



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**DIVISION DE POSGRADO ESPECIALIDAD EN ONCOLOGIA MEDICA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON IMATINIB DE LOS PACIENTES**

**CON DIAGNOSTICO DE GIST RECURRENTES Y METASTASICOS**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN**

**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA MARCELA VALLEJO FAJARDO**

**ASESOR:**

**DR. GERMAN CALDERILLO**

**MEXICO, D.F.**



---

DRA MARCELA VALLEJO FAJARDO

**AUTORIDADES**

---

DR. GERMAN CALDERILLO

MEDICO ADSCRITO GASTROENTEROLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

---

DRA. SILVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA

SUBDIRECCION DE EDUCACION MÉDICA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

## **Resumen:**

**Objetivo:** Describir la experiencia en el manejo de pacientes con diagnóstico de Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) metastásicos ó recurrentes con Imatinib en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **Métodos:**

Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando todos los casos de pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal tratados con Imatinib en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **Resultados:**

Treinta y ocho pacientes fueron analizados. Hombres 20 y mujeres 18. La localización del tumor primario fue en estómago en 22 (58%), intestino delgado en 8 (21%), retroperitoneo en 5 (13%), colon en 2 (5%) y páncreas en uno (3%). Todos los pacientes tuvieron determinación de C-kit positivo, y otras pruebas de inmunohistoquímica positivas fueron CD34 en 26/32, S100 en 4/29, actina 5/28, vimentina 7/12 y desmina 2/16. El tiempo de evolución promedio de los síntomas en 34 casos fue de 8 meses, siendo el dolor abdominal y astenia (63%), pérdida de peso de >10% (50%), anorexia (45%), distensión abdominal (42%) y vómito (24%) los más comunes. La extensión de la enfermedad fue con enfermedad metastásica inicial en 16 pacientes, LA (localmente avanzada) en 3 y recurrencia en 19 casos. Los sitios de metástasis fueron hígado en 23 pacientes, abdomen en 26, pulmón en 5, ganglios linfáticos a distancia en 5, mediastino en 4, pelvis en 3 y adrenal en 1. La escala de K fue de 100-90 en 71%, 80 en 21% y 70 en 8%. Se evaluó respuesta en 35 pacientes (dos retiraron consentimiento y uno murió por la enfermedad antes del inicio de imatinib). La respuesta global fue de 54.3% (Parcial en 16 casos y completa en 3), enfermedad estable en 31.4% (11) y progresión tumoral en 14.3% (5). Con un control de la enfermedad (CE=RP+RC+EE) del 85.7%. En 8 pacientes se les incrementó la dosis de imatinib a 800 mg diarios, en 2 se logró respuesta parcial con duración de 9 y 11 meses, en 3 con enfermedad estable y 3 progresaron. Las toxicidades mayores fueron crisis convulsivas, ruptura espontánea de metástasis hepática, trombosis venosa de pierna y absceso hepático en un caso cada uno. Otras toxicidades grado 3 fueron rash, astenia, náuseas y elevación de creatinina en un caso cada una. La supervivencia media es de 32 meses en pacientes con CE y de 5 meses en progresión tumoral o no evaluables.

**Conclusiones:**

En los pacientes que presentaron CE (control de la enfermedad) con Imatinib se logró mayor supervivencia, independientemente de respuesta objetiva o enfermedad estable. Los pacientes con progresión de la enfermedad rápidamente pueden ser identificados, siendo candidatos a cambio de tratamiento sistémico con Sunitinib o inclusión a protocolos de investigación. La toxicidad grave del Imatinib es mínima, tolerable y manejable

## **Introducción:**

Los tumores del estroma gastrointestinal son un grupo de neoplasias mesenquimales que se originan de precursores de células del tejido conectivo del tracto gastrointestinal (1)

Las células en los tumores estromales del tracto gastrointestinal expresan un receptor del factor de crecimiento con actividad de tirocina cinasa llamada c-Kit. Este receptor, el producto del proto-oncogene c-Kit puede ser detectado por una tinsión CD117 de inmunohistoquímica, la cual es el criterio diagnóstico más específico para el diagnóstico de tumores estromales del tracto gastrointestinal (2)

Mutaciones del c-Kit producen activación de la función de tirocina-cinasa del c-Kit la cual es detectada en la mayoría de los tumores estromales gastrointestinales y juega un papel muy importante en la patogénesis de estos tumores.

Estas mutaciones resultan en actividad de tirocina-cinasa independiente del ligando, autofosforilación del c-Kit, proliferación celular no controlada, estimulación de vías de señalización, incluyendo fosfatidilinositol 3-cinasa y proteínas con actividad mitogénica.

Los tumores estromales del tracto gastrointestinal no responden al tratamiento con quimioterapia.

Los tumores metastásicos o irresecables son una enfermedad fatal y son resistente a la quimioterapia citotóxica convencional.

El Imatinib Mesilato es un inhibidor selectivo de algunas proteínas de tirocina cinasa, entre ellas: cinasa ABL intracelular, oncoproteína de fusión quimérica BCR-ABL de la leucemia mieloide crónica, el receptor transmembrana KIT y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (3 y 4). El Imatinib induce respuestas objetivas sostenidas en más de la mitad de los pacientes con tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásicos y es el tratamiento estándar de este grupo de tumores (5)

## **Marco teórico:**

Los tumores estromales gastrointestinales, son tumores raros, son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal y corresponden al 0.2% de todos los tumores del tracto gastrointestinal, pero el 80% de los Sarcomas gastrointestinales. (6)

Estos tumores usualmente expresan mutaciones activas de la proteína c- KIT en un 75-80% o del Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGFRA) en 5-10%, relacionados con el receptor de tirocina cinasa. El Imatinib Mesilato es una molécula pequeña inhibidora de tirocina-cinasa que ha probado ser útil en el tratamiento de los tumores estromales gastrointestinales recurrentes ó metastásicos.(7)

Estos tumores no tienen predilección por sexo, aunque algunos reportes muestran predilección por el sexo masculino y cerca del 75% son diagnosticados en mayores de 50 años (media 58 años).

Pueden aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal, pero el sitio más común es el estómago (50%) y en el intestino delgado (25%) y cerca del 10% se encuentran en colon y recto. Estos tumores también se desarrollan en el mesenterio, omento, retroperitoneo y pelvis en cerca del 10% de los casos. (8)

La presentación clínica varía pero el 70% de los pacientes se encuentran sintomáticos al momento del diagnóstico, el 20% son asintomáticos y el 10% se detectan en la autopsia. Los tumores pequeños, usualmente menores de 2 cm son asintomáticos y son diagnosticados incidentalmente por endoscopia, imagen o laparotomía. Estos tumores tienden a desplazar estructuras adyacentes sin invadirlas. El síntoma más común de los tumores en el estómago, intestino delgado, colon, recto y ano es el sangrado por la ulceración de la lesión. El paciente se presenta con hematemesis, hematoquezia, melenas o sangrado oculto con signos y síntomas de anemia. Otro síntoma común es la presencia de una masa abdominal. La mayoría de los pacientes con GIST gástrico se presenta con síntomas no específicos como náusea, vómito, pérdida de peso, dolor abdominal. Otros síntomas se relacionan con el sitio específico de localización del tumor; en el esófago se presenta con disfagia, odinofagia, dolor torácico o retroesternal y hematemesis. Los GIST gástricos la mayoría se presentan con síntomas no específicos como dolor abdominal o síntomas no específicos de sangrado. En el intestino delgado se presentan con melenas o con características de obstrucción intestinal o perforación. En el colon y recto se presentan usualmente con hemorragia, distensión abdominal o cambios en los movimientos intestinales

En el recto y ano se puede presentar con hematoquezia o una masa palpable durante el tacto rectal de rutina. Las metástasis a ganglios linfáticos no ocurre en los GIST. Las metástasis a distancia se presentan frecuentemente en el hígado y son raras las metástasis a pulmón o hueso.(9)

En cuanto a la patología es claro que las células de los GIST están relacionadas con las células intersticiales de Cajal (ICC). Estas células son conocidas como las células marcapaso del tracto gastrointestinal y forman una interfase entre la innervación autonómica de la pared del intestino y las células del músculo liso. Ambas ICC y GIST son positivos para KIT. (10). Macroscópicamente son tumores bien circunscritos y tiene una pseudocápsula, áreas focales de hemorragia, degeneración quística y necrosis.

### **Factores pronósticos:**

Estos tumores muestran una gran variedad de comportamientos clínicos desde benignos hasta francamente malignos, haciendo su pronóstico totalmente impredecible. Esto hace difícil predecir el potencial de malignidad de estos tumores basado solamente en los hallazgos clínicos y patológicos. El tamaño y el número de mitosis son los predictores más útiles de malignidad. Un tumor menor de 5 cm es usualmente benigno, mientras que un tumor mayor de 5 cm es maligno. El otro predictor de malignidad es el número de mitosis; se ha visto que más de 1-5 mitosis en 10 campos de alto poder se asocia con aumento del potencial metastásico. Los GIST benignos usualmente tienen de 0-1 mitosis por campo de alto poder. Hay que tener en cuenta que el alto índice mitótico predice el comportamiento maligno del tumor, el bajo índice mitótico no siempre garantiza el curso benigno. (11). El valor pronóstico de la mutación del c-Kit es controversial. Algunos estudios han mostrado que la mutación del exón 11 en el gen c-Kit es un factor pronóstico fuerte y está asociado a peor pronóstico.

La presencia de metástasis característicamente representa el comportamiento maligno del tumor.

### **Inmunohistología:**

GIST son tumores mesenquimales que son inmunoreactivos a KIT (CD117). KIT (CD117) es un receptor para el factor de crecimiento llamado factor de célula madre, el cual se expresa normalmente en células hematopoyéticas, células germinales, melanocitos y en el plexo mientérico del tracto gastrointestinal del adulto normal. La función del KIT es

diferenciación, crecimiento celular y supervivencia. Cuando se une a su ligando induce dimerización y autofosforilación del KIT, el cual inicia señales intracelulares, las cuales están envueltas en la tumorigénesis, incluyendo proliferación, adhesión y diferenciación. En GIST ocurre una mutación en el KIT produciéndose como resultado una activación de la función de tirocina cinasa independiente del ligando.

Las mutaciones de KIT ocurren en aproximadamente en el 90% de los GIST. La mutación es más frecuente en el exón 9. El 10% de los pacientes con GIST no tienen mutación detectable de KIT o del Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

El 60-70% de los pacientes con GIST son positivos para Cd34 (antígeno de la célula progenitora hematopoyética), 30-40% son inmunopositivos para actina (SMA), 5% para proteína S-100 y solo el 5-10% de los GIST expresan Desmina. (12)

### **Diagnostico radiológico:**

Los tumores del estroma gastrointestinal son frecuentemente descubiertos incidentalmente por una Tomografía axial computada (TAC) o por endoscopia. El ultrasonido endoscópico es muy específico en la localización de lesiones en la pared del tracto gastrointestinal menores de 2 cm. La TAC y el 18F-fluoro-deoxiglucosa (PET) y ambos son de utilidad en la etapificación de estos pacientes y tienen una sensibilidad del 93% y 97% respectivamente. La resonancia magnética nuclear (RMN) no ofrece ninguna ventaja con respecto a la TAC o el PET, excepto en tumores localizados en la región anorectal.

### **Tratamiento:**

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección de las lesiones localizadas y el objetivo primario es la resección completa. Pero aproximadamente el 50% de los pacientes recurren a pesar de la resección completa del tumor. La media de tiempo de recurrencia después de la cirugía es de 18-24 meses. El sitio más común de la recurrencia es en el abdomen principalmente en el peritoneo y/o el hígado. El sitio inicial de recurrencia es en el hígado en el 50% y en la superficie peritoneal en el 50% de los casos y en ambos en el 20%. La cirugía tiene un papel limitado en el tratamiento de los GIST recurrentes o metastásicos. Las metástasis hepáticas son usualmente multifocales y difusas y la cirugía no es posible en la mayoría de los casos.

En cuanto al tratamiento médico los GIST son resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia. Hasta el advenimiento del Imatinib no había tratamiento efectivo para



los pacientes con tumores irresecables ó metastásicos. El Imatinib mesilato (Gleevec®) es un derivado de la 2-fenilpirimidina que bloquea la unión del ATP a la tirocina –cinasa del ABL, incluyendo c-Kit, c-ABL, bcr-ABL y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Actualmente el Imatinib es el tratamiento de primera linea de los GIST recurrentes o metastasicos. El uso de Imatinib en GIST recurrentes o metastasicos ha mostrado respuestas del 50% y enfermedad estable en el 75-85% de los pacientes (13). La supervivencia a 2 años después del tratamiento con Imatinib es aproximadamente 70% y un 50% de los pacientes no muestran progresión de la enfermedad. La dosis ideal de Imatinib no esta bien determinada pero los datos actuales no muestran beneficio con dosis mayores de 800 mg al día. Esta dosis puede ser escalonada en pacientes que son refractarios ó resistentes a 400 mg al día. Todos los estudios acerca de las dosis de Imaninib sugieren que las dosis entre 400-800 mg al día son seguras, eficaces y bien toleradas. Imatinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de los GIST irresecables y metastasicos el 1º de febrero del 2002. Los efectos adversos más comunes incluyen edema, rash, nausea, diarrea, mialgias, fatiga, cefalea y dolor abdominal (14)

**Objetivo:**

Describir la experiencia en el manejo de los pacientes con GIST recurrentes o metastaásicos tratados con Imatinib en el Instituto Nacional de cancerología.

**Justificación:**

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), son resistentes al manejo con quimioterapia y radioterapia. El tratamiento de primera línea en los pacientes con enfermedad irreseccable o metastásica es el Imatinib, el cual produce respuestas objetivas mayores del 50% y enfermedad estable entre 75-85%. Por esta razón es necesario presentar la experiencia con el tratamiento con Imatinib en este grupo de pacientes en el Instituto Nacional de Cancerología.

## **MATERIAL Y METODOS**

A partir de junio 2003, se incluyeron pacientes con GIST LA (localmente avanzado) o metastásicos irresecables y c-kit positivo, tratados con Imatinib 400 mg/día hasta lograr el máximo beneficio clínico o toxicidad inaceptable. En caso de progresión tumoral se consideró elevar dosis de Imatinib a 600 o 800 mg/día. Se evaluó la respuesta con TAC y/o PET CT (método de RECIST) cada 12 semanas

### **Tipo de estudio.**

Retrospectivo, observacional.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico clínico y patológico de GIST recurrentes y metastásicos tratados con Imatinib mesilato en el periodo comprendido entre junio 2003 y octubre 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología.

### **Descripción del estudio**

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de todos aquellos pacientes con diagnóstico clínico y patológico de GIST tratados con Imatinib Mesilato en el periodo comprendido entre junio 2003 y octubre 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología.

Se analizaron variables demográficas como edad, sexo, sitio primario de la neoplasia, tiempo de evolución de los síntomas, etapa al momento de presentación, tratamiento inicial, hallazgos en el reporte histopatológico, tamaño

tumoral, número de mitosis, recurrencia, sitio de recurrencia, tratamiento, parámetros de laboratorio, dosis de Imatinib, toxicidad.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Las variables numéricas se expresan como promedio  $\pm$  desviación estándar o como mediana y rango intercuartilar si la distribución fue anormal (determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov) y las variables nominales en porcentaje. Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba log-rank para comparar los datos de supervivencia. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences program)

15.0

**Recursos:****a. Humanos**

- i. Médico adscrito
- ii. Médico residente de Oncológica Médica
- iii. Personal de archivo clínico

**b. Materiales**

- i. Expedientes clínicos
- ii. Equipo de oficina
- iii. Equipo de computo

**Aspectos éticos:**

En el desarrollo del presente estudio, consideramos que no represento riesgo alguno para el paciente, ya que solo se realizó un análisis retrospectivo y descriptivo de la información, que existe en los expedientes, ya sea en papel o electrónicos. Se mantiene además el anonimato de los pacientes estudiados.

## Resultados:

Treinta y ocho pacientes han sido analizados. Hombres 20 y mujeres 18, con una edad media de 52 años (18-80 años). La localización del tumor primario fue en estómago en 22 (58%), intestino delgado en 8 (21%), retroperitoneo en 5 (13%), colon en 2 (5%) y páncreas en uno (3%). Todos los pacientes tuvieron determinación de C-kit positivo, y otras pruebas de inmunohistoquímica positivas fueron CD34 en 26/32, S100 en 4/29, actina 5/28, vimentina 7/12 y desmina 2/16. El tiempo de evolución promedio de los síntomas en 34 casos fue de 8 meses, siendo el dolor abdominal y astenia (63%), pérdida de peso de >10% (50%), anorexia (45%), distensión abdominal (42%) y vómito (24%), sangrado digestivo (13.2%), estreñimiento (10.5%), diarrea (7.9%) y disnea (5.3%) . La extensión de la enfermedad fue con enfermedad metastásica inicial en 16 pacientes, LA en 3 y recurrencia en 19 casos. Los sitios de metástasis fueron hígado en 23 pacientes, abdomen en 26, pulmón en 5, ganglios linfáticos a distancia en 5, mediastino en 4, pelvis en 3 y adrenal en 1. La escala de K fue de 100-90 en 71%, 80 en 21% y 70 en 8%. Se evaluó respuesta en 35 pacientes (dos retiraron consentimiento y uno murió por la enfermedad antes del inicio de imatinib). La respuesta global fue de 54.3% (Parcial en 16 casos y completa en 3), enfermedad estable en 31.4% (11) y progresión tumoral en 14.3% (5). Con un control de la enfermedad (CE=RP+RC+EE) del 85.7%. En 8 pacientes se les incrementó la dosis de imatinib a 800 mg diarios, en 2 se logró respuesta parcial con duración de 9 y 11 meses, en 3 con enfermedad estable y 3 progresaron. Las toxicidades mayores fueron crisis convulsivas, ruptura espontánea de metástasis hepática, trombosis venosa de pierna y absceso hepático en un caso cada uno. Otras toxicidades grado 3 fueron rash, astenia, náuseas y elevación de creatinina en un caso cada una. La supervivencia media es de 32 meses en pacientes con CE y de 5 meses en progresión tumoral o no evaluables.

## Discusión:

El único tratamiento curativo del GIST localizado y reseccable es quirúrgico. Sin embargo, frecuentemente la cirugía no asegura la curación. Los pacientes con resección quirúrgica completa, pero alto riesgo de recurrencia, son candidatos a tratamiento farmacológico adyuvante. El tratamiento del GIST persistente, recurrente o metastásico es fundamentalmente sistémico.<sup>15</sup>

- En presencia de enfermedad persistente, recurrente o metastásica, las opciones de tratamiento y el pronóstico de estos pacientes cambiaron de un modo definitivo desde que se introdujo el uso de inhibidores de tirosina cinasas, como el Imatinib. Bajo tratamiento con imatinib, la mediana de supervivencia es de 58 meses y presenta una tendencia a triplicarse, en comparación con los controles históricos que no recibieron imatinib.<sup>16</sup> Imatinib ha

probado tener beneficio en pacientes con GIST irresecables o metastásicos. Son efectivas dosis entre 400-800 mg/d

- En este estudio se evaluaron 38 pacientes de los cuales 16 se encontraban con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, 3 con enfermedad localmente avanzada y 19 con enfermedad recurrente; se evaluó la respuesta en 35 pacientes; En este estudio la respuesta global fue de 54.3% (Parcial en 16 casos y completa en 3), enfermedad estable en 31.4% (11) y progresión tumoral en 14.3% (5). Con un control de la enfermedad (CE=RP+RC+EE) del 85.7%.
- El uso de Imatinib en GIST recurrentes o metastasicos ha mostrado respuestas del 50% y enfermedad estable en el 75-85% de los pacientes
- La dosis ideal de Imatinib no esta bien determinada pero los datos actuales no muestran beneficio con dosis mayores de 800 mg al día. Esta dosis puede ser escalonada en pacientes que son refractarios ó resistentes a 400 mg al día. Todos los estudios acerca de las dosis de Imaninib sugieren que las dosis entre 400-800 mg al día son seguras, eficaces y bien toleradas.



## **Conclusiones**

. En los pacientes que presentaron CE con Imatinib se logró mayor supervivencia, independientemente de respuesta objetiva o enfermedad estable. Los pacientes con progresión de la enfermedad rápidamente pueden ser identificados, siendo candidatos a cambio de tratamiento sistémico con Sunitinib o inclusión a protocolos de investigación. La toxicidad grave del Imatinib es mínima, tolerable y manejable

## Referencias:

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213-20
2. Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M, CD117 a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11:728-34
3. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996;2:561-6
4. Wang WL, Healy ME, Sattler M et al. Growth inhibition and modulation of kinase pathways of small lung cancer cell lines by the novel tyrosine kinase inhibitors STI 571. *Oncogene* 2000;19: 3521-8
5. George D Demetri, MD et al, *N Engl J Med* 2002; 347:472-80
6. Fletcher et al, *Hum Pathol*, 2002; 33-459
7. Brian P Rubin, Michael C Heinrich, Christopher L Corless, *Lancet*, 2007; 369:1731-41
8. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 82-87
9. Van der Zwan SM, De Matteo RP. Gastrointestinal stromal tumour: 5 years later. *Cancer* 2005;104:1781-8
10. Kindblom LG, Remotti HE, Aldoborg F, Meis- Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumours show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *American Journal of Pathology* 1998; 152:1259-69
11. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP et al. Gastrointestinal stromal tumors a “benign” tumor with hepatic metastasis after 11 y years. *Tumori* 1998; 84:78-81
12. Puneet Gupta et al, Gastrointestinal stromal tumor, *Surgical Oncology*, 2008, 10.1016
13. 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; 358:1421-3
14. Gold JS, De Matteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Annals Surgery*, 2006; 244 (2): 176-84
15. Pisters P. *J Surg Oncol* 2010; in press.
16. Blanke CD. *JCO* 2006; 24:526