



CAPÍTULO 6

Tumor do estroma gastrointestinal (GIST)

*Anne Caroline Teixeira Cavalcanti Furtado
Emílio Carlos de Arruda Lacerda
Glauco Costa Silveira
Igor Lemos Duarte*

1. Introdução

O tumor do estroma gastrointestinal (GIST) constitui uma neoplasia rara do trato gastrointestinal quando comparada às neoplasias epiteliais. São tumores malignos de origem mesenquimal, derivados de precursores das células intersticiais de Cajal do complexo mioentérico, responsáveis pela motilidade intestinal¹.

Os GISTs pertencem à família dos sarcomas de partes moles, compondo um grupo heterogêneo de tumores que inclui uma variedade de entidades moleculares com mutações oncogênicas diversas, principalmente no receptor de tirosina-quinase KIT ou PDGFRA (*platelet-derived growth factor receptor alpha*), presentes no tecido normal e naqueles mutados no GIST, resultando em ganho de função necessária para desenvolver o fenótipo tumoral. Cada subtipo tem comportamento clínico e tratamento distintos entre si².

2. Epidemiologia

O GIST foi considerado como neoplasia maligna pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, independentemente do tamanho, da localização e do índice mitótico. É um câncer raro que corresponde a 1% dos tumores gastrointestinais, com uma incidência levemente maior no sexo masculino e entre 60 a 65 anos de idade, sem fatores de risco ambientais identificados até o momento¹. A incidência de GIST apresentou aumento significativo ao longo da última década, provavelmente em decorrência da evolução nos métodos diagnósticos³.

3. Patologia

O passo essencial para o entendimento dessa doença foi o reconhecimento da semelhança das células do GIST com as células intersticiais de Cajal. Estas formam uma rede celular na parede do trato gastrointestinal com função de marcapasso regulador do peristaltismo da musculatura lisa das alças intestinais e do estômago, integrando o sistema de nervos autonômicos com o músculo liso. A expressão do proto-oncogene KIT é fundamental no desenvolvimento e na ativação desse sistema de marcapasso, sendo responsável pela presença do receptor transmembrana KIT (CD117). O CD117 é um receptor de tirosina-quinase ativado pelo ligante *stem cell factor*⁴.

Em 1998, Hirota *et al* demonstraram que o GIST possui mutação no proto-oncogene do receptor de tirosina-quinase KIT, levando à ativação permanente do receptor, independentemente da presença do ligante. Na maioria dos casos em que não se identificam mutações no KIT, encontram-se mutações no PDGFRA. Assim como o KIT, o PDGFRA é um receptor tirosina-quinase, sendo que a sua mutação também confere atividade constitutiva do receptor capaz de desenvolver o fenótipo de GIST⁵.

O diagnóstico histopatológico de GIST é realizado com base na morfologia e na imuno-histoquímica. Quanto à morfologia, existem três principais subtipos: o mais comum, responsável por 70%, é o de células fusiformes, seguido pelo epitelióide (20%-25%) e, por fim, o subtipo misto. A análise imuno-histoquímica demonstra positividade no CD117 (95%), DOG1 (97%), CD34 (60%-70%), actina do músculo liso (30%-40%), proteína S-100 (5%), desmina ou queratina (1%-2%). Vale salientar que cerca de 5% dos casos de GIST são negativos para CD117. Nesses casos, deve ser considerada análise da mutação do KIT e do PDGFRA⁶.

4. Subtipos moleculares

O GIST apresenta mutações primárias e constitutivas localizadas no cromossomo 4q12, exclusivamente no proto-oncogene KIT (~80%) ou no PDGFRA (5%)^{5,7}. Aproximadamente 15% a 20% dos casos que não apresentam mutações em nenhum desses genes são chamados de *wild type* (selvagem). Esse é um grupo heterogêneo que pode ter mutações na succinato desidrogenase (SDHs), no NF-1, no BRAF ou MEK e até fusões acionáveis, como NTRK3 e FGFR1^{8,9}. A avaliação do estado mutacional é feita usando técnicas de sequenciamento de DNA e deve ser solicitada em todos os pacientes recém-diagnosticados, pois a resposta clínica à terapia sistêmica se correlaciona com o genótipo tumoral.

As mutações mais frequentes no KIT são observadas nos éxons 11 e 9 que, juntos, correspondem a 70%. A segunda mutação mais comum é no PDGFRA, mais comumente no éxon 18, principalmente a mutação do D842V⁹. O tipo de mutação está associado à sobrevida global (SG) dos pacientes, independentemente do tamanho e do índice mitótico. A mutação do éxon 11 está associada a pior prognóstico quando comparada à mutação no éxon 9 e PDGFRA. Em compensação, a resposta terapêutica aos inibidores tirosina-quinase também está associada ao tipo de mutação observada no GIST, alterando, portanto, a história natural da doença. Todas as mutações associadas ao KIT apresentam sensibilidade, em graus diferentes, ao mesilato de imatinibe, principal droga utilizada no tratamento do GIST. Já a mutação do PDGFRA, mais especificamente do D842V, é substancialmente resistente ao imatinibe¹⁰.

5. Manifestações clínicas

Tradicionalmente, o GIST apresenta uma velocidade lenta de crescimento e, por conseguinte, um longo intervalo entre o desenvolvimento inicial da doença e o aparecimento de sintomas. Como ocorre em todo o trato gastrointestinal, do esôfago ao ânus, os sintomas também dependem da localização. Por exemplo: GISTs envolvendo o trato gastrointestinal superior (estômago, intestino delgado ou esôfago) podem apresentar sangramento, disfagia ou icterícia obstrutiva, enquanto aqueles envolvendo o cólon ou o reto podem apresentar constipação, obstrução ou retenção urinária em homens (devido a um tumor retal adjacente à próstata)¹¹.

Quanto à localização, o mais comum é o acometimento gástrico (40%-70%) seguido pelo intestino delgado (20%-40%)¹². Metástases, em especial para fígado ou peritônio, estão presentes no diagnóstico em 10% a 20% dos casos. Metástases linfonodais são extremamente raras¹².

6. Diagnóstico

Biópsia pré-operatória não é necessária para lesões ressecáveis, mas deve ser realizada em pacientes com doença metastática ou naqueles candidatos a tratamento neoadjuvante. Alguns dados sugerem que pequenas lesões da cápsula tumoral têm pouco impacto, ao contrário de grandes rupturas tumorais².

Estadiamento e classificação de risco

O índice mitótico, o tamanho do tumor e a localização são fatores prognósticos importantes (tumores gástricos têm prognóstico melhor do que os intestinais e retais). Ruptura tumoral é um fator prognóstico adicional e deve ser lembrado, independentemente se aconteceu antes ou durante a cirurgia. O status mutacional não foi incorporado em nenhuma classificação de risco até o momento, apesar de alguns genótipos apresentarem uma evolução distinta e, sobretudo, GISTs sem as mutações típicas têm apresentação clínica peculiar. Entre os GISTs mutados, aqueles com mutação do PDGFRA correspondente a D842V geralmente estão associados a melhor prognóstico, ao contrário das deleções no éxon 11 do KIT, que se associam a maior risco de recidiva¹¹.

O estadiamento pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union for International Cancer Control (UICC) são raramente utilizados. Vários esquemas de estratificação validados para estimar o risco de recorrência após cirurgia estão disponíveis e exemplificados na tabela 1. Esses métodos são equivalentes, podendo ser possível consultar outro esquema quando o diâmetro do tumor ou a contagem mitótica estiver próxima do valor de corte¹¹.

Tabela 1. Características do tumor primário¹³

Características do tumor primário		Sítio do tumor primário e % de sobrevida livre de progressão em longo prazo			
Tamanho (cm)	Atividade mitótica (mitoses por 50CGA, equivalente a 5mm ²)	Estômago	Jejuno/íleo	Duodeno	Reto
< 2	≤ 5	100	100	100	100
> 2 e ≤ 5	≤ 5	98,1	95,7	91,7	91,5
> 5 e ≤ 10	≤ 5	96,4	76	66	43
> 10	≤ 5	88	48	66	43
< 2	> 5	100	50	-	46
> 2 e ≤ 5	> 5	84	27	50	48
> 5 e ≤ 10	> 5	45	15	14	29
> 10	> 5	14	10	14	29

Os exames de estadiamento devem se basear no maior risco de acometimento do fígado e do peritônio. Tomografia computadorizada com triplo contraste (oral, venoso e por enema) é o método de escolha para estadiamento e seguimento. A ressonância magnética de abdômen e pelve pode ser uma alternativa. Exames do tórax e laboratoriais devem ser realizados em pacientes ao diagnóstico. Deve-se ponderar o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com FDG apenas naqueles com doença localmente avançada e/ou irresssecável. O PET-CT com FDG também pode ser útil para avaliação precoce de resposta terapêutica, por meio da redução da captação ou quando a cirurgia da doença metastática é considerada^{2,11,14}.

7. Tratamento cirúrgico

Aproximadamente 60% dos pacientes com GIST localizados são curados com cirurgia. O objetivo é ressecar completamente o GIST macroscópica e microscopicamente, sem romper a cápsula tumoral¹⁵. A SG em cinco anos dos pacientes submetidos à ressecção completa de GIST localizado varia de 50% a 65%. Nos pacientes com doença localmente avançada, a sobrevida em cinco anos pode chegar a 35% após ressecção completa. A despeito disso, 40% a 90% de todos os GISTs operados sofrem recorrência local ou à distância¹⁶.

Tumores menores que 2cm

Não há consenso sobre o manejo de GISTs menores que 2cm; as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), da European Society for Medical Oncology (ESMO) e do Canadian Advisory Committee on GIST diferem. A história natural dos GISTs pequenos, incluindo sua taxa de crescimento e potencial metastático, permanece desconhecida. Embora possam ser acompanhados endoscopicamente até que cresçam ou se tornem sintomáticos, a rotina ideal de acompanhamento e os riscos dessa estratégia são incertos. A ressecção endoscópica é relatada, mas permanece controversa devido ao risco de margens comprometidas, extravasamento tumoral e perfuração.

Como os GISTs são submucosos, a técnica padrão de ressecção endoscópica não necessariamente se estende profundamente o suficiente no tecido submucoso para garantir a remoção de todo o tecido profundo. Uma abordagem algorítmica para o gerenciamento de GISTs gástricos com base no tamanho e na aparência da ultrassonografia endoscópica foi proposta e adotada pelo NCCN, mas não é utilizada para aqueles em outros locais. Quando a avaliação endoscópica não é possível, a excisão é a abordagem padrão.

Se a morbidade cirúrgica for inaceitável, a vigilância clínica pode ser aceitável. Quando esse é o método de escolha, faltam evidências científicas que definam um protocolo ideal de acompanhamento. A abordagem recomendada pela ESMO é realizar uma avaliação em curto prazo (por exemplo, em três meses) e, se houver ausência de crescimento, o intervalo pode ser aumentado. No caso de lesões retais, a ESMO contraindica a vigilância e recomenda a ressecção cirúrgica, pois o risco de progressão é maior e o prognóstico é significativamente pior^{2,14,17}.

Tumores maiores de 2cm

Na presença de GISTs ressecáveis, a única opção de tratamento com intuito curativo é a cirurgia. Nesses casos, não é recomendada a realização de biópsia pré-operatória pelo risco de hemorragia e disseminação peritoneal da doença ao romper a cápsula tumoral. A biópsia é realizada em pacientes com doença inicialmente ir-ressecável ou metastática por meio da ressecção de um pequeno fragmento (*core biopsy*). A amostra tumoral deve ser fixada em solução de formalina tamponada a 4% (não deve ser utilizado fixador de Bouin, pois impede a análise molecular)¹⁸.

A ressecção cirúrgica do GIST deve englobar a cápsula, sendo ressecado em bloco, com objetivo de atingir margem microscópica negativa. A linfadenectomia locorregional é dispensável, já que a disseminação linfonodal é rara. Caso a cirurgia seja microscopicamente positiva, não há indicação de ampliação cirúrgica de rotina. Além disso, a margem microscopicamente comprometida não deve ser fator determinante para terapia adjuvante¹⁵.

Em pacientes sujeitos à morbidade excessiva ou perda de função orgânica como consequência de cirurgia ampla, pode-se considerar o tratamento neoadjuvante com o inibidor de KIT e PDGFRA, chamado imatinibe. A duração ideal do imatinibe neoadjuvante é desconhecida, mas geralmente é administrado por seis a 12 meses para permitir a redução máxima, definida como ausência de redução em duas tomografias consecutivas, realizadas a cada três meses. O imatinibe é continuado até a cirurgia e deve ser retomado no pós-operatório visando a completar três anos de tratamento quando o risco de recorrência é substancial².

Doença metastática

Os locais mais comuns de metástases no GIST são o fígado e o peritônio e aproximadamente 25% a 30% dos pacientes apresentam doença metastática potencialmente ressecável. Mesmo assim, a cirurgia raramente é a primeira opção terapêutica em um paciente com GIST metastático, a não ser na presença de sangramento incontrolável, dor intensa e/ou obstrução intestinal. Todos os outros pacientes são tratados inicialmente com um inibidor de tirosina-quinase (TKI) caso tenham mutação no KIT ou no PDGFRA. Embora os TKIs controlem o

crescimento tumoral em mais de 80% dos pacientes, respostas completas são raramente alcançadas. Além disso, a maioria dos pacientes que inicialmente responde ao imatinibe acaba adquirindo resistência por meio de mutações adicionais no gene KIT. O tempo médio de progressão é de aproximadamente dois anos¹⁹⁻²¹.

As taxas de resposta ao sunitinibe na segunda linha e ao regorafenibe na terceira linha são baixas e menos duradouras. Por esses motivos, há um racional para a cirurgia na doença metastática. Os objetivos da metastasectomia são remover a doença antes que a resistência secundária se desenvolva e interromper a progressão, eliminando os clones resistentes¹⁹⁻²¹.

A eficácia da metastasectomia em prolongar a sobrevida global é incerta. Na ausência de estudos randomizados, estudos retrospectivos documentam o controle da doença em longo prazo e maior SG para pacientes selecionados com doença metastática limitada que se submetem à metastasectomia. Em geral, a ressecção parece beneficiar os pacientes responsivos (ou seja, aqueles que têm uma resposta parcial, doença estável ou progressão focal e, possivelmente, aqueles com locais isolados de progressão), mas tem pouco a oferecer aos que apresentam progressão generalizada ou multifocal da doença enquanto recebem um TKI¹⁹⁻²¹.

Os resultados da ressecção cirúrgica em pacientes metastáticos são influenciados pela resposta à terapia sistêmica. Aqueles que apresentam doença estável ou resposta objetiva ao imatinibe apresentam SLP mais longa (mediana de 30 a 36 meses). Para os pacientes que apresentam progressão unifocal da doença, a cirurgia alcançou SLP mediana de 11 meses, em comparação àqueles que receberam tratamento de segunda linha com sunitinibe, com SLP mediana de 6,8 meses^{18,22,23}. Por fim, vale salientar que a ressecção, mesmo que completa, não elimina a necessidade de tratamento continuado com TKI. A SLP é significativamente menor em pacientes que descontinuam o tratamento em comparação com aqueles que continuam a droga após a ressecção.

8. Tratamento farmacológico

Adjuvante

Antes do advento do imatinibe, a SG dos pacientes portadores de GIST submetidos à ressecção cirúrgica era de 54% em cinco anos²⁴. No entanto, agora sabemos que 70% dos pacientes com GIST maior ou igual a 3cm serão curados apenas com cirurgia, com base no estudo de fase III ACOSOG Z9001. Esse estudo estabeleceu que um ano de imatinibe adjuvante aumenta a sobrevida livre de recorrência, levando à aprovação para uso. No entanto, a taxa de recorrência do tumor aumentou significativamente após a interrupção da droga no primeiro ano²⁵.

O estudo de fase III SSG XVIII demonstrou que a sobrevida livre de recorrência foi maior após três anos de imatinibe adjuvante em comparação a um ano. Além disso, esse estudo mostrou ganho de SG, estabelecendo o padrão de tratamento adjuvante atual²⁶. O estudo PERSIST-5, de fase II, avaliou o uso de imatinibe adjuvante por cinco anos e evidenciou que nenhum paciente com mutação sensível ao imatinibe desenvolveu recorrência do tumor enquanto estavam usando o medicamento. No entanto, a terapia foi descontinuada em metade dos pacientes por toxicidades em comparação a 26% que receberam três anos de imatinibe²⁷.

É improvável que GISTs com mutação PDGFRA D842V ou sem mutação KIT se beneficiem do imatinibe adjuvante. Pacientes com mutação do éxon 9 do KIT são geralmente tratados com doses mais altas de imatinibe (800mg ao dia) com base nos dados de GIST metastático, mas sem dados prospectivos no cenário adjuvante².

Neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante é geralmente indicado na presença de tumores posicionados em localizações de difícil ressecção, tais como junção esofagogástrica ou reto, e de tumores volumosos (acima de 10cm) que necessitariam de cirurgia extensa e mórbida. Após início da terapia, a ASCO recomenda avaliação de resposta por meio de tomografia em três semanas. Caso tenha obtido resposta, exames de imagem deverão ser repetidos em quatro meses e encaminhados à cirurgia entre seis e nove meses. Se a resposta não for obtida satisfatoriamente, deve ser realizada avaliação de outras mutações que não conferem sensibilidade ao imatinibe. Apesar de existirem alguns estudos demonstrando a segurança do tratamento neoadjuvante, o benefício em aumento de ressecções R0 não foi demonstrado. No entanto, é sabido que a redução da vascularização e do tamanho tumoral facilita a ressecção cirúrgica e a preservação do tecido normal¹⁸.

Seguimento

As diretrizes do NCCN recomendam anamnese, exame físico e tomografia computadorizada do abdômen total a cada três a seis meses por cinco anos e depois anualmente¹⁴.

Doença metastática

Os GISTs são geralmente resistentes à quimioterapia convencional. A sobrevida ao GIST metastático melhorou muito desde 2002, quando o US Food and Drug Administration (FDA) aprovou o mesilato de imatinibe²⁸. Esse é o tratamento padrão para pacientes com doença localmente avançada, inoperável e metastática, incluindo aqueles submetidos à terapia adjuvante e que não apresentaram progressão de doença em vigência do uso da droga. A dose inicial é de 400mg ao dia,

exceto para pacientes com mutação no éxon 9 do KIT que apresentam melhor taxa de resposta e SLP com doses mais altas (800mg ao dia)^{29,30}.

Pacientes portadores de GIST com mutação D842V do éxon 18 do PDGFRA são, em geral, resistentes ao imatinibe. Foram demonstradas sensibilidade e resposta com o uso de avapritinibe, que é uma medicação-alvo para essa mutação. O avapritinibe demonstrou taxa de resposta superior a 90%, com duração de resposta de 70% em um ano. *Mutações de PDGFRA* diferentes do éxon 18 D842V são sensíveis ao imatinibe e, portanto, são mais bem tratadas com esse agente. GISTs com KIT e PDGFRA do tipo selvagem não têm alternativa terapêutica padrão eficaz. Portanto, as opções de ensaios clínicos devem sempre ser consideradas³⁰.

Para os casos refratários ao imatinibe na primeira linha, existe a aprovação de três drogas, também inibidores de tirosina-quinase, que podem ser usadas nos cenários de doença em progressão: sunitinibe, regorafenibe e ripretinibe¹⁸. O conhecimento do perfil molecular no GIST é importante porque fornece informações prognósticas, mas também orienta a seleção terapêutica.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Soft tissue and bone tumours: WHO classification of tumours. 5ª ed. 2020.
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(11):1348-65.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol*. 2003;54(1):3-24.
4. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al. 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.
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998;279(5350):577-80.
6. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3813-25.
7. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003;299(5607):708-10.
8. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRA wild-type gastrointestinal stromal tumors: a report from the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol*. 2016;2(7):922-8.
9. Schaefer IM, Mariño-Enríquez A, Fletcher JA. What is new in gastrointestinal stromal tumor? *Adv Anat Pathol*. 2017;24(5):259-67.
10. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4342-9.
11. Mehren M von, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):136-43.
12. Blay JY, Kang YK, Nishida T et al. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):22.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006;23(2):70-83.
14. von Mehren M, Kane JM, Agulnik M et al. Soft tissue sarcoma, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(7):815-33.
15. Lee SY, Goh BKP, Sadot E et al. Surgical strategy and outcomes in duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):202-10.
16. Karakousis GC, Singer S, Zheng J et al. Laparoscopic versus open gastric resections for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a size-matched comparison. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1599-605.
17. Blackstein ME, Blay JY, Corless C et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):157-63.

18. Schaefer I-M, DeMatteo RP, Serrano C. The GIST of advances in treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2022;42(42):1-15.
19. Fairweather M, Balachandran VP, Li GZ et al. Cytoreductive surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumors treated with tyrosine kinase inhibitors: a 2-institutional analysis. *Ann Surg.* 2018;268(2):296-302.
20. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245(3):347-52.
21. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2325-31.
22. Joensuu H, Dematteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012;63:247-58.
23. Etherington MS, DeMatteo RP. Tailored management of primary gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2019;125(13):2164-71.
24. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000;231(1):51-8.
25. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1563-70.
26. Joensuu H, Eriksson M, Hall KS et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(12):1265-72.
27. Raut CP, Espat NJ, Maki RG et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):e184060-e184060.
28. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472-80.
29. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626-32.
30. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet.* 2004;364(9440):1127-34.