

Dr. Kupcsulik Péter
Simmelweis Egyetem, I. sz. Sebészeti Klinika
Budapest

GIST sebészeti kezelése

(irodalmi áttekintés 2006)

A 2006. évben a GIST tumorok sebészetével kapcsolatosan elsősorban olyan közlések jelentek meg amelyek az imatinib rezisztencia, a neoadjuváns imatinib kezelés illetve a sebészi beavatkozás időpontjának megválasztása kérdésében kívántak állás foglalni. Nincs végleges válasz természetesen, de néhány megállapítás figyelmet érdemel. Számos közlés foglalkozott sebésztechnikai részletekkel (laparoscopos sebészet, stb.)

Sebészet-imatinib

Tartós imatinib kezelés során, egy idő múlva rezisztencia alakulhat ki amely a KIT exon mutációjával magyarázható. Ezek a mutációk azt eredményezik, hogy a tumor már nem reagál az imatinibre. A rezisztencia kialakulását követően, viszonylag gyorsan metastasisok képződhetnek. Ezért ha a primaeren az inoperábilisnak minősített tumort neoadjuváns kezelésben részesítik – amely még nem standard – nagyon kell ügyelni arra, hogy a műtét az esetleges rezisztencia kialakulása előtt történjen.

Haller és mtsai egy olyan esetet közölnek ahol a sikeres neoadjuváns imatinib kezelés után a tumor eltávolítható volt. Az eltávolított tumor ismételt histológiai vizsgálatával a KIT exon 11-es kar 560-576 lokuszán észleltek mutációt, amely a későbbi rezisztencia kialakulását eredményezhette volna. A szerzők ezért hangsúlyozzák a viszonylag korai műtétet abban az esetben, ha neoadjuváns kezelés elindult.

Megjegyzés: egy eset kapcsán a fenti megállapítás óvatossággal kezelendő.

Míthogy nincsenek meggyőző adatok arra vonatkozólag, hogy az imatinib kezelés és a sebészet milyen kapcsolatban álljon egymással a túlélés javítása érdekében 2006 az ilyen irányú vizsgálatok elindításának évének tekinthető, azaz eredmény még nincs, de különböző kontrollált vizsgálatok vannak folyamatban. Ezek várhatóan egy-két év múlva tájékoztató adatokkal szolgálnak. Ezt a kérdést járja körül **Eisenberg** inkább oktató jellegű cikkében.

A tyrosin kináz inhibitorok elterjedtségének megfelelően a közlések túlnyomó többsége a gyógyszeres kezelési eredményeket mutatja be. A két éves túlélés kb. 72% körül lehet, jóllehet az adatok némileg szórnak. Nem egyértelmű viszont mert – a GIST fogalom elfogadása csak néhány éves, és elsősorban a gyógyszeres kezelés viszonylatában vizsgált – hogy milyenek a sebészi eredmények ha a beteget nem kezelik specifikus inhibitorral.

Gold és mtsai a Memorial Sloan – Kettering Cancer Centerből, (NY) 1998-tól 119 beteget észleltek metastatikus GIST-el. Adataikat retrospektíve elemezték. A median túlélés 19 hónap volt, 41% két éves és 25%-os 5 éves túléléssel. 81 esetben (ez a teljes beteg anyag 68%-a) történt meg az áttétes GIST sebészi eltávolítása. 50 beteg (42%) konvencionális kemoterápiát kapott. 12 beteg (10%) idő közben imatinib kezelésre került. A utólagos mutációs analízisek szerint a kiindulási tumor mutációs állapota nem függött össze a várható túléléssel. A rezekált betegek esetében a kettő éves túlélés 53% volt. Tumormentes mikorszko-pos rezekciós szél egyértelműen jobb várható túlélést jelent. A szerzők azt a következtetést vonják le, hogy az imatinib kezelés a metastatikus GIST kettő éves túlélését kb. 20%-kal javítja a csak sebészi kezeléssel összehasonlítva.

A fenti tényből az következne, hogy a metastatikus GIST operált eseteiben magától értetődő lenne az imatinib alkalmazása, de a szerzők további vizsgálatokat látnak szükségesnek.

Megjegyzés: Logikailag az következne, hogy ha a imatinib kezelés 20%-kal javítja az áttétes GIST túlélését szemben a csak sebészi eltávolítással, akkor a kettő kombinációjából jobb eredmények születhetnének.

Bonvalo és mtsai hasonlóan az előzőekhez a sebészet és az imatinib kezelés kapcsolatát vizsgálták. Az alapkérdés a szerzők szerint: mit nevezünk "inoperabilis" GIST tumornak?

A szerzők azt vizsgálták javítja-e a progresszió mentes túlélést (PFS), ha primaeren inoperabilis GIST tumoros betegeket imatinib kezelés után megoperálnak, a csak imatinibbel kezelt csoporttal szemben. 180 irrezekabilisnak ítélt GIST tumoros beteget kezeltek imatinibbel. Közülük 22 (12%) került műtetre: egy esetben volt komplett remissio, 19 esetben részleges és egy esetben a betegség stabil volt, egy további esetben progressziót észleltek. Olyan esetekben ahol a kezelés során progresszió volt igazolható nem történt műtét.

Megjegyzés: ha 180 beteg közül mindössze 22 került műtetre, vélhetően jelentős lehetett a nem reagáló betegek száma.

A sebészi beavatkozás utáni 2 éves túlélés 60%-os volt, a PFS medián értéke a csak imatinib kezelt betegek számára 18,7 hónap, a tervezett sebészi beavatkozásokkal 23,4 hónap. A szerzők kiemelik, hogy a sebészi eredményeket rontotta hogy 5 metastasisokkal rendelkező beteg heveny vérzés miatt sürgős műtetre került és közülük 3-at elvesztettek.

A szerzők véleménye szerint a metastatikus GIST esetében helye van a sebészetnek, de azt hogy ez az imatinib kezelés mellett hogyan terveződjen további elemzések szükségesek. Úgy tűnik, hogy a progresszió mentes túlélés az operált és a nem operált betegek között nagyjából hasonló.

Megjegyzés: A sebészi és az imatinib kezelés eredményeit nem lehet összehasonlítani úgy, hogy a kezelés alatt életveszélyes szövődmény miatt sürgős műtetre került eseteket a sebészi csoportban értékelik

Rutkovsky és mtsai is az imatinib és a sebészet kapcsolatát próbálták elemezni. I.csoport: 24 betegnél imatinib kezelés után műtétet végeztek (nem világos, hogy meddig folytatták a kezelést). A részleges vagy teljesnek ítélt válasz után a maradék betegség eltávolítására végeztek beavatkozást. II.csoport: 8 beteg. A megkezdett imatinib kezelés ellenére progressziót észleltek.

Az I. csoportban a 24 beteg közül csak 3-ban nem találtak élő tumorsejtet a kivett anyagban. Ebből a csoportból az első 5 beteg nem kapott a későbbiekben imatinib-et közülük 4 betegnél észleltek recidivát. A következő 19 betegnél a műtét után folytatták a kezelést. E csoportban csak egy recidiva volt észlelhető.

A II. csoportban folytatták az imatinib kezelést de ennek ellenére 5 esetben (a 8 közül) a műtét után viszonylag gyors recidiva és progresszió volt észlelhető.

Véleményük szerint az imatinib kezelés utáni sebészi rezekció eredményezhet teljes gyógyulást, de célszerűbbnek tűnik fenntartó kezelést folytatni.

Raut és mtsai közleménye is az imatinippal kezelt betegek sebészi rezekcióval foglalkozik. 69 imatinib-el kezelt majd operált beteg esetén a szerzők a betegeket a sebészeti műtét előtt kategorizálták:

- stabil állapot,
- limitált progresszió,
- generalizált progresszió.

Hasonlóan a műtéti eredményt is:

- nincs reziduum,
- minimális reziduum,
- jelentős reziduum.

Az eredmények azt mutatják hogy a műtét előtti státusz definiálta a sebészi eredményt. Ahol stabil helyzetet tételeztek fel ott a sebészi rezekció teljes vagy csaknem teljes tudott lenni és fordítva.

Az átlagos utánkövetési idő 14,6 hónap volt. A stabil betegségeknel a műtét után betegek 78%-ban nem volt reziduum. A limitált vagy generalizált progressziójú eseteknél (25 és 0%) a sebészi rezekció már kevésbé volt radikálisnak tekinthető. Ugyan így fordítva a jelentős sebészi reziduum a stabilnak tekintett betegségek csoportjában csak 4%-ot a másik kettőben 16 illetve 46%.

A 22 hónapos PFS eredménye: 80, 33 és 0%-os volt a három betegcsoportban. Az ugyan ilyen műtéti túlélést 95, 86 és 0%-nak adják meg. Azok a betegek akiknél az imatinib kezeléssel stabil betegség vagy csak korlátozott progresszió volt észlelhető, a debulking jó esélyt ad, generalizált progresszió esetében a sebészeti beavatkozásnak nincs szerepe.

Megjegyzés: a szerzők állítása miszerint a generalizált illetve az imatinib ellenére jelentős progresszió mutató esetek túlélése rossz, illetve ilyen esetben a sebészi beavatkozás megkísérlése nem javítja a várható túlélést egyszerűen belátható evidencia. Ennek ellenére a tudományos igényű közlés még inkább alátámasztja azt a logikai alapokon nyugvó álláspontot mely szerint a sebészeti beavatkozásokat olyan esetekre célszerű korlátozni ahol életminőség vagy a túlélés javulása várható Ezek közé a disszeminált és lokálisan radikálisan nem rezekálható esetek nem tartoznak.

Bumming és mtsai a sebészi beavatkozás késő eredményeinek epidemiológia hátterét vizsgálták multicentrikus vizsgálatokban. A tanulmányt még az imatinib bevezetése előtt kezdték. 229 esetet vontak be a tanulmányba. R0-nak tekintett rezekció után a magas kockázatú GIST csoportba tartozó 48 beteg közül 30-nál és valamennyi kifejezett malignitást mutató betegnél (8) fejlődött ki recurrens daganat A 38 recidíva közül 34 az első 36 hónapban jött létre. 72 hónap után már nem volt észlelhető recidíva. A magas kockázatú 60-ból 48 betegnél érték el R0 rezekciót. A következtetésekben azt állítják, hogy a sebészi rezekció radikalitása független prognosztikus faktor. A magas rizikójú vagy kifejezetten malignust GIST esetekben javasolják az imatinip adását R0 rezekció után is.

A szerzők időszakos adjuvans imatinib kezelés javasolnak R0 eltávolítás után azoknak a betegeknek akiknek magas rizikójú vagy malignus GIST tumort találtak és a tumormentes posztoperatív idő 6 évnél rövidebb.

Megjegyzés: A közölt anyagból csak az derül ki, hogy a túlélés rosszabb a malignus vagy magas rizikójú GIST esetében mint alacsony malignitású tumornál. Rosszabb a túlélés azoknál akiknél bennmaradt tumor szemben azokkal akiknél nem. Ebből még nem következik, hogy az imatinib kezelés megnöveli a radikálisan operált magas rizikójú vagy malignus GIST-tel bíró esetek túlélését.

Technikai kérdések

Gyomor-GIST

Bedard és mtsai 14 gyomor GIST esetről számolnak be akiket laparoscopos módon operáltak. Hangsúlyozzák hogy bizonyos esetekben a beavatkozás nem olyan egyszerű mint gondolták volna, mert a nagy görbület külső részén speciális módszereket kell alkalmazni. A 14 betegből 2 esetben kellett konverziót végezni. Műtéti halálozás nem volt és a 46,5 hónapos követési idő alatt mindössze 1 betegnél észleltek recidívát. A laparoscopos módszert jónak tartják a gyomor GIST kezelésére, de hangsúlyozzák, hogy a nagygörbület felső részén lévő daganatok esetén speciális módszerekre van szükség.

Otani és mtsai azt a kérdést teszik fel, hogy mi a feladat nagyon kicsi gyomor GIST esetén? A japán szerzők 60 gyomor GIST esetet gyűjtöttek össze 1993-2004 között a Tokioi Keyo egyetemen. Ezek közül 23-at laparoscopos resectióval, 3-at laparoscopos és nyitott műtét kombinációjával, 22-t konvencionális sebészi műtéttel távolítottak el. Véleményük szerint az 5cm-nél kisebb daganatokat laparoscoppal jól el lehet távolítani. A 4 cm-nél kisebb tumorok esetében lokális recidívát vagy áttétet nem észleltek. Az 53 hónapos átlagos követési idő alapján számított 5 éves DFS arány 96,1%. Az adatok amellet szólnak, hogy a GIST tumorok jó eredménnyel távolíthatók el laparoscoppal is. A szövettani feldolgozása szerint a nagyobb méretű daganatok tartoztak a magas kockázatú csoportokba. Ebből véleményük szerint az következik, hogy a gyomorban lévő elváltozást minél előbb sebészileg – illetőleg – laparoscoppal kell eltávolítani.

Santambrogio és mtsai az igen kiváló Milánói hepatobiliaris sebészeti osztályról a gyomor GIST-ek laparoscopos eltávolításáról közölnek. 3 esetet operáltak. Kétségtelen hogy kellően kicsi, jól hozzáférhető daganatok laparoscoppal is eltávolíthatók.

Novitsky és mtsai 50 gyomor GIST esetet kezeltek laparoscopos módszerrel, minden esetben sikerül elvégezni a rezekciót. Műtéti halálozás nem volt. Az után követés ideje átlagosan 36 hónap

volt. A betegek 92%-a tünet és tumor mentes. Port site metastasit nem észleltek. A betegség progressziója szempontjából a mitotikus indexet tartják a legérzékenyebbnek. 10 vagy ennél magasabb mitózis /50x nagyítású látótér/ tűnik küszöbértéknek. A laparoscopos módszert ők is alkalmasnak tartják a gyomor GIST kezelésére.

A laparoscopos módszer kombinálható endoscopos technikával is.

Schafer és mtsai Kölnből számolnak be 4 olyan esetről ahol a GIST daganatot a gyomor corpus illetve cardia területéről laparoscopos ékresectióval távolították úgy el, hogy a beavatkozást intraoperatív endoscopyval ellenőrizték. A betegeknél a resectio mind a 4 esetben jól kivitelezhető volt.

Duodenális GIST

Weekfield és mtsai megvizsgálták az intézetükben 2000 és 2005 között operált GIST tumorokat. 38 esetben észlelték a tumort a gyomorban vagy a vékonybélben. Ezek közül 8 volt duodenális. A duodenális tumorok átlagos mérete meglepő módon nagyobb volt mint a gyomor GIST-eké (6 cm, vs 3 cm). A leggyakoribb tünet duodenális tumor esetén a vérzés (50%) amely egyébként más vékonybélre lokalizált GIST-ekhez hasonló arányú. A gyomor GIST többnyire véletlen felfedezés eredményeként került műtetre. Ez magyarázza, hogy itt a vérzés is ritkább, és a tumor mérete kisebb.

A duodenális GIST-ek általában a duodenum 2-dik vagy 3-dik szakaszában helyezkedtek el. A 8 eset közül 7-ben tudták a tumort teljes mértékben eltávolítani, 5 esetben pancreato-duodenectomiával, 2 esetben részleges duodenum resectioval.

A pankreato-duodenectomián átesett 5 beteg egyikénél sem találtak nyirokcsomó áttétet, – nem is adtak adjuvans kezelést. A resectio után 2 betegnél (12 és 48 hónap) észleltek recidivát, 4 esetben nincs recidiva, 1 beteget a postoperatív szakaszban vesztek el.

Megjegyzés: A cikkben fontos figyelni arra, hogy bár radikálisan lehet eltávolítani a daganatot és nincs (?) nyirokcsomó áttét sem, mégis viszonylag nagy%-ban észlelhető recidíva. Erre jelenleg még nincsen egyértelmű magyarázat.

Nguyen a Mont Sinai kórház sebészetéről retrospektív összeállítású anyagban a GIST laparoscopos eltávolításáról publikál. 43 beteg esetében kíséreltek meg a laparoscopos műtétet. A betegek 65%-ban gyomor, 35%-ban vékonybél lokalizációt találtak. 3 esetben került sor konverzióra mert a gyomor GIST a környező szerveket is infiltrálta, vagy a mert a gastroesophageális junctionhoz közel volt. Vékonybél tumorok esetében a resectio 47%-ban extrakorporális, 33%-ban intrakorporális anasztomozissal történt. A műtét után egy beteget vesztek el és 9%-os morbiditást észleltek, (reoperáció).

Megjegyzés: A szerzők közleménye azért figyelemre méltó mert, -szemben a korábbiakkal felhívja a figyelmet a laparoscopos műtét kockázataira, korrekt módon beszámol a szövődményekről illetve a konverziókról.

Nyelőcső GIST

A kérdés: helyettesítheti e az imatinib a sebészi kezelést nyelőcső GIST esetében.

Al Salam és mtsai (az Egyesült Emírátsokból) egy 61 éves GIST beteg esetét mutatja be. A tumor a nyelőcső alsó részében fordult elő, és az MR vizsgálat szerint a mellüreg felé is propagált. A beteget 100mg/nap imatinib-el kezelték. 2 hónap után jelentős regresszió volt észlelhető. A szerzők nem tájékoztatnak a beteg későbbi sorsáról.

Megjegyzés: Magunk primaer resectio majd imatinib kezelés után recidiváló nyelőcső GIST esetét operáltuk a közelmúltban amely arra utal, hogy a nyelőcső GIST esetében sem tűnik alkalmasnak az imatinib kezelés e a sebészetet helyettesítésére, illetve csakúgy mint más lokalizációkban a kezelés során rezisztencia alakul ki mely ismételt műtéti beavatkozást tehet szükségessé.

A nyelőcső illetve a cardia tájék daganatai operálhatók laparoscoppal is.

Granger és mtsai közöltek 12 olyan esetet, ahol a cardia illetve a gyomor proximális részén a falban elhelyezkedő – általuk leiomyomának leírt de utólag GIST-nek diagnosztizált-daganatot távolítottak el. 4 esetben enukleatiót, 8 esetben ékresectiót végeztek laparoscoppal. Állításuk szerint mind-egyik esetben komplett resectiót tudtak elérni. Az átlagos műtéti idő közel 3 óra volt, a kórházi ápolás 2 nap. Nincs közlés a késő túlélésről, ennek ellenére a szerzők a laparoscopos módszert igen jónak tartják a cardiatáji GIST kezelésére.

Megjegyzés: Nem tudjuk még milyen szintű radikalitást igényel a GIST eltávolítása – bár az általános sebészi felfogás szerint elegendő az ép resectió szél. Ez a vélekedés viszont nem ad választ arra a paradoxonra, hogy ha ilyen “jóindulatú” a primer GIST miért olyan gyakori mégis a recidíva illetve a metastasis? A laparoscopos technika tehát jelenleg nem értékelhető átfogóan. Mindenesetre ha a nyílt műtéttel azonos radikalitás végezhető vele, helye van a cardiatáji GIST kezelésében éppúgy mint más helyen előforduló daganatok esetén.

Túlélés prognosztika

Hinz Kielből 40 operált GIST eset retrospektív elemzését végzi. Vizsgálták a tumor méretet, a mitotikus indexet és a CD 117-es pozitivitást. A túlélést elemezve azt találták, hogy a daganatmentes túlélést (DFS) akkor találták a legjobbnak ha csak lokális tumor kimetszés történt, szemben a szegmentális szerv rezekciókkal (73 hónap VS 53 hónap). A nagy méretű tumor és a magas mitotikus index negatív prognosztikus faktor. A szerv rezekciós esetek kedvezőtlen túléléséhez a műtéti halálozás relatíve magas aránya is hozzájárult. A szerzők úgy vélik hogy a GIST tumorok kezelésében jelenleg még mindig a sebészet tekinthető standardnak.

Megjegyzés: A szerzők sajátos eredményei éppen azzal magyarázhatók, hogy resectió előrehaladott daganat esetében történt. Tehát nem a resectio vagy a kimetszés befolyásolja a túlélést, hanem a daganat mérete. A sebészeti technika a tumorok elhelyezkedésének változatossága miatt eminensen fontos mind a közvetlen postoperatív szövődmények mind a túlélés tekintetében.

Májáttétek

Pawlik és mtsai különböző szarkómák májáttétjeit vizsgálták. 1996-2005 között 66 esetet találtak Ezek közül GIST volt 36. A betegeket nagyrészt rezekcióval kezelték 18 esetben rezekció és rádiófrekvenciális roncsolás, 13 csak rádiófrekvenciás roncsolást kapott. A GIST metastasisok esetében volt a legjobb a túlélés A májáttétes betegek imatinib-et is kaptak a műtét után. A metastatikus szarkómák kezelésében az 1-3-5 éves túlélés 91,2- 65,4-27,1% ot ért el a sebészi rezekcióval.

Megjegyzés: Az eredményekből az tűnik ki hogy a RF kezelés utáni túlélés rosszabb mint a csak resecált esetében Vélhetően ahol a rezekció mellett RF is történt a tumor szám nagyobb volt mint a csak rescált esetekben. GIST esetében a máj áttétek sebészi kezelése indokolt.

GIST-EGIST

A GIST daganatok a klasszikus felfogás szerint a Cajal féle interstitiális sejtekből származnak. A myentericus plexus és a musculáris propria izomrostjai között helyezkednek el. Ismert az viszont, hogy vannak olyan daganatok is amelyek nincsenek kapcsolatban a gasztrointesztinális rendszerrel ezeket EGIST tumoroknak nevezik. Az ezeket alkotó sejtek eredete tisztázatlan.

Agaimy szerint az általa újravizsgált 14 gastrointesztinális taktuson kívül álló GIST eset közül amelyben, 11-ben bebizonyította, hogy valamilyen részük kapcsolatban állt a gastrointesztinális taktussal, tehát nem tekinthető EGIST-nek. 2 olyan eset volt amely valószínűleg egy korábbi jóindulatúnak leírt daganat recidívájának vagy áttétének tekinthető.

Az EGIST vélhetőleg nagyon ritka. Minden esetben meg kell vizsgálni, hogy a sebészi eltávolítás során van-e a daganatnak olyan része amely kapcsolatban áll a gyomorbél rendszerrel.

Megjegyzés: Az EGIST ritkasága mellett mindenesetre elgondolkasztató, hogy a metastasisok vagy recidívák egészen bizonyosan a gyomorbélrendszeren kívül jelennek meg. Ez esetben nem érthető, hogy egy ilyen jellegzetesen csak a gasztrointesztinális traktusból kiinduló daganat sejtjei miért változtatják meg tulajdonságukat metastasis vagy recidíva során.

Irodalom:

1. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, Saric J, Le Treut YP, Belghiti J, Mantion G, Mentha G: Association Francaise de Chirurgie. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model.: *Ann Surg.* 2006; 244:524-35
2. Agaimy A, Wunsch PH.: Gastrointestinal stromal tumours: a regular origin in the muscularis propria, but an extremely diverse gross presentation. A review of 200 cases to critically re-evaluate the concept of so-called extra-gastrointestinal stromal tumours. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 ;391:322-9.
3. Al-Salam S, El-Teraifi HA, Taha MS.: Could imatinib replace surgery in esophageal gastrointestinal stromal tumor. *Saudi Med J.* 2006 27:1236-9.
4. Bedard EL, Mamazza J, Schlachta CM, Poulin EC: Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: not all tumors are created equal. *Surg Endosc.* 2006 ; 20:500-503.
5. Bolukbasi H, Nazli O, Tansug T, Bozdog AD, Isgüder AS, Yaman I, Hacıyanlı M, Genc H: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): analysis of 20 cases. *Hepatogastroenterology.* 2006 ;53:385-8.
6. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, Vanel D, Terrier P, Cavalcanti A, Robert C, Lassau N, Cesne AL: Impact of Surgery on Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in the Imatinib Era. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13:1596-603.
7. Bumming P, Ahlman H, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Nilsson B.: Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2006 ;93:836-43.
8. Calabrese C, Pironi L, Di Febo G.: Capsule endoscopy revealing small-intestinal lymphangiectasia and GI stromal tumor polyps in neurofibromatosis type 1. *Gastrointest Endosc.* 2006 ;64:130-1;
9. Cipolla C, Fulfaro F, Sandonato L, Fricano S, Pantuso G, Grassi N, Vieni S, Valerio MR, Lo Dico R, Gebbia N, Latteri MA : Clinical presentation and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Tumori.* 2006;92:279-84.
10. de Francisco R, Diaz G, Cadahia V, Velazquez RF, Giganto F, Gonzalez O, Rodrigo L . Lower GI: bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). *Rev Esp Enferm Dig* 2006 98 :387-9
11. Eisenberg BL.: Combining imatinib with surgery in gastrointestinal stromal tumors: rationale and ongoing trials.: *Clin Colorectal Cancer.* 2006 ;6 :Suppl 1:S24-9.
12. Elliott DD, Fanning CV, Caraway NP: The utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a cytomorphologic and immunohistochemical analysis with emphasis on malignant tumors. *Cancer.* 2006 ;108:49-55
13. Gal I, Toth L, Sexty P, Toth D, Szegedi L, Hajdu Z, Gyenes I, Kovacs I, Kiss G.: Stromal tumor of the stomach causing life-threatening arterial bleeding .*Orv Hetil.* 2006;147:1651-3.
14. Granger SR, Rollins MD, Mulvihill SJ: Glasgow Lessons learned from laparoscopic treatment of gastric and gastroesophageal junction stromal cell tumors. *Surg Endosc.* 2006 20:1299-304
15. Gold JS, van der Zwan SM, Gonen M, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Dematteo RP.: Outcome of Metastatic GIST in the Era before Tyrosine Kinase Inhibitors *Ann Surg Oncol.* 2007 14 (1):134-42.
16. Haller F, Detken S, Schulten HJ, Happel N, Gunawan B, Kuhlitz J, Fuzesi L.: Surgical Management After Neoadjuvant Imatinib Therapy in Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTs) with Respect to Imatinib Resistance Caused by Secondary KIT Mutations. : *Ann Surg Oncol.* 2006 Dec 2
17. Harrison ML, Goldstein D: Management of metastatic gastrointestinal stromal tumour in the Glivec era: a practical case-based approach. *Intern Med J.* 2006 ;36:367-77.
18. Hinz S, Pauser U, Egberts JH, Schafmayer C, Tepel J, Fandrich F.: Audit of a series of 40 gastrointestinal stromal tumour cases. *Eur J Surg Oncol.* 2006 32:1125-9.
19. Hsu S, Chen SS, Chen YZ.: Gastrointestinal stromal tumors presenting as gynecological tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 ;125:139-40.

20. Iwahashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ono K, Yamaue H.: Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *World J Surg.* 2006 30:28-35.
21. Joensuu H.:Gastrointestinal stromal tumor (GIST).: *Ann Oncol.* 2006 Suppl 10:280-86
22. Kaehler GF, Langner C, Suchan KL, Freudenberg S, Post S.: Endoscopic full-thickness resection of the stomach: an experimental approach. *Surg Endosc.* 2006 ;20:519-21.
23. Kim TH, Choi SC, Choi CS, Nah YH.: Hemoperitoneum secondary to a ruptured gastric stromal tumor. *Gastrointest Endosc.* 2006 ;63:1066-7;
24. Lee CH, Lin YH, Lin HY, Lee CM, Chu JS.: Gastrointestinal stromal tumor of the prostate: a case report and literature review. *Hum Pathol.* 2006;37:1361-63
25. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH: Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc.* 2006 ;20:713-6.
26. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT.: Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006 ;243:738-45;
27. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, Saikawa Y, Wada N, Ueda M, Kubota T, Mukai M, Kameyama K, Sugino Y, Kumai K, Kitajima M.: Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery.* 2006 ;139:484-92.
28. Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, Pollock RE, Ellis LM, Curley SA.: Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg.* 2006 ;141:537-43;
29. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnoli MM.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006 ; 24: 325-31. 30.de Roover A, Detry O, de Leval L, Coimbra C, Desai C, Honore P, Meurisse M. Report of two cases of gastric cancer after bariatric surgery: lymphoma of the bypassed stomach after Roux-en-Y gastric bypass and gastrointestinal stromal tumor (GIST) after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg.* 2006,16:928-31
31. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, Dziewirski W, Grzesiakowska U, Nasierowska-Guttmejer A, Krawczyk M, Ruka W.: Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol.* 2006 15;93:304-11.
32. Santambrogio R, Montorsi M, Schubert L, Pisani Ceretti A, Costa M, Moroni E, Opocher E.: Laparoscopic ultrasound-guided resection of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc.* 2006 20:1305-7.
33. Schafer H, Schneider PM, Baldus SE, Wolfgarten E, Holscher AH: Combined laparoscopic/endoscopic treatment of gastric stroma tumors. *Zentralbl Chir.* 2006 ;131:206-9.
34. van der Straaten F.: Recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST). *JBR-BTR.* 2006;89:152-3.
35. Winfield RD, Hochwald SN, Vogel SB, Hemming AW, Liu C, Cance WG, Grobmyer SR: Presentation and management of gastrointestinal stromal tumors of the duodenum. *Am Surg.* 2006 72:719-22;