

# TUMORES GASTROINTESTINALES ESTROMALES: ASPECTOS BIOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS ACTUALES

Myrna Candelaria<sup>1</sup>, Daymí Arias<sup>1</sup>, Luis A. Herrera<sup>2</sup>, Claudia Arce-Salinas<sup>1</sup>, Alfonso Dueñas-González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.

<sup>2</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología - Instituto de Investigaciones Biomédicas.

## RESUMEN •

**A BASE MOLECULAR DE LOS TUMORES** gastrointestinales estromales (GIST, por sus siglas en inglés) se describió recientemente. Estos tumores mesenquimatosos se caracterizan por expresar la proteína KIT y por una mutación activadora en un gen receptor de tirosina cinasa clase III (KIT o PDGFR). Muchas mutaciones que activan KIT también son responsables del desarrollo de este tumor, promueven la supervivencia celular, proliferación y migración a través de diferentes vías como MAPK p42/44, AKT, S6K, STAT1 y STAT3. Así mismo, las mutaciones activadoras del gene de PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas), se encuentran en GISTs carentes de mutaciones de KIT. Esto significa que las mutaciones de KIT y PDGFR aparentemente son vías oncogénicas alternativas y mutuamente excluyentes en el desarrollo de GISTs. Los GISTs pueden aparecer en cualquier sitio a lo largo del tracto gastrointestinal, y son quimio y radorresistentes. Se presentan con mayor frecuencia en el estómago y el intestino delgado. El descubrimiento de un inhibidor específico de tirosina cinasa, el mesilato de imatinib, cambió radicalmente el pronóstico de pacientes con enfermedad

irreseccable. Sólo a 4 años después de que el primer paciente fuera tratado satisfactoriamente con imatinib, se han publicado múltiples ensayos fase II y III y, hasta ahora, el mesilato de imatinib es el único tratamiento sistémico efectivo de primera línea para estos tumores. Los rangos de respuesta son de aproximadamente 70-90%, con toxicidad aceptable. En la actualidad, existen también otros inhibidores de tirosina cinasas, útiles en pacientes con resistencia primaria o secundaria a imatinib. Los GISTs son el primer modelo de tumor sólido tratado satisfactoriamente con un blanco molecular. Esta revisión resume los aspectos clínicos y biológicos de estas neoplasias.

**Palabras Clave:** GIST, KIT, imatinib

**Correspondencia a:**  
**Myrna Candelaria**  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI. CP 14080. Del. Tlalpan.  
México, D.F.  
e-Mail: myrnac@prodigy.net.mx

## ABSTRACT •

---

In the last few years a body of knowledge has been generated on the molecular basis of gastrointestinal stromal tumors (GIST). These mesenchymal tumors are characterized by the expression of KIT protein and because they have an activating mutation in a class III receptor tyrosine kinase gene (KIT or PDGFRA). Several KIT-activating mutations, which are largely responsible for the development of this tumor, promote cell survival, proliferation and migration through different pathways, such as MAPK p42/44, AKT, S6K, STAT1 and STAT3. Likewise, gene-activating mutations in the gene PDGFR $\alpha$  (which encodes for the receptor tyrosine kinase, Platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ) have been identified in GIST lacking KIT mutations. This means that KIT and PDGFR $\alpha$  mutations appear to be alternative and mutually exclusive oncogenic pathways for GIST development. These tumors may occur anywhere along the

gastrointestinal tract. The most frequently involved sites are stomach and small intestine. They are typically chemo- and radioresistant. The discovery of a specific inhibitor of this tyrosine kinase, imatinib mesylate, changed radically the prognosis of patients with unresectable disease. Only 4 years after the first patient was successfully treated with imatinib, multiple phase II and III trials have been published and, currently imatinib mesylate is the only treatment approved as first line therapy. Response rates are approximately 70–90% with acceptable toxicity. Actually, other tyrosine kinase inhibitors are indicated in patients with primary or secondary imatinib resistant tumors. GIST are the first model of a solid tumor efficiently treated with a molecular targeted agent. This review summarizes the clinical and biological aspects of this unique neoplasm.

**Key words:** GIST, KIT, imatinib

## INTRODUCCIÓN •

---

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) eran apenas comprendidos antes de 1998. En menos de una década se alcanzó todo un nuevo conocimiento de las bases patofisiológicas y moleculares de estas neoplasias, que permitió la aplicación de nuevos enfoques terapéuticos a través del bloqueo de las vías específicas involucradas en la patogénesis molecular. Los GISTs constituyen el primer modelo de un tumor sólido tratado eficazmente con un agente de marcaje molecular, dirigido al oncogen KIT, responsable del desarrollo de este tipo de tumores (1).

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA •

---

Los GISTs constituyen la neoplasia mesenquimatoso más frecuente del tracto gastrointestinal (TGI), aún cuando apenas representan menos del 1% de todos los tumores primarios del TGI. En los Estados Unidos se describieron y confirmaron entre 2000 y 5000 nuevos casos (2). La

incidencia en el Reino Unido es de 10 casos por millón anualmente, y uniforme en todos los grupos geográficos y étnicos (3). Afecta a los hombres y mujeres por igual, con predominio entre la quinta y la séptima décadas de vida.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS •

---

Los GISTs se clasificaron tradicionalmente como uno de los muchos tipos de sarcoma de tejidos blandos. Mazur y Clark en 1983 emplearon por primera vez el término GIST (4) para describir neoplasias gastrointestinales no epiteliales, carentes de los rasgos inmunohistoquímicos distintivos de las células de Schwann, así como de las características ultraestructurales de las células del músculo liso. Los criterios diagnósticos se publicaron en 1992 (2) y desde entonces los GISTs se reconocieron como una entidad independiente de los sarcomas, definidos según su histología, inmunofenotipo y presentación clínica.

## CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS •

Los GISTs son neoplasias mesenquimatosas derivadas de las células intersticiales de Cajal, células “marcapaso” gastrointestinales encargadas de la regulación de la peristalsis intestinal y por tanto muy importantes en la motilidad autónoma del TGI (5,6). Existen tres tipos histológicos: celular ahusada (70%), celular epitelioide (20%) y, raramente, el tipo celular mixto (2).

## INMUNOFENOTIPO •

Los GISTs son tumores mesenquimatosos KIT-positivos (7). La expresión intensa de CD117 (proteína KIT) se observa en la mayoría de los casos de todas las variantes histológicas de los GISTs, tanto benignos como malignos, independientemente de su localización. Sin embargo, la expresión de KIT se debe interpretar con cautela, ya que los liposarcomas, angiosarcomas, sarcomas Ewing y seminomas también pueden expresar KIT.

Además del CD117, otros marcadores útiles para el diagnóstico de los GISTs incluyen: el antígeno CD34, positivo en muchos tumores de origen mesenquimatoso, que se expresa en el 60-70% de los GISTs; la actina es otro elemento que normalmente se expresa en los GISTs de músculo liso y es positiva en 20-40% de los casos; mientras que la positividad a desmina es muy rara en los GISTs. Por otra parte, son uniformemente positivos para caldesmina de alto peso molecular, pero en general no expresan la proteína S100, (8,9), lo cual es un rango indicador de diferenciación de músculo liso en los GISTs. Cuando las características histológicas, presentación clínica y reacciones inmunohistoquímicas son consistentes con GIST, la tinción positiva para KIT confirma el diagnóstico.

Aproximadamente 25-30% de los GISTs son malignos. Los criterios para esta designación incluyen que ya hayan provocado metástasis y/o que muestren invasión a órganos o estructuras adyacentes (2). Los criterios morfológicos más importantes y fácilmente aplicables para predecir el

comportamiento tumoral son su tamaño (diámetro máximo de 2 cm) y el índice mitótico. Un índice mitótico menor a 5 mitosis por 50 campos se usa como un indicador de comportamiento benigno de estos tumores (10).

## CITOGENÉTICA •

El cariotipo no es un método confiable para establecer el diagnóstico de GIST. El hallazgo citogenético característico tanto de los GISTs benignos como malignos es la monosomía del cromosoma 14, pero la pérdida del cromosoma 22 también es frecuente. Otras alteraciones citogenéticas, como la delección de 1p y 9p, coinciden con progresión maligna (9).

## KIT: PAPEL EN EL PROCESO ONCOGÉNICO Y GIST •

El gene KIT se clonó en 1987 (11). Se localiza en el brazo largo del cromosoma 4 (4q11-q12) y su producto, la proteína KIT, es un receptor de 145-KDa tipo III transmembranal de tirosina cinasa, en el cual la porción extracelular enlaza un ligando fisiológico conocido como factor de células troncales (SCF, por sus siglas en inglés, stem cell factor), también llamado factor acero, con la porción intracelular del dominio enzimático (*Figura 1*) (12). KIT se expresa por células progenitoras hematopoyéticas, mastocitos, células germinales, melanocitos y células intersticiales de Cajal (3, 13,14) en el TGI.

La unión de receptores adyacentes dimeriza al ligando y activa KIT. Después de la homodimerización, los cambios estructurales en el receptor activan los dominios de cinasa. Posteriormente, los residuos de tirosina fosforilada en el homodímero opuesto unen sitios de varios sustratos y activan una señal intracelular de transducción (15). Las funciones fisiológicas que dependen de la activación de KIT incluyen la supervivencia, proliferación, migración y diferenciación celulares. Adicionalmente, KIT es esencial para la hematopoyesis y melanogénesis normales, y para el desarrollo y función de los mastocitos en muchos tejidos y diferenciación y proliferación de células intersticiales de Cajal en el intestino (16-18).

La activación constitucional de la cinasa de KIT se implica en la patofisiología de varios tumores, incluyendo mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumores de células germinales, carcinoma pulmonar de células pequeñas, leucemia mieloide aguda, neuroblastoma, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, y GISTs (15,19-21).

Se conocen tres mecanismos generales de la activación de KIT en células tumorales: estimulación autócrina y/o parácrina del receptor por su ligando (el SCF), activación cruzada por otras cinasas y/o pérdida de la actividad de la fosfatasa reguladora, y la adquisición de mutaciones activadoras (20,21).

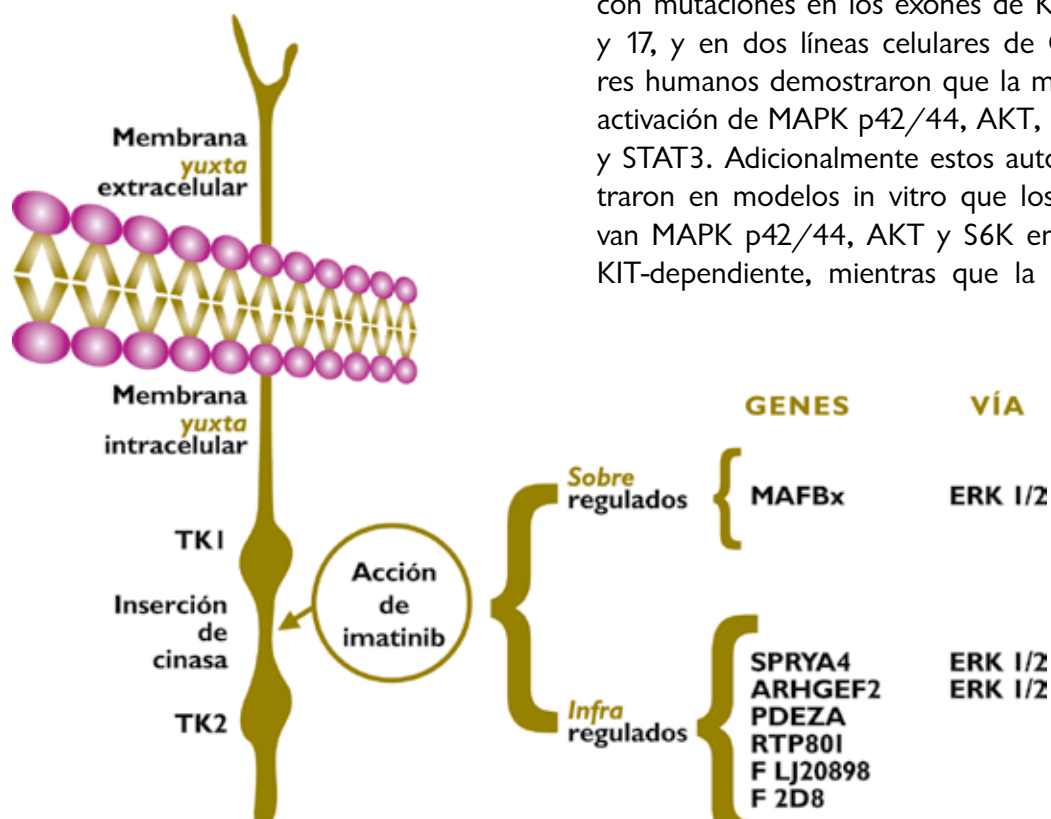
Se han descrito diferentes mutaciones en los síndromes de GIST que pueden determinar su fenotipo (4,22). La herencia de una mutación activadora del dominio de cinasa c-kit (K642E-exón 13)

se asocia con hiperplasia ICC y GISTs múltiples, pero no con mastocitosis o hiperpigmentación cutánea (17). Las mutaciones somáticas que alteran la función de este gen se describieron originalmente en el dominio yuxtamembranal intracelular, incluyendo deleciones o mutaciones puntuales en el exón 11 (hallado en 57-70% de los casos), codificando el dominio citoplásmico yuxtamembranal con función reguladora (23-25). Sin embargo, estudios subsecuentes reconocieron mutaciones en el exón 9 (5-10% de los casos) que codifica para el dominio intracelular de la proteína, así como en los dominios intracelulares en el exón 7 (70% de los casos), seguidas por el exón 13 y el exón 17. Las mutaciones puntuales en los exones 13 y 17 se han reportado con menor frecuencia (2-4% de los casos) (26-28).

Las mutaciones oncogénicas oligomerizan al receptor KIT y fosforilan varias proteínas sustrato, incluso en ausencia de uniones de ligandos, provocando la activación de las cascadas transductoras de señales (25). Las señales de KIT son complejas. Un estudio reciente (29) evaluó los perfiles de señales de KIT en 15 GISTs primarios con mutaciones en los exones de KIT 9, 11, 13 y 17, y en dos líneas celulares de GIST en seres humanos demostraron que la mayoría tenía activación de MAPK p42/44, AKT, S6K, STAT1 y STAT3. Adicionalmente estos autores demostraron en modelos in vitro que los GISTs activan MAPK p42/44, AKT y S6K en una forma KIT-dependiente, mientras que la fosforilación

**FIGURA 1 •**

**Marcadores de respuesta, después de tratamiento con imatinib en GIST.**



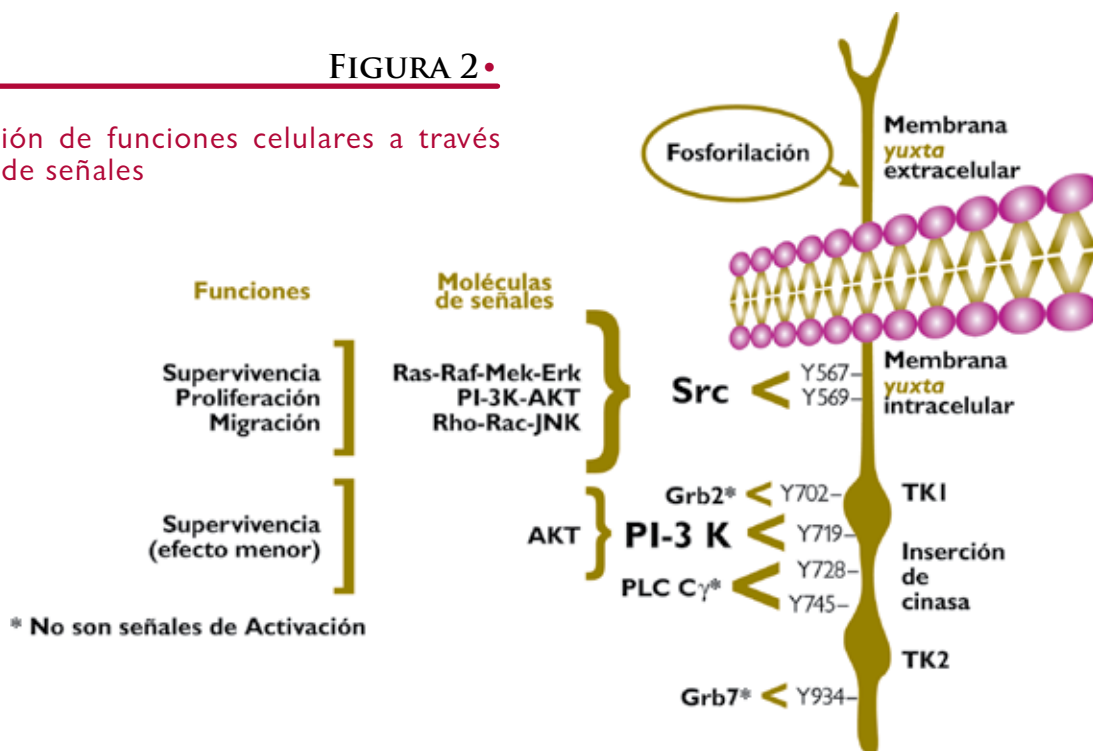
de STAT1 y STAT3 fue sólo parcialmente dependiente de la activación de KIT. La correlación de las vías de señales activadas con el tipo de mutación KIT reveló bajos niveles de fosforilación de AKT en el exón 9 mutado en GIST, en contraste con un subgrupo de GIST con mutaciones en el exón 11. Sin embargo, algunos factores adicionales pueden modificar el enlace de vías de señales en los GISTs, como lo sugiere el hecho de que cuatro GISTs con mutaciones idénticas de KIT en el exón 9 tuvieron activaciones diferentes de proteínas MAPK p42/44 y STAT (30).

Hong y cols (31) generaron un receptor de KIT funcional y bioquímicamente inerte, carente de sitios de unión para 7 vías de señales tempranas. El KIT activado une moléculas de señales a residuos específicos de tirosina: fosfolipasa C y en la tirosina 728, fosfatidilinositol 3-kinasa (PI-3 kinasa) en la tirosina 719, cinasas de la familia Src en las posiciones 567 y 569, Grb2 en la tirosina 702 y Grb7 en la tirosina 934 (Figura 2). La restauración de los sitios de unión en la cinasa de la familia Src (SFK) en el receptor mutado c-KIT restaura adecuadamente la supervivencia y la migración celulares, pero solo parcialmente la proliferación, y se asocia con la restauración de las vías de proteína cinasa Ras/

mitógeno-activada, cinasa Rac/JNK y PI-3 cinasa/Akt. En contraste, la restauración del sitio de unión de PI-3 cinasa en el receptor mutado no afectó la proliferación celular pero resultó en una corrección modesta de la migración y supervivencia celulares, a pesar del rescate completo en las vías de PI-3 cinasa/Akt. De manera sorprendente, la restauración de los sitios de unión para Grb2, Grb7 o fosfolipasa C- $\gamma$  no tuvo efecto en la supervivencia, crecimiento, migración o activación celulares de cualquiera de las vías de señales. Estos resultados significan que las SFK juegan un papel único en el control de las múltiples funciones celulares y en la activación de diferentes vías bioquímicas a través de KIT (32-38). Estos papeles biológicos importantes de SFK para el funcionamiento de KIT podrían ser la razón de que la mayoría de las mutaciones yacen en la región intracelular yuxtamembranal codificada por el exón 11 (16). Los estudios funcionales antes descritos que esclarecen la función de SFK en la proliferación, supervivencia y migración celulares se hicieron en células hematopoyéticas y contrastan con los estudios recientes que indican el papel de las vías de PI 3-cinasa para el desarrollo y mantenimiento de las células intersticiales de Cajal. Sin embargo, un estudio más reciente, en un modelo con ratones, mostró que la delección de

FIGURA 2 •

Regulación de funciones celulares a través de vías de señales



señales de KIT inductoras de PI 3-quinasa no afecta la función o desarrollo de células intersticiales de Cajal en el yeyuno (39).

Algunos mecanismos alternos de activación son importantes en la ausencia de mutaciones de c-kit, las cuales pueden incluir alteraciones en las regiones no codificantes de este gen, alteraciones en la expresión de la función de proteínas que modulan las vías de señales celulares de KIT, o expresiones aberrantes o actividad alterada de proteínas que interactúan con KIT. Recientemente Heinrich y cols. (38) demostraron que aproximadamente el 35% de los GISTs que carecen de mutaciones de c-kit tienen mutaciones de activación intragénicas en la tirosina quinasa del receptor de PDGFR $\alpha$ . Esto significa que las mutaciones de Kit y de PDGFR pueden ser alternativas y mutuamente excluyentes en los mecanismos oncogénicos de los GISTs.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA •

Los GISTs pueden aparecer en cualquier sitio a lo largo del TGI, desde el esófago hasta el ano; también puede haber GISTs primarios en el omento, el mesenterio y también en retroperitoneo (16,40). El estómago e intestino delgado se afectan aproximadamente en el 60% y 30% respectivamente; alrededor de 5% de los tumores aparece en el recto, y 5% en omento/mesenterio; otras localizaciones (colon, esófago) son más raras. Los GISTs tienden a ser primariamente tumores intramurales, que usualmente involucran la submucosa y la muscular propia en continuidad y frecuentemente extendidos al mesenterio y la subserosa (9). Cerca del 30% de los GISTs muestra un comportamiento clínico maligno, como metástasis e infiltración, al momento del diagnóstico inicial. La extensión metastásica es intra-abdominal, a través de la cavidad peritoneal y el hígado (41,42).

Existe una entidad rara, llamada tríada de Carney, que ocurre generalmente en mujeres jóvenes, e incluye GIST, paraganglioma y condroma pulmonar (43). Sin embargo, sólo una cuarta parte de los pacientes manifiesta el síndrome completo (44). Hay

un amplio rango de presentación clínica de pacientes con GIST. Aquellos con tumores pequeños son en general asintomáticos, y el tumor puede descubrirse incidentalmente. Los pacientes con tumores grandes pueden tener molestias abdominales o presentar una masa palpable. La hemorragia dentro del TGI o en el peritoneo a causa de la ruptura del tumor puede hacer sospechar la enfermedad en cerca de la cuarta parte de los pacientes (44).

## IMAGEN •

La evaluación por imagen es similar a la de otros padecimientos gastrointestinales malignos. Las radiografías con contraste doble muestran un defecto de llenado en línea fina característico, con bordes claramente definidos. En el examen endoscópico los GISTs se pueden observar como una protrusión lisa de la pared intestinal alineada con la mucosa, que también puede mostrar señales de sangrado y ulceración (45). EL ultrasonido endoscópico puede mostrar una masa hipocoi-ca, que es contigua con la muscular propia de la pared intestinal normal. La tomografía computada y la resonancia magnética son esenciales en la determinación de la extensión del tumor primario y la presencia de metástasis (46).

Un estudio comparativo evaluó la utilidad de la tomografía computada y FDG-PET para estadificar a pacientes con GISTs metastásicos. La sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) para la tomografía fueron de 93% y 100%, mientras que estos valores para FDG-PET fueron de 86% y 98%, respectivamente. Sin embargo, las diferencias entre estos valores no fueron estadísticamente significativas ( $P=0.27$  para la sensibilidad y  $0.25$  para el VPP). Estos resultados confirman que el papel de F-FDG-PET y la tomografía son comparables en la estadificación del GIST antes de iniciar la terapia con mesilato de imatinib (47). En cuanto al monitoreo de la respuesta, la evaluación de la respuesta del tumor por medio de TAC seriadas es difícil, ya que el mayor volumen de cambios ocurre muchas semanas y hasta meses después de iniciado el tratamiento y este estudio se basa úni-

camente en el alcance para visualizar las estructuras. Debido a que la imagen metabólica obtenida con FDG-PET fue alentadora en el primer paciente (48) tratado con mesilato de imatinib, el papel potencial de la PET para determinar la respuesta a esta terapia como un marcador de respuesta alternativo se evaluó en ensayos clínicos (47,49). Los resultados preliminares mostraron que la FDG-PET reveló respuestas al tratamiento desde 24 horas después de iniciada la terapia en pacientes con GISTs avanzados (50). Esto demuestra que la FDG-PET es superior a la tomografía computarizada para predecir la respuesta temprana a la terapia (47).

## TRATAMIENTO •

El tratamiento quirúrgico es la única opción terapéutica efectiva y es necesaria una meticulosa técnica quirúrgica para evitar la ruptura transoperatoria del tumor, lo cual se asocia con un mal pronóstico (51). Con frecuencia, se requiere de la resección segmentaria en cuña del órgano subyacente, debido a que los GISTs protruyen desde el tejido de origen desplazando las estructuras vecinas. La linfadenectomía no se realiza de rutina debido a que las metástasis a los nódulos linfáticos son raras. Después de la resección completa del tumor primario el cuidado estándar consiste en observación. Los reportes del tiempo medio de recurrencia varían ampliamente, desde 7 meses hasta 2 años.

Debido a que estos tumores son quimio y radiorresistentes, los pacientes con tumores irresecables tenían un rango medio de supervivencia de 10 a 20 meses hasta hace algunos años. La evidencia de que las mutaciones del gene KIT causaban una activación constitutiva de la proteína KIT en los GISTs y el descubrimiento de un inhibidor específico de esta tirosina cinasa, el mesilato de imatinib, cambiaron radicalmente el pronóstico de estos pacientes (9,52).

El mesilato de imatinib es una molécula pequeña derivada de la 2-fenilaminopirimidina. Estudios *in vitro* demostraron que esta droga se une e inhibe específicamente la actividad de un pequeño número de tirosina cinasas: c-Abl, KIT y PDGFR a concentraciones

nanomolares (52-54). El mesilato de imatinib tiene una alta selectividad contra Abl, KIT y PDGFR, con concentraciones inhibitorias (IC<sub>50</sub> nM) en el rango de  $188 \pm 18$ ,  $413 \pm 23$ , y  $386 \pm 111$ , respectivamente, mientras que para otras tirosina cinasas, como VEGFR, EGFR, HER2, FGFR1, cMET, CDK1, IGF-R, c-Src y PKC- $\alpha$  está en el orden de  $>10,000$  nM (55). El imatinib, por ser un antagonista competitivo de las uniones de ATP, bloquea la capacidad de KIT para transferir grupos fosfato desde el ATP a los residuos de tirosina en los sustratos de proteínas, los cuales, en consecuencia, interrumpen las vías de transducción de señales mediadas por KIT, específicamente RAS-RAF-MEK-ERK1/2, PI3K-AKT, RAC-JNK de la familia Rho y SRC-FYN de la familia Src (Fig. 2). Los cultivos de células GIST que expresan diferentes alelos oncogénicos de KIT demostraron que la inhibición de las señales constitutivas de KIT con mesilato de imatinib se correlaciona con la disminución de la proliferación, inhibición de focos de formación y aparición de muerte celular apoptótica (17, 53,56).

En febrero del 2000, el mesilato de imatinib se usó satisfactoriamente por primera vez para tratar a una paciente con GIST irresecable y metastásico (48). La paciente había sido tratada con otras modalidades terapéuticas, y el tumor contenía una mutación en el exón 11 y se teñía positivamente para KIT mediante inmunohistoquímica. La terapia con mesilato de imatinib rápidamente produjo respuesta parcial del tumor en cuanto a su tamaño, y una reducción dramática en la absorción de F-fluorodeoxiglucosa por el tumor en la imagen de la PET, lo cual se correlacionó con la degeneración mixoide observada histológicamente. Después de esto, se incluyeron más de 2000 pacientes en ensayos subsecuentes. Un estudio en fase I (57) y dos en fase II confirmaron el alto nivel de eficacia del mesilato de imatinib en el tratamiento de los GISTs inoperables y metastásicos, con respuestas objetivas en el rango de 50% a 60% y control final de la enfermedad en más del 80% de ellos.

Los resultados preliminares (57) y finales (60) del ensayo fase I EORCT recomendaron 400 mg de mesilato de imatinib dos veces al día como dosis

máxima posible, y también demostraron que algunos pacientes que no obtuvieron resultados con 400 mg iniciales, se beneficiaron posteriormente con dosis mayores. El estudio fase II US mostró eficacia del mesilato de imatinib a la dosis seleccionada de datos de seguridad de CML (400 y 600 mg diarios) (58). Debido a que se obtuvieron dosis terapéuticas en los rangos entre 400 y 800 mg en ensayos de fase II, se iniciaron dos ensayos adicionales paralelos para determinar las dosis diarias óptimas y máximas de mesilato de imatinib, y algunos resultados preliminares se informaron en la reunión de ASCO de 2002 (59,61). El estudio guiado por EORTC (62) trató a 51 pacientes con 400 mg dos veces al día. El rango de respuesta final fue de 71% (4% CR, 67% PR), 18% tuvo enfermedad estable, y 11% progresó bajo tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron de leves a moderados y ningún paciente se excluyó del estudio debido a efectos colaterales. El tiempo medio de respuesta máxima fue de alrededor de 4 meses y el rango estimado de supervivencia al año fue de 73-88% (58, 59,62). Algunos autores (59,63) sugieren que la resistencia adquirida a este agente puede aparecer en aproximadamente 20% de los pacientes.

El mesilato de imatinib es generalmente bien tolerado, con la mayoría de los efectos colaterales en el rango de bajo a moderado en cuanto a intensidad, y la mayoría de los pacientes tuvo alivio sintomático rápido y mejoría en la calidad de vida. Los efectos adversos conocidos que se relacionan con el fármaco son náusea, erupción dérmica, edema superficial, mielosupresión, calambres musculares y elevación de transaminasas.

Los datos de seguridad preclínicos mostraron que el imatinib era teratogénico en ratas, pero no en conejos. De estas observaciones se recomienda que las mujeres en tratamiento con imatinib utilicen métodos apropiados de anticoncepción. Adicionalmente, la espermatogénesis estaba deteriorada en estudios preclínicos, pero hay reportes anecdóticos de parejas de hombres así como de mujeres, tratados en ensayos clínicos, que quedaron embarazadas y tuvieron hijos normales (64). Por otra parte, se

reportaron un aborto espontáneo y una muerte in utero a la semana trece en parejas de hombres tratados con imatinib. Los datos relacionados con el embarazo deben ser interpretados con extrema precaución ya que no existen recomendaciones consistentes en cuanto a la seguridad de la droga durante el embarazo, aún cuando una revisión reciente (68) mostró que tres de 19 embarazos terminaron en aborto, y en 2/16 nacidos a término se encontraron anomalías menores (hipospadias o rotación del intestino), que se manejaron quirúrgicamente. No se conocen anomalías en el crecimiento y desarrollo de los infantes que fueron concebidos bajo tratamiento con imatinib.

La función hepática deficiente es una limitación para la administración de drogas citostáticas o citotóxicas, particularmente cuando estas se eliminan por el hígado. Debido a que el mesilato de imatinib se metaboliza predominantemente por el hígado, en los ensayos clínicos fase I y II no se incluyeron a pacientes con función hepática deficiente. Ante la ausencia de tratamientos alternativos eficaces, se administraron 400 mg de mesilato de imatinib a pacientes con colestasis secundaria a metástasis hepática extensa con resultados satisfactorios y sin toxicidades inesperadas y/o severas. Los pacientes tampoco requirieron discontinuar el tratamiento o reducir las dosis (64,65). Estos casos demuestran el perfil seguro de esta droga, sin embargo, se requieren investigaciones posteriores al respecto. Una vez confirmada la eficacia del imatinib en inducir respuesta objetiva y beneficio clínico en pacientes con GIST irresecable, avanzado y metastático, el siguiente paso fue explorar el uso de imatinib en etapas previas de la enfermedad (69). Para este propósito el Colegio Americano de Cirugía Oncológica (70) está realizando un ensayo intergrupar fase II para evaluar el valor del mesilato de imatinib como adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia después de la resección quirúrgica. Alto riesgo se definió para este estudio como tamaño del tumor mayor o igual a 10 cm, ruptura del tumor, hemorragia del tumor o tumores multifocales (más de 5). La supervivencia se comparará con los controles históricos. Adicionalmente el ensayo

intergrupala fase III que realiza el Colegio Americano de Cirugía Oncológica también se ha abierto para pacientes con tumores mayores o iguales a 3 cm. Este es un ensayo aleatorizado, doble ciego, en el cual los pacientes recibirán 400 mg de mesilato de imatinib diariamente o un placebo durante un año después de la resección completa del tumor primario. Los pacientes asignados al brazo del placebo pasarán al grupo de mesilato de imatinib en caso de recurrencia del tumor. El punto de culminación primario de este estudio es la supervivencia. También está siendo desarrollado un ensayo preoperatorio (neoadyuvante) fase II para los GISTs primarios por parte del Grupo Oncológico de Radioterapia.

## **PRONÓSTICO •**

---

### **Factores para el comportamiento biológico.**

Los dos factores pronósticos más importantes para predecir el comportamiento de los GISTs son el tamaño tumoral y el índice mitótico (9). El índice mitótico se debe medir mediante el conteo de figuras mitóticas en 50 campos. Otros autores (42, 44, 69) confirmaron que los pacientes con tumores tan grandes como 10 cm tienen sólo un 20% de probabilidades de supervivencia real a 5 años, en comparación con aquellos cuyo tumor es menor a 5cm, con 60% de probabilidades de vida a 5 años.

Aunque la alta celularidad prevalece en los tumores de alto riesgo y la paucicelularidad es más común en tumores de bajo riesgo, el consenso fue que la celularidad no es un indicador pronóstico independiente evaluable. La necrosis tumoral, cambio quístico, la atipia nuclear, el patrón de crecimiento infiltrativo, la vascularidad tumoral y el grado de intensidad de la positividad de CD117 no se consideran determinantes independientes del comportamiento biológico.

## **FACTORES PARA LA RESPUESTA •**

---

El rango de respuesta al imatinib en los GISTs se relaciona con el tipo de mutación de KIT: los pacientes con mutaciones en el exón 11 tienen mayor respuesta (70% parcial, 15% enfermedad estable),

con supervivencia del 86% a 5 años y la mediana de duración de respuesta es de aproximadamente 12 meses. Por otra parte, los pacientes con mutaciones en el exón 9 tienen menor tasa de respuesta (parcial 30%, enfermedad estable 50%), con supervivencia del 49% a 5 años y además tienden a recaer dentro de 6 meses, mientras que los pacientes sin mutaciones de genes (tipo salvaje) se asocian a respuesta pasajera o ausente (3,69,71). A pesar del éxito clínico en el establecimiento de los GISTs y la correlación de la respuesta con la localización de la mutación de KIT, no existe otro parámetro o marcador molecular de respuesta. Para resolver este aspecto del manejo de los GISTs, en un modelo reciente con una línea celular de GISTs los investigadores buscaron los cambios en los niveles de expresión en un total de 10,367 genes humanos después de tratar las células con o sin imatinib. Se registró un patrón consistente de regulación a la baja de 6 genes (SPRY4A, FZD8, PDE2A, RTP801, FLJ20898 y ARHGEF2) y regulación a la alta de un solo gen (MAFbx). Desde una perspectiva funcional el imatinib inhibió la activación de las tirosina cinasas KIT, AKT y ERK1/2. Lo más importante, el gene de regulación a la baja SPRY4A y el gene de regulación a la alta MAFbx se evaluaron a partir de biopsias tomadas de pacientes antes y después de recibir imatinib para revisar los cambios de transcripción acordes a los cambios de la respuesta clínica. Como se esperaba, el gen SPRY4A se redujo dramáticamente en pacientes que respondieron al tratamiento, no se modificó en pacientes que no respondieron, e inicialmente disminuyó para luego aumentar en pacientes que tuvieron respuesta y luego progresaron. Un patrón opuesto fue observado para el gen MAFbx (72). Estos datos ilustran el valor de la identificación de marcadores genéticos para la validación y entonces posible aplicación en el manejo del paciente.

## **TRATAMIENTO DE GIST RESISTENTES A IMATINIB •**

---

La introducción de imatinib cambió de manera radical el pronóstico de los tumores estromales no candidatos a manejo quirúrgico. Los resultados

alentadores de estudios fase II (58,59) permitieron la aprobación inmediata de este medicamento por las autoridades sanitarias internacionales. Sin embargo, estudios posteriores demostraron la existencia de resistencia primaria o secundaria a imatinib en esta neoplasia (73-76). En la actualidad se conocen mecanismos de resistencia secundaria a este fármaco, como son:

- La mutación (Val654Ala) en el dominio I del exón 13, que evita el contacto con el anillo central de aminofenol del mesilato de imatinib y desestabiliza los puentes de hidrógeno existentes entre la posición Asp310 del imatinib y la Thr670 de Kit (73,76,81).
- Otras mutaciones en KIT que se asocian a resistencia son: Thr670Ile, Tyr823Asp, D816V (75,76).
- Las mutaciones en el exón 18 de los GIST que expresan PDGFR $\alpha$ : D842V, RD841-842KI, D1842-843IM, también producen resistencia a imatinib. La mutación D842V está presente en el 62% de los GISTs que expresan PDGFR $\alpha$  y son resistentes a imatinib (78,79).
- Pérdida de la expresión de la proteína de KIT (80).

La presencia de mutaciones en KIT/PDGF obligó a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, incluyendo a los inhibidores de tirosina cinasas de segunda generación, tales como sunitinib, dasatinib, AMN107 y PKC412 (81-85).

Sunitinib es un inhibidor de múltiples tirosina cinasas, incluyendo VEGFR-1, VEGFR-2, KIT, PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ . Los mecanismos por lo cuales el sunitinib actúa en los GISTs resistentes a imatinib no son claros aún. Pero debido a su capacidad de inhibir la función de diversas tirosina cinasas es probable que este efecto sea resultado de la acción combinada contra la actividad de Kit y del proceso angiogénico. Recientemente se demostró que la expresión del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) se asocia con un comportamiento más agresivo de los GISTs, el cual puede deberse a un incremento en la expresión del factor

de crecimiento endotelial vascular (VEGF), responsable de un incremento en la angiogénesis (86). En el artículo de Martínez-Ezquerro y Herrera, en este número, se puede encontrar más información sobre el papel de VEGF en la angiogénesis; así mismo, Jiménez y Solares detallan la relación entre HIF-1 $\alpha$  y la expresión de VEGF en células tumorales.

Estudios preclínicos (81) demostraron la eficacia de sunitinib en tumores con las mutaciones V654A y T670I de KIT. Sin embargo, la resistencia a imatinib condicionada por la mutación D842V de PDGFR $\alpha$ , no es reversible con sunitinib. Posteriormente, un estudio fase I (85) demostró respuesta clínica en pacientes con GISTs resistentes a imatinib, que se trataron con 50 mg diarios de sunitinib durante 4 semanas, en ciclos de 6 semanas. En enero de 2006 se aprobó por la FDA como tratamiento de GISTs resistentes a imatinib, a dosis de 50mg diarios. Estudios preclínicos (82-84) demostraron la eficacia de AMN107, dasatinib y PKC412 en el manejo de GISTs resistentes a imatinib. En la actualidad se están realizando estudios clínicos fases I y II con dasatinib y AMN107.

## CONCLUSIONES •

A pesar de los logros alcanzados en el diagnóstico y manejo de los GISTs, se necesitan más investigaciones sobre la biología básica de estos tumores que permitan predecir mejor el comportamiento tumoral y la respuesta a la terapia molecular. De igual forma, la elucidación de los mecanismos responsables del desarrollo de resistencia al imatinib obligó a la búsqueda de nuevos inhibidores de tirosina cinasas, que esquiven la resistencia a imatinib. Desde la perspectiva clínica el papel de inhibidores de tirosina cinasas en las terapias neoadyuvantes y adyuvantes se debe explorar, como monoterapia o en combinación con otras modalidades terapéuticas.

## REFERENCIAS •

1. Demetri GD: OncoloGIST, BioloGIST, RadioloGIST: the big impact on the field of oncology of a molecularly targeted therapy designed to treat a rare disease. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1976-1977 •
2. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol*. 1999; 30: 1213-1220 •
3. Judson I: Gastrointestinal stromal tumors (GIST): biology and treatment. *Ann Oncol*. 2002; 13(Suppl 4): 287-289 •
4. Mazur MK, Clark HB: Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983; 7: 507-519 •
5. Thomsen L, Robinson TL, Lee JC: Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med*. 1998; 4: 848-851 •
6. Kinblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*. 1998; 152: 1259-1269 •
7. Rubin BP, Fletcher JA: Molecular insights into the histogenesis and pathogenesis of gastrointestinal tumors. *Int J Surg Pathol*. 2000; 8: 5-10 •
8. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Lasota J: Calponin and h-caldesmin in soft tissue tumors. Consistent h-caldesmin immunoreactivity in gastrointestinal stromal tumors indicates traits of smooth muscle differentiation. *Mod Pathol* 1999; 12: 756-762 •
9. Bannan J, O'Leary TJ: Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol*. 2001; 32: 578-582 •
10. Emory TS, Sobin LH, Lukes L. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence of anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23: 82-87 •
11. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T: Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J*. 1987; 6: 3341-3351 •
12. Blume-Jensen P, Claesson-Welsh L, Siegbahn A: Activation of feline human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis. *EMBO J*. 1991; 10: 4121-4128 •
13. Russell ES. Hereditary anemias of the mouse. A review for geneticists. *Adv Genet*. 1979; 20: 357-459 •
14. Kitamura Y, Gos S. Decreased production of mast cells in SI/Sld anemic mice. *Blood*. 1979; 53: 492-497 •
15. Paner GP, Silbennan S, Hartman G, Micetich KC, Aranha GV, Alkan S. Analysis of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res*. 2003; 23: 2253-2260 •
16. Duffaud F, Blay JY: Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncology*. 2003; 65: 187-197 •
17. Dolci S, Williams DE, Emst MK: Requirement for mast cell growth factor for primordial germ cell survival in culture. *Nature*. 1991; 352: 809-811 •
18. Demetri GD: Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol*. 2001; 28(5 Suppl 17):19-26 •
19. Tian Q, Frierson HFJ, Krystal GW: Activating c-kit mutations in human gene cell tumors. *Am J Pathol*. 1999; 154: 1643-1647 •
20. Sekido Y, Abada Y, Ueda R: Preferential expression of c-kit protooncogene transcripts in small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1991; 51: 2416-2419 •
21. Beghini A, Cairoli R, Morra E: In vivo differentiation of mast cells from acute myeloid leukemia blasts carrying a novel activating ligand-independent c-kit mutation. *Blood Cells Mol Dis*. 1998; 24: 262-270 •
22. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M: Familial gastrointestinal stromal tumors with germ line mutations of the KIT gene. *Nat Genet*. 1998; 19: 323-324 •
23. Isozaki K, Terris B, Belghiti J: Germ line activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000; 157: 1581-1585 •
24. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S: Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999; 59: 4297-4300 •
25. Hirota S, et al: Gain of function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580 •
26. Singer S, et al: Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3898-3905 •
27. Lux ML, Rubin BP, Biase TL: KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*. 2000; 156: 791-795 •
28. Rubin BP, Singer S, Tsao C: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 2001; 61: 8118-8121 •
29. Florov A, et al: Response markers and the molecular mechanisms of action of imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther*. 2003; 2: 699-709 •
30. Duensig A, Medeiros F, McConarty B, Joseph NE, Panigrahy D, Singer S: Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal

- tumors (GISTs). *Oncogene*. 2004; 23: 3999-4006 •
31. Hong L, Munuglavada V, Kapur R: c-Kit mediated overlapping and unique functional and biochemical outcomes via diverse signaling pathways. *Mol Cell Biol*. 2004; 24: 1401-1410 •
  32. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*. 2002; 33: 484-495 •
  33. Linnekin D: Early signaling pathways activated by c-kit in hematopoietic cells. *J Biochem Cell Biol*. 1999; 31: 1053-1074 •
  34. Taylor ML, Metcalfe DD: Kit signal transduction. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2000; 14: 517-535 •
  35. Aaronson DS, Horvath CM: A road map for those who don't know. *JAK-STAT*. *Science* 2002; 296: 1653-1655 •
  36. Weiler SR, et al: JAK2 is associated with the c-kit proto-oncogene product and is phosphorylated in response to stem cell factor. *Blood*. 1996; 87: 3688-3693 •
  37. Bowman T, Garcia R, Turkson J, Jove R: STATs in oncogenesis. *Oncogene*. 2000; 19: 2474-2488 •
  38. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A: PDGFR-A activating mutations in gastrointestinal stromal tumors (abstract). *Science* 2003; 299: 708-710 •
  39. Gibbons SI, et al: Kit/stem cell factor receptor-induced phosphatidylinositol 3' kinase signaling is not required for normal development and function of interstitial cells of Cajal in mouse gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil*. 2003; 15: 643-653 •
  40. Demetri GD: Targeting the molecular pathophysiology of gastrointestinal stromal tumors with imatinib. Mechanisms, successes, and challenges to rational drug development. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2002; 16: 1115-1124 •
  41. Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol*. 2000; 15: 1293-1301 •
  42. 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(1): 51-58 •
  43. Carney JA: The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma, and pulmonary chondroma. *Cancer* 1979; 43: 374-382 •
  44. DeMatteo RP: The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI 571). *Ann Surg Oncol*. 2002; 9: 831-839 •
  45. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF: Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7: 705-712 •
  46. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silbenman S, Roberts P, Demetri GD: Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol*. 2002; 3: 655-664 •
  47. Gelibter A, Milella M, Ceribelli A, Zeuli M, Ferraresi V, Vecchione A, Cognetti F: PET scanning evaluation of response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients. *Anticancer Res*. 2004; 24: 3147-51 •
  48. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1052-1056 •
  49. Van den Abbeele AD, Badawi RD: Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer*. 2002; 38(S5): 60-65 •
  50. Van den Abbeele AD, for GIST collaborative PET Study Group. 18F -FDG-PET provides early evidence of biological response to STI571 in patients with malignant gastrointestinal tumors. *J Clin Oncol*. 2001; 19: a1444 •
  51. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992; 215: 68-77 •
  52. Bakshi CA, Jain RA, Sastry PSRK, Sainani AR, Advani SH: Imatinib in gastrointestinal stromal tumors. *JAPI*. 2004; 52: 403-409 •
  53. Heinrich MC, Gurrith DJ, Druker BJ: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 2000; 96: 925-932 •
  54. Tuveson DA, et al: STI571 inactivation on the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene*. 2001; 20: 5054-5058 •
  55. Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdenger E, Fabbro D, Fendrich G, Furet P, Meyer T, Zimmermann J: Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. *Eur J Cancer*. 2002; 28(S5): 19-27 •
  56. Buchdunger E, O'Reilly T, Wood J: Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38(S5): 28-36 •
  57. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J: Efficacy and safety of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors. A phase I study.

- Lancet 2001; 358: 1421-1423 •
58. Demetri GD, van Mehren M, Blanke CD: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-480 •
59. Verweij J, van Oosterom AT, Blay JY, Rodenhuis S, van der Graaf W, Radford JA: Imatinib (Imatinib mesylate) an active agent for gastrointestinal stromal tumors (GIST), but not for other soft tissue sarcoma (STS) subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression, results of EORTC phase II studies. *J Clin Oncol.* 2002; 21: 403a •
60. Van Oosterom AT: European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer.* 2002; 38 (Suppl 5): S83-S87 •
61. Demetri GD, Rankin C, Fletcher CDM, Benjamin RS, Blanke Cd, van Mehren M: Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (Imatinib mesylate, Sn571) for GIST: intergroup S0033 early results. *J Clin Oncol.* 2002; 21: 413a •
62. Verweij J, van Oosterom A, Blay JY, Judson L: Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Imatinib mesylate) is an active agent for gastrointestinal stromal tumors, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target: results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 2006-2011 •
63. Demetri GD: Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI-571). *Eur J Cancer.* 2002; 38 (Suppl 5): S52-S59 •
64. Henslye M, Ford J: Imatinib treatment. Specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol.* 2003; 40: 21-25 •
65. Bauer S, Hagen V, Pielken HJ, Bojko P, Seeber S, Schütte J: Imatinib mesylate therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors and impaired liver function. *Anti-Cancer Drugs.* 2002; 13: 847-849 •
66. De Pas T, Danesi R, Catania C, Curigliano G, de Braud F: On behalf of the Italian Sarcoma Group. Imatinib administration in two patients with liver metastases from GIST and severe jaundice. *Br J Cancer.* 2003; 89: 1403-1404 •
67. Casali PG, Verweij J, Zalcberg A, Lecesne A, Reichardt P, Ray-Coquard I: Imatinib (Glivec) 400 vs 800mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG). A toxicity report. *J Clin Oncol.* 2002; 21: 413a •
68. Ault P, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, Rios MB, Koller Ch, Giles F, Keating M, Talpaz M, Cortes J: Pregnancy among patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1204-1208 •
69. DeMatteo RP, Heinrich M, Elrifai W, Demetri G: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Human Pathol.* 2002; 33: 466-477 •
70. American College of Surgeons Oncology Group, <http://www.acospg.org>. 2002 •
71. Bauer S, Corless SL, Heinrich MC, Dirsch O, Antoch G, Kanja J, Seeber S, Schutte J: Response to imatinib mesylate of a gastrointestinal stromal tumor with very low expression of KIT. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 51: 261-265.
72. Frolov A, et al: Response markers and the molecular mechanisms of action of Gleevec in gastrointestinal stromal tumors. *Mol Cancer Ther.* 2003; 2: 699-709 •
73. McLean SR, Gana-Weisz M, Harzoulakis B, Frow R, Whelan J, Selwood D, Boshoff C: Imatinib binding and cKIT inhibition is abrogated by the cKIT kinase domain I missense mutation Val654Ala. *Mol Cancer Ther.* 2005; 4: 2008-15 •
74. Theau N, Gil S, Devocelle A, Julie C, Lavergne-Slove A, Beauchet A, Callard P, Farinotti R, Le Cesne A, Lemoine A, Faivre-Bonhomme L, Emile JF: Multidrug resistance proteins in gastrointestinal stromal tumors: a site-dependent expression and initial response to imatinib. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 7593-8 •
75. Cullinane C, Dorow DS, Kansara M, Conus N, Binns D, Hicks RJ, Ashman LK, McArthur GA, Thomas DM: An in vivo tumor model exploiting metabolic response as a biomarker for targeted drug development. *Cancer Res.* 2005; 65: 9633-6 •
76. Chen LL, Sabripour M, Andtbacka HR, Patel SR, Feig BW, Macapinlac HA, Choi H, Wu EF, Frazier ML, Benjamin RS: Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep.* 2005; 7: 293-9 •
77. Tamborini E, Gabanti E, Lagonigro MS, Negri T, Pilotti S, Pierotti MA, Pricl S: KIT/Val 654Ala receptor detected in one imatinib-resistant GIST patient. *Cancer Res.* 2005; 65: 1115 •
78. Tarn C, Godwin AK: Molecular research directions in the management of gastrointestinal stromal tu-

- mors. *Curr Treat Options Oncol.* 2005; 6: 473-86 •
79. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, Town A, McGreevey L, Harrell P, Shiraga S, Bainbridge T, Morich J, Heinrich MC: PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5357-64 •
80. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, Vranckx H, Wasag B, Prenen H, Roesel J, Hagemeijer A, Van Oosterom A, Marynen P: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology.* 2005; 128: 270-9 •
81. Prenen H, Cools H, Mentens N, folens C, Sciot R, Schoffski P, van Oosterom A, Marynen P, Debiec-Rychter M: Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 2622-7 •
82. Shittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, Bokemeyer C, Deininger MW, Druker BJ, Heinrich MC: Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies. *Cancer Res.* 2006; 66: 473-481 •
83. Prenen H, Guetens G, de Boeck G, Debiec-Rychter M, Manley P, Schoffski P, van Oosterom AT, de Bruijin F: Cellular uptake of the tyrosine kinase inhibitors imatinib and AMN107 in gastrointestinal stromal tumor cell lines. *Pharmacology.* 2006; 77: 11-6 •
84. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, Vranckx H, Wasag B, Prenen H, Roesel J, Hagemeijer A, van Oosterom A, Marynen P: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology.* 2005; 128: 270-9 •
85. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Masimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E: Safety, Pharmacokinetic, and Antitumor Activity of SU11248, a Novel Oral Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 25-35 •
86. Chen WT, Huang CJ, Wu MT, Yang SF, Su YC, Chai CY: Hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with risk of aggressive behavior and tumor angiogenesis in gastrointestinal stromal tumor. *Jpn J Clin Oncol.* 2005; 35: 207-213 •