obstrucción también deben ser considerados. El diagnóstico debe ser histopatológico y la confirmación inmunohistoquímica: 95% de los tumores GIST reaccionan positivamente con el KIT o CD117. El comportamiento maligno está determinado por el tamaño del tumor y las figuras de mitosis. La sobrevida a 5 años libre de recurrencias es de 100% en los pacientes de bajo riesgo; 90% para los de riesgo intermedio y sólo 15% para los de alto riesgo. El tratamiento quirúrgico resectivo es útil, pero suelen presentarse 40% de recurrencias al cabo de dos años. El Mesilato de Imatinib (STI571), en cambio, inhibe de manera selectiva ciertas protein-quinasas

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) are a subgroup of soft-tissue sarcomas which arise from the interstitial cells of Cajal, and express the tyrosin kinase receptor CD117. They are the most frequent variety of mesenchymal tumours of the digestive tract, but they hardly represent 1 to 3% of the malignant gastrointestinal neoplasms. Their origin, differentiation line, and molecular behaviour have allowed us to understand their genesis and other neoplasms, as well as establish the molecular target therapy for their treatment. Their estimated prevalence is 15-20 cases per million and it affect to patients at sixty-year old median age. Half of the cases occur in the stomach; this half may also be confined to an specific organ. La Asociación Mexicana de Cirugía General analyzed 44 cases in a national project attended by 37 researchers.

GIST main symptom may be either a painful mass or unspecific symptomatology; nonetheless, bleeding and obstruction must be considered as well. The diagnosis must be histopathologic and its confirmation immunohistochemical: 95% of GIST reacts positively to KIT or CD117. The malignant behaviour of the tumour is determined by its size and the mitosis images. The recurrence-free survival rate, after five years, is 100% for low risk patients; 90% for intermediate, and only 15% for high risk patients. The surgical resective treatment is effective, but 40% of recurrences may occur within two years. Even so, imatinib mesylate (STI571) selectively inhibits some protein kinases, and it has been administered to patients with advanced tumours since 2000. In 53% of the cases, a 50% tumour regression has been found so far.

Coordinador del Comité de Investigación de la Asociación Mexicana de Cirugía General y Colegio de Postgraduados en Cirugía General. Investigador responsable y coordinador del Proyecto GIST. Coordinador de Ciclos Clínicos de la Escuela de Medicina de la Universidad Anáhuac.

Correspondencia: Dr. Fernando Azcoitia Moraila. Av. Lomas Anáhuac s/n. Colonia Lomas Anáhuac. Huixquilucan, Estado de México. C. P. 11000. Teléfono 56-27-02-10, extensión 7213. fazcoiti@anahuac.mx

y ha sido administrado en pacientes con tumores GIST avanzados desde el año 2000. Hasta el momento se ha encontrado una regresión en 50% del volumen tumoral en 53% de los casos.

Palabras clave: GIST, células intersticiales de Cajal, tumores mesenquimatosos, terapia blanco molecular, CD117 o KIT, CD34, mesilato de imatinib.

Cir Gen 2008;30:5-10

Key words: GIST, interstitial cells of Cajal, mesenchymal tumours, molecular target therapy, CD117 or KIT, CD34, imatinib mesylate.

Cir Gen 2008;30:5-10

Objetivos

El presente manuscrito tiene como objetivos:

1. Establecer de manera precisa los conceptos generales que definen a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés).
2. Analizar de manera global las principales características y presentación clínica de los tumores del estroma gastrointestinal.

Puntos clave

- Los tumores GIST son un subtipo de sarcomas de tejidos blandos.
- Se originan de las células intersticiales de Cajal.
- Expresan por inmunohistoquímica el receptor de la tirosin kinasa CD 117 o c-Kit.
- Constituyen la neoplasia mesenquimatoso más frecuente del tubo digestivo.
- Representan solamente entre 1-3% de las neoplasias malignas gastrointestinales.
- Se presentan aproximadamente en la misma proporción hombre-mujer.
- Se localizan con mayor frecuencia en el estómago, en cerca de la mitad de los casos.
- Clínicamente se manifiestan con frecuencia como una masa ocupativa.
- El tamaño del tumor y las figuras de mitosis determinan su agresividad.
- El tratamiento quirúrgico es fundamental.
- La terapia blanco molecular es una modalidad novedosa que ha demostrado utilidad.

Introducción

Los tumores del estroma gastrointestinal o tumores GIST (*Gastrointestinal Stromal Tumors*) son un subgrupo de sarcomas de tejidos blandos que se originan de las células intersticiales de Cajal de la pared del intestino, responsables de la motilidad intestinal y que se caracterizan por expresar el receptor de la tirosin-kinasa CD117 o KIT mediante marcador inmunohistoquímico. El proto-oncogene c-kit codifica al receptor de tipo III de la kinasa de tirosina que es éste CD117 o KIT ya mencionado.

Estos tumores han activado mutaciones del oncogene c-kit que dan lugar a una fosforilación independiente de ligandinas y a la activación del receptor KIT de la tirosin-kinasa. El receptor KIT es un tipo de receptor glicoproteico transmembrana que,

una vez activado, produce una cascada de señales intracelulares regulatorias de la proliferación y diferenciación celular.

Antecedentes

Los tejidos blandos incluyen músculos y tendones, grasa, vasos, nervios, tejido sinovial y tejido fibroso de soporte.¹ Los sarcomas de tejidos blandos representan tumoraciones de tejido no epitelial y extraesquelético que provienen principalmente del mesodermo, con alguna participación neuroectodérmica.

La Organización Mundial de la Salud ha establecido la existencia de cerca de 50 diferentes clases de sarcomas de tejidos blandos, de acuerdo con su origen y patrón de diferenciación. Representan únicamente el 1% de los tumores cancerosos; su incidencia se ha elevado por contar entre este grupo al sarcoma de Kaposi. El 60% de los casos se presenta en las extremidades superiores o inferiores y el 20% afecta al espacio retroperitoneal o al intraperitoneal.²

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son la variedad más frecuente de tumores mesenquimatosos del tubo digestivo, pero apenas representan entre el 1 y 3% de las neoplasias malignas gastrointestinales. En la era de la microscopía de luz, los tumores GIST eran considerados leiomiomas, leiomiomas o leioblastomas, hasta que Mazur y Clark en 1983 acuñaron el término GIST para referirse a un singular grupo de sarcomas gastrointestinales, que; sin embargo, eran difíciles de diferenciar.^{3,4} El surgimiento de la inmunohistoquímica permitió reconocer el origen de las células intersticiales de Cajal y relacionarlo con este tipo de neoplasias que expresaban, de manera común, el marcador CD34, y, posteriormente y con mayor especificidad, el receptor de la kinasa de tirosina CD117, también llamado KIT.⁵ El proto-oncogene c-kit codifica a un receptor de tipo III de la kinasa de tirosina que es este CD117 o KIT al que nos hemos referido.

Las células intersticiales de Cajal constituyen una red de células musculares lisas especializadas, localizadas entre las capas musculares circular y longitudinal del tubo digestivo y que actúan como el marcapaso intestinal. Por ello, cuentan con la posibilidad de emitir y transportar los estímulos rítmicos espontáneos y transmitirlos a las células de músculo liso con la frecuencia y dirección que las ondas peristálticas requieren.³

Las tirosin kinasas (TK) o protein-tirosin-kinasas son enzimas que aceleran la transferencia de fosfatos des-

de el ATP hacia los residuos de tirosina polipeptídicos. Es decir, son receptores catalíticos que se activan por su unión a una molécula señal, su objetivo es catalizar la fosforilación del aminoácido tirosina. Como esta fosforilación tiene lugar sobre la propia molécula proteica del receptor en el dominio citoplasmático, se dice que se trata de una autofosforilación. Se han detectado 90 proteínas TK en el genoma humano en 43 genes que regulan el crecimiento, la proliferación, supervivencia, diferenciación y función celular, así como la motilidad. Las células no proliferativas poseen niveles muy bajos de proteínas tirosyl fosforiladas.

Las TK pueden dividirse en dos clases: las que requieren receptor y las que no lo precisan.⁶ En la primera de sus modalidades, el sistema de las TK requiere receptores extracelulares y receptores transmembrana. Cuando el sistema se encuentra inactivado, los receptores extracelulares como el PDGFR β (Platelet Derived Growth Factor Receptor [beta]), se encuentran en estado monomérico y no fosforilado; el proceso catalítico está inhibido por la protrusión de una tirosina reguladora y por la interacción intramolecular con el proceso en la yuxtamembrana (**Figura 1**).

Cuando este sistema se activa, lo hace a través de una ligandina que es el PDGFR β en estado dimérico y fosforilado (**Figura 2**).

El sistema que no precisa de receptor (c-ABL) y está inactivado se encuentra asociado a la membrana a través de un grupo de myristato y el proceso catalítico inhibido por su interacción con un lípido inhibitorio de la membrana llamado PIP² (fosfatidil-inositol, 4, 5 bifosfato). Cuando este sistema está activado, lo hace a través de una fosfolipasa-c γ (PLC γ) que hidroliza y destruye el PIP.^{2,3}

Las células del sistema inmune expresan diversas moléculas de membrana que son relevantes por su capacidad para responder ante la presencia de antígenos. De igual forma, anticuerpos monoclonales (MAbs)

pueden demostrar la presencia de estas moléculas superficiales de membrana y nos permiten distinguir las diferentes subpoblaciones celulares.

A este respecto, en 1982 se realizó la Reunión Internacional sobre Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos (First International Workshop on Human Leucocyte Differentiation Antigens) con la finalidad de implementar una nomenclatura que permitiera reconocer estas moléculas de la membrana leucocitaria. Así, a todos los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra un mismo tipo de molécula de superficie de membrana se les asignó el prefijo CD o cúmulo de diferenciación (*cluster of differentiation*). Estos anticuerpos CD funcionan realmente como marcadores inmunológicos de las moléculas de la membrana de los leucocitos⁷.

A la fecha, se han realizado siete reuniones internacionales de consenso para nombrar estos anticuerpos monoclonales. La última de éstas, realizada en Harrogate, Reino Unido en junio de 2000, ha compilado un total de 247 antígenos CD, entre los que nos interesan sobremedida dos de ellos, el CD 34 y el CD 117.

Actualmente, los tumores GIST son motivo de análisis y estudio para cirujanos generales, oncólogos, gastroenterólogos, patólogos e inmunólogos porque su origen, línea de diferenciación y comportamiento molecular nos ha permitido entender la génesis de ésta y otras neoplasias, así como establecer una modalidad terapéutica racional e innovadora, altamente específica que se ha nombrado terapia blanco molecular.⁸

Epidemiología

En los Estados Unidos de Norteamérica se estima una prevalencia aproximada a 15-20 casos por millón, pero esta cifra ha ido incrementando en la medida que la inmunohistoquímica ha facilitado su diagnóstico y los patólogos tienen presente estos tumores.

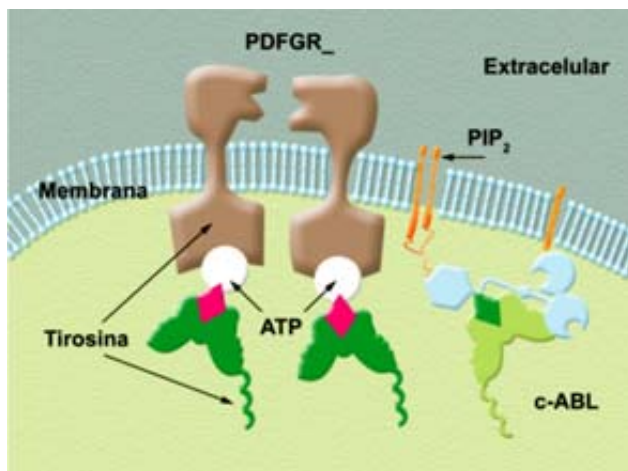


Fig. 1. Mecanismo de acción para la tirosin-quinasa (TK). Se observa al receptor de la TK, que es el PDGFR β inactivo, monomérico y no fosforilado.

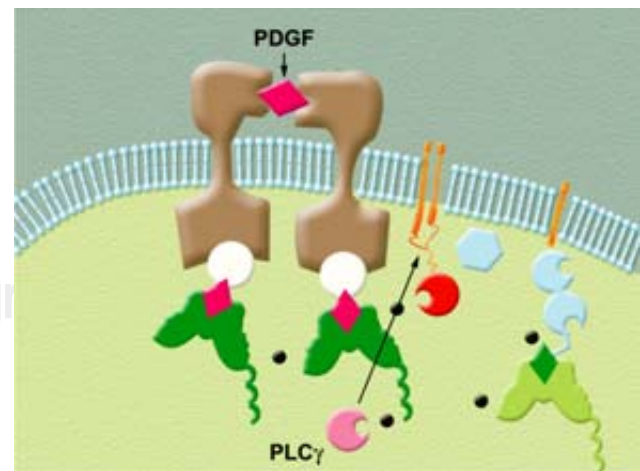


Fig. 2. El receptor TK ahora aparece dimérico y activado a través del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

Debido a su prevalencia, al menos con las cifras con las que hoy contamos, el GIST debe ser considerado un tumor raro: los estándares aceptados consideran que una enfermedad es rara cuando la prevalencia es menor de un caso entre cada 2,000 personas. Para el caso de los tumores, los indicadores señalan como rara a una neoplasia que se presenta en menos de 3 de cada 100,000 individuos.⁹

Ha sido complejo determinar la incidencia de tumores GIST porque aún se desconoce; sin embargo, todos los reportes coinciden en que los actuales datos están por debajo de las cifras reales. En la década de los ochenta se estimaba que en los Estados Unidos podría haber 150 nuevos casos al año, pero en la presente década se ha considerado que podrían ser hasta 10,000 nuevos casos los reportados anualmente.

Entre 1,458 casos reportados en el National Cancer Institute en los Estados Unidos, entre 1992 y 2000, se encontró esta patología en pacientes de 20 a 98 años, con una media de 62.9 años: 54% eran hombres y 51% ocurrieron en el estómago contra sólo 1% en el esófago. Al momento de realizar un diagnóstico, 53% de los tumores estaba confinado a un órgano específico, 19% se localizaba más allá del órgano de origen con extensión regional linfática, 23% tenía diseminación a distancia y 5% no pudo ser determinado.¹⁰

Generalidades

La Asociación Mexicana de Cirugía General¹¹ llevó a cabo el análisis de una serie de 44 casos que se denominó Proyecto GIST (México, 2005-2007). En este proyecto nacional multicéntrico, multidisciplinario e inter-institucional participaron 37 investigadores que encontraron una incidencia de 54.5% de casos en mujeres. El total de la serie reportó pacientes desde 8 a 87 años, con una media de 57.6 años. 40.9% de los casos ocurrió en el estómago (**Cuadro I**).

Cuadro I.
Localización del tumor.

| Localización | Casos | Porcentaje |
|----------------------------|-------|------------|
| Estómago | 18 | 40.90% |
| Duodeno | 4 | 9.09% |
| Yeyuno | 4 | 9.09% |
| Yeyuno-íleon | 4 | 9.09% |
| Esófago distal | 2 | 4.50% |
| Íleon distal | 1 | 2.27% |
| Gastrointestinal | 1 | 2.27% |
| Hígado | 1 | 2.27% |
| Epiplón mayor | 1 | 2.27% |
| Colon | 1 | 2.27% |
| Pélvico | 1 | 2.27% |
| No especificado (múltiple) | 6 | 13.60% |
| Total | 44 | 100.00% |

Proyecto GIST 2007. Asociación Mexicana de Cirugía General. Reporte de 44 casos c-kit positivos de tumores del estroma gastrointestinal. *En prensa*.

En esta misma serie mexicana, el tamaño promedio de los tumores encontrados fue de 11.6 centímetros.¹¹ En cuanto a la presentación clínica, al momento de ser diagnosticados, 46% de estos tumores se encuentra confinado al órgano de origen. Sin embargo, 47% de los casos reportados por DeMatteo presentaba diseminación metastásica; 7% eran tumores con recurrencia local.¹²

La forma más frecuente en que se manifiestan estos tumores es como una masa ocupativa que ocasiona dolor o sintomatología inespecífica. El sangrado y la obstrucción también deben ser considerados. En un porcentaje similar a los dos anteriores, la neoplasia es diagnosticada como hallazgo endoscópico o radiológico.

Cinco por ciento de los casos analizados por DeMatteo tenía antecedentes familiares de cáncer. La experiencia del grupo mexicano del Proyecto GIST encontró que 13.6% de 44 casos estudiados tenía antecedentes neoplásicos, y en una mujer el tumor GIST era un segundo primario, tras haberse detectado un cáncer de ovario.

Respecto a algún tipo de presentación familiar son pocos los datos con los que contamos. Li y cols.¹³ han hecho una descripción muy completa de la aparición de tumores GIST en seis miembros de cuatro generaciones de una familia que se manifestaron con un patrón autonómico dominante por la línea materna. Sin embargo, los estudios moleculares y genéticos no encontraron diferencias en la expresión genética o en los mecanismos de progresión citogenética entre estos casos de presentación familiar con respecto a casos de presentación esporádica.

En Veracruz, México, Pérez Morales¹⁴ recientemente reportó dos casos de tumores GIST de localización gástrica. Se trató de dos hermanos varones, de 42 y 44 años que se manifestaron ambos por hemorragia de tubo digestivo alto.

La presentación familiar de tumores GIST, asociada a otros tumores ha dado lugar a dos entidades patológicas relativamente nuevas. En primer término, se encuentra el síndrome de Carney-Stratakis o díada de Carney-Stratakis, que consiste en la aparición de tumores del estroma gastrointestinal en asociación con paragangliomas.^{15,16} La descripción original, reportada en 2002, incluyó 12 casos con una corta edad promedio de 23 años. Los casos pertenecían a cinco diferentes familias, sin relación mutua, en las cuales se encontró la inusual mutación de los genes encargados de codificar las subunidades B, C y D de la succinato deshidrogenasa (SDHB, SDHC, SDHD).

Este síndrome debe diferenciarse de la tríada de Carney,¹⁷ una añeja descripción de 1977 de un síndrome de neoplasia múltiple constituida por leiomiomas gástricos, paraganglioma extra-adrenal funcionante y condroma pulmonar. En 1999, estos tumores gástricos, considerados inicialmente como leiomiomas fueron reivindicados como tumores del estroma gastrointestinal.

El diagnóstico de los tumores GIST debe ser histopatológico (de la manera en que será descrito con de-

talle más adelante); la confirmación se realiza mediante los marcadores de inmunohistoquímica. La morfología celular consta, generalmente, de células espinosas o mixtas con algún componente de células epitelioideas.

Cerca de 95% de los tumores GIST reacciona positivamente con el KIT o CD117. La respuesta a otros marcadores es variable, pero también es alta con BCL-2 y CD34, hasta en 80% y 70%, respectivamente. Otros menos específicos son la actina músculo específica, la actina de músculo liso, S-100 y desmina.¹⁸

Es interesante comentar que no son los tumores GIST los únicos que expresan el c-kit. En una serie de 3 mil especímenes de 120 diferentes variedades de neoplasias, Went y colaboradores encontraron expresión al CD117 en 84% de los seminomas analizados, en 65% de adenocarcinomas quísticos, en 35% de los melanomas y en 17% de carcinomas pulmonares.¹⁹

Generalmente, el estudio genómico revela mutaciones localizadas en los exones 11 y 9, hecho que expresa trastornos en la codificación a nivel del dominio de la yuxtamembrana, o bien de la parte extracelular del receptor KIT, respectivamente. Otras mutaciones menos frecuentes han sido localizadas en los exones 13 y 17.²⁰

El comportamiento maligno de estos tumores está determinado por diferentes factores, pero los más importantes son el tamaño del tumor, las figuras de mitosis encontradas por cada 50 campos de alta resolución, pleomorfismo nuclear prominente, necrosis celular y mutación del c-KIT en el exón 11.

De esta forma, Fletcher²¹ establece que tumores menores de 2 centímetros y con menos de 5 figuras de mitosis son considerados de muy bajo riesgo, por lo que su comportamiento biológico hará que se encuentren confinados al órgano de origen y tengan una baja tasa de recurrencia. Por el contrario, tumores mayores de 10 centímetros y más de 10 figuras de mitosis deben ser considerados de alto riesgo, por lo que seguramente se encontrarán extendidos más allá del órgano de origen y tendrán una elevada tasa de recurrencia en el corto plazo.

Cuarenta y siete por ciento de los 200 casos revisados por DeMatteo¹² presentaba diseminación metastásica y dos tercios de éstos afectaban el hígado. Las metástasis fuera del abdomen son muy raras (8%) y la infiltración a nódulos linfáticos también es ocasional (6%).

En un análisis de 48 casos realizado por Singer,²⁰ se encontró una supervivencia a 5 años libre de recurrencias de 100% en los pacientes de bajo riesgo; de 90% para los de riesgo intermedio y de sólo 15% para los de alto riesgo. Analizado únicamente el tamaño del tumor, se observó una supervivencia a 5 años libre de recurrencias de 68% para los tumores menores a 10 cm, mientras que fue sólo de 27% para los casos con tumores de más de 10 cm.

El tratamiento quirúrgico resectivo es la principal modalidad terapéutica, principalmente cuando se manifiesta la enfermedad a manera de obstrucción, perfora-

ción de víscera hueca, hemorragia gastrointestinal o como grandes masas abdominales. No obstante, a pesar de una adecuada resección, suelen presentarse 40% de recurrencias al cabo de dos años, generalmente en el hígado. La revisión de Novitsky²² de 50 casos consecutivos manejados por vía laparoscópica o laparoendoscópica demuestran que esta modalidad es posible.

El mesilato de imatinib (STI571) es un novedoso agente que inhibe de manera selectiva ciertas proteín-kinasas, tales como la ABL intracelular, el complejo BCR-ABL, el receptor transmembrana KIT y los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Esta alternativa terapéutica ha sido nombrada terapia blanco molecular y ha sido empleada en pacientes con leucemia mielocítica crónica y otras leucemias positivas al cromosoma Filadelfia. Su empleo se extendió a los pacientes con tumores GIST avanzados²³⁻²⁶ desde el año 2000. Hasta el momento, se ha encontrado una esperanzadora regresión en 50% del volumen tumoral en 53% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shreyaskumar RP, Benjamin SR. Soft tissue and bone sarcomas and bone metastases. En: *Harrison's Internal Medicine*. Part 5. Oncology and hematology.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Medical progress: Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 701-711.
3. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
4. Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 818-824.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
6. Krause DS, Van Etten RA. Mechanisms of disease: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.
7. Kipps TJ. The cluster of differentiation (CD) Antigens. En: *Williams Hematology*. McGraw-Hill. 2007. Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Josef T. Prchal.
8. Azcoitia MF. Tumores del estroma gastrointestinal. Una visión del presente hacia el futuro. *Cir Gen* 2007; 29: 7-9.
9. Dornelles RD. Textbook of uncommon cancer. *JAMA* 2007; 297: 1261-1262.
10. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 162-168.
11. Azcoitia MF. *Tumores del estroma gastrointestinal. ¿Qué hay en México? Y Proyecto Social*. XXXI, Congreso Internacional de Cirugía General. 2007.
12. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51.
13. Li FP, Fletcher JA, Heinrich MC, Garber JE, Sallan SE, Curiel-Lewandrowski C, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: Phenotypic and molecular features in a kindred. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2735-2743.
14. Pérez-Morales AG, Ruiz-Juárez I, Roesch-Dietlen F, Martínez-Fernández S, Martínez JA. Tumores del estroma gas-

- trointestinal. Presentación de una serie de tres casos de localización gástrica. *Cir Gen* 2007; 29: 50-53.
15. Carney JA, Stratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet* 2002; 108: 132-9.
 16. McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med* 2007; 357: 1054-1056.
 17. Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR, Pasini B, Cameron S, Gunawan B, et al. Genetics of Carney Triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2938-2943.
 18. Corless ChL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3813-3825.
 19. Went PT, Dirnhofer S, Bundi M, Mirlacher M, Schrami P, Mangialaio S, et al. Prevalence of KIT expression in human tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4514-4522.
 20. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CH-J, Demetri GD, Fletcher CDM, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-3905.
 21. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
 22. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006; 243: 738-747.
 23. Demetri GD, von Mehren M, Blanke ChD, 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: 472-480.
 24. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay J-Y, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134.
 25. Von Mehren M. Targeted therapy with imatinib: Hits and misses? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8-10.
 26. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson I. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era. *ANZ J Surg* 2005; 75: 165-172.
 27. Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5386-5403.
 28. Al-Bozom IA. P53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 2001; 51: 519-523.
 29. Baselga J. Targeting tyrosine kinases in cancer: The second wave. *Science* 2006; 312: 1175-1178.
 30. Coffey RJ, Washington MK, Corless ChL, Heinrich MC. Ménétrier disease and gastrointestinal stromal tumors: Hyperproliferative disorders of the stomach. *J Clin Invest* 2007; 117: 70-80.
 31. Dalton WS, Friend SH. Cancer biomarkers-an invitation to the table. *Science*, 2006; 312: 1165-1168.
 32. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007; 245: 347-352.
 33. Fazel S, Cimini M, Chen L, Li S, Angoulvant D, Fedak P, Verma S, et al. Cardioprotective c-kit cells are from the bone marrow and regulate the myocardial balance of angiogenic cytokines. *J Clin Invest* 2006; 116: 1865-1877.
 34. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244: 176-184.
 35. Kaushansky K. Mechanisms of disease: Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2034-2045.
 36. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: A universal chemosensitization strategy for cancer? *Science* 2006; 312: 1171-1175.
 37. Maitland ML, Ratain MJ. Terminal ballistics of kinase inhibitors: There are no magic bullets. *Ann Intern Med* 2006; 145: 702-703.
 38. Merchant JL. Tales from the crypts: regulatory peptides and cytokines in gastrointestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 6-12.
 39. Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, Büttner R, Wardelmann E. PDGFR α -and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005; 46: 166-175.
 40. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 2006; 145: 749-757.
 41. Schulick RD. Effective neoadjuvant therapy prior to metastasectomy: A new paradigm. *Ann Surg* 2007; 245: 353-354.
 42. Sihto H, Sarlomo-Rikala M, Tynneninen O, Tanner M, Andersson LC, Franssila K, et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: 49-57.
 43. Srinivasan R, Linehan WM. Targeted for destruction: The molecular basis for development of novel therapeutic strategies in renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 410-412.
 44. Strebhardt K, Ullrich A. Another look at imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006; 355: 2481-2482.