

Elżbieta Bylina, Czesław Osuch, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Analiza oceny wiarygodności różnych systemów klasyfikacji ryzyka związanych z nawrotami nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) — wpływ genotypowania guza pierwotnego

Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Bylina E, Osuch C, Rutkowski P. Analysis of reliability of different risk classification for assessment of relapses of gastrointestinal stromal tumors (GIST) — the impact of primary tumor genotyping. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0032.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
 Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
 Kości i Czerniaków
 Narodowy Instytut Onkologii
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 e-mail: piotr.rutkowski@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Wstęp. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Podstawowym sposobem leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. Niestety u 40–50% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby i do otrzewnej. GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologiczno-patologicznych oraz molekularnych i różnym przebiegu klinicznym, dlatego ich przebieg biologiczny jest trudny do określenia. Niemniej, dysponujemy obecnie 5 klasyfikacjami, które oceniają ryzyko nawrotu choroby po pierwotnym leczeniu chirurgicznym. Cele niniejszej pracy obejmują analizę czynników rokowniczych w odniesieniu do ryzyka nawrotu choroby i przeżyć całkowitych oraz porównanie wiarygodności klinicznej opracowanych dotychczas klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu z próbą przedstawienia nowej klasyfikacji, uwzględniającej genotyp pierwotnego GIST.

Materiał i metody. Materiał stanowiła grupa 697 chorych na pierwotny GIST leczonych z intencją wyleczenia, zgromadzona prospektywnie w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii. Wszystkich chorych sklasyfikowano na podstawie 5 istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu. Przeprowadzono analizę jedno- i wieloczynnikową dla takich parametrów jak czas wolny od nawrotu choroby (DFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS). Oceniono zależność wymienionych parametrów od następujących czynników: płeć, wiek, lokalizacja, status mutacji w guzie pierwotnym, wielkość guza pierwotnego, liczba mitoz/50 HPF, marginesy chirurgiczne oraz pęknięcie guza. Kolejna analiza dotyczyła porównania dokładności istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu. Analizę przeprowadzono za pomocą krzywych ROC i zaproponowano nowy model klasyfikacyjny z uwzględnieniem analizy mutacji, jak również takich czynników jak płeć i wiek dla wybranych spośród istniejących już modeli oceny ryzyka nawrotu.

Wyniki. Analiza jedno- i wieloczynnikowa wykazała istotność statystyczną następujących zmiennych: płeć męska ($p = 0,02$), indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), lokalizacja poza żołądkiem ($p < 0,001$), resekcja R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) i obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9 ($p = 0,009$) jako negatywnych czynników prognostycznych mających wpływ na DFS. Pięcioletnie przeżycia bez nawrotu choroby w badanej grupie wyniosły 57,3%. Mediana DFS wyniosła 76 miesięcy. Negatywne czynniki prognostyczne dla OS to: wiek < 40 lat ($p = 0,045$), indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), pierwotny rozmiar guza 5–10 cm

$i > 10$ cm ($p < 0,001$), operacja R1 lub pęknięcie guza ($p < 0,001$). Wszystkie istniejące klasyfikacje ryzyka wykazały wartość prognostyczną do oceny różnic w DFS i OS, nie znaleziono istotnych różnic między poszczególnymi klasyfikacjami oceny ryzyka nawrotu. Ponadto poprawiono wiarygodność wszystkich tych klasyfikacji, dodając płeć/wiek i status mutacji. Wartość dodana statusu mutacji dla lepszej oceny ryzyka była najbardziej znacząca, gdy zastosowano ją w grupach pośredniego ryzyka według różnych klasyfikacji ($p < 0,01$).

Wnioski. Wszystkie obecnie stosowane klasyfikacje oceny ryzyka nawrotu GIST pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu. Mutacje obejmujące delecje 557–558 w eksonie 11 genu *KIT* są najczęściej obecne w grupie o wysokim ryzyku nawrotu. Chorzy, u których potwierdzono obecność mutacji w eksonie 18 genu *PDGFRA* oraz *wild-type*, cechują się lepszym rokowaniem. Wiarygodność istniejących klasyfikacji do oceny ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST można poprawić, dodając status mutacji, szczególnie w grupach o pośrednim ryzyku nawrotu, co powinno ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych w kontekście leczenia uzupełniającego.

Słowa kluczowe: GIST, klasyfikacje ryzyka, genotypowanie

ABSTRACT

Background. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Radical surgery is the primary treatment for GIST. Unfortunately, 40–50% of patients relapse, mainly due to hepatic and peritoneal metastases. Currently, the treatment of choice for locally advanced, inoperable or metastatic GIST is the use of tyrosine kinase inhibitors, including imatinib. GISTs are a group of tumors with various morphological, pathological and molecular features as well as different clinical courses, therefore their biological course is difficult to determine. Nevertheless, we currently have 5 classifications that assess the risk of relapse after surgery. The aim of this study was to analyze prognostic factors with regard to the risk of recurrence and the overall survival, and to compare the clinical reliability of the recurrence risk classifications developed so far with an attempt to present a new classification including the genotype of primary GIST.

Patients and methods. The material consisted of a group of 697 patients with primary GIST treated with the intention to cure, collected prospectively as part of the GIST clinical register, Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie Nationale Research Institute of Oncology in Warsaw. All patients were classified based on 5 existing recurrence risk classifications. Univariate and multivariate analysis were performed for disease free survival (DFS) and overall survival (OS). The relationships of the following factors with DFS and OS were assessed: sex, age, primary tumor mutational status, primary tumor location, primary tumor size, number of mitoses/50 HPF, surgical margins and the presence of tumor rupture. The next analysis concerned the comparison of the accuracy of existing recurrence risk classifications. The analysis was performed using ROC curves and a new classification model was proposed including mutation analysis as well as factors such as gender and age for selected existing recurrence risk assessment models.

Results. Univariate and multivariate analyses showed statistical significance of variables such as: male sex ($p = 0.02$), mitotic index 5–10/50 HPF and $> 10/50$ HPF ($p < 0.001$), primary tumor size 5–10 cm and > 10 cm ($p < 0.001$), primary tumor location outside of the stomach ($p < 0.001$), R1 surgery ($p < 0.001$), tumor rupture ($p < 0.001$), and the presence of mutations in the *KIT* gene exon 11 including deletion 557–558 and in the *KIT* gene exon 9 ($p = 0.009$) as negative prognostic factors affecting disease recurrence. Five-year disease free survival rate was 57.3%. Median DFS was 76 months. Negative prognostic factors for OS are: age < 40 ($p = 0.045$), mitotic index 5–10/50 HPF and $> 10/50$ HPF ($p < 0.001$), primary tumor size 5–10 cm and > 10 cm ($p < 0.001$), R1 surgery and tumor rupture ($p < 0.001$). All existing recurrence risk classifications showed a prognostic value for assessing differences in DFS and OS, no significant differences were found between individual recurrence risk classifications. In addition, the reliability of all these classifications was improved by adding gender, age and mutation status. The value added of mutation status for better risk assessment was most significant when used in intermediate risk groups according to different classifications ($p < 0.01$).

Conclusion. All current GIST recurrence risk classifications allow for reliable assessment of recurrence risk. Mutations involving deletions 557–558 in the *KIT* gene exon 11 are most often present in the group at high risk of recurrence. Patients with confirmed mutations in the *PDGFRA* gene exon 18 and wild-type genotype have a favorable prognostic effect. The reliability of existing classifications for assessing the risk of relapse after GIST resection can be improved by adding mutation status, especially in groups at intermediate risk of relapse, which should facilitate therapeutic decisions in the context of adjuvant therapy.

Key words: GIST, risk classification, genotyping

Wprowadzenie

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Nowotwory te najczęściej występują w żołądku (40–70%), jelicie cienkim (20–40%) znacznie rzadziej w jelicie grubym (5–15%) oraz rzadko (> 5%) w przełyku i śródbrzusznie [1–3]. Zdecydowana większość GIST charakteryzuje się występowaniem mutacji aktywującej protoonkogenu *KIT* (ok. 70–80%) oraz genu *PDGFRA*, czyli receptora alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFRA*, *platelet-derived growth factor receptor alpha*) (ok. 5–15%). „Dziki typ” (WT, *wild type*) stanowi pozostałą część GIST (ok. 15%), w której nie stwierdza się mutacji w obrębie genu *KIT* lub *PDGFRA*. Charakterystycznym markerem immunohistochemicznym GIST jest CD117 i dodatnia reakcja wskazująca na obecność tego antygenu występuje w ok. 95% przypadków, co stanowi najważniejsze kryterium w diagnostyce różnicowej [2, 4, 5].

Do chwili obecnej nie dysponujemy wiarygodnymi i jasnymi danymi, które umożliwiłyby odpowiedź na pytanie o częstość występowania i zapadalność na te nowotwory, ale liczbę istotnych klinicznie przypadków szacuje się na 3–4 na milion mieszkańców na rok [6–11].

Podstawowym sposobem leczenia GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne, polegające na usunięciu nowotworu w granicach zdrowych tkanek. Radykalne leczenie operacyjne pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć bez nawrotu choroby u 35–65% chorych [12–16]. Niestety u 40–50% pacjentów po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby i śródbrzusznych [5, 17].

W wyniku sytuacji, w której mamy do czynienia z nawrotami u tak dużej grupy chorych oraz sukcesem terapeutycznym drobnocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej (IKT) — metanosulfonianu imatynibu (imatynib) — w leczeniu miejscowo nieresekcyjnych i/lub przerzutowych GIST [18–23], leczenie uzupełniające imatynibem wprowadzono do praktyki klinicznej w celu zmniejszenia nawrotów choroby/poprawy wyników leczenia chorych [19, 24–28]. W badaniach wskazano również, że efekt leczenia uzupełniającego wiąże się z genotypem nowotworu, a skuteczność dłuższego leczenia uzupełniającego imatynibem była najbardziej widoczna w grupie chorych na GIST z obecnością delekcji lub insercji delekcji w eksonie 11 *KIT*. Oczywiście kwestiami do dyskusji pozostają leczenie uzupełniające imatynibem u chorych na GIST o pośrednim ryzyku nawrotu, to, która z obecnych klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu powinna być używana, a także czy należy stosować leczenie uzupełniające w GIST o genotypach wykazujących małą wrażliwość na imatynib [26–28].

GIST stanowią grupę nowotworów o różnych cechach morfologiczno-patologicznych i różnorodnym przebiegu klinicznym [2]. Ich przebieg biologiczny jest trudny do określenia i jak wiadomo z dotychczas przeprowadzonych analiz, zależy od kilku podstawowych kryteriów: wielkości i lokalizacji guza pierwotnego oraz indeksu mitotycznego [29]. Konsensus opracowany przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, *National Institutes of Health*) w Stanach Zjednoczonych w 2001 roku po raz pierwszy przedstawił praktyczny schemat oceny ryzyka przebiegu klinicznego GIST, uwzględniając wielkość guza pierwotnego oraz indeks mitotyczny (tab. 1) [13, 30].

Następną klasyfikacją oceniającą ryzyko nawrotu i ściśle z tym związane rokowanie chorych jest klasyfi-

Tabela 1. Czynniki uwzględnione w klasyfikacjach oceny ryzyka nawrotu GIST oraz w modelu z dodaniem mutacji

Cecha	<i>National Institutes of Health</i> (NIH)	System Miittinena i Lasoty (AFIP-NCCN)	NIH wg Joensuu	TNM (wg AJCC 2010 i 2017)	Nomogram Golda	Model z mutacją oceniany w pracy
Wielkość guza	X	X	X	X	X	X
Liczba mitotyczna	X	X	X	X	X	X
Lokalizacja guza		X	X	X	X	X
Pęknięcie guza			X			X
Obecność przerzutów, cecha N oraz M				X		
Prawdopodobny czas przeżycia 2 i 5 lat bez nawrotu choroby, wyrażony w %					X	
Dodanie mutacji						X

kacja, którą zaproponowali Miettinen i Lasota z AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*), uwzględniając lokalizację guza pierwotnego. Udowodnili oni, analizując około 1600 przypadków GIST, że nowotworom o dużej wielkości (> 10 cm) umiejscowionym w żołądku, o małym indeksie mitotycznym, towarzyszy jedynie 12-procentowe ryzyko nawrotu, przy czym dla GIST umiejscowionych w jelicie cienkim przy podobnych parametrach ryzyko nawrotu wzrasta do > 50% [31, 32].

Kolejnym dodatkowym negatywnym czynnikiem prognostycznym nawrotu GIST po leczeniu operacyjnym jest perforacja guza pierwotnego (niezależnie, czy jest ona samoistna, czy powstała w wyniku działań śródoperacyjnych). Teza ta stała się podstawą do stworzenia kolejnej klasyfikacji. Joensuu zmodyfikował klasyfikację NIH, włączając do niej lokalizację guza pierwotnego (żołądek vs. inne lokalizacje) oraz perforację guza jako czynnik rokowniczy niezależny od wielkości i indeksu mitotycznego. Pacjenci z perforacją guza cechują się wysokim ryzykiem nawrotu choroby, wynikającym z możliwości powstania wszczepów śródtrzewnowych podczas perforacji [33].

Jedną z ostatnich klasyfikacji, zaproponowaną przez AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) i w dużej mierze opartą na klasyfikacji Miettinen i Lasoty, jest przedstawiony w styczniu 2010 roku i obecnie używany system TNM (*tumor, node, metastasis*), stworzony specjalnie dla GIST. Klasyfikacja ta zakłada podział lokalizacji guza pierwotnego na wywodzące się z żołądka i inne [34, 35].

Nomogram, który pod koniec 2009 roku przedstawili Gold i wsp., to kolejna klasyfikacja oceniająca ryzyko nawrotu choroby, uwzględniająca indeks mitotyczny, wielkość guza pierwotnego oraz lokalizację. Na podstawie liczby punktów umożliwia oszacowanie i wyrażenie w procentach prawdopodobnego czasu przeżycia (2 i 5 lat) bez nawrotu GIST. Sugeruje się, że nomogram ocenia wystąpienie nawrotu choroby lepiej niż klasyfikacja NIH, jest podobny do klasyfikacji zaproponowanej przez Miettinen i Lasotę i tak jak wcześniejsze systemy, może być stosowany do kwalifikacji chorych i podejmowania decyzji co do leczenia uzupełniającego [36]. Nie uwzględnia on jednak ewentualnej perforacji guza, wielkość guza natomiast traktuje jako zmienną ciągłą.

Badania molekularne GIST pozwoliły na odkrycie obecności dwóch wzajemnie wykluczających się mutacji w genach *KIT* i *PDGFRA*. Wymienione mutacje powodują nadmierną ekspresję i aktywację protoonkogenów *KIT* i *PDGFRA*. Mutacje w GIST najczęściej obserwuje się w genie *KIT* (80–90%), przy czym większość z nich występuje w eksonie 11, rzadziej w eksonie 9 i sporadycznie w eksonach 13 i 17. Mutacja w genie *PDGFRA* jest rzadsza, występuje w około 5–10% GIST i dotyczy

najczęściej eksonu 18, rzadziej zaś eksonu 12. W około 10–15% GIST nie obserwuje się występowania mutacji w żadnym z powyższych genów — tzw. dziki typ (*WT, wild type*) [37–40]. Z dotychczas przeprowadzonych analiz wynika, że obecność mutacji w genie *KIT* lub *PDGFRA* jest istotna dla przewidywania odpowiedzi na leczenie imatynibem, co więcej — dane pokazują, że istotną rolę odgrywa również mutacja w określonym eksonie. Chorzy posiadający mutacje w eksonie 11 *KIT* lepiej odpowiadają na leczenie imatynibem, podczas gdy chorzy posiadający mutacje w eksonie 9 częściej wykazują oporność na terapię tym lekiem. Wyniki analiz potwierdzają tezę o stosowaniu dawki 800 mg/d. u chorych z mutacjami w eksonie 9 *KIT* [41–43].

Określenie rodzaju mutacji może przypuszczalnie mieć również znaczenie rokownicze w pierwotnych GIST, chociaż obecnie nie dysponujemy danymi, które pozwoliłyby na jednoznaczne potwierdzenie tej tezy. Trudności w wykazaniu takich zależności wynikają z patogenezy GIST, gdyż mutacje *KIT* stanowią bardzo wczesny etap w powstawaniu tych nowotworów i nie mogą być samodzielnym czynnikiem decydującym o agresywnym przebiegu GIST. W kilku badaniach potwierdzono zależność pomiędzy niektórymi mutacjami *KIT* a bardziej agresywnym przebiegiem, jednak inne badania potwierdziły, że mutacje te występują również w bardzo małych GIST o klinicznie łagodnym przebiegu [44–46]. Wyniki dotychczasowych analiz sugerują dalsze prace w celu oceny znaczenia rokowniczego mutacji *KIT* w większych grupach chorych [47]. Istnieją też sugestie, że mutacja *PDGFRA* w pierwotnym guzie występuje prawie wyłącznie w GIST wywodzących się z żołądka i charakteryzujących się bardziej indolentnym przebiegiem choroby [48].

Najistotniejszy problem po leczeniu pierwotnych GIST stanowi ustalenie istotnych i niezależnych czynników rokowniczych. Stwierdzenie to jest tym istotniejsze, że obecnie wiemy już o co najmniej kilku parametrach klinicznych i/lub molekularnych, które mogą wpływać na rokowanie i wyniki leczenia chorych na GIST.

Obecnie dysponujemy 5 systemami oceny ryzyka nawrotu GIST po leczeniu chirurgicznym (tab. 1), przy czym żaden z proponowanych systemów nie uwzględnia statusu mutacji jako jednego z czynników, który mógłby mieć wpływ na ryzyko nawrotu. Próbę włączenia statusu mutacji podjęto podczas tworzenia systemu TNM AJCC, ale z uwagi na małą liczbę danych ostatecznie jej nie uwzględniono [34].

Ocena, który spośród aktualnie dostępnych i używanych systemów oceny ryzyka najlepiej przewiduje ryzyko nawrotu na podstawie ocenianych czynników rokowniczych, tak aby mógł być stosowany w praktyce klinicznej, oraz czy i jakie znaczenie ma włączenie statusu mutacji do systemu oceny ryzyka pierwotnych GIST, jest przedmiotem tej pracy (tab. 1).

Materiał i metody

Analizie poddano dane dotyczące grupy 697 chorych na pierwotny GIST, leczonych chirurgicznie z intencją wyleczenia (resekcja R0/R1), zgromadzone prospektywnie w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowego Instytutu Badawczego od 2001 roku. Analizowana grupa chorych liczyła 375 (53,8%) kobiet oraz 322 (46,2%) mężczyzn, leczonych radykalnie chirurgicznie w latach 2001–2011. Dane o chorych i ich leczeniu uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów, natomiast dane dotyczące przeżyć chorych pochodziły z Krajowego Rejestru Nowotworów. Do analizowanej grupy włączono tylko chorych po leczeniu chirurgicznym pierwotnie resekcyjnego GIST bez cech rozsiewu choroby w chwili rozpoznania oraz z potwierdzonym badaniem histopatologicznym. Wszyscy chorzy w analizowanej grupie zostali poddani radykalnej (makroskopowo) resekcji i nie otrzymywali leczenia uzupełniającego. Po resekcji pierwotnego GIST pacjenci poddani byli ścisłej obserwacji lekarskiej, podczas której wykonywano badanie przedmiotowe oraz tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy, zgodnie z zaleceniami dla chorych na GIST o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu, co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata po resekcji pierwotnego GIST, następnie co 6 miesięcy do 5 lat od pierwotnej operacji i po upływie 5 lat i raz w roku w przypadku resekcji GIST o niskim stopniu agresywności [48]. W 291 przypadkach wykonano analizę mutacji genów *KIT* oraz *PDGFRA*. Materiał do badań molekularnych pochodził z bloczków parafinowych i/lub ze świeżo mrożonej tkanki guza. Analizie molekularnej poddano eksony 9, 11, 13, 14 i 17 genu *KIT* oraz eksony 12 i 18 genu *PDGFRA*.

Wszystkich chorych sklasyfikowano pod kątem ryzyka nawrotu na podstawie 5 istniejących klasyfikacji. Szczegółowe dane kliniczno-patologiczne oraz molekularne przedstawiono w tabeli 2.

Analiza statystyczna

Chorzy poddani analizie byli obserwowani od 2001 roku (data związana z utworzeniem Rejestru Klinicznego GIST) do sierpnia 2013 roku. Jako końcową datę operacji pacjentów włączonych do analizy przyjęto grudzień 2010 roku. Podczas obserwacji oceniano częstość nawrotów choroby na podstawie badań tomografii komputerowej. Przeżycia wolne od nawrotów (DFS, *disease free survival*) obliczano od daty resekcji GIST do daty nawrotu miejscowego, daty wystąpienia przerzutów odległych lub daty ostatniej obserwacji. Przeżycia całkowite (OS, *overall survival*) obliczano od daty resekcji do daty ostatniej obserwacji lub zgonu.

Jednoczynnikową analizę OS i DFS przeprowadzono przy użyciu estymatorów Kaplana–Meiera i testu

log-rank (analizy jednoczynnikowe). Przeżycie chorych wyrażono w postaci prawdopodobieństwa zgonu w ciągu 5 lat od operacji [wraz z 95-procentowym przedziałem ufności (CI, *confidence interval*)] oraz graficznie na wykresach przedstawiających krzywe przeżycia. W celu identyfikacji niezależnych zmiennych wpływających na przeżycie chorych zastosowano wieloczynnikowy model Coxa. Dokonano selekcji zmiennych istotnych metodą krokową postępującą. Wyniki przedstawiono w postaci ilorazu ryzyka (HR, *hazard ratio*) wraz z 95% CI. W kolejnym kroku analizy przy pomocy metody regresji logistycznej budowano model, w którym szacowano prawdopodobieństwo DFS i OS w okresie 1 i 5 lat. Sprawdzono, czy uwzględnienie w nim kodu mutacji znacząco poprawia zdolności predykcyjne modelu. Do wybranych *a priori* modeli dodawano zmienne oznaczające kod mutacji, a następnie porównywano krzywe ROC (*receiver operating characteristic*) zbudowane na podstawie wartości przewidywanych obliczonych z modeli. Tą samą metodą porównywano różne klasyfikacje.

Obliczenia przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego R 3.0.1 [R Core Team (2013). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.R-project.org/>], wykorzystano pakiety *survival* [Therneau T (2013). *A Package for Survival Analysis in S*. R package version 2.37-4; <http://CRAN.R-project.org/package=survival>] oraz *pROC* [Xavier Robin, Natacha Turck, Alexandre Hainard, Natalia Tiberti, Frédérique Lisacek, Jean-Charles Sanchez and Markus Müller (2011). *pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves*. BMC Bioinformatics, 12, p. 77; DOI: 10.1186/1471-2105-12-77; <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/12/77/>].

Wyniki

Analiza jednoczynnikowa

Przeżycia wolne od nawrotu choroby

Podstawowym ocenianym parametrem był DFS. W czasie obserwacji stwierdzono 265 (38,3%) przypadków nawrotów choroby. Mediana DFS wynosiła 76 miesięcy. W tabeli 3 przedstawiono analizę jednoczynnikową dla poszczególnych zmiennych mogących mieć wpływ na nawrót choroby. Zmienne, dla których wykazano znamienność statystyczną, to: płeć męska ($p = 0,02$), indeks mitotyczny 5–10/50 pól widzenia w dużym powiększeniu (HPF, *high power field*) i $> 10/50$ HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), lokalizacja poza żołądkiem ($p < 0,001$), zakres chirurgii R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9 ($p = 0,009$).

Tabela 2. Charakterystyka chorych włączonych do analizy

Cecha		Liczba (%)
Płeć	Kobiety	375 (53,8%)
	Mężczyźni	322 (46,2%)
Wiek w chwili rozpoznania (lata)	< 40	62 (8,9%)
	41–65	422 (60,6%)
	> 65	213 (30,5%)
Lokalizacja	Żołądek	373 (53,5%)
	Dwunastnica	36 (5,2%)
	Jelito cienkie	237 (34,0%)
	Jelito grube/odbytnica	25 (3,6%)
	Inne	26 (3,7%)
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	266 (39,1%)
	> 5–10	254 (37,4%)
	> 10	160 (23,5%)
	Brak danych	17 (2,4%)
Liczba mitoz na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu	≤ 5	401 (63%)
	> 5–10	98 (15,4%)
	> 10	138 (21,7%)
	Brak danych	60 (8,6%)
Marginesy chirurgiczne	R0	554 (80,4%)
	R1	135 (19,5%)
	Brak danych	8 (1,1%)
Pęknięcie guza	Nie	596 (92,5%)
	Tak	48 (7,5%)
	Brak danych	53 (7,6%)
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11 delecja 557–558	65 (22,3%)
	<i>KIT</i> 11 mutacja punktowa lub insercja	63 (21,6%)
	<i>KIT</i> 11 inne delecje	45 (15,5%)
	<i>KIT</i> 9	23 (7,9%)
	<i>PDGFRA</i> 18 D842V	25 (8,6%)
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21 (7,2%)
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	11 (3,8%)
	Typ dziki (<i>wild type</i>) — brak mutacji <i>KIT</i> lub <i>PDGFRA</i>	38 (13,1%)
	Brak danych	406 (58,2%)

→

Tabela 2 cd. Charakterystyka chorych włączonych do analizy

Cecha		Liczba (%)
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Bardzo niskie	32 (4,9%)
	Niskie	171 (26,1%)
	Pośrednie	150 (22,9%)
	Wysokie	303 (46,1%)
	Brak danych	41 (5,9%)
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Bardzo niskie	49 (7,4%)
	Niskie	162 (24,4%)
	Pośrednie	98 (14,8%)
	Wysokie	355 (53,5%)
	Brak danych	33 (4,7%)
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Bardzo niskie	153 (23,9%)
	Niskie	135 (21,1%)
	Pośrednie	105 (16,4%)
	Wysokie	246 (38,5%)
	Brak danych	58 (8,3%)
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	281 (40,3%)
	Stopień zaawansowania II	115 (16,5%)
	Stopień zaawansowania IIIA	79 (11,3%)
	Stopień zaawansowania IIIB	160 (23,0%)
	Brak danych	62 (8,9%)
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	[1,25)	148 (21,2%)
	[26,50)	56 (8,0%)
	[51,75)	72 (10,3%)
	[76,98]	324 (46,5%)
	Brak danych	97 (13,9%)
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	[1, 8)	160 (22,9,0%)
	[9,68)	149 (21,4%)
	[69,91)	179 (25,7%)
	[92,96]	112 (16,1%)
	Brak danych	97 (13,9%)

Przeżycia całkowite

Kolejnym parametrem ocenianym podczas analizy był OS szacowany metodą Kaplana–Meiera. Zgon odnotowano w przypadku 118 (17,2%) chorych. Nie osiągnięto mediany OS.

Na podstawie analizy jednoczynnikowej określono następujące czynniki, które miały negatywny wpływ na OS: liczba mitoz > 10/HPF ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego > 10 cm ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$)

Tabela 3. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	372	59,7	(53,7–66,5)	0,024
	Mężczyźni	320	54,2	(48,1–61,1)	
Wiek (lata)	< 40	61	56,6	(44,0–72,8)	0,389
	41–65	421	55,9	(50,4–62,0)	
	> 65	210	60,3	(52,4–69,5)	
Lokalizacja	Żołądek	370	74,5	(69,3–80,2)	< 0,001
	Dwunastnica	36	48,5	(31,8–73,9)	
	Jelito cienkie	236	41,7	(35,0–49,6)	
	Jelito grube/odbytnica	24	45,8	(28,1–74,7)	
	Inne	26	17,4	(5,5–55,0)	
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	263	86,2	(79,8–93,1)	< 0,001
	> 5–10	253	55,2	(48,5–62,7)	
	> 10	169	27,8	(21,1–36,5)	
	Brak danych	17	41,8	(22,8–76,6)	
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM)	≤ 5	398	80,2	(75,3–85,4)	< 0,001
	> 5–10	98	44,5	(33,8–58,5)	
	> 10	138	16,8	(10,8–26,0)	
	Brak danych	58	46,4	(33,8–63,8)	
Marginesy chirurgiczne (R0, R1)	R0	551	63,2	(58,4–68,4)	< 0,001
	R1	133	34,7	(26,3–45,7)	
	Brak danych	8	55,6	(23,1–100,0)	
Pęknięcie guza	Nie	592	60,9	(56,3–65,9)	< 0,001
	Tak	48	24,3	(13,8–43,0)	
	Brak danych	52	45,3	(26,4–78,0)	
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11, delekcja 557–558	65	35,1	(23,8–51,8)	0,009
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	63	59,2	(46,5–75,4)	
	<i>KIT</i> 11, inne delekcje	45	50,4	(35,5–71,6)	
	<i>KIT</i> 9	23	38,5	(21,2–69,9)	
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	25	83,6	(68,2–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21	87,8	(73,4–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	10	50,6	(24,6–100,0)	
	Typ dziki	38	44,3	(29,5–66,6)	
	Brak danych	402	61,2	(55,4–67,6)	

→

Tabela 3 cd. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla przeżycia wolnego od nawrotu choroby (DFS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Wysokie	302	30,8	(25,5–37,2)	< 0,001
	Pośrednie	150	79,3	(71,5–88,0)	
	Niskie	169	94,7	(88,9–100,0)	
	Bardzo niskie	31	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	40	55,7	(40,0–77,5)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Wysokie	354	34,2	(29,1–40,3)	< 0,001
	Pośrednie	98	90,2	(83,9–96,9)	
	Niskie	207	94,1	(88,9–99,7)	
	Brak danych	33	68,2	(52,7–88,3)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Wysokie	254	25,6	(20,1–32,6)	< 0,001
	Pośrednie	105	66,9	(57,0–78,5)	
	Niskie	133	89,7	(83,0–96,8)	
	Bardzo niskie	151	95,4	(91,0–99,9)	
	Brak danych	58	48,4	(35,3–66,5)	
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	277	93,8	(89,8–97,9)	< 0,001
	Stopień zaawansowania II	115	68,7	(59,2–79,7)	
	Stopień zaawansowania IIIA	79	34,4	(24,2–48,9)	
	Stopień zaawansowania IIIB	160	20,4	(14,5–28,8)	
	Brak danych	61	45,4	(33,1–62,3)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	(1,28)	155	22,7	(16,5–31,3)	< 0,001
	(28,83)	154	58,1	(49,4–69,4)	
	(83,96)	169	85,5	(78,8–92,8)	
	(96,98)	119	96,9	(92,7–100,0)	
	Brak danych	95	39,4	(29,4–52,9)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	(1,8)	155	22,7	(16,5–31,3)	< 0,001
	(8,68)	153	58	(49,2–68,2)	
	(68,91)	147	83,3	(75,7–91,7)	
	(91,96)	142	97,4	(93,9–100,0)	
	Brak danych	95	39,4	(29,4–52,9)	

oraz wiek < 40 lat ($p = 0,045$). Szczegółowe wyniki dla poszczególnych zmiennych przedstawiono w tabeli 4.

Analizy wieloczynnikowe

W celu identyfikacji niezależnych zmiennych wpływających na DFS oraz OS zastosowano wielo-

czynnikowy model Coxa. Dokonano selekcji zmiennych istotnych metodą krokową postępującą. Wykonano 2 modele: pierwszy dla zmiennych bez dodania mutacji i drugi z dodaniem mutacji. W analizach wieloczynnikowych nie uwzględniono klasyfikacji ryzyka, gdyż łączą one analizowane indywidualnie czynniki.

Tabela 4. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla całkowitego czasu przeżycia (OS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	369	87,3	(83,0–91,8)	0,141
	Mężczyźni	318	83,7	(78,8–88,9)	
Wiek (lata)	< 40	61	88,3	(79,9–97,6)	0,045
	41–65	417	86,8	(82,9–91,0)	
	> 65	209	81,5	(74,5–89,0)	
Lokalizacja	Żołądek	367	89,1	(84,9–93,4)	0,06
	Dwunastnica	36	81,2	(67,2–98,2)	
	Jelito cienkie	234	84,1	(78,7–89,9)	
	Jelito grube/odbytnica	24	79,9	(64,0–99,7)	
	Inne	26	74,3	(56,8–97,0)	
Wielkość guza pierwotnego [cm]	< 5	261	99,5	(98,5–100,0)	< 0,001
	> 5–10	252	82,9	(77,4–88,7)	
	> 10	157	75,6	(68,5–83,5)	
	Brak danych	17	84,6	(67,1–100,0)	
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	395	92,8	(83,3–96,4)	< 0,001
	> 5–10	98	87,2	(79,5–95,7)	
	> 10	136	68,8	(60,5–78,3)	
	Brak danych	58	85,1	(75,5–96,0)	
Marginesy chirurgiczne (R0, R1)	R0	545	89,3	(86,0–92,7)	0,004
	R1	134	72,1	(63,6–81,8)	
	Brak danych	8	100	(100,0–100,0)	
Pęknięcie guza	Nie	588	86,6	(83,2–90,2)	0,005
	Tak	48	81,4	(69,6–95,2)	
	Brak danych	51	76,9	(62,1–95,2)	
Ocena mutacji	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	65	81,8	(70,0–94,3)	0,75
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	62	87	(77,7–97,5)	
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	45	86,6	(75,1–99,9)	
	<i>KIT</i> 9	23	87,7	(73,0–100,0)	
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	25	82	(65,1–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	21	87,4	(72,4–100,0)	
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	10	87,5	(67,3–100,0)	
	Typ dziki	37	66,4	(51,3–86,0)	
	Brak danych	399	88,5	(84,5–92,6)	

→

Tabela 4 cd. Wyniki analizy jednoczynnikowej dla całkowitego czasu przeżycia (OS)

Cecha		Liczba przypadków	Przeżycie 5-letnie	95-procentowy przedział ufności	p
Ocena ryzyka nawrotu wg NIH	Wysokie	299	75,7	(70,4–81,4)	< 0,001
	Pośrednie	150	97,5	(94,0–100,0)	
	Niskie	166	100	(100,0–100,0)	
	Bardzo niskie	32	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	40	82	(68,6–97,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Joensuu	Wysokie	351	78,4	(73,6–83,5)	< 0,001
	Pośrednie	98	98,6	(96,0–100,0)	
	Niskie	205	99,2	(97,5–100,0)	
	Brak danych	33	84	(70,5–99,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg Miettinen i Lasoty (AFIP-NCCN)	Wysokie	243	76,5	(70,6–82,9)	< 0,001
	Pośrednie	104	89,5	(82,7–96,9)	
	Niskie	133	98,9	(96,9–100,0)	
	Bardzo niskie	149	96	(91,4–100,0)	
	Brak danych	58	78,9	(70,5–99,9)	
Ocena ryzyka nawrotu wg AJCC	Stopień zaawansowania I	275	98,9	(97,3–100,0)	< 0,001
	Stopień zaawansowania II	114	91	(84,7–97,8)	
	Stopień zaawansowania IIIA	78	75,9	(65,8–87,6)	
	Stopień zaawansowania IIIB	159	73,5	(66,1–81,8)	
	Brak danych	61	83	(72,8–94,6)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat wg nomogramu Golda	[1,28)	154	75,2	(67,9–83,4)	< 0,001
	[28,83)	153	85,9	(79,5–92,8)	
	[83,96)	167	95	(90,7–99,6)	
	[96,98]	118	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	95	80,4	(71,6–90,3)	
Ocena ryzyka nawrotu w ciągu 5 lat wg nomogramu Golda	[1,8)	154	75,2	(67,9–83,4)	< 0,001
	[8,68)	152	85,9	(79,4–92,8)	
	[68,91)	145	94,4	(89,4–99,6)	
	[91,96]	141	100	(100,0–100,0)	
	Brak danych	95	80,4	(71,6–90,3)	

Tabela 5. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na DFS

Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	1		
	Mężczyźni	1,3	(0,99–1,71)	0,6
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	1,21	(0,76–1,95)	0,42
	> 65	1,13	(0,68–1,88)	0,64
Lokalizacja	Dwunastnica	1		
	Jelito cienkie	0,79	(0,45–1,4)	0,43
	Jelito grube/odbytnica	0,97	(0,42–2,23)	0,94
	Żołądek	0,5	(0,28–0,88)	0,02
	Inne lokalizacje	1,09	(0,51–2,34)	0,83
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	3,36	(2,09–5,4)	0
	> 10	6,25	(3,84–10,18)	0
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	2,86	(1,95–4,19)	0
	> 10	5,08	(3,67–7,01)	0

Czynniki wykazujące negatywny wpływ na prawdopodobieństwo nawrotu choroby w analizie regresji Coxa okazały się: indeks mitotyczny > 5/50 HPF, lokalizacja zmiany pierwotnej poza żołądkiem, wielkość zmiany pierwotnej > 5 cm oraz płeć męska (tab. 5).

W modelu uwzględniającym genotyp GIST czynnikami negatywnymi okazały się: obecność mutacji innej niż *PDGFRA*, indeks mitotyczny > 5/50 HPF, płeć męska oraz wielkość zmiany pierwotnej > 5 cm (tab. 6). Podobne wyniki uzyskano dla oceny czynników wpływających na OS (tab. 7).

Porównanie dokładności klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu GIST

Porównanie istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu przeprowadzono za pomocą krzywych ROC. Porównano je w kontekście 5-letniego DFS, jak również 5-letniego OS. Wyniki analizy wykazały brak istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi klasyfikacjami zarówno dla 5-letniego DFS, jak i dla 5-letniego OS.

Porównanie wartości prognostycznej klasyfikacji ryzyka nawrotu dla 5-letniego DFS przedstawiają ryciny 1–3.

Wszystkie analizy pokazują brak istotności statystycznej między poszczególnymi klasyfikacjami ryzyka

— wykresy niemal się pokrywają. Wynika to z faktu, że wszystkie klasyfikacje uwzględniają najbardziej istotne czynniki rokownicze.

Nowy model klasyfikacyjny z uwzględnieniem analizy mutacji dla przeżyć wolnych od nawrotu choroby

W kolejnym kroku analizy przy pomocy metody regresji logistycznej budowano model, w którym szacowano prawdopodobieństwo przeżycia 1 i 5 lat. Sprawdzone, czy uwzględnienie w modelu kodu mutacji znacząco poprawia jego zdolności predykcyjne. Do wybranych *a priori* modeli dodawano zmienne oznaczające kod mutacji, a następnie porównywano krzywe ROC zbudowane na podstawie obliczonych z modeli wartości przewidywanych. Przeprowadzona analiza wykazała, że dodanie do istniejących klasyfikacji ryzyka nawrotu takich zmiennych jak płeć, wiek oraz status mutacji poprawia ich wiarygodność. Co więcej, dodanie statusu mutacji było najbardziej istotne w grupach o pośrednim ryzyku w poszczególnych klasyfikacjach (ryc. 4–9).

W grupach o pośrednim ryzyku najbliższy rzeczywistości jest model z uwzględnieniem płci, wieku i dodatkowo typu mutacji (ryc. 7–9).

Tabela 6. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na DFS z uwzględnieniem typu mutacji

Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Płeć	Kobiety	1		
	Mężczyźni	1,62	(1,07–2,46)	0,02
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	1,67	(0,89–3,15)	0,11
	> 65	1,46	(0,71–3,02)	0,31
Lokalizacja	Dwunastnica	1		
	Jelito cienkie	0,98	(0,29–3,34)	0,98
	Jelito grube/odbytnica	1,26	(0,31–5,03)	0,75
	Żołądek	0,93	(0,27–3,15)	0,9
	Inne lokalizacje	1,24	(0,3–5,13)	0,76
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	2,12	(1,08–4,18)	0,03
	> 10	5,86	(2,84–12,07)	0
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	3,07	(1,69–5,58)	0
	> 10	4,38	(2,61–7,36)	0
Genotyp (ocena mutacji)	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	1		
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	1,03	(0,58–1,81)	0,92
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	1,13	(0,63–2,03)	0,69
	<i>KIT</i> 9	1,38	(0,68–2,77)	0,37
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	0,41	(1,14–1,23)	0,05
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	0,61	(0,18–2,13)	0,44
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	0,76	(0,26–2,25)	0,63
	Typ dziki	1,66	(0,86–3,21)	0,13

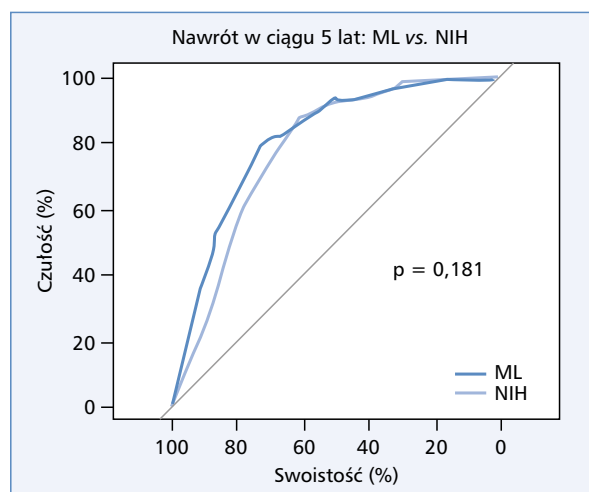
Dyskusja

Ocena ryzyka nawrotu po leczeniu chirurgicznym pierwotnego GIST jest bardzo istotna w kontekście leczenia uzupełniającego oraz planowania badań kontrolnych w czasie obserwacji po leczeniu chirurgicznym [49]. Obecnie stosowane klasyfikacje ryzyka nawrotu, oparte na takich czynnikach jak: wielkość guza, lokalizacja, indeks mitotyczny oraz pęknięcie guza, pozwalają wiarygodnie oszacować ryzyko nawrotu choroby i są wykorzystywane w praktyce klinicznej [50, 51]. W ostatnich latach coraz częściej podnoszona jest kwestia statusu mutacji jako czynnika wpływającego na ryzyko nawrotu choroby [49, 51, 52].

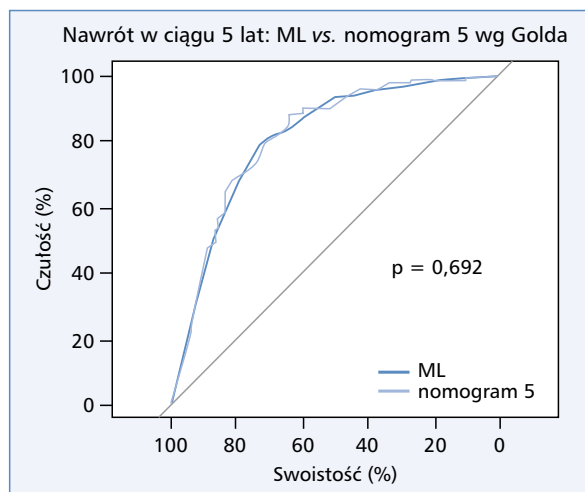
W prezentowanej grupie chorych podstawowym ocenianym parametrem był DFS. W czasie obserwacji stwierdzono 265 (38,3%) nawrotów choroby. Należy podkreślić, że w niniejszej pracy analizą objęto chorych nieotrzymujących uzupełniającej terapii imatynibem po resekcji guza pierwotnego, więc analiza DFS przedstawia naturalny przebieg biologiczny choroby. Mediana DFS wynosiła 76 miesięcy. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [17, 53, 54]. W przedstawionej analizie wykazano znamienność statystyczną czynników prognostycznych takich jak: indeks mitotyczny 5–10/50 HPF i > 10/50 HPF ($p < 0,001$), wielkość 5–10 cm i > 10 cm ($p < 0,001$), indeks mitotyczny > 5/50 HPF oraz wielkość

Tabela 7. Wyniki analizy wieloczynnikowej zmiennych mających wpływ na OS z uwzględnieniem rodzaju mutacji

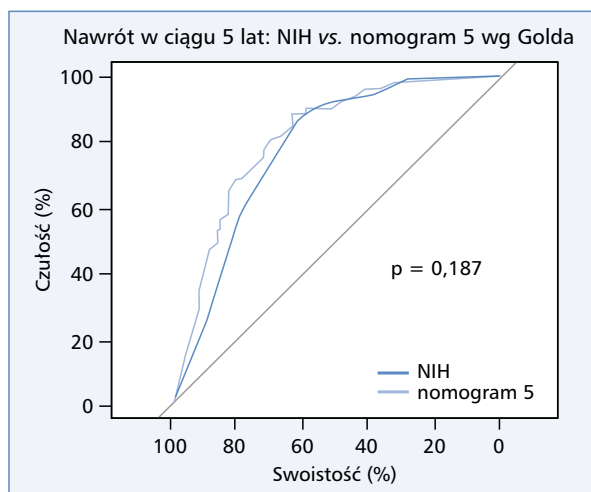
Cecha		Iloraz ryzyka	95-procentowy przedział ufności	p
Wiek (lata)	< 40	1		
	41–65	2,84	(0,89–9,06)	0,08
	> 65	6,23	(1,83–21,26)	0
Wielkość guza [cm]	< 5	1		
	> 5–10	4,81	(1,1–20,95)	0,04
	> 10	7,31	(1,67–31,97)	0,01
Liczba mitoz na 50 pól widzenia (indeks mitotyczny IM/HPF)	≤ 5	1		
	> 5–10	1,91	(0,79–4,62)	0,15
	> 10	3,2	(1,64–6,24)	0
Genotyp (ocena mutacji)	<i>KIT</i> 11, delecja 557–558	1		
	<i>KIT</i> 11, mutacja punktowa/insercja	0,89	(0,37–2,15)	0,79
	<i>KIT</i> 11, inne delecje	0,84	(0,34–2,09)	0,71
	<i>KIT</i> 9	1,12	(0,43–2,92)	0,82
	<i>PDGFRA</i> 18, D842V	2	(0,55–7,34)	0,3
	Inne mutacje genu <i>PDGFRA</i>	1,4	(0,3–6,64)	0,67
	Inne mutacje genu <i>KIT</i>	0,85	(0,11–6,7)	0,88
	Typ dziki	2,59	(1,13–5,96)	0,03



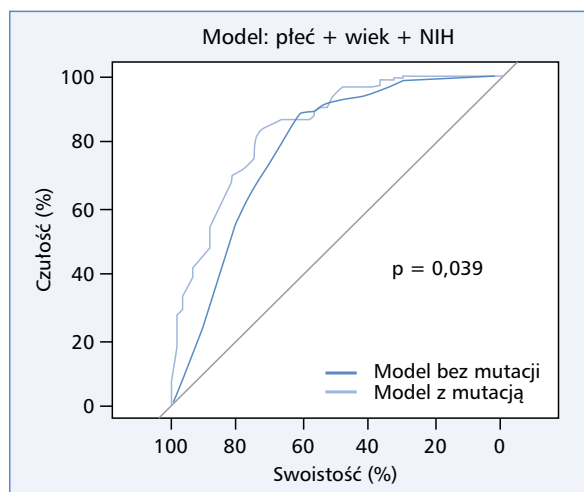
Rycina 1. Wartość prognostyczna klasyfikacji Miettinen i Lasoty AFIP-NCCN (ML) w odniesieniu do *National Institutes of Health* (NIH) w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



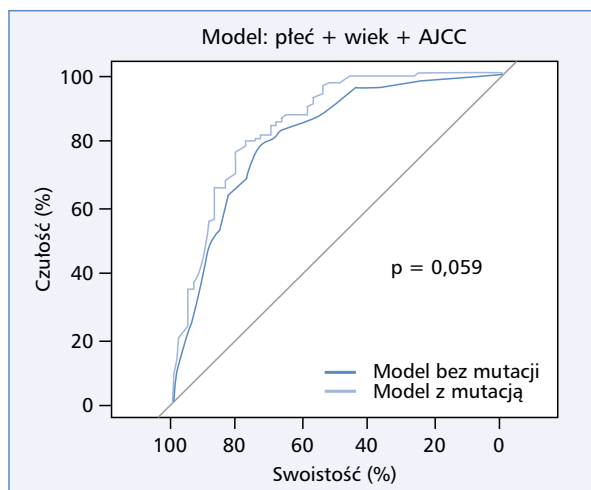
Rycina 2. Wartość prognostyczna klasyfikacji Miettinen i Lasoty AFIP-NCCN (ML) w odniesieniu do nomogramu 5 wg Golda w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



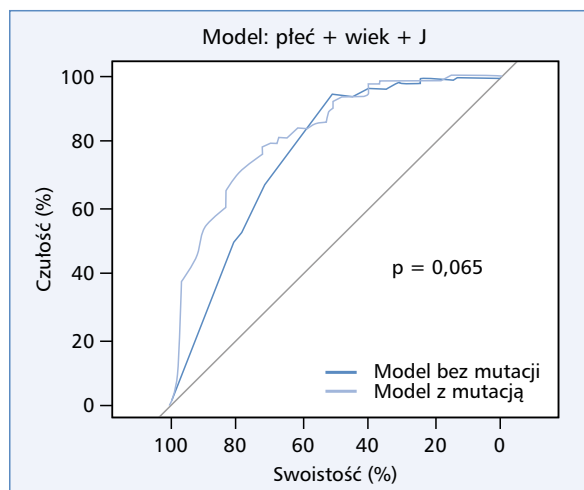
Rycina 3. Wartość prognostyczna klasyfikacji *National Institutes of Health* (NIH) w odniesieniu do nomogramu 5 wg Golda w przewidywaniu ryzyka nawrotu choroby w ciągu 5 lat



Rycina 5. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację NIH



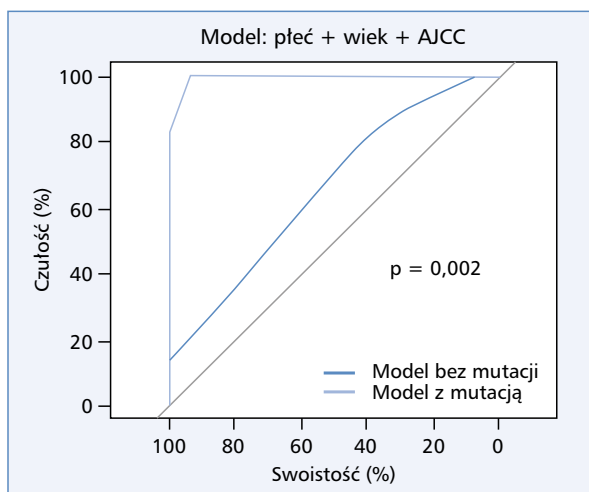
Rycina 4. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację AJCC



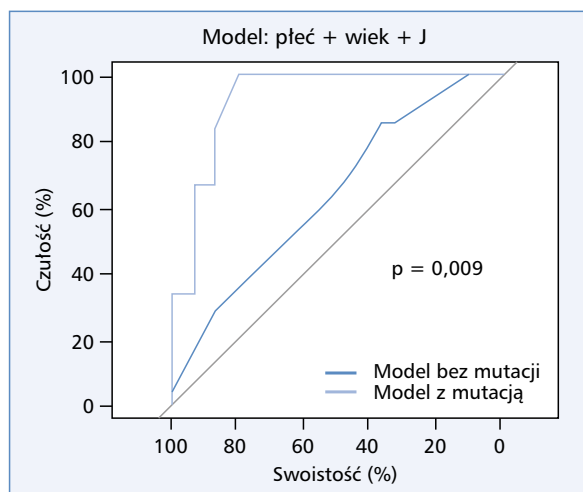
Rycina 6. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację Joensuu (J)

guza > 5 cm związana jest ze znacznie krótszym DFS, co udowodniono również we wszystkich dotychczasowych pracach [55–58]. Wyniki analizy potwierdzają także wpływ lokalizacji guza na rokowanie w GIST, co jest zgodne z wynikami innych opracowań [31, 32, 55–57, 59]. GIST umiejscowiony poza żołądkiem (głównie w jelicie) cechuje się znacznie gorszym rokowaniem niż GIST zlokalizowany w żołądku, co znalazło odzwierciedlenie w klasyfikacji zmodyfikowanej przez Mietinnena i Lasotę [57, 59]. Wymienione czynniki stanowią obecnie podstawę istniejących klasyfikacji, w tym oceny stopnia zaawansowania TNM wg AJCC. Przedstawione zależności potwierdzają też reprezentatywność analizowanej grupy chorych na pierwotny GIST. Innymi czynnikami istotnie zwiększającymi ryzyko nawrotu GIST w niniejszej anali-

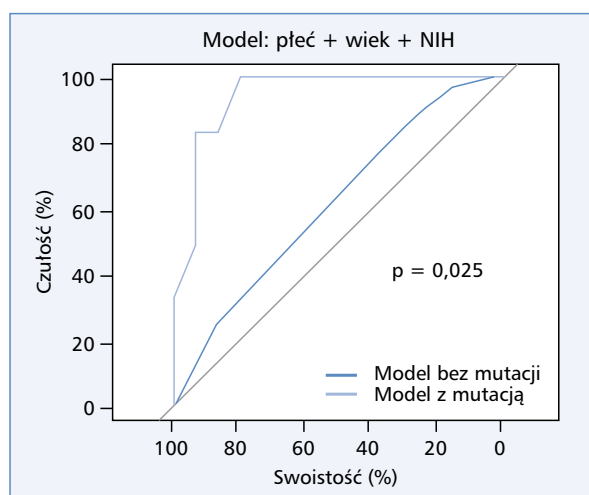
zie okazały się zakres chirurgii R1 ($p < 0,001$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) i płeć męska ($p = 0,02$). Radykalność leczenia chirurgicznego (R0) w ocenie mikroskopowej oraz niewystąpienie pęknięcia guza — samoistnego bądź związanego z działaniami śródoperacyjnymi — są niezwykle istotne podczas operacji GIST. Pęknięcie guza stanowi niezależny od wielkości i indeksu mitotycznego czynnik kwalifikujący chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu wg zmodyfikowanej klasyfikacji NIH wg Joensuu [33, 59–61]. Przedstawione wyniki wskazują również na istnienie zależności między płcią męską a nawrotem choroby. Płeć męska w analizowanej grupie okazała się złym czynnikiem rokowniczym. W odniesieniu do zaprezentowanych wyników pochodzące z literatury dane dotyczące tej cechy nie są już tak jednoznaczne [56, 58].



Rycina 7. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację AJCC w grupie o pośrednim ryzyku



Rycina 9. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację Joensuu (J) w grupie o pośrednim ryzyku



Rycina 8. Model uwzględniający płeć, wiek oraz klasyfikację NIH w grupie o pośrednim ryzyku

Wszystkie wyżej wymienione czynniki (oprócz resekcji R1) wykazują znamienność statystyczną w analizie zarówno jedno-, jak i wieloczynnikowej. Dotychczas tylko kilka prac analizowało znaczenie rokownicze genotypu pierwotnego guza u chorych na GIST, znacznie więcej zaś koncentrowało się na roli predykcyjnej mutacji dla odpowiedzi na leczenie IKT [62–64]. Kolejnym istotnym w ocenie czynnikiem jest obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, która okazała się czynnikiem związanym z krótszym czasem wolnym od nawrotu choroby. W świetle dostępnych badań mutacja ta występuje najczęściej w guzach zlokalizowanych poza żołądkiem, > 5 cm oraz z indeksem mitotycznym > 5/50 HPF, automatycznie kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu i powinna

być dodatkowym czynnikiem w kwalifikacji do leczenia uzupełniającego imatynibem [65]; co więcej, obecne dane pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że jest to mutacja najbardziej wrażliwa na imatynib [66–68]. Wyniki analizy jednoczynnikowej pokazują, że obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 9 również istotnie wpływa na skrócenie czasu do nawrotu choroby. Reasumując, należy stwierdzić, że obecność mutacji w genu *KIT*, niezależnie czy w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, czy eksonie 9 ($p = 0,009$), jest związana z krótszym DFS w odniesieniu do mutacji genu *PDGFRA*, w przypadku której szacowany 5-letni DFS przy obecności mutacji w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, wynosi 35,1% (95% CI: 23,8–51,8%), a w eksonie 9 — 38,5% (95% CI: 21,2–69,95) vs. 83,6% (95% CI: 68,2–100,0) w sytuacji obecności mutacji genu *PDGFRA*. Dłuższy DFS dla GIST z obecnością mutacji *PDGFRA* był już wskazywany przez innych autorów [69, 70]. Pierwsze prace z przełomu wieków XX i XXI sugerowały jedynie, że u chorych na GIST z obecnością mutacji *KIT* występują bardziej agresywne postacie nowotworu niż u chorych bez mutacji bądź z obecnością mutacji genu *PDGFRA* — nie analizowano jednak wówczas szczegółowo typów mutacji [38, 71, 72]. Po raz pierwszy uwagę na niezależne negatywne znaczenie rokownicze delecji obejmującej kodon 557 i/lub 558 genu *KIT* zwróciła hiszpańska grupa badawcza [73]. Również DeMatteo i wsp. sugerowali, że specyficzne mutacje *KIT* mogą mieć znaczenie rokownicze w analizie jednoczynnikowej, ale nie wieloczynnikowej [68, 74], wskazując, że GIST z obecnością mutacji punktowej lub insercji *KIT* mogą mieć lepszy przebieg kliniczny niż w przypadku mutacji w eksonie 9 *KIT* czy delecji obejmujących aminokwasy W557 i/lub K558 *KIT*, podczas gdy guzy bez mutacji *KIT* wiążą się z pośrednim rokowaniem. Prezentowana

praca potwierdza rolę tych czynników jako niezależnych biomarkerów rokowniczych w znacznie większej grupie chorych. Nie wyjaśniono dokładnie biologicznej podstawy tych zależności; sugeruje się, że zmutowana forma *KIT*, generowana przez podstawienie proliny za lizynę w pozycji 558, prowadzi do większej konstytutywnej fosforylacji receptora i wyższej proliferacji komórki [75]. Kilka prac wskazywało również na korzystniejszy przebieg choroby u chorych na pierwotny, resekcyjny GIST z obecnością mutacji *PDGFRA* (zwłaszcza w eksonie 18, głównie w lokalizacji żołądkowej i — co interesujące — przy mutacji punktowej D842V, charakteryzującej się opornością na stosowane IKT w przypadkach nieresekcyjnych/rozsianych) [39, 46, 70, 76–78]. Potwierdziła to również analiza badania ACOSOG Z9001 w grupie, której podawano placebo [68].

Na podstawie analizy jednoczynnikowej wskazano następujące czynniki, które miały negatywny wpływ na OS: liczba mitoz $> 10/\text{HPF}$ ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego $> 10\text{ cm}$ ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz wiek $< 40\text{ lat}$ ($p = 0,045$). Czynniki te, z wykluczeniem marginesów chirurgicznych, okazały się istotne również statystycznie w analizie wieloczynnikowej. W przedstawionej pracy nie zaobserwowano istotnego wpływu statusu mutacji na OS. Analiza czynników wpływających na OS po resekcji pierwotnego GIST należy do nielicznych w piśmiennictwie światowym i wskazuje na istotnie dobre przeżycia nawet w grupach o dużym ryzyku, co wiąże się z wysoką aktywnością imatynibu i innych IKT stosowanych w leczeniu nawrotów choroby [14, 79]. Można oczekiwać, że stosowane obecnie leczenie uzupełniające imatynibem po resekcji GIST o dużym ryzyku przyczyni się do dalszej poprawy wyników przeżyć tych chorych.

Analiza istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu (wyrażona za pomocą krzywych ROC) dla 5-letnich DFS oraz OS potwierdziła znaczenie prognostyczne tych klasyfikacji. Na podstawie zaprezentowanych wyników można stwierdzić, że obecnie dostępne i stosowane klasyfikacje pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu, co jest zgodne z wynikami innych autorów [80–82]. Porównując poszczególne klasyfikacje, nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy między nimi. Może to wynikać z faktu, że każda z nich uwzględnia dwie cechy — wielkość guza oraz liczbę mitoz, które — jak udowodniono także w niniejszej analizie — są najistotniejszymi czynnikami ryzyka. Oczywiście każda z klasyfikacji ma swoje ograniczenia, i tak wyniki, które przedstawili Goh i wsp. w 2008 roku, pokazują, że klasyfikacja AFIP Miettinen i Lasoty lepiej przewiduje ryzyko nawrotu w porównaniu z klasyfikacją NIH, co wynika z dodania kryterium lokalizacji guza, które — jak zostało udowodnione również w tej analizie — jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym dla guzów zlokalizowanych poza żołądkiem. Jednocześnie

zastosowanie podziału na niskie i bardzo niskie ryzyko nawrotu wydaje się nieistotne w kontekście podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia uzupełniającego oraz planowanym schemacie wizyt kontrolnych, co też znajduje odzwierciedlenie w prezentowanej analizie, gdzie nie wykazano istotności statystycznej między niskim i bardzo niskim ryzykiem zarówno dla DFS, jak i OS. Podobne wyniki analiz znajdujemy również u innych autorów [51]. Przeglądając literaturę, trudno znaleźć analizę, która porównywałaby wszystkie istniejące obecnie klasyfikacje. W analizie, jaką przeprowadzili Yanagimoto i wsp., porównując klasyfikacje NIH, AFIP, NIH wg Joensuu, AJCC oraz „japońską zmodyfikowaną NIH”, w której dodano pęknięcie guza i/lub naciekanie narządów w grupie 712 pacjentów, wskazano klasyfikację NIH wg Joensuu jako najbardziej czułą w przewidywaniu nawrotu GIST. Na podstawie tej analizy wybrano klasyfikację NIH do kwalifikacji chorych do leczenia uzupełniającego [69]. Analiza ta nie uwzględniała jednak oceny mutacji oraz nomogramu Golda.

Żadna z dotychczas opublikowanych prac nie podjęła próby włączenia analizy mutacji do systemu rokowniczego po resekcji pierwotnego GIST. Wyniki przedstawione w niniejszym opracowaniu wskazują jednoznacznie na poprawę dokładności rokowniczej klasyfikacji ryzyka przy uwzględnieniu oprócz klasycznych czynników rokowniczych również genotypowania — może to mieć wpływ na właściwe kwalifikowanie chorych o pośrednim ryzyku nawrotu choroby do leczenia uzupełniającego imatynibem po resekcji pierwotnego nowotworu. Woźniak i wsp. w swojej pracy, obejmującej wielośrodkowe kliniczno-patologiczne i molekularne dane poddanych resekcji chorych na zlokalizowany GIST, zgromadzone w bazie European ContigaGIST, potwierdzają korzystne znaczenie rokownicze obecności mutacji w eksonie 18 *PDGFRA* i negatywny wpływ obecności duplikacji w eksonie 9 *KIT* (występującej głównie w jelicie cienkim) oraz delecji 557–558 w eksonie 11 *KIT*. Interesujące jest, że według autorów tej pracy obecność delecji obejmującej kodony 557 i/lub 558 *KIT* była istotnym, niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym jedynie w GIST wywodzącym się z żołądka. Autorzy stwierdzają, że obecność tego zaburzenia genetycznego u chorych na GIST wywodzący się z żołądka, nawet o teoretycznie mniejszym ryzyku ocenianym na podstawie istniejących klasyfikacji, powinno stanowić dodatkowe wskazanie do zastosowania leczenia uzupełniającego imatynibem. W prezentowanej pracy wykazano również istotność statystyczną ($p < 0,001$) obecności mutacji w poszczególnych grupach ryzyka z niekorzystnym wskazaniem na grupę wysokiego ryzyka; ponad 40% wszystkich oznaczonych mutacji to mutacje oznaczone w guzach, które zostały sklasyfikowane jako grupa wysokiego ryzyka, co wiążej, mutacja w eksonie 11 *KIT* delecja obejmująca p. W557–K558 jest najczęstszą mutacją w grupie o wy-

sokim ryzyku nawrotu. Ze względu na liczebność badanej grupy nie było możliwości przeprowadzenia aż tak szczegółowych analiz podgrup pacjentów w zależności od lokalizacji guza, jakie wykonała grupa ConticaGIST. Najnowsza, poszerzona analiza grupy badawczej ConticaGIST obejmowała 1844 chorych. Ocenie zostały poddane najczęstsze rodzaje mutacji, które podzielono na dwie klasy prognostyczne: klasa 1 (C1, dobre rokowanie), z włączeniem mutacji eksonu 11 *KIT*, duplikacji, delecji poza kodonami 557–558 i eksonem *PDGFRA* 18, oraz klasa 2 (C2, złe rokowanie), obejmująca delecje eksonu 11 *KIT*, kodony 557–558. Gdy w modelu wielowymiarowym wzięto pod uwagę korelację między lokalizacją guza a statusem mutacji, wykazano niekorzystny wpływ wielkości guza > 10 cm oraz wskaźnika mitotycznego 6–10 > 10/50 HPF, ale mutacje klasy 2 cechowały się gorszym rokowaniem tylko w przypadku guzów żołądka, w odróżnieniu od GIST w lokalizacji pozazołatkowej [83]. Mimo że grupa analizowana w prezentowanej pracy była mniej liczna i ocena rodzaju mutacji nie była tak dokładna, uzyskane wyniki pozwalają na podobne wnioski — guz zlokalizowany w żołądku oraz obecność mutacji *KIT* w kodonach 557–588 są złyimi czynnikami rokowniczymi i powinny mieć istotne znaczenie w zaktualizowaniu obecnej istniejącej klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu.

Do podobnych wniosków doszli również autorzy analizy obejmującej grupę 451 chorych, w której modele wielowymiarowej regresji Coxa pozwoliły na identyfikację trzech molekularnych grup ryzyka: grupa I wykazała najlepszy wynik i obejmowała mutacje eksonu 12 *PDGFRA*, mutację *BRAF* i eksonu 13 *KIT*; grupa II, o pośrednim fenotypie klinicznym (HR = 3,06), obejmowała przypadki potrójnie ujemne, mutacje w eksonie 17 *KIT*, kodonie D842V eksonu 18 *PDGFRA* i eksonie 14 *PDGFRA*; grupa III wykazała najgorszy wynik (HR = 4,52) i obejmowała mutacje w eksonie 9 *KIT* i eksonie 11 *KIT* oraz w eksonie 18 *PDGFRA* inne niż D842V. Mutacja była istotnym wskaźnikiem prognostycznym OS w nieleczonych systemowo, zlokalizowanych GIST ($p < 0,001$): u chorych z mutacją *KIT* wyniki były gorsze niż w przypadku mutacji *PDGFRA* lub potrójnie ujemnych (*KIT*, *PDGFRA*, *BRAF* typu dzikiego). Badanie to podkreśla prognostyczny wpływ statusu mutacji na naturalny przebieg GIST, sugeruje, że molekularne grupowanie prognostyczne może uzupełniać kliniczne kryteria stratyfikacji ryzyka przy podejmowaniu decyzji o leczeniu uzupełniającym i odpowiada na pytanie, czy status mutacji wpływa na rokowanie zlokalizowanych, nieleczonych GIST [84].

Skandynawska Grupa Mięsaków przeprowadziła badanie mające na celu zbadanie wpływu mutacji *KIT* i *PDGFRA* na przeżycie wolne od nawrotów (RFS, *recurrence-free survival*) u chorych na GIST leczonych chirurgicznie i adiuwantowo imatynibem. Do badania

włączono 400 pacjentów leczonych operacyjnie, u których ryzyko nawrotu oszacowano jako wysokie, dzieląc ich na 2 grupy otrzymujące imatynib przez rok lub 3 lata. Punktem końcowym był czas wolny od nawrotu choroby. Mutacje zostały pogrupowane według genu i eksonu. Mutacje w eksonie 11 *KIT* zostały następnie pogrupowane jako mutacje delecyjne lub mutacje insercyjno-delecyjne, mutacje substytucyjne, mutacje insercyjne lub duplikacyjne oraz mutacje obejmujące kodony 557 i/lub 558. Mutacje *PDGFRA* i mutacje insercyjne lub duplikacyjne w eksonie 11 *KIT* były powiązane z korzystnym DFS, natomiast mutacje w eksonie 9 *KIT* były związane z niekorzystnym wynikiem. Chorzy z delecją eksonu 11 *KIT* lub mutacją insercyjno-delecyjną cechowali się lepszym DFS, gdy zostali przydzieleni do grupy leczonej przez 3 lata w porównaniu z grupą leczoną przez rok (5-letni RFS 71,0% vs. 41,3%; $p < 0,001$), natomiast w innych badanych podgrupach mutacyjnych stwierdzono brak znaczącej korzyści z 3-letniego leczenia. Mutacje delecyjne w eksonie 11 *KIT*, delecje obejmujące kodony 557 i/lub 558 były związane z krótkim DFS w grupie leczonej przez rok, ale nie w grupie leczonej przez 3 lata. Wyniki tego badania potwierdzają, że korzyści, jakie odnoszą pacjenci z leczenia uzupełniającego, zależą od rodzaju występującej mutacji. Włączeni do badania chorzy, u których potwierdzono mutacje delecyjne w eksonie 11 *KIT*, odnieśli największe korzyści z dłuższego czasu trwania leczenia adiuwantowego imatynibem. A zatem czas trwania leczenia adiuwantowego imatynibem modyfikuje ryzyko nawrotu GIST związanego z niektórymi mutacjami *KIT*, w tym delecjami, które wpływają na kodony 557 i/lub 558 eksonu 11 [85].

Wnioski

W niniejszej pracy stwierdzono, że najważniejsze czynniki rokownicze związane z czasem wolnym od nawrotu choroby to: wielkość guza, indeks mitotyczny, lokalizacja poza żołądkiem oraz obecność mutacji genu *KIT* w eksonie 11, obejmującej delecję 557–558, oraz genu *KIT* w eksonie 9. Czynniki, które w sposób istotny wpływają na całkowity czas przeżycia, to: liczba mitoz > 10/HPF ($p < 0,001$), wielkość guza pierwotnego > 10 cm ($p < 0,001$), marginesy chirurgiczne R1 ($p = 0,004$), pęknięcie guza ($p < 0,001$) oraz wiek < 40 lat ($p = 0,045$). Ponad 40% wszystkich oznaczonych mutacji stanowiły mutacje oznaczone w guzach, które zostały sklasyfikowane jako grupa wysokiego ryzyka; co więcej, mutacje obejmujące delecje 557–558 w eksonie 11 *KIT* są najczęściej obecne w grupie o wysokim ryzyku nawrotu, co powinno warunkować podjęcie leczenia uzupełniającego. Obecność mutacji w eksonie 18 *PDGFRA* ma korzystne znaczenie rokownicze w GIST po resekcji pierwotnego guza. Wszystkie

obecnie stosowane klasyfikacje oceny ryzyka nawrotu GIST pozwalają na wiarygodną ocenę ryzyka nawrotu. Wiarygodność istniejących klasyfikacji oceny ryzyka nawrotu choroby po resekcji GIST można poprawić, uwzględniając status mutacji, szczególnie w grupach o pośrednim ryzyku nawrotu. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie na obecność konkretnej mutacji wydaje się mieć kluczowe znaczenie w kontekście nie tylko leczenia uzupełniającego, ale również leczenia choroby zaawansowanej i/lub przerzutowej.

Piśmiennictwo

- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3(11): 655–664, doi: [10.1016/s1470-2045\(02\)00899-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00899-9), indexed in Pubmed: [12424067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12424067/).
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 1–12, doi: [10.1007/s004280000338](https://doi.org/10.1007/s004280000338), indexed in Pubmed: [11213830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11213830/).
- Joensuu H, DeMatteo RP. The management of gastrointestinal stromal tumors: a model for targeted and multidisciplinary therapy of malignancy. *Annu Rev Med.* 2012; 63: 247–258, doi: [10.1146/annurev-med-043010-091813](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043010-091813), indexed in Pubmed: [22017446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22017446/).
- 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): 1259–1269, indexed in Pubmed: [9588894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9588894/).
- Zhao X, Yue C. Gastrointestinal stromal tumor. *J Gastrointest Oncol.* 2012; 3(3): 189–208.
- Sandvik OM, Søreide K, Kvaloy JT, et al. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35(6): 515–520, doi: [10.1016/j.canep.2011.03.002](https://doi.org/10.1016/j.canep.2011.03.002), indexed in Pubmed: [21489899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21489899/).
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer.* 2005; 41(18): 2868–2872, doi: [10.1016/j.ejca.2005.09.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.009), indexed in Pubmed: [16293410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293410/).
- Rubin JL, Sanon M, Taylor DCA, et al. Epidemiology, survival, and costs of localized gastrointestinal stromal tumors. *Int J Gen Med.* 2011; 4: 121–130, doi: [10.2147/IJGM.S16090](https://doi.org/10.2147/IJGM.S16090), indexed in Pubmed: [21475624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475624/).
- 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): 162–168, doi: [10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40709.x), indexed in Pubmed: [15654796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15654796/).
- Rutkowski P, Kulig J, Krzakowski M. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). *Nowotwory J Oncol.* 2011; 61: 70–80.
- Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z. Przeżycia chorych na rozszlany i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem – analiza etapowa Klinicznego rejestru GIST. *Nowotwory J Oncol.* 2005; 55: 195–199.
- Blanke CD. Therapeutic options for gastrointestinal stroma tumors. *ASCO 2003. Educational Book* : 266–272.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al. GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol.* 2005; 16(4): 566–578, doi: [10.1093/annonc/mdl127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl127), indexed in Pubmed: [15781488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15781488/).
- Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol.* 2006; 18(4): 386–395, doi: [10.1097/01.cco.0000228747.02660.e2](https://doi.org/10.1097/01.cco.0000228747.02660.e2), indexed in Pubmed: [16721136](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16721136/).
- Rutkowski P, Nowecki ZI, Michaj W, et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(7): 2018–2027, doi: [10.1245/s10434-007-9377-9](https://doi.org/10.1245/s10434-007-9377-9), indexed in Pubmed: [17473953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17473953/).
- 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): 51–58, doi: [10.1097/00000658-200001000-00008](https://doi.org/10.1097/00000658-200001000-00008), indexed in Pubmed: [10636102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10636102/).
- Samián L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg.* 2004; 70(3): 187–191, indexed in Pubmed: [15055839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15055839/).
- Learn PA, Sicklick JK, DeMatteo RP. Randomized clinical trials in gastrointestinal stromal tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010; 19(1): 101–113, doi: [10.1016/j.soc.2009.09.004](https://doi.org/10.1016/j.soc.2009.09.004), indexed in Pubmed: [19914562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19914562/).
- DeMatteo R, Ballman K, Antonescu C, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1097–1104, doi: [10.1016/s0140-6736\(09\)60500-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60500-6).
- Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008; 19 Suppl 2: ii35–ii38, doi: [10.1093/annonc/mdn080](https://doi.org/10.1093/annonc/mdn080), indexed in Pubmed: [18456761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456761/).
- van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet.* 2001; 358(9291): 1421–1423, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)06535-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06535-7).
- 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): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: [12181401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12181401/).
- 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): 626–632, doi: [10.1200/JCO.2007.13.4452](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4452), indexed in Pubmed: [18235122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18235122/).
- Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011; 67 Suppl 1: S3–S8, doi: [10.1007/s00280-010-1516-5](https://doi.org/10.1007/s00280-010-1516-5), indexed in Pubmed: [21116626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21116626/).
- Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GIST Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol.* 2015; 33(36): 4276–4283, doi: [10.1200/JCO.2015.62.4304](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4304), indexed in Pubmed: [26573069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573069/).
- Reichardt P, Blay JY, Boukovinas I, et al. Adjuvant therapy in primary GIST: state-of-the-art. *Ann Oncol.* 2012; 23(11): 2776–2781, doi: [10.1093/annonc/mds198](https://doi.org/10.1093/annonc/mds198), indexed in Pubmed: [22831984](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831984/).
- Rutkowski P, Przybył J, Zdzienicki M. Extended adjuvant therapy with imatinib in patients with gastrointestinal stromal tumors: recommendations for patient selection, risk assessment, and molecular response monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2013; 17(1): 9–19, doi: [10.1007/s40291-013-0018-7](https://doi.org/10.1007/s40291-013-0018-7), indexed in Pubmed: [23355099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23355099/).
- Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumors: a systematic review. *Int J Cancer.* 2011; 128(9): 2202–2214, doi: [10.1002/ijc.25827](https://doi.org/10.1002/ijc.25827), indexed in Pubmed: [21387287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21387287/).
- Miettinen M, El-Rifai W, H L Sobin L, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 478–483, doi: [10.1053/hupa.2002.124123](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.124123), indexed in Pubmed: [12094372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094372/).
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33(5): 459–465, doi: [10.1053/hupa.2002.123545](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.123545), indexed in Pubmed: [12094370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12094370/).
- Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30(4): 477–489, doi: [10.1097/00000478-200604000-00008](https://doi.org/10.1097/00000478-200604000-00008), indexed in Pubmed: [16625094](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625094/).
- 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, doi: [10.1097/01.pas.0000146010.92933.de](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000146010.92933.de), indexed in Pubmed: [15613856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15613856/).
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008; 39(10): 1411–1419, doi: [10.1016/j.humpath.2008.06.025](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2008.06.025), indexed in Pubmed: [18774375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18774375/).
- Park CH, Kim GHa, Lee BE, et al. Two staging systems for gastrointestinal stromal tumors in the stomach: which is better? *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 141, doi: [10.1186/s12876-017-0705-7](https://doi.org/10.1186/s12876-017-0705-7), indexed in Pubmed: [29207963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29207963/).
- Sobin LH, Wittekind Ch (ed). International union against cancer (UICC). 7th ed. TNM classification of malignant tumors. Wiley, New York 2010.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, 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): 1045–1052, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70242-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70242-6), indexed in Pubmed: [19793678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19793678/).

37. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998; 279(5350): 577–580, doi: [10.1126/science.279.5350.577](https://doi.org/10.1126/science.279.5350.577), indexed in Pubmed: [9438854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9438854/).
38. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol*. 1999; 154(1): 53–60, doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)65250-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65250-9), indexed in Pubmed: [9916918](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9916918/).
39. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23(23): 5357–5364, doi: [10.1200/JCO.2005.14.068](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.14.068), indexed in Pubmed: [15928335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928335/).
40. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol*. 2004; 202(4): 430–438, doi: [10.1002/path.1546](https://doi.org/10.1002/path.1546), indexed in Pubmed: [15095270](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15095270/).
41. 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): 4342–4349, doi: [10.1200/JCO.2003.04.190](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.190), indexed in Pubmed: [14645423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645423/).
42. Wozniak A, Floris G, Debiec-Rychter M, et al. Implications of mutational analysis for the management of patients with gastrointestinal stromal tumors and the application of targeted therapies. *Cancer Invest*. 2010; 28(8): 839–848, doi: [10.3109/07357907.2010.494322](https://doi.org/10.3109/07357907.2010.494322), indexed in Pubmed: [20690803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690803/).
43. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, Australasian Gastrointestinal Trials Group. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42(8): 1093–1103, doi: [10.1016/j.ejca.2006.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.01.030), indexed in Pubmed: [16624552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624552/).
44. Andersson J, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology*. 2006; 130(6): 1573–1581, doi: [10.1053/j.gastro.2006.01.043](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.043), indexed in Pubmed: [16697720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16697720/).
45. Lasota J, vel Dobosz AJ, Wasag B, et al. Presence of homozygous KIT exon 11 mutations is strongly associated with malignant clinical behavior in gastrointestinal stromal tumors. *Lab Invest*. 2007; 87(10): 1029–1041, doi: [10.1038/labinvest.3700628](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700628), indexed in Pubmed: [17632543](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17632543/).
46. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest*. 2004; 84(7): 874–883, doi: [10.1038/labinvest.3700122](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700122), indexed in Pubmed: [15146165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15146165/).
47. Lasota J, Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2): 91–102, doi: [10.1053/j.semmp.2006.08.006](https://doi.org/10.1053/j.semmp.2006.08.006), indexed in Pubmed: [17193822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193822/).
48. Wozniak A, Rutkowski P, Bylina E, et al. Correlation between KIT exon 11 mutation site and imatinib treatment outcome in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). CTOS annual meeting 2012.
49. Gronchi A. Risk stratification models and mutational analysis: keys to optimising adjuvant therapy in patients with gastrointestinal stromal tumour. *Eur J Cancer*. 2013; 49(4): 884–892, doi: [10.1016/j.ejca.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.025), indexed in Pubmed: [23206668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206668/).
50. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(10): 890–896, doi: [10.1016/j.ejso.2011.06.005](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.06.005), indexed in Pubmed: [21737227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737227/).
51. Goh BKP, Chow PKH, Yap WM, et al. Which is the optimal risk stratification system for surgically treated localized primary GIST? Comparison of three contemporary prognostic criteria in 171 tumors and a proposal for a modified Armed Forces Institute of Pathology risk criteria. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(8): 2153–2163, doi: [10.1245/s10434-008-9969-z](https://doi.org/10.1245/s10434-008-9969-z), indexed in Pubmed: [18546045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18546045/).
52. Kim TW, Lee H, Kang YK, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(9): 3076–3081, doi: [10.1158/1078-0432.ccr-03-0581](https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-03-0581), indexed in Pubmed: [15131046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15131046/).
53. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 265–274, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70299-6), indexed in Pubmed: [22153892](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153892/).
54. Kapoor R, Khosla D, Kumar P, et al. Five-year follow up of patients with gastrointestinal stromal tumor: recurrence-free survival by risk group. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013; 9(1): 40–46, doi: [10.1111/j.1743-7563.2011.01494.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-7563.2011.01494.x), indexed in Pubmed: [22897235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22897235/).
55. Bearzi I, Mandolesi A, Arduini F, et al. Gastrointestinal stromal tumor. A study of 158 cases: clinicopathological features and prognostic factors. *Anal Quant Cytol Histol*. 2006; 28(3): 137–147, indexed in Pubmed: [16786723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16786723/).
56. Ning L, Zhang Df, Zhou Yb, et al. [Prognosis analysis of 247 cases of gastrointestinal stromal tumor]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2013; 16(3): 247–250, indexed in Pubmed: [23536345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536345/).
57. Wu XJ, Zhang RX, Chen G, et al. Prognostic factors in surgically managed gastrointestinal stromal tumours. *J Int Med Res*. 2012; 40(5): 1904–1911, doi: [10.1177/030006051204000531](https://doi.org/10.1177/030006051204000531), indexed in Pubmed: [23206474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206474/).
58. Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer*. 2003; 6(1): 39–48, doi: [10.1007/s101200300005](https://doi.org/10.1007/s101200300005), indexed in Pubmed: [12673425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673425/).
59. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23(2): 70–83, doi: [10.1053/j.semmp.2006.09.001](https://doi.org/10.1053/j.semmp.2006.09.001), indexed in Pubmed: [17193820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17193820/).
60. Nishida T, Cho H, Hirota S, et al. Kinki GIST Study Group. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(7): 1961–1969, doi: [10.1245/s10434-018-6505-7](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6505-7), indexed in Pubmed: [29752602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752602/).
61. Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010; 97(12): 1854–1859, doi: [10.1002/bjs.7222](https://doi.org/10.1002/bjs.7222), indexed in Pubmed: [20730857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730857/).
62. Debiec-Rychter M, Dumez H, Judson I, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Use of c-KIT/PDGFRA mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2004; 40(5): 689–695, doi: [10.1016/j.ejca.2003.11.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.025), indexed in Pubmed: [15010069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15010069/).
63. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2006; 24(29): 4764–4774, doi: [10.1200/JCO.2006.06.2265](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2265), indexed in Pubmed: [16954519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16954519/).
64. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(33): 5360–5367, doi: [10.1200/JCO.2008.17.4284](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4284), indexed in Pubmed: [18955451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955451/).
65. Wozniak A, Rutkowski P, Schöffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(23): 6105–6116, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-1677](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1677), indexed in Pubmed: [25294914](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25294914/).
66. Bachet JB, Hostein I, Le Cesne A, et al. Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs. *Br J Cancer*. 2009; 101(1): 7–11, doi: [10.1038/sj.bjc.6605117](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605117), indexed in Pubmed: [19536093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536093/).
67. Wang M, Xu J, Zhao W, et al. Prognostic value of mutational characteristics in gastrointestinal stromal tumors: a single-center experience in 275 cases. *Med Oncol*. 2014; 31(1): 819, doi: [10.1007/s12032-013-0819-x](https://doi.org/10.1007/s12032-013-0819-x), indexed in Pubmed: [24338275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24338275/).
68. Corless C, Ballman K, Antonescu C, 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): 1563–1570, doi: [10.1200/jco.2013.51.2046](https://doi.org/10.1200/jco.2013.51.2046).
69. Yanagimoto Y, Takahashi T, Muguruma K, et al. Re-appraisal of risk classifications for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs) after complete resection: indications for adjuvant therapy. *Gastric Cancer*. 2015; 18(2): 426–433, doi: [10.1007/s10120-014-0386-7](https://doi.org/10.1007/s10120-014-0386-7), indexed in Pubmed: [24853473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853473/).
70. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Polish Clinical GIST Registry. Prognostic value of KIT/PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol*. 2012; 23(2): 353–360, doi: [10.1093/annonc/mdr127](https://doi.org/10.1093/annonc/mdr127), indexed in Pubmed: [21527588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527588/).
71. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999; 59(17): 4297–4300, indexed in Pubmed: [10485475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10485475/).
72. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002; 20(18): 3898–3905, doi: [10.1200/JCO.2002.03.095](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.03.095), indexed in Pubmed: [12228211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12228211/).

73. Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Spanish Group for Sarcoma Research. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 6190-6198, doi: [10.1200/JCO.2005.19.554](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.554), indexed in Pubmed: [16135486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135486/).
74. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008; 112(3): 608-615, doi: [10.1002/cncr.23199](https://doi.org/10.1002/cncr.23199), indexed in Pubmed: [18076015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076015/).
75. Ma Y, Longley BJ, Wang X, et al. Clustering of activating mutations in c-KIT's juxtamembrane coding region in canine mast cell neoplasms. *J Invest Dermatol*. 1999; 112(2): 165-170, doi: [10.1046/j.1523-1747.1999.00488.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00488.x), indexed in Pubmed: [9989791](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9989791/).
76. Zong L, Chen P. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014; 12: 71, doi: [10.1186/1477-7819-12-71](https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-71), indexed in Pubmed: [24674052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24674052/).
77. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6): 634-642, doi: [10.1200/JCO.2014.57.4970](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.4970), indexed in Pubmed: [25605837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605837/).
78. Künstlinger H, Binot E, Merkelbach-Bruse S, et al. High-resolution melting analysis is a sensitive diagnostic tool to detect imatinib-resistant and imatinib-sensitive PDGFRA exon 18 mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol*. 2014; 45(3): 573-582, doi: [10.1016/j.humpath.2013.10.025](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.10.025), indexed in Pubmed: [24444465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444465/).
79. Wardelmann E, Thomas N, Merkelbach-Bruse S, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumours caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol*. 2005; 6(4): 249-251, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70097-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70097-8), indexed in Pubmed: [15811621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811621/).
80. Schmieder M, Henne-Bruns D, Mayer B, et al. Comparison of different risk classification systems in 558 patients with gastrointestinal stromal tumors after R0-resection. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 504, doi: [10.3389/fphar.2016.00504](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00504), indexed in Pubmed: [28082898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28082898/).
81. Chen T, Qiou H, Feng X, et al. Comparison of modified NIH and AFIP risk-stratification criteria for gastrointestinal stromal tumors: A multi-center retrospective study. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017; 20(9): 1020-1024, indexed in Pubmed: [28900993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900993/).
82. Chen T, Xu L, Ye L, et al. A new nomogram for recurrence-free survival prediction of gastrointestinal stromal tumors: Comparison with current risk classification methods. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(6): 1109-1114, doi: [10.1016/j.ejso.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.12.014), indexed in Pubmed: [30594406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594406/).
83. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
84. Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naive localized GIST: a population-based study. *Am J Surg Pathol*. 2015; 39(7): 922-930, doi: [10.1097/PAS.0000000000000418](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000418), indexed in Pubmed: [25970686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25970686/).
85. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017; 3(5): 602-609, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.5751](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5751), indexed in Pubmed: [28334365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334365/).
86. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005; 103(4): 821-829, doi: [10.1002/cncr.20862](https://doi.org/10.1002/cncr.20862), indexed in Pubmed: [15648083](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15648083/).
87. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(6): 1619-1628, doi: [10.2214/ajr.183.6.01831619](https://doi.org/10.2214/ajr.183.6.01831619), indexed in Pubmed: [15547201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15547201/).
88. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2002; 8(10): 3034-3038, indexed in Pubmed: [12374669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12374669/).
89. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ISG-AGITG phase III trial. *J Clin Oncol*. 2009; 27(24): 3969-3974, doi: [10.1200/JCO.2008.21.3330](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3330), indexed in Pubmed: [19620483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19620483/).