

Özofagus Gastrointestinal Stromal Tümörü: Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumors: A Case Report and Literature Overview

İD Berat EBİK,^a
İD Hüseyin KAÇMAZ,^a
İD Feyzullah UÇMAK,^a
İD Muhsin KAYA^a

^aGastroenteroloji BD,
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Diyarbakır, TÜRKİYE

Received: 23.05.2018
Received in revised form: 21.10.2018
Accepted: 22.10.2018
Available online: 03.12.2018

Correspondence:
Berat EBİK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, Diyarbakır,
TÜRKİYE/TURKEY
beratebik@gmail.com

ÖZET Gastrointestinal stromal tümör (GİST)'ler tüm gastrointestinal malignitelerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır ve gastrointestinal sistem boyunca herhangi bir yerde görülebilmektedir. GİST'lerin yaklaşık %10-40'ı malign olup, tümör boyutu ve mitotik indeksi, malignite riskini belirleyen önemli kriterlerdir. Cerrahiye elverişli olmayan GİST'lerin tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ile belirgin klinik yanıt alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, özofagusta GİST tanısı alan ve mediastene açılım nedeniyle operasyona elverişli olmayan ve imatinib tedavisiyle belirgin klinik düzelleme sağlanan bir olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör; C-kit; CD117; imatinib

ABSTRACT Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) form 1-3% of all gastrointestinal malignancies and can be seen anywhere along the gastrointestinal tract. Approximately 10-40% of GISTs are malignant, and tumor size and mitotic index are important criteria determining malignancy risk. Clinical response with imatinib, a tyrosin kinase inhibitor, has been reported in the treatment of GISTs not available for surgery. In this article, we report a case of oesophageal GIST diagnosed with mediastinum, which is not suitable for operation and which has been clinically improved with imatinib treatment.

Keywords: Gastrointestinal stromal tumor; C-kit; CD117; imatinib

Gastrointestinal stromal tümör (GİST)'ler tüm gastrointestinal (Gİ) malignitelerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır ve sindirim sisteminin en sık görülen mezenkimal tümörleridir. İlk kez Mazur ve Clark tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır.¹ GİST'lerin yaklaşık %40'ı maligndir ve ilk tanı anında metastaz mevcuttur.² Tanı anında ortalama yaş 63 olup, erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülmektedir.³ GİST'ler Gİ sistem boyunca herhangi bir yerde görülebilmektedir. En sık midede (%40-70), ince bağırsakta (%20-40), kolon ve rektumda (%5-15) saptanmakta; nadiren apandiks, safra kesesi, pankreas ve retroperitoneal bölgede de oluşabilmektedir.⁴ Özofagus GİST'leri tüm GİST'lerin sadece %0,7'sini oluşturmaktadır ve son derece nadir görülmektedir. En sık özofagus distalinde görülmektedir.⁵ Bu yüzden literatürde daha çok vaka sunumları şeklinde bulunmaktadır. Bu tümörlerin eskiden düz kaslardan köken aldığı düşünülmekte idi. Ancak, daha sonra yapılan immünohistokimyasal incelemeler sonucunda, intersitisyum-

daki pluripotent kök hücreler ile mide ve bağırsak hareketlerini kontrol eden miyenterik pleksustaki Cajal hücrelerinden köken aldığı anlaşılmıştır.⁶

Bu tümörler, transmembran reseptörü işlevi gören ve tirozin kinaz aktivitesi olan protoonkogen C-kit ve CD117 antijenini eksprese etmektedirler.⁷ *C-KIT* gen mutasyonu en sık ekson 11 bölgesinde olmakta; onu ekson 9,13 ve ekson 17 mutasyonları takip etmektedir. Ekson 11 mutasyonu mitotik indeksle ilişkilidir. Ekson 9,13 ve 17 mutasyonları ise vahşi tip olarak adlandırılmakta ve bunlar da genelde C-KIT mutasyonu olmadan farklı bir yoldan aktivasyon olmaktadır.⁸ Bu mutasyona sahip GİST'ler erken evrede yakalansalar bile yüksek nüks ve rekürrens ile ilişkilidirler. Gastrik GİST'lerin %20-25'inde trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörünün mutasyonunu indükleyen ekson 18 ve ekson 12 mutasyonları bulunmaktadır.

GİST'lerin yaklaşık %10'u *C-KIT* geni ve PDGRFA dışındaki başka mutasyonlardan gelişmektedirler. GİST'ler bazen bir sendromun parçası olarak bulunabilmektedirler. Örneğin; Carneys triadı (gastrik GİST, pulmoner kondrom, paraganglioma) veya nörofibromatoz Tip 1 ile birlikte bulunabilmektedirler.⁹

GİST'lerin %95'i immünohistokimyasal olarak C-KIT için pozitif boyanmaktadır (CD117). GİST'lerde c-kit (CD117) pozitif ve spinal musküller atrofi negatiftir. Boyanma hücre sitoplazmasında çok yaygındır. GİST'ler bunun dışındaki diğer belirteçler olan CD34 antijeni (%70), düz kas aktini (%30-40), desmin (<%5) ve S100 proteini (~%5) ile de boyanabilmektedirler. İmmunofenotipik boyanma şekilleri tümörün bulunduğu anatomik bölgeye göre değişkenlik göstermektedir.¹⁰ Histolojik olarak incelendiğinde, GİST'lerin çoğunluğunda iç hücreleri görünmektedir (%70). Ayrıca epiteloid hücreler (%20) ve karma şekilde de (%10) bulunabilmektedir.¹¹

GİST'ler klinik olarak çeşitli boyutlarda ve şekillerde olabilmektedir. Milimetrik boyutlu lezyonlardan dev boyutlara kadar ulaşabilmektedir. Literatürde 35 cm boyutunda GİST bildirilmiştir.¹² Hastalar değişik semptomlarla gelebilmektedirler. Bunlar kitlenin lokalizasyonuna ve boyutuna göre

değişkenlik göstermektedir. Göğüs ağrısı, disfaji, hematemez, erken doyma, kilo kaybı, reflü benzeri semptomlar, ele gelen ve palpe edilebilen kitle, hematokezya ve her seviyede obstrüksiyon gibi semptomlardır. Bazen de herhangi bir semptom vermeden endoskopik olarak veya görüntülemelerle tesadüfen saptanabilmektedirler.¹¹ Tümörün klinik prezantasyonu bulunduğu anatomik bölgeye ve boyutuna bağlıdır. Diğer malign tümörlerin aksine GİST'ler lenfatik yayılım göstermemektedir. GİST'lerin tanısında kitlenin submukozal oluşu nedeni ile yerini tam olarak belirlemek her zaman mümkün değildir. Görüntüleme ile kitlenin benign veya malign olduğunu anlamak imkânsızdır.

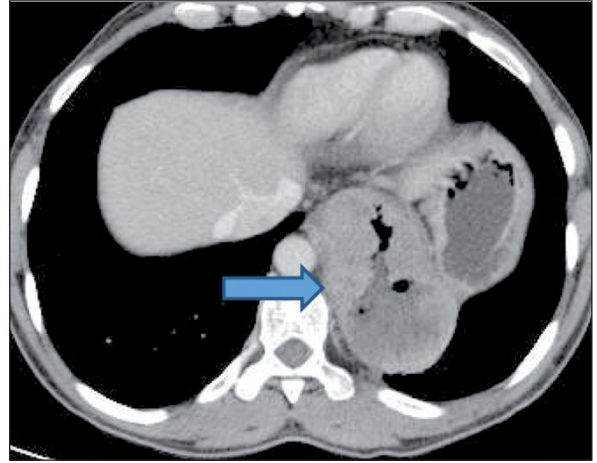
Endoskopi, baryumlu özofagus grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik ultrasound (EUS) tanıda başvurulan yöntemlerdir. Biyopsi özellikle özofagustaki GİST'lere pek fazla yapılmamaktadır; çünkü bu kitlelerin kontrolsüz kanamalara yol açma ihtimali bulunmaktadır, ayrıca biyopsi sırasında tümör hücrelerinin mediastene saçılması endişesi de yaygındır.¹³ Özellikle intramural lezyonların belirlenmesinde EUS oldukça spesifiktir. Endosonografik olarak GİST'ler oval veya hipoekoik olarak görünmektedir. EUS ile kitlenin boyutlarını belirlemenin yanı sıra histolojik doğrulamada EUS-ince iğne aspirasyonu yapılmaktadır.¹⁴ 18F-fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi GİST'lerin tanısında faydalı olabilmektedir; ayrıca lezyonun metastatik olup olmadığı ve diğer benign lezyonlardan (leiomyoma, hemanjiyom, schwannoma, leiomyosarkom ve papiller epitelyoma) ayırımına yardımcı olmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme, özellikle rektal GİST'lerin ve karaciğer metastazlarının tespitinde ve kitle içindeki hemoraji ve nekrozu göstermede BT'den üstündür. İnce bağırsak ve daha distaldeki GİST'leri saptamada BT enterografi de kullanılabilir.

OLGU SUNUMU

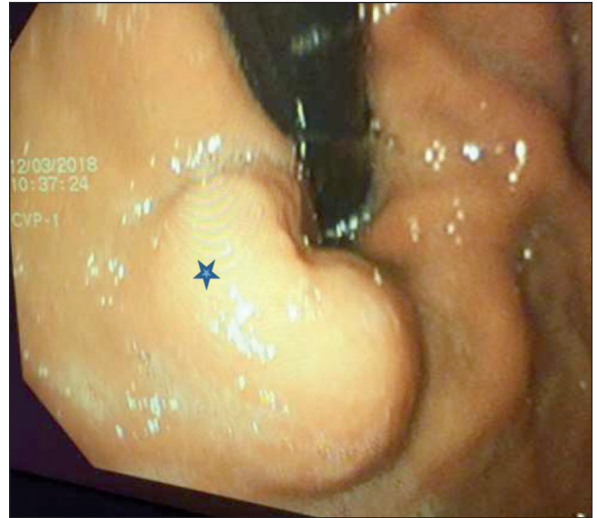
Otuz dokuz yaşındaki erkek olgu, epigastrik bölgede ağrı ve yediği gıdaların boğazında takılması şikâyetleri nedeni ile kliniğimize başvurdu. Son üç aydır şikâyetlerinin belirgin olarak arttığını ifade eden olgu, yutma güçlüğü nedeni ile fazla yemek yiyemediğini ve bu nedenle yaklaşık 7-8 kg zayıf-

ladığını ifade ediyordu. Fizik muayenesi normal olan olgunun, bakılan rutin tetkiklerinde beyaz küresi yüksek olarak saptandı (beyaz kan hücresi: 19.000 e/uL-nötrofil: 15.000 e/uL) ve sedimentasyon 27 mm/saat idi. Diğer tetkiklerinde anlamlı bir bulgu bulunmadı. Olgunun yapılan üst GİS endoskopisinde özofagus alt uçta, lümeni neredeyse tamamen kaplayan ve kardiyaya doğru uzanım gösteren üzeri ülserle kitle lezyonu görüldü (Resim 1). Olgunun çekilen BT'sinde ise özofagus distalinde kitlesel kalınlık artışı izlenmekte olup, kitlenin mide kardiyasına doğru egzofitik uzanım gösterdiği ve en geniş yerinde 97*60 mm uzunluğunda olduğu saptandı. Olgunun yapılan endoskopik biyopsi sonucu; CD117(+) ve GİST ile uyumlu olarak rapor edildi (Resim 2).

Olgunun tedavisi ve yönetimi genel cerrahi, tıbbi onkoloji ve gastroenterolojinin bulunduğu konseyde tartışıldı. Kitle boyutunun büyük olması, özofagus distal ucunu ve kardiyayı tamamen infiltrate etmesi nedeni ile ayrıca görüntüleme mediyastene doğru da uzanım gösterdiğinden bu olguya ilk etapta cerrahi yapmanın hem kitlenin büyüklüğü hem de bulunduğu anatomik bölge nedeni ile komplikasyon ve mortalite riskinin daha yüksek olabileceği göz önüne alınarak başlangıçta tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib başlanması uygun görüldü. Böylece kitlenin daha kolay opere edilebilecek boyutlara geriledikten sonra olgunun cerrahiye alınması kararlaştırıldı. Olgu, imatinib tedavisinin üçüncü ayında kontrole çağırıldı. Yapılan üst GİS endoskopisinde ve çekilen BT'sinde



RESİM 2: Kitlenin bilgisayarlı tomografi görünümü.



RESİM 3: İmatinib tedavisinin üçüncü ayından sonra kitlenin endoskopik görünümü.

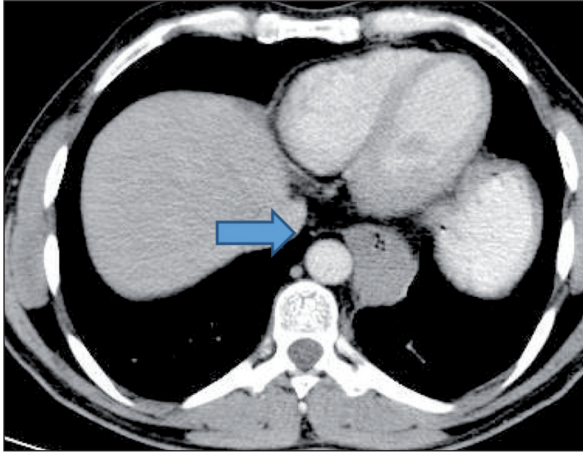
kitle boyutlarında küçülme olduğu saptandı (Resim 3). BT'de kitle boyutunun 41*26 mm gerilediği endoskopi de ise kitle boyutunun tamamen küçüldüğü ve özofagus lümeninin açık olduğu izlendi. Submukozal kitle ise distal özofagusta rahatlıkla görülebiliyordu (Resim 4).

TARTIŞMA

Özofagustaki GİST'ler genellikle agresif seyretmektedirler ve potansiyel olarak yüksek nüks oranlarına ve mortaliteye sahiptirler.¹⁵ Özofagus GİST'lerinde tümör boyutu bağımsız bir risk faktörüdür. Özofagus GİST'lerinin klinikopatolojik özellikleri diğer bölgelerdeki GİST'lerden farklıdır



RESİM 1: Özofagusta lümeni neredeyse tamamen dolduran kitle.



RESİM 4: İmatinib tedavisinin üçüncü ayından sonra kitlenin bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

ve prognozları daha kötüdür. Diğer GİST'lerin tedavisinde olduğu gibi özofagus GİST'lerinde de önerilen ilk tedavi şekli, cerrahidir. Cerrahi özellikle özofagustaki GİST'lerin tedavisinde yüksek risk teşkil etmektedir. Hastaların çoğu imatinib ile adjuvan tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.

Özofageal GİST'lerde mevcut cerrahi seçenekler oldukça tartışmalıdır veya GİST'nin enükleasyonundan özofagus rezeksiyonu kadar çeşitli seçenekler mevcuttur. Fakat tümörün gerçek bir kapsülü olmadığından tam anlamıyla çıkarılması zordur. GİST'ler lenf nodlarına metastaz yapmadıkları için lenf nodu diseksiyonuna gerek duyulmamaktadır. Tümörün peritona veya başka bir yere yayılımı olmaması için en blok rezeksiyonu gerekmektedir. Bu sağlanamıyorsa veya rüptür riski varsa cerrahi, neoadjuvan imatinib tedavisi sonrasına ertelenebilmektedir.

Tam rezeksiyon sonrası GİST'lerde beş yıllık sağkalım oranı %50-65 arasındadır. Prognozu belirleyen en önemli göstergeler tümörün büyüklüğü ve mitotik indeksidir. Tümör boyutu <2 cm olanlar çok düşük riskli iken; 2-5 cm arası düşük, 5-10 cm arası orta ve 10 cm'den büyük tümörler yüksek riskli gruba girmektedir. Mitoz sayısına göre de her 50 büyütülmüş alandaki (HPF-high-power fields) sayıya göre beşten az, beş-10 arası ve 10'dan büyük şeklinde ifade edilmektedir.¹⁶

İmatinib adlı ilaç, C- KIT aracılığıyla oluşan sinyali bloke etmekte, bunu da *Bcr/abl* gen bölgesinde adenozin trifosfatın bağlanması için gerekli

olan bölüme yerleşmekte, böylece tümör proliferasyonunu inhibe etmektedir. Bu durum medyan sağkalım oranındaki artışla ilişkilidir. İmatinib tedavisi operasyona bir alternatif olarak düşünülmektedir, imatinib ile tümör boyutu küçültülebilmektedir, fakat cerrahi yapılmazsa yüksek oranda nüks oluşması kaçınılmazdır. Özellikle kitle boyutunun fazla olduğu ve cerrahiye zorlaştıran durumlarda imatinib ile adjuvan tedavi önerilmektedir.¹⁷ İmatinibe dirençli veya tolere edemeyen hastalarda yeni bir multikinaz inhibitörü olan sunitinib de kullanılabilir.

Çalışmamızdaki olgunun da özofagus alt ucundaki kitlenin boyutlarının büyük olması ve mediastene doğru uzanım göstermesi nedeni ile ilk etapta neoadjuvan olarak altı ay imatinib tedavisi sonrası kitle boyutlarında küçülme sağlandığı takdirde kitlenin total enükleasyonu planlanmıştır. Böylece kitle boyutlarında küçülme sağlanarak cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite riskinin azaltılması amaçlanmıştır. Cerrahi sonrası imatinib tedavisine devam edilerek nüks olasılığının da azaltılması sağlanmalıdır.

GİST'lerde tedavi stratejisi olarak ameliyat yoğun şekilde kullanılmıştır. Yeni teşhis edilen hastaların yaklaşık %80'i rezektablardır. Kitlenin çok büyük olduğu durumlarda preoperatif imatinib altı-12 ay kullanılabilir.¹⁸ Böylece kitle boyutu küçültülerek rezekt edilebilir boyuta getirilmiş olmakta veya rezeksiyonu zor bir anatomik bölgede olan lezyonu küçültülerek, cerrahiye mümkün kılan bir hâle getirebilmektedir. Böylece postoperatif morbidite azaltılmış olmaktadır. Ayrıca, metastatik bir hastada metastazları ortadan kaldırarak hastayı radikal cerrahi tedavi adayı hâline getirebilmektedir.¹⁹

Metastazlar GİST'ler için genellikle tedavi başarısızlığıyla sonuçlanmaktadır. GİST'lerin yaklaşık %10-40'ı maligndir.²⁰ Tümörün malignite potansiyelini belirleyen en önemli belirteçler; tümörün boyutu ve mitotik indeksidir ve bunlar doğrudan kötü prognozla ilişkilidir. En yüksek malignite potansiyeline sahip olanlar özofajiyal GİST'lerdir. Diğer bölge GİST'leri en sık karaciğer, omentum ve peritona metastaz yapmaktadırlar. Karın dışındaki organlara metastaz nadirdir. Buna karşın, özofagus

GİST'leri karaciğer dışında akciğer, mediasten, plevraya da metastaz yapabilmektedir. Özellikle 10 cm'den büyük boyutları olan, kalsifikasyon içeren, düzensiz kenar boşlukları olan, heterojen yapıda lobüle, bölgesel lenfadenopatiye sahip, ekstraluminal ve mezenterik yağ infiltrasyonu olan GİST'lerin metastatik olma olasılığı daha yüksektir.²¹ Primer tümör lokalizasyonu GİST'lerin prognozu için bağımsız bir prognostik faktörüdür.

Birçok çalışmada imatinibin hem preoperatif hem de rezeksiyon sonrası adjuvan kullanımının rekürrensi önlediği gösterilmiştir. Özellikle mide ve bağırsak GİST'lerinde sağkalım oranlarında artış bildirilmiştir.²² Bununla birlikte, imatinib kullanımında nadir de olsa özellikle büyük boyutlu kitlelerde tümörün hızla küçülmesi ve artan nekrotik doku nedeni ile erode olan damarlardan kitle içine kanama ve tümör rüptürü de görülebilmektedir.²²

GİST'lerin iki yıllık imatinib tedavisi sonrası yaklaşık %50'sinde direnç gelişmektedir.²³ Demetri ve ark., metastatik GİST hastalarında imatinib veya sunitinib tedavisine yanıtı kaybolan ve progresyon gösteren hastalarda regorafenibin anlamlı olarak

sağkalımda iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir.²⁴

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Muhsin Kaya; **Tasarım:** Berat Ebik; **Denetleme/Danışmanlık:** Muhsin Kaya; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Berat Ebik; **Analiz ve/veya Yorum:** Feyzullah Uçmak; **Kaynak Taraması:** Hüseyin Kaçmaz; **Makalenin Yazımı:** Berat Ebik; **Eleştirel İnceleme:** Muhsin Kaya; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Feyzullah Uçmak; **Malzemeler:** Hüseyin Kaçmaz.

KAYNAKLAR

- Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 1983;7(6):507-19.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. Lancet Oncol 2012;13(3):265-74.
- 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(1):162-8.
- De Vogelaere K, Van Loo I, Peters O, Hoorens A, Haentjens P, Delvaux G. Laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors (GIST) is safe and effective, irrespective of tumor size. Surg Endosc 2012;26(8):2339-45.
- Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbieta M, Coindre JM, et al. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. Bull Cancer 2010;97(3):E16-22.
- Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 1999;23(4):377-89.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am J Pathol 1998;152(5):1259-69.
- Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. Clin Cancer Res 2008;14(14):4550-5.
- Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). Am J Surg Pathol 2005;29(6):755-63.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. Am J Surg Pathol 2005;29(1):52-68.
- Agaimy A, Wang LM, Eck M, Haller F, Chetty R. Loss of DOG-1 expression associated with shift from spindle to epithelioid morphology in gastric gastrointestinal stromal tumors with KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations. Ann Diagn Pathol 2013;17(2):187-91.
- Koyuncuer A, Gönlüşen L, Kutsal AV. A rare case of giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach involving the serosal surface. Int J Surg Case Rep 2015;12:90-4.
- Lee HJ, Park SI, Kim DK, Kim YH. Surgical resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. Ann Thorac Surg 2009;87(5):1569-71.
- Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. Gastrointest Endosc 2005;62(2):202-8.
- Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. Hum Pathol 2002;33(5):478-83.

16. Huerfano MT, Schulick RD. Management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Clin North Am* 2008;88(3):599-614.
17. Coccolini F, Catena F, Ansaloni L, Lazzareschi D, Pinna AD. Esophagogastric junction gastrointestinal stromal tumor: resection vs enucleation. *World J Gastroenterol* 2010; 16(35):4374-6.
18. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 2013;382 (9896):973-83.
19. von Mehren M, Benjamin RS, Bui MM, Casper ES, Conrad EU 3rd, DeLaney TF, et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(8):951-60.
20. Huang RX, Xiang P, Huang C. Gastrointestinal stromal tumors: current translational research and management modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(20):3076-85.
21. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226(2): 527-32.
22. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
23. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1045-52.
24. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.