

Gigantische gastro-intestinale stromatumoren

Giant gastrointestinal stromal tumors

drs. F. Crouwel^{*1}, drs. J.A. Stibbe^{*2}, dr. A. van Geel³, dr. L. Meijer-Jorna⁴, dr. W.H. Schreurs², dr. L.M. Kager⁵

SAMENVATTING

Gastro-intestinale stromatumoren (GIST) zijn zeldzame tumoren van de tractus digestivus die ontstaan uit de cellen van Cajal. GIST kunnen in enkele gevallen een grootte van meer dan 10 cm over de langste as bereiken. GIST kenmerken zich veelal door mutaties in het *KIT*- of *PDGFRa*-gen en kunnen, indien niet resistent, in (neo)adjuvante setting worden behandeld met imatinib, naast volledige resectie van de tumor. De recidiefkans en het risico op (late) metastasering van de GIST is afhankelijk van zowel de grootte, de lokalisatie en de mitotische activiteit van de tumor. Dit artikel beschrijft twee patiëntencasus van GIST waarbij de initiële presentatie bestond uit gewichtsverlies, een palpabele massa in de buik en in één geval progressieve buikpijn. Bij radiologisch onderzoek werd de diagnose GIST overwogen, die

in één casus preoperatief door middel van biopt en bij de andere casus postoperatief werd bevestigd. De tumoren hadden een grootte van respectievelijk 26 en 32 cm. Beide patiënten werden curatief behandeld door middel van een laparotomische resectie en voor beiden geldt dat zij door middel van CT-scans zullen worden vervolgd. Eén patiënt wordt nog drie jaar nabehandeld met imatinib. Deze twee patiënten demonstreren de soms specifieke presentatie van GIST. Laparotomische radicale resectie is de eerste keuze van behandeling. Eventueel kan imatinib neoadjuvant worden gestart om tumorreductie te induceren indien de tumor marginaal resectabel is of kan imatinib worden gegeven als nabehandeling, in beide gevallen uiteraard mits de tumor er gevoelig voor is.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:54-60)

SUMMARY

Gastrointestinal stroma tumors (GIST) are rare tumors of the digestive tract, that originate from the cells of Cajal. In few cases, GIST can reach a size over 10 centimeters over the longest axis. GIST are often characterized by a mutation in the *KIT* or *PDGFRa* gene and, when susceptible, might be treated in (neo)adjuvant setting with imatinib, besides complete resection of the tumor. The risk of recur-

rence and (late) metastasis of GIST are dependent on both the size, localization and mitotic activity of the tumor. This paper presents two cases of GIST, in which the initial presentation consisted of weight loss, a palpable mass in the abdomen and - in one case - progressive abdominal pain. The diagnosis GIST was considered during radiological examination, which was confirmed pre-operatively by biopsy in one case and postoperatively in the other case.

*beiden delen het eerste auteurschap, ¹anios maag-, darm-, leverziekten, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten, ²anios chirurgie, afdeling Chirurgie, ³radioloog, afdeling Radiologie, ⁴patholoog, afdeling Pathologie, ⁵maag-, darm-, leverarts, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. F. Crouwel, anios MDL, afdeling Maag-, Darm-, Leverziekten, Noordwest Ziekenhuisgroep, Wilhelminalaan 12, poli 130, 1815 JD Alkmaar, tel.: 072 548 52 71, e-mailadres: f.crouwel@nwz.nl en mw. drs. J. Stibbe, anios chirurgie, afdeling Chirurgie, Noordwest Ziekenhuisgroep, Wilhelminalaan 12, poli 130, 1815 JD Alkmaar, tel.: 072 548 56 44, e-mailadres: ja.stibbe@nwz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

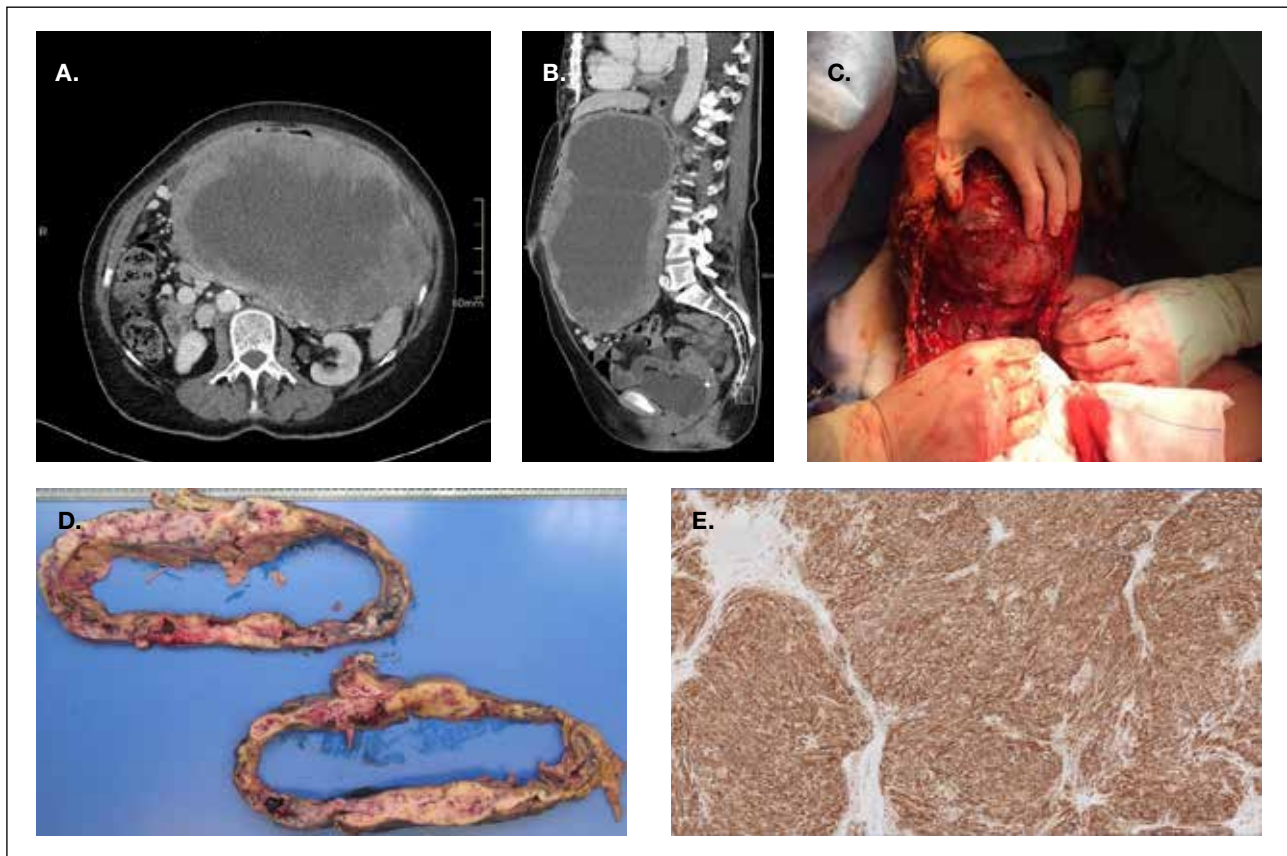
Trefwoorden: GIST, imatinib, *KIT*-gen, *PDGFRa*-gen

Keywords: GIST, imatinib, *KIT* gene, *PDGFRa* gene

ONTVANGEN 14 MEI 2018, GEACCEPTEERD 13 AUGUSTUS 2018.

The tumors had a size of 26 and 32 cm, respectively. Both patients were treated curatively by laparotomic resection of the GIST. Both patients will be followed-up by abdominal computed tomography (CT). One patient will be treated postoperatively for another three years with imatinib. These two patients demonstrate the sometimes aspecific presentation

of GIST. Radical laparotomic resection is the first choice of treatment. In some cases patients can be treated with neoadjuvant imatinib when the tumor is marginally resectable, which can reduce tumor size. Imatinib can be prescribed adjuvantly as well, but in both cases only if the tumor is susceptible.

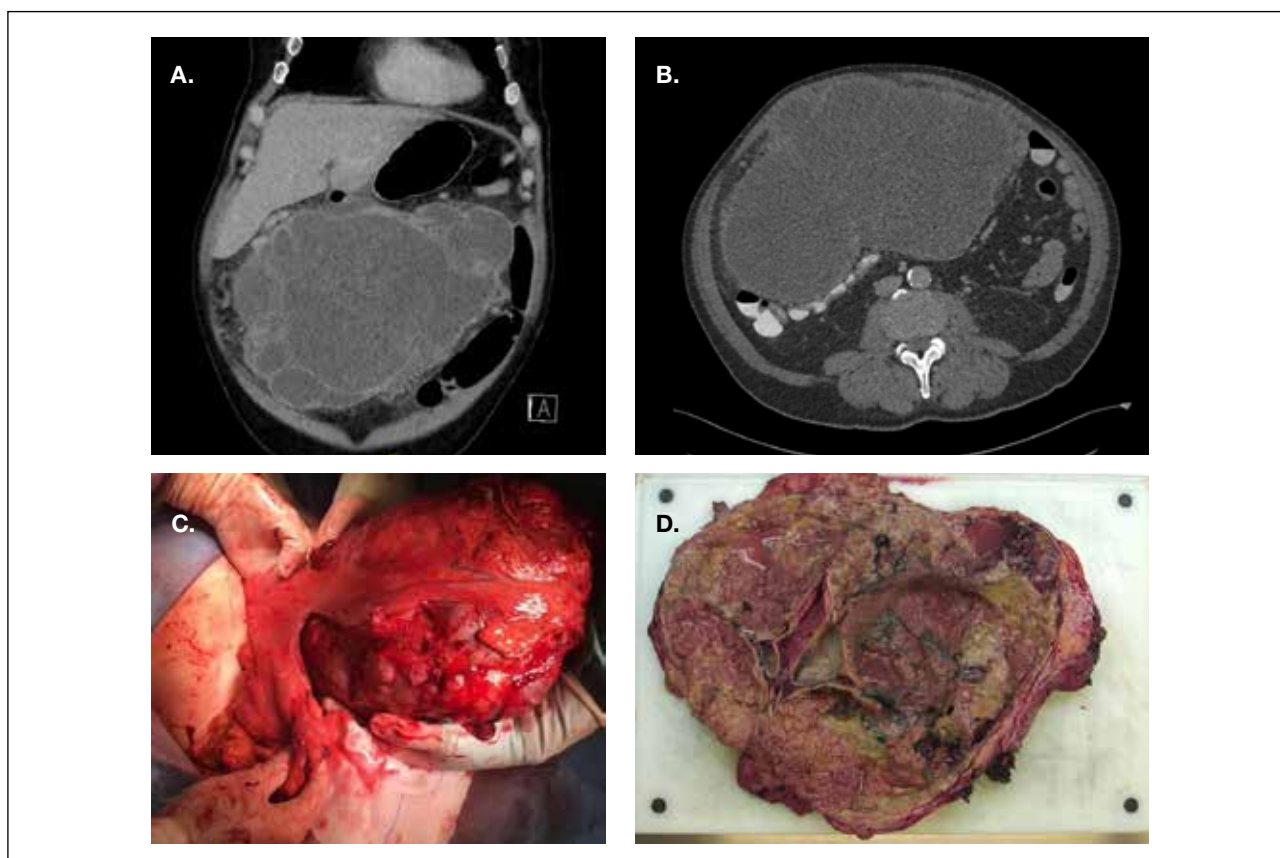


FIGUUR 1. A-B. CT-abdomen van patiënte A, waarbij duidelijk de omvang van de GIST te zien is. **C.** Peroperatief beeld van de GIST met vergroeiende pancreasstaart. **D.** Doorsnede door het resectiepreparaat. **E.** Microscopisch beeld met een positieve immunohistochemische kleuring voor CD117.

INLEIDING

Gastro-intestinale stromatumoren (GIST) zijn niet-epitheliale mesenchymale tumoren van de tractus digestivus. Ze kunnen in de gehele tractus digestivus voorkomen, maar worden het meest frequent gevonden in de maag (60%).¹ GIST zijn zeldzaam en beslaan 0,1-3% van alle maligne gastro-intestinale tumoren.¹ GIST ontwikkelen zich vanuit de interstitiële cellen van Cajal, waarbij in ongeveer 80% van de gevallen een mutatie van het *KIT*-gen en bij 7% van het 'platelet-derived growth factor receptor alpha'-gen (*PDGFRA*-gen) ontstaat.²⁻⁴ De cellen van Cajal zijn embryonale stam-

cellen die zich kunnen ontwikkelen tot alle niet-epitheliale structuren van de darmwand.⁵ De meeste patiënten met GIST zijn ouder dan 50 jaar ten tijde van de diagnose.⁶ De tumoren worden vaak per toeval ontdekt, omdat er pas laat symptomen ontstaan, zoals buikpijn, gewichtsverlies, anemie, gastro-intestinaal bloedverlies of een abdominale zwelling.^{6,7} De grootte van de tumoren kan uiteenlopen van enkele millimeters tot tientallen centimeters.⁷ Aan de hand van twee patiënten met grote GIST wordt een overzicht gegeven van de kliniek, het beleid en de follow-up bij deze bijzondere uitingsvormen van GIST.

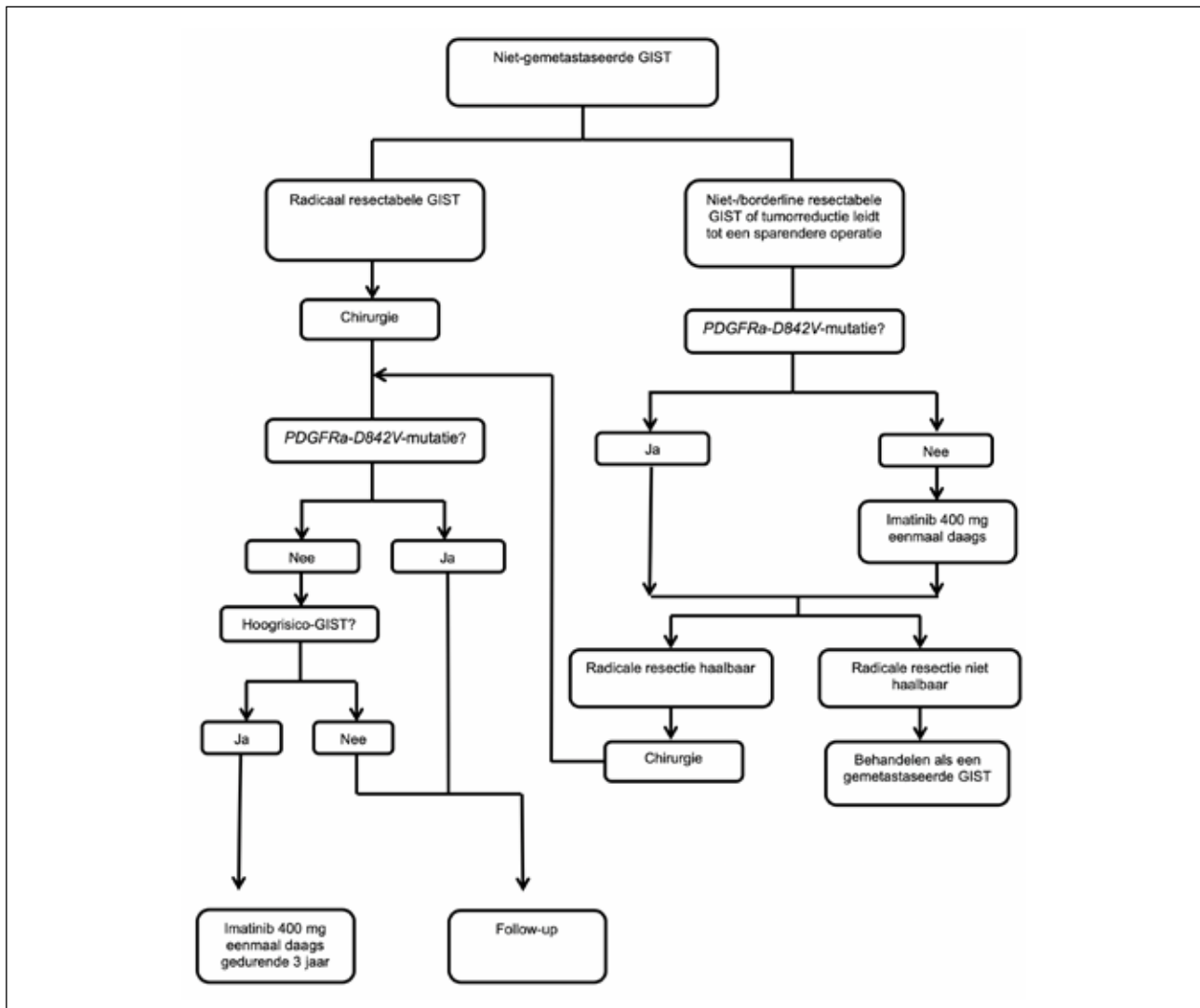


FIGUUR 2. A-B. CT-abdomen van patiënt B. **C.** Peroperatieve beeld, GIST duidelijk uitgaand van de maag. **D.** Dwarsdoorsnede GIST: tumor met cysten gevuld met debris en necrotische 'sludge'.

ZIEKTEGESCHIEDENIS A

Een 70-jarige vrouw wordt verwezen vanwege een palpabele massa boven in de buik en 8 kg gewichtsverlies. De voorgeschiedenis vermeldt een non-STEMI (non-ST-elevatie myocardinfarct), waarvoor een 'coronary artery bypass grafting' (CABG) is verricht, atriumfibrilleren en een opname vanwege infectieuze colitis drie maanden voor presentatie. Poliklinisch wordt een gastroduodenoscopie verricht waarbij in de maag een impressie van buitenaf wordt gezien met normale overliggende mucosa. De echo toont een grote massa centraal in de buik, deels cysteus en deels solide met grove calcificaties. Een daaropvolgende CT-abdomen toont een zeer grote, intra-abdominale massa met een afmeting van ongeveer 29 centimeter van (vermoedelijk) mesenteriale oorsprong. De massa is centraal hypodens met perifeer aankleurende, solide partijen, zonder ingroei in de omliggende structuren (zie *Figuur 1A-B*). Het solide deel van de massa wordt echogeleid gebiopteerd, omdat het caudale deel van de tumor zich vrijwel direct onder de huid bevindt (12 mm) en dit de minst invasieve manier van biopteren lijkt. In de histologische biopten worden tumorcellen gezien met positieve aankleuring voor CD117 en CD34, zeer waarschijnlijk duidend op GIST. Na multidisciplinair overleg wordt beslo-

ten de tumor primair te resecteren zonder voorbehandeling met imatinib. Peroperatief blijken zowel een deel van de pancreasstaart als de maag vergroeid te zijn met de GIST, waardoor deze (deels) worden meegereseceerd (zie *Figuur 1C*). Bij het vrijprepareren van de GIST moet de grootste arteriële vaatvoorziening van de milt worden doorgenomen, waardoor een - obligate - splenectomie volgt. Pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat toont een cysteuze tumor van 26 x 23 x 17 cm met een gewicht van 2.400 gram. De tumor is multinodulair met solide gebieden en uitgebreide vervloeiende necrose in de cysteuze gebieden (zie *Figuur 1D*). Bij microscopie is de mitotische activiteitsindex 31 per 5 mm.² De immunohistochemie is conform het eerdere naaldbiopt met positieve aankleuring voor CD117 en CD34, zonder aankleuring voor pankreatine, SMA, desmine en S100 (zie *Figuur 1E*). De gereseceerde delen van de maag en de pancreas zijn zonder afwijkingen. Patiënte zal postoperatief worden vervolgd door middel van een CT-abdomen elke 3-4 maanden. Zij wordt daarnaast adjuvant behandeld met imatinib gedurende drie jaar vanwege de hoge mitotische index, de grootte van de tumor en het ontbreken van een *PDGFRa-D842V*-mutatie.



FIGUUR 3. Behandeling van niet-gemetastaseerde GIST.

ZIEKTEGESCHIEDENIS B

Een 66-jarige man met in de voorgeschiedenis een asymptomatische hernia umbilicalis presenteert zich bij de huisarts met progressieve buikpijnklachten, een palpabele zwelling in de buik, nachtzweeten en verminderde eetlust. Een echo abdomen, reeds door de huisarts afgesproken, toont een grote tumor centraal in de buik, deels cysteus en deels solide met grove calcificaties. De patiënt wordt verwezen naar de poli Chirurgie waarna een thoracale en abdominale CT wordt verricht. Deze toont een gelobde, mesenteriale, deels solide en deels cysteuze massa met calcificaties van ongeveer 24 cm zonder aanwijzingen voor metastasen (zie *Figuur 2A-B*, pagina 56). Differentiaaldiagnostisch wordt sterk gedacht aan GIST, een desmoïdtumor of een wekedelensarcoom. Aanvullende diagnostiek door middel van biopsie wordt niet verricht, omdat dit geen beleidsveranderingen met zich mee zou brengen. De patiënt wordt electief inge-

pland om op korte termijn laparotomische resectie van de tumor te ondergaan. Twee weken voor de operatiedatum presenteert patiënt zich echter op de spoedeisende hulp met klinisch het beeld van een ileus. De CT-scan wordt herhaald, waarop een toename van de massa (nu 26 cm) wordt gezien met vetinfiltratie van het omliggende weefsel. De patiënt wordt peracut geopereerd door middel van een mediane laparotomie, waarbij direct na het openmaken van de buik een zeer grote tumor opvalt (zie *Figuur 2C*) die bij nadere inspectie lijkt uit te gaan van de maag. Bij het vrijprepareren van de massa blijken de grote curvatuur, het omentum en het retroperitoneum betrokken. Behoudens de tumor zelf, die in zijn geheel van de maag kan worden afgestapeld, hoeven geen andere resecties plaats te vinden. Ook kan de vascularisatie van de gehele tractus digestivus intact worden gelaten. Pathologisch onderzoek van het resectiepreparaat toont GIST van ongeveer 4.100 gram en een afmeting van 32 x 19 x 21 cm. Bij dwarse snede van de tumor blijkt het om

TABEL 1. Risico op een recidief of metastase na primaire resectie van GIST volgens de 'Modified NIH Criteria'.¹⁶

Risicocategorie	Grootte (cm)	Mitotische index (per 50 hpf)	Primaire locatie
<i>Erg laag risico</i>	<2,0	≤5	leder
<i>Laag risico</i>	2,1>5,0	≤5	leder
<i>Gemiddeld risico</i>	2,1-5,0	>5	Maag
	<5,0	6-10	leder
	5,1-10,0	≤5	Maag
<i>Hoog risico</i>	leder	leder	Tumorroptuur
	>10	leder	leder
	leder	>10	leder
	>5,0	>5	leder
	2,1-5,0	>5	Niet in de maag
	5,1-10,0	≤5	Niet in de maag

een vrijwel volledige cysteuze laesie te gaan, gevuld met bruin necrotisch debris (zie *Figuur 2D*). Immuunhistologisch wordt een matige aankleuring voor CD117 en een sterke aankleuring voor CD34 aangetoond, zonder aankleuring voor pankreatine, SMA, desmine en S100. Aanvullend moleculair onderzoek toont een *PDGFRa-D842*-mutatie. Patiënt zal postoperatief worden vervolgd door middel van een CT-abdomen elke 3-4 maanden.

Vanwege de grootte van de tumor zou adjuvante therapie geïndiceerd zijn, maar vanwege de aanwezigheid van de *PDGFRa-D842*-mutatie is er weinig kans op respons bij behandeling met imatinib.

BESPREKING

‘GIANT GIST’

GIST groter dan 10 cm worden in de literatuur ‘giant GIST’ genoemd.⁷ GIST kan tot deze proporties uitgroeien indien deze lang asymptomatisch blijven of aspecifieke klachten geven, zoals een vol gevoel. Bij de ‘giant GIST’ lijken geen andere specifieke genmutaties voor te komen die afwijken van de ‘gewone’ GIST. Indien ‘giant GIST’ klachten geven, zijn deze vergelijkbaar met ‘gewone’ GIST. Het betreft dan symptomen zoals buikpijn, gewichtsverlies, anemie, gastro-intestinaal bloedverlies of een abdominale zwelling.^{6,7} Er is geen ander behandelprotocol voor GIST groter dan 10 cm.

BEHANDELING NIET-GEMETASTASEERDE GIST

De standaardbehandeling van reguliere, niet-gemetastaseer-

de GIST is complete chirurgische resectie. Omdat GIST zelden lymfoogeen metastaseren worden regionale niet-verdachte lymfeklieren niet meegenomen. Laparoscopische resectie kan worden ontraden vanwege de ligging, grootte en/of kwetsbaarheid van de tumor. Sommige GIST hebben slechts een dun pseudokapsel, dat het risico geeft op laceratie en dientengevolge peroperatieve ‘spill’ van tumorcellen intra-abdominaal.⁸ Indien een radicale resectie derhalve niet haalbaar lijkt, schrijft de richtlijn voor om de patiënt neoadjuvant te behandelen met imatinib 400 mg eenmaal daags.⁹ Imatinib is een orale tyrosinekinaseremmer met een specifiek aangrijpingspunt op de c-KIT- en PDGFRa-receptoren.⁸ Indien wordt overwogen om neoadjuvante therapie te starten vanwege een niet-/borderline resectabele tumor dient preoperatief een mutatieanalyse plaats te vinden door de tumor te biopteren. Uit recent onderzoek is gebleken dat de manier van biopteren (endoscopisch of percutaan) geen invloed heeft op de ziektevrrije of totale overleving en dat ook het risico op peritoneale contaminatie verwaarloosbaar is.¹⁰ De vernieuwde richtlijn van de ‘European Society for Medical Oncology’ (ESMO) geeft dan ook geen voorkeur aan voor de manier van biopteren.¹¹ De mutatieanalyse moet worden uitgevoerd om laaggevoelige of resistente genotypen te detecteren. Zo kan worden vastgesteld of het zinvol is (neo)adjuvante therapie te starten. Zowel in-vivo- als in-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat imatinib verminderd effectief is in geval van een *PDGFRa-D842V*-mutatie.¹² Dit is overgenomen in de huidige richtlijn.⁹ Tot op heden zijn er geen al-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Resectabele gastro-intestinale stromatumoren (GIST) dienen laparotomisch te worden geresecteerd, ongeacht de grootte.
- 2** Indien de tumor marginaal resectabel lijkt of ongunstig gelokaliseerd is, dient de patiënt neoadjuvant te worden behandeld met imatinib.
- 3** Indien het kapsel van de GIST peroperatief ruptureert, dient adjuvante behandeling met imatinib te worden gestart.
- 4** Bepaal altijd de mutatiestatus van de GIST om gevoeligheid voor imatinib te kunnen vaststellen.
- 5** Risico op recidief/metastasering is afhankelijk van tumorgrootte, tumorlokalisatie en mitotische activiteit.
- 6** Al dan niet starten van imatinib in adjuvante setting is afhankelijk van de risicoscore volgens de 'Modified NIH Criteria'.

ternatieve (neo)adjuvante behandelingen voor patiënten met een *PDGFRa-D842V*-mutatie. Anderzijds blijkt uit recent onderzoek dat 12,5% van de patiënten met de *PDGFRa-D842V*-mutatie toch een partiële respons heeft op imatinib, waardoor de discussie om patiënten met deze mutatie al dan niet met imatinib te behandelen nog niet helemaal geluwd is.¹³ De standaarddosering voor imatinib is 400 mg éénmaal daags. Bij gemetastaseerde GIST met een *KIT*-mutatie in exon 9 is een dubbele dosering van dagelijks 800 mg imatinib geïndiceerd om een goede respons te bereiken.¹⁴ Veel klinici passen deze dosering ook toe in de adjuvante setting, hoewel het klinische bewijs hiertoe ontbreekt.¹⁴ Neoadjuvante therapie met imatinib, mits de tumor er gevoelig voor is, wordt ook toegepast bij patiënten met GIST die primair resectabel lijken te zijn, maar waarbij sparerender kan worden geopereerd indien de tumor slinkt. Belangrijk hierbij is wel dat er snel tumorreductie optreedt, zodat in het geval van niet-responderende ziekte de operatie minimale vertraging oploopt.⁹ Peroperatieve rupturatie van de tumor leidt vrijwel altijd tot verspreiding van tumorcellen in de peritoneaalkaviteit, wat een grote kans geeft op het ontwikkelen van peritoneale deposities. In dergelijke gevallen dient de patiënt direct postoperatief te worden behandeld met imatinib in een dagelijkse dosering van 400 mg.¹⁵

POSTOPERATIEVE FOLLOW-UP

Om het risico op een recidief of metastase na primaire resectie van GIST in te schatten, zijn meerdere criteria beschikbaar. In de Nederlandse richtlijn wordt gebruikgemaakt van de 'Modified NIH Criteria', zoals voorgesteld door Joensuu et al.^{9,16} Patiënten worden ingedeeld in een zeer-laag-, laag-, gemiddeld- of hoogrisicocategorie op basis van de mitoti-

sche activiteit, grootte en lokalisatie van de tumor. Ook tumorruptuur is een onafhankelijke hoogrisicofactor (zie Tabel 1, pagina 58) De hoogrisicopatiënten komen in aanmerking voor adjuvante therapie met imatinib. Dit is in overeenstemming met de recentelijk vernieuwde ESMO-richtlijn voor patiënten met GIST.¹¹

De aanbeveling om deze patiënten na radicale resectie adjuvant te behandelen werd gedaan naar aanleiding van een klinische studie, waarbij patiënten met gelokaliseerde GIST ≥ 3 cm gedurende een jaar werden nabehandeld met imatinib. Van deze patiënten was een groter percentage ziektevrij vergeleken met de controlepatiënten (98% versus 83%; $p < 0,001$).¹⁷ Op dit moment is het advies patiënten drie jaar adjuvant te behandelen met imatinib, aangezien dit wordt geassocieerd met een hogere relapsvrije overleving en betere algehele overleving dan een behandeling van een jaar.¹⁸

Indien onbehandeld tonen hoogrisicopatiënten een recidief of metastase binnen twee tot drie jaar.¹⁹ Naast adjuvante behandeling wordt door de richtlijnen geadviseerd in de eerste drie jaar elke drie tot vier maanden een CT-abdomen te verrichten ter controle. Patiënte A is een hoogrisicopatiënt op basis van de hoge mitotische index van de tumor en de grootte. Tevens heeft zij geen *PDGFRa-D842V*-mutatie. Derhalve komt zij in aanmerking voor adjuvante therapie met imatinib, die binnenkort wordt gestart. De patiënt uit ziektegeschiedenis B komt niet in aanmerking voor adjuvante therapie vanwege de gevonden *PDGFRa-D842*-mutatie. Hij wordt alleen vervolgd door middel van beeldvorming.

CONCLUSIE

GIST zijn zeldzame wekedelentumoren van de tractus digestivus die in enkele gevallen een grootte van meer dan 10

cm kunnen bereiken. De eerste keuze van behandeling is onafhankelijk van de grootte van de GIST, namelijk een laparotomische resectie. Indien de tumor te groot, de lokalisatie te ongunstig of de kans op peroperatieve rupturatie van het kapsel te groot is, moet soms worden gestart met neoadjuvante therapie met imatinib. Adjuvante therapie met imatinib wordt voorgeschreven als sprake is van een hoog risico op recidief of metastasering. Voorafgaand aan de (neo)adjuvante behandeling moet de gevoeligheid voor imatinib door middel van bepaling van de mutatiestatus worden vastgesteld.

REFERENTIES

- Miettinen M, Sobin L, 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;29:52-68.
- Emile JF. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:597-605.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
- Corless CL, Schroeder A. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-64.
- Kindblom L, 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;152:1259-69.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83.
- Zhou L, Liu C, Bai J, et al. A rare giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach traversing the upper abdomen: a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2012;10:66.
- Hohenberger P, Eisenberg B. Role of surgery combined with kinase inhibition in the management of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg Oncol* 2010;17:2585-600.
- Oncoline, Integraal kankercentrum Nederland, 2011.
- Eriksson M, Joensuu H. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour – does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer* 2016;59:128-33.
- Casali PG, Abecassis N, Group TEESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv267.
- Yoo C, Ryu MH, Kang YK. Efficacy of imatinib in patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res Treat* 2016;48:546-52.
- Farag S, Somaiah N, Steeghs N. Clinical characteristics and treatment outcome in a large multicentre observational cohort of PDGFRA exon 18 mutated gastrointestinal stromal tumour patients. *Eur J Cancer* 2017;76:76-83.
- Debiec-Rychter M. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:1093-103.
- Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* 2010;97:1854-9.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-9.
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.
- Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, et al. Adjuvant imatinib for high-risk GI stromal tumor: analysis of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2016;34:244-50.
- Jones R. Practical aspects of risk assessment in gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:262-7.