

La chirurgia nei tumori stromali gastrointestinali CD 117+ (G.I.S.T.): nostra esperienza



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 137-142

Andrea Cavallaro, Andrea Lauretta, Marco Cavallaro, Salvatore Pennisi, Vincenzo Cavallaro

U.O. di Chirurgia Apparato Digerente, Azienda Policlinico Catania, Università degli Studi di Catania.

Surgery on gastrointestinal stromal tumor CD117+ (G.I.S.T.): Personal experience

INTRODUCTION: *Gastrointestinal stromal tumors are the most frequent (0,5-3%) mesenchymal tumors in the gastrointestinal tract. They probably originate from the interstitial cells of Cajal and are characterized by an anomaly of c-kit receptor, for a stem growth factor, with tyrosine-kinase activity (c-kit). This mutation causes a permanent activation of the receptor and uncontrolled cell growth. These tumors are associated with low survival in cases of advanced or metastatic disease. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, induces improved survival in these patients.*

CASE REPORTS: *The authors discuss two cases of gastrointestinal stromal tumors surgically treated and also review the pathophysiology, diagnosis difficulties, role of surgery today, and treatment-related outcome of this type of tumors.*

KEY WORDS: Cajal, C-kit, GIST, Imatinib, STI 571, Stromal Tumors.

Introduzione

L'acronimo G.I.S.T. (Gastrointestinal stromal tumor) indica rare neoplasie mesenchimali che si sviluppano nella parete del tratto gastrointestinale.

Esse rappresentano circa lo 0,5-3 % delle neoplasie dell'apparato digerente.

L'elevato polimorfismo fenotipico comporta consistenti difficoltà nella classificazione nosografica di queste neoplasie dall'origine incerta.

Indagini condotte mediante microscopia elettronica ed immunoistochimica hanno rivelato la presenza dei caratteri ultrastrutturali e immunofenotipici di cellule muscolari lisce in alcuni casi (smooth muscle GISTs), di cellule nervose in altri (gastrointestinal anatomic nerve tumor), e talvolta, in tumori meno differenziati, la coesistenza (mixed GISTs) o l'assenza (non otherwise specified GISTs) di caratteri specifici di cellule muscolari, nervose e connettivali^{1,2}.

Gli studi di Kindblom et coll. (1998) e di Lev et coll. (1999) sollevano la suggestiva ipotesi di un'origine comune delle popolazioni neoplastiche da alcune cellule pacemaker intestinali, note come cellule di Cajal.

Sudette cellule, responsabili della genesi, propagazione e dell'integrazione dell'attività pacemaker, sono inoltre alla base di una fitta rete di stimoli comunicativi tra il

sistema nervoso vegetativo e le strutture a differenziazione nervosa intraparietale e muscolare.

Le cellule di Cajal presentano al contempo caratteri ultrastrutturali e marcatori immunofenotipici specifici di cellule muscolari e nervose ed esprimono un marcatore di superficie (CD117) dal cui studio nuove prospettive sembrano aprirsi nella terapia dei pazienti affetti da neoplasie stromali.

La cellula di Cajal rappresenterebbe quindi uno dei prodotti della differenziazione di cellule mesenchimali totipotenti, queste ultime in grado di assumere un fenotipo differenziativo nervoso, muscolare, gangliare o una varia associazione dei precedenti e quindi rendere ragione del polimorfismo anatomo-microscopico ed immunofenotipico delle popolazioni cellulari neoplastiche.

Se da un lato alcuni autori estendono ancora oggi l'acronimo G.I.S.T. a tutti i tumori a partenza dalla parete, compresi quelli di evidente origine muscolare, altri autori hanno recentemente proposto una distinzione dei GIST da altri tumori mesenchimali sulla scorta di criteri immunoistochimici: dirimente in tal senso sembrerebbe proprio l'espressione del marcatore CD 117, espressione del dominio extramembranario del recettore c-kit codificato dall'omonimo protooncogene cellulare.

La positività al CD 117, frequente nelle popolazioni cellulari dei GIST meno aggressivi, è tuttavia spesso assente in GIST a spiccato comportamento maligno e metastatico.

Inoltre popolazioni cellulari CD 117 positive si osservano in tessuti sani ed in tumori cutanei, mammari e polmonari. Questa evidenza limita l'adozione del marcatore CD 117 come criterio di uniformità classificativi³.

Pervenuto in Redazione Giugno 2005. Accettato per la pubblicazione Settembre 2005.

Per la corrispondenza: Dr. Andrea Cavallaro, Viale Tirreno 6/T, 95123 Catania (e-mail: andreacavallaro76@tin.it)

Genetica

Le più comuni aberrazioni cariotipiche dei GIST, indipendentemente dal comportamento clinico, sono la monosomia del cromosoma 14 e, meno frequentemente, la perdita del cromosoma 22.

Studi condotti mediante ibridizzazione molecolare genomica hanno confermato il decremento di copie molecolari di 14q, 22q ed 1p nei tessuti neoplastici.

Decrementi di 9p ed incrementi delle copie di 5p, 8q, 17q, 20q sono stati spesso osservati in GIST maligni o metastatici.

Le mutazioni più studiate sono quelle relative agli esoni 11, 13, 9 del gene *c-kit*, codificanti rispettivamente la porzione intramembranaria, intracellulare, ed extracellulare del recettore allo SCF (stem cell factor), un fattore di crescita delle cellule progenitrici.

Il legame dell'SCF al recettore *c-kit* rappresenta per la cellula un'importante stimolo mitotico.

Il recettore *c-kit* sembra inoltre implicato nel controllo dell'adesione, della differenziazione cellulare e nel controllo dell'apoptosi.

Alcune mutazioni a carico del gene *c-kit* si traducono in un abnorme incremento dell'attività tirosinocinasi recettoriale e pertanto in un persistente stimolo proliferativo ed in una persistente resistenza all'apoptosi.

Questa evidenza ha introdotto nuove prospettive nel trattamento dei GIST: l'adozione di inibitori delle tirosin-chinasi (STI-571) ha mostrato risultati incoraggianti in pazienti affetti da tumori maligni o metastatici con specifiche mutazioni del recettore *c-kit*⁴.

Tumori stromali dell'apparato digerente: esperienza clinica

CASO N.1

Nel settembre 2001 viene alla nostra osservazione una *donna di anni 53*.

In anamnesi: alcuni episodi accessuali di rettorragia.

In occasione del secondo episodio di rettorragia si ricovera presso l'unità operativa di Chirurgia generale del paese di provenienza.

In questa sede esegue un accurato studio intraluminale dell'apparato digerente mediante EGDS, colonscopia, e clisma opaco a doppio contrasto: le indagini hanno esito negativo.

Esegue infine uno studio TC dell'addome e viene dimessa con diagnosi di: "Rettorragia in paziente con probabile neoformazione delle anse ileali o del colon trasverso".

Per il ricorrere delle manifestazioni emorragiche la paziente si ricovera presso la nostra unità operativa per ulteriori indagini e per le eventuali cure.

Le indagini di laboratorio, condotte routinariamente

all'ingresso nel nostro reparto, dimostrano marcata anemia ipocromica (RC: 2,67; Hb: 8,2 g/dl; Ht: 23%). Vengono inoltre effettuati prelievi per la ricerca di marcatori neoplastici bioumorali.

Dato l'esito negativo di EGDS e colonscopia, eseguiti durante il ricovero presso la prima struttura ospedaliera, riteniamo opportuno approfondire lo studio dell'intestino tenue con un esame contrastografico: l'apposizione di sondino per enteroclisi nel Treitz e l'introduzione di bario e metilcellulosa mettono in evidenza una regolare progressione della colonna opaca fino al colon.

L'esito non dirimente dell'esame contrastografico ci spinge a ripetere la colonscopia e ad associare un'ileoscopia retrograda: l'esplorazione condotta fino all'ultima ansa ileale dimostra la presenza di colletti diverticolari del sigma di medio e piccolo calibro con pareti ipertoniche; sono assenti lesioni dei restanti tratti esaminati.

La concentrazione ematica dei marcatori bioumorali è assolutamente nella norma: (CEA: 0,7 ng/ml; Ca 125: 9,8 U/ml; CA 19-9: 7,37 U/ml).

La paziente ripete pertanto T.C. dell'addome e della pelvi presso la nostra struttura.

Lo studio TC dimostra, a livello dello spazio retroperitoneale di destra, subito al davanti del polo inferiore del rene, una formazione espansiva di 4 cm di diametro, riccamente vascolarizzata con adesione ad alcune anse ileali. Sono inoltre evidenti grossi circoli venosi di drenaggio.

Il radiologo indica come ipotesi più probabile quella di un processo primitivo del retroperitoneo tipo leiomioma. La presenza di una grossa vena di drenaggio ingenera il sospetto di degenerazione dello stesso leiomioma (Fig. 1). Tra le incertezze e le difficoltà d'orientamento diagnostico affiora la non confortante indicazione chirurgica ad un intervento estremamente demolitivo per un processo espansivo maligno retroperitoneale dotato rapporti di contiguità con anse ileali.

Richiediamo una EGDS prima di procedere alla laparo-



Fig. 1: La neoformazione sul versante posteromediale del colon ascendente.

scopia esplorativa: l'indagine viene condotta dopo numerosi tentativi fino al tratto prossimale del terzo duodeno ma non si riesce ad evidenziare alcuna patologia né presenza di impronte anomale.

Al letto operatorio si reperta una neoformazione di circa 5 cm aderente al versante postero-mediale del colon ascendente, senza alcun rapporto apparente con strutture circostanti, che viene agevolmente asportata.

L'esame estemporaneo, negativo per carcinoma ci induce a non estendere la resezione.

All'esame anatomico patologico il tumore risponde alle caratteristiche di GIST CD 117+ a prevalente differenziazione muscolare liscia con cellularità moderata, pattern fascicolato, fibre skenoidi, e rare mitosi (< 1 x 50 HPF).

L'immunofenotipo è positivo per alfaactina muscolo liscio specifica, e desmina.

È assente immunoreattività per proteina S100 e CD 34.

CASO N. 2

Nel Dicembre 2001 viene alla nostra osservazione una donna di anni 57.

La paziente lamenta persistente dolore epigastrico ed occasionale vomito.

Per tale motivo esegue EGDS e TC presso un'altra struttura ospedaliera; nell'attesa dell'istologia viene dimessa, per richiesta della stessa paziente, con diagnosi di sospetto carcinoma gastrico.

La paziente, ricoverata presso la nostra unità operativa, esegue molteplici indagini ultrasonografiche: si osserva una massa a margini irregolari isoecogena con aree ipoeogene nel suo contesto, delle dimensioni di circa 10x10 cm a livello della retrocavità degli epiploon.

Lo studio radiologico dello stomaco con doppio mdc dimostra difetto lacunare di riempimento con ampia area di minus endoluminale a margini irregolari, con partenza dal fundus e coinvolgimento della parte superiore della grande curvatura.

Esegue quindi ulteriore EGDS dalla quale si evince neoformazione (4cm) centrata da una lesione ulcerativa con probabile sviluppo intramurale.

All'ecoendoscopia viene descritta una grossolana alterazione ecografica di dimensioni superiori a 10 cm, con aree ipo-aneogene, sepimentazioni all'interno, rapporti di continuità con la parete gastrica sottocardiale e posteriore, con sviluppo prevalentemente esofitico, compatibile con raddomioblastoma.

Il referto sulle biopsie, negativo per carcinoma, descrive mucosa antrale con erosione superficiale, marcata iperplasia mucipara e discreto infiltrato linfocitario interstiziale. La paziente viene quindi sottoposta ad un intervento chirurgico: aperto il peritoneo si riscontra tumefazione che occupa l'ipocondrio sx dal diametro di 15 cm ad origine dallo stomaco con sviluppo endo ed esofitico e con sviluppo posteriore nella retrocavità degli epiploon (Fig. 2).



Fig. 2: Neoformazione gastrica a sviluppo endoesofitico.

Viene eseguito esame estemporaneo, gastrectomia totale ed esofagodigiunoanastomosi su ansa defunzionizzata alla Roux.

Sul pezzo operatorio il patologo descrive neoformazione pseudocistica in sede corporea-fundica ad accrescimento prevalentemente extragastrico con contenuto necrotico emorragico.

Su tessuto incluso in paraffina: tumore stromale maligno gastrico a cellule prevalentemente fuse con struttura fasciolata, necrosi estesa, 25 mitosi per HPF.

Margini di resezione chirurgica e 10 linfonodi perigastrici indenni da neoplasia.

Immunoreattività positiva diffusa per CD117, CD34, Vimentina, e focale per alfa-actinina. Assente reattività per Desmina, GFAP e proteina S100.

Attività proliferativa (Ki67/MIB1 index): 25%

Discussione

I GIST sono tumori intramurali singoli o multipli: coinvolgono la sottomucosa e la muscolare propria per contiguità e talvolta si estendono verso il mesentere o la sottosierosa.

Il 55-60 % dei tumori stromali gastrointestinali prende origine dallo stomaco, il 30-35 % prende origine dall'intestino tenue, mentre la restante parte (5-15 %) ha origine dal restante tratto digerente.

Il picco di massima incidenza è tra la quinta e la sesta decade di vita.

Sono clinicamente silenti fino al momento in cui raggiungono dimensioni significative. Il processo espansivo determina spesso sofferenza ischemica, necrosi ed erosione localizzata della mucosa sovrastante, con conseguente sanguinamento.

La ricerca della sede d'origine del sanguinamento è sovente difficoltosa e talvolta infruttuosa. La mucosa infatti, raramente infiltrata, può andare incontro a restituito ad integrum tanto da rendere estremamente difficile se non

impossibile la localizzazione della lesione dal versante intraluminale⁵⁻⁷.

Questo aspetto impedisce un corretto orientamento diagnostico differenziale, specie in pazienti che soffrono patologia erosiva gastroduodenale, ulcera peptica, ectasie varicose, malattia diverticolare, ognuna delle quali può essere a sua volta causa di sanguinamento.

Esordio clinico meno frequente è l'occlusione e, nelle forme a prevalente crescita esofitica, la compressione di strutture circostanti.

Questi ultimi casi non sono scevri da difficoltà d'orientamento diagnostico: il tessuto alle prese biotiche, peraltro rischiose in quanto fonte di sanguinamenti talvolta incoercibili, è spesso superficiale o esiguo quindi qualitativamente o quantitativamente insufficiente perché il patologo possa formulare una diagnosi certa di tumore stromale, e pronunciare un giudizio sul comportamento biologico di malignità o benignità della lesione⁸.

I grossi tumori possono andare incontro a necrosi o emorragia intralesionale: la rottura in addome di questi ultimi può esser causa di peritonite ed emoperitoneo.

Come in altri sarcomi a partenza dai tessuti molli, è raro l'interessamento linfonodale e la diffusione a distanza nel peritoneo, fegato e polmoni e cute (10-15 %).

Il comportamento biologico e clinico della lesione è di difficile interpretazione anche all'esame del pezzo incluso in paraffina esaminato morfologicamente ed immunofenotipicamente.

Wang, Mori et al hanno recentemente esaminato 73 casi di tumori stromali CD117 e CD34 positivi ed hanno rivolto la loro attenzione alla conta mitotica e agli altri criteri clinicopatologici potenzialmente utili a scopo predittivo di malignità che dovrebbero essere routinariamente adottati nella diagnosi di questa malattia⁹.

Sebbene la conta mitotica sia il parametro maggiormente associato alla predittività di malignità (>5/50HPF), essi hanno osservato una associazione statisticamente significativa al sottogruppo delle neoplasie maligne di altri parametri quali:

- indice Ki67/MIB1 >10%,
- cellularità elevata
- dimensioni del tumore originale (>5cm).

La chirurgia nei GIST

Fino al 2001 il trattamento della malattia è stato affidato alla chirurgia resettiva e alla sorveglianza del rischio di ripresa di malattia: la chemioterapia e radioterapia tradizionale hanno dimostrato la loro inefficacia.

L'avvento dell'Imatinib mesylate (STI517, Gleevec), inibitore selettivo della tirosin chinasi C-kit, ha tuttavia modificato le aspettative in pazienti affetti da tumori stromali positivi alla mutazione del recettore dal carattere maligno o metastatico.

L'opinione generale dei partecipanti al workshop di Bethesda (2001) ritiene che l'obiettivo principale della

chirurgia consista oggi nella escissione sommaria delle lesioni purché, quando il caso lo permetta, i margini di resezione vengano rispettati.

Infatti non deriverebbero grandi vantaggi dall'ottenimento di "ampi" margini di resezione chirurgica indenni da neoplasia o da interventi particolarmente demolitivi.

Purtuttavia le riprese locali di malattia sono statisticamente legate a tumori non resecabili o a margini di resezione infiltrati: per tale motivo una valutazione microscopica intraoperatoria dei margini di sezione è indispensabile¹⁰.

Ancora più radicali gli autori francesi Aparicio T, Boige V et al (2004): gli autori analizzano, su una casistica di 60 individui, i fattori prognostici dei GIST dopo resezione completa del tumore primario. L'intervallo libero da malattia sarebbe significativamente più alto nella resezione segmentaria d'organo rispetto alla resezione peritumorale. Il grado di differenziazione, l'indice mitotico, e le dimensioni del tumore sono i fattori prognostici più significativi e devono essere elementi decisionali nel trattamento adiuvante con Gleevec.

La sopravvivenza sarebbe inoltre fortemente correlata alla resecabilità delle recidive. Gli autori evincono come la chirurgia senza rottura tumorale, con margini di resezione indenni rimanga ancora oggi il trattamento d'elezione delle forme resecabili localizzate. Inoltre consigliano la resezione integrale o segmentaria d'organo poiché la resezione peritumorale conferirebbe un più alto rischio di recidiva e andrebbe, ove possibile, evitata.

La linfadenectomia estesa non andrebbe invece considerata di principio¹¹.

Chen et al¹² (2005) hanno valutato i risultati del Gleevec come terapia finalizzata al prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con GIST maligni, distinguendo il gruppo la cui resezione chirurgica dimostrava margine infiltrato da neoplasia ed il gruppo con margine chirurgico di resezione libero da malattia.

La loro esperienza dimostra come i tumori con dimensioni superiori ai 10 cm tendano a recidivare precocemente e come il margine di sezione esiguo sia predittivo di un più alto rischio di recidiva.

Un margine di sezione negativo ed il concomitante trattamento con Gleevec sono invece forti fattori prognostici positivi: la sopravvivenza a 5 anni descritta dagli autori è dell'80%. Solo il 28% dei pazienti con margine di sezione positivo, non trattati a tempo debito con imatinib, supera invece i due anni.

Secondo gli autori l'ottenimento di margini di resezione liberi da neoplasia è quindi ancora oggi indispensabile per i GIST maligni ed è un obiettivo primario da perseguire ove possibile.

Nei casi in cui il Gleevec venga utilizzato quando il margine di resezione chirurgica sia positivo e/o il tumore ricorra, la prognosi può migliorare significativamente. La sopravvivenza a 5 anni in questo gruppo va dal 30% nei pazienti non trattati con Gleevec fino all'80% in quelli trattati per tempo¹².

Conclusioni

La chirurgia con margini di resezione indenni, eseguita nel rispetto dell'integrità tumorale rimane ancora oggi il trattamento primario delle forme resecabili localizzate riducendo il rischio di recidiva, incrementando l'intervallo libero da malattia e prolungando la sopravvivenza a lungo termine nel trattamento combinato con la terapia adiuvante o neoadiuvante con Imatinib^{13,14}.

L'Imatinib è il trattamento di scelta per i tumori stromali gastrointestinali non resecabili e per i tumori ricorrenti. La ricerca di base e la ricerca clinica sono tuttora ancora necessarie per incrementare l'efficacia dell'Imatinib nei casi solo parzialmente responsivi o con acquisita resistenza¹⁵.

La terapia mirata all'inibizione del fattore di crescita endoteliale, del fattore di crescita epidermoidale, della chinasi RAF, della chinasi KIT, e del fattore di crescita piastrino-derivato sono ancora in via di sperimentazione per tutti i pazienti affetti da tumori stromali refrattari al Gleevec e tumori dei tessuti molli di altra istologia¹⁶⁻¹⁸.

Riassunto

INTRODUZIONE: I tumori stromali gastrointestinali sono le neoplasie mesenchimali più frequenti del tratto intestinale: originano probabilmente dalle cellule interstiziali di Cajal e sono caratterizzate da un'anomalia del recettore c-kit per un fattore di crescita con attività tirosinchinasica. La mutazione di questo recettore causa la permanente attivazione della attività tirosinchinasica recettoriale con una incontrollata crescita cellulare.

Questi tumori sono associati ad una scarsa sopravvivenza nei casi localmente avanzati o metastatici. L'imatinib, un inibitore della tirosinchinasi induce un incremento della sopravvivenza di questi pazienti.

CASI CLINICI: Gli autori riportano due casi di tumori stromali gastrointestinali trattati chirurgicamente ed inoltre discutono la fisiopatologia, le difficoltà diagnostiche, il ruolo odierno della chirurgia e l'evoluzione della malattia in relazione al trattamento.

Bibliografia

- 1) Reichardt P, Pink D, Mrozek A, Lindner T, Hohenberger P: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. Z Gastroenterol, 2004; 42(4):327-31.
- 2) Fernandez A, Aparicio J: *Imatinib and gastrointestinal stromal tumor (GIST): a selective targeted therapy*. Rev Esp Enferm Dig, 2004; 96(10):723-26; 727-29.
- 3) Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Zhou G, Kakudo K.: *Gastrointestinal stromal tumors: are they of Cajal cell origin?* Exp Mol Pathol, 2002; 72(2):172-77.
- 4) Went PT, Dirnhofner S, Bundi M, Mirlacher M, Schraml P, Mangialaio S, Dimitrijevic S, Kononen J, Lugli A, Simon R, Sauter G: *Prevalence of KIT expression in human tumors*. J Clin Oncol, 2004; 22(22):4514-522.
- 5) Landi B, Lecomte T, Berger A, Cellier C: *Clinical management of gastrointestinal stromal tumors*. Gastroenterol Clin Biol, 2004; 28(10 Part 1):893-901.
- 6) Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P: *Management of gastrointestinal stromal tumors: From diagnosis to treatment*. Swiss Med Wkly, 2004; 134(11-12):145-53.
- 7) Tosoni A, Nicolardi L, Brandes AA: *Current clinical management of gastrointestinal stromal tumors*. Expert Rev Anticancer Ther, 2004; 4(4):595-605.
- 8) Cheng AW, Chiu PW, Chan PC, Lam SH: *Endoscopic hemostasis for bleeding gastric stromal tumors by application of hemoclip*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2004; 14(3):169-71.
- 9) Wang X, Mori I, Tang W, Utsunomiya H, Nakamura M, Nakamura Y, Zhou G, Kennichi K: *Helpful parameter for malignant potential of gastrointestinal stromal tumors (GIST)*. Jpn J Clin Oncol, 2002; 32(9):347-51.
- 10) Berman J, O'Leary TJ: *Gastrointestinal stromal tumor workshop*. Hum Pathol., 2001; 32(6):578-82.
- 11) Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S: *Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours*. Eur J Surg Oncol., 2004; 30(10):1098-103.
- 12) Chen TW, Liu HD, Shyu RY, Yu JC, Shih ML, Chang TM, Hsieh CB: *Giant malignant gastrointestinal stromal tumors: Recurrence and effects of treatment with STI-571*. World J Gastroenterol, 2005; 11(2):260-63.
- 13) Hohenberger P, Reichardt P, Gebauer B, Wardelmann E: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST)—current concepts of surgical management*. Dtsch Med Wochenschr, 2004; 129(34-35):1817-820.
- 14) Eisenberg BL, Judson I: *Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy*. Ann Surg Oncol, 2004; 11(5):465-75.
- 15) Hartmann JT, Patel S: *Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma*. Drugs, 2005; 65(2):167-78.
- 16) Chen EX, Siu LL: *Development of molecular targeted anticancer agents: successes, failures and future directions*. Canada.Curr Pharm Des, 2005; 11(2):265-72.
- 17) Miyake M, Takeda Y, Hasuiki Y, Kashiwazaki M, Mishima H, Ikenaga M, Mano M, Takada Y, Hirota S, Tsujinaka T: *A case of metastatic gastrointestinal stromal tumor developing a resistance to STI571 (imatinib mesylate)*. Dept. of Surgery, Osaka National Hospital Gan To Kagaku Ryoho, 2004; 31(11):1791-794.
- 18) Kikuchi H, Konn H, Kamiya K, Baba M, Ohta M, Kondo K, Hiramatsu Y, Yamamoto M, Tanaka T, Sugimura H, Ohashi M, Kanda T, Nakamura S: *Two cases of postoperative recurrence of gastric GIST treated by imatinib*. Gan To Kagaku Ryoho, 2004; 31(10):1569-573.

