

G Chir Vol. 28 - n. 1/2 - pp. 39-49
 Gennaio-Febbraio 2007

il punto

La nostra esperienza nel trattamento chirurgico dei tumori mesenchimali dello stomaco

F. MOSCA, T.R. PORTALE, A. PERSI, L. VILLARI¹, S. FICHERA, M.A. TRAVATO, S. PULEO

RIASSUNTO: La nostra esperienza nel trattamento chirurgico dei tumori mesenchimali dello stomaco.

F. MOSCA, T.R. PORTALE, A. PERSI, L. VILLARI, S. FICHERA, M.A. TRAVATO, S. PULEO

Gli Autori hanno eseguito lo studio retrospettivo di una serie di 22 malati operati per tumore mesenchimale gastrico nel periodo dal 1974 al 2003 al fine di rivedere i casi alla luce delle più moderne acquisizioni istopatologiche ed immunoistochimiche e di analizzare il valore diagnostico delle manifestazioni cliniche, delle indagini strumentali impiegate e dei principi che hanno regolato la tattica chirurgica.

Gli Autori concludono sottolineando come non esistano segni e sintomi specifici della patologia che consentano un orientamento diagnostico. L'esame endoscopico svolge un ruolo diagnostico importante, mentre la TC è l'esame più attendibile per la definizione della sede, dei rapporti e della diffusione della neoplasia. L'obiettivo del trattamento deve essere la completa asportazione del tumore con un margine di clearance di 2-3 cm.

SUMMARY: Our experience in the surgical treatment of mesenchymal gastric tumors.

F. MOSCA, T.R. PORTALE, A. PERSI, L. VILLARI, S. FICHERA, M.A. TRAVATO, S. PULEO

A retrospective review on 22 patients with gastric mesenchymal tumors, who underwent surgical treatment in the period 1974-2003, is presented. The aim of the study was to review our cases in the light of the new pathologic and immunohistochemical definitions and to analyse the value of clinical signs, diagnostic methods and principles of surgical technique.

The Authors conclude that no specific clinical signs have been detected. Endoscopy plays a very important diagnostic role and CT-scan is the most sensible technique in the evaluation of location, size, invasion of adjacent organs and metastasis. The aim of treatment must be the complete resection of the tumor and the prognostic prediction on the basis of histologic findings is quite difficult.

KEY WORDS: Tumori mesenchimali gastrici - Diagnosi - Chirurgia.
 Mesenchymal gastric tumors - Diagnosis - Surgery.

Introduzione

I tumori mesenchimali dello stomaco sono neoplasie primitive, non epiteliali e non linfomatose, che derivano dalla componente stromale della parete gastrica, caratterizzate dalla variabilità e difficile predittività del comportamento biologico (1). Sono tumori di poco frequente osservazione, anche se nella nostra esperienza essi rappresentano il 5,2% delle neoplasie gastriche, e

costituiscono un argomento che continua a suscitare grande interesse per l'acquisizione nell'ultimo quinquennio di novità di ordine eziologico ed interpretativo, con interessanti implicazioni terapeutiche. Infatti, si è riusciti a definire una distinta linea differenziativa discriminando in questo eterogeneo gruppo di neoplasie i GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors), caratterizzati da un un marcatore immunofenotipico attendibile e da un meccanismo oncogenetico peculiare (2, 3).

Sulla base degli studi ad oggi disponibili, si ipotizza che i tumori non GIST derivino da cellule mesenchimali pluripotenti con la capacità di una completa, parziale od assente differenziazione lungo la linea muscolare liscia, neurale o ganglionare. Per i GIST è stata invece recentemente proposta l'origine dalla cellula interstiziale di Cajal per il frequente reperto del recettore ad attività tirosinchinasica c-kit e della proteina CD34 (6).

Università degli Studi di Catania
 Dipartimento di Chirurgia
 Unità Operativa di Chirurgia Generale
 (Direttore: Prof. S. Puleo)
 Azienda Universitaria-Ospedaliera
 "Vittorio Emanuele, Ferrarotto e S. Bambino", Catania
¹ Servizio di Anatomia Patologica
 (Direttore: Dott.ssa E. Salomone)

© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Sul comportamento biologico, in particolare dei GIST, la *Consensus Conference* di Bethesda dell'aprile 2001 ha concluso sull'opportunità di codificare categorie di rischio in base ai parametri attualmente ritenuti attendibili, ovvero le dimensioni del tumore e l'indice mitotico, in assenza di una evidente aggressività biologica: invasione locale e/o metastasi a distanza, rappresentano, infatti, gli unici indici certi di malignità della neoplasia (7-9).

Alla luce di queste considerazioni abbiamo ritenuto interessante rivedere la nostra esperienza sul trattamento chirurgico dei tumori mesenchimali dello stomaco, anche se essa risale per la massima parte ad un periodo antecedente l'anno 2000 e quindi si riferisce versomilmente ad una commistione di GIST e di altre neoplasie mesenchimali a basso o ad alto rischio. Sui casi giunti alla nostra osservazione abbiamo eseguito un'analisi retrospettiva allo scopo di: 1) rivedere la classificazione istologica alla luce delle moderne acquisizioni immunohistochimiche; 2) analizzare il valore diagnostico del quadro clinico e delle indagini strumentali; 3) illustrare i principi che hanno regolato la nostra tattica chirurgica; 4) presentare i risultati del follow-up.

Pazienti e metodi

Dal 1974 al 2003, 22 malati portatori di tumore mesenchimale gastrico sono stati sottoposti ad intervento chirurgico: 8 erano uomini e 14 donne, con un'età tra i 39 e i 75 anni (media 58 anni). Anche nella nostra serie lo stomaco è la localizzazione più frequente (62,8%) dei tumori mesenchimali, mentre più rari (25,7%) sono i tumori del piccolo intestino (5 localizzazioni ileali, 3 digiunali e 1 duodenale) e molto rari quelli del colon-retto (2 casi), dell'esofago (1 caso) e del peritoneo (1 caso) (Tab. 1).

Con riferimento all'istologia, alla luce delle moderne acquisizioni immunohistochimiche il nostro anatomopatologo ha rivisto i preparati istologici disponibili negli ultimi 5 pazienti osservati,

TABELLA 1 - LOCALIZZAZIONE DEI TUMORI MESENCHIMALI GASTROINTESTINALI. ESPERIENZA PERSONALE (1974-2003).

Sede	Casi (n)
Stomaco	22
Tenue*	9
Colon-retto	2
Esofago	1
Peritoneo	1

* 1 duodenale; 3 digiunali; 5 ileali.

cioè i casi occorsi a partire dal 1996, e 2 casi etichettati in precedenza come leiomiomasarcoma e 1 caso come neurinosarcoma sono stati "riclassificati" come GIST c-kit-positivi (Fig. 1). Pertanto, nella nostra serie, 14 tumori mostravano differenziazione muscolare liscia (10 a basso rischio di malignità e 4 ad alto rischio), 4 differenziazione neurale (3 a basso e 1 ad alto rischio), un tumore era indifferenziato e 3 erano GIST c-kit-positivi.

Dal punto di vista clinico, il sintomo più frequente nella nostra serie (10 casi) è stato il dolore addominale, assai variabile nella qualità e nelle correlazioni temporali senza alcun profilo patognomico. In 6 casi di neoplasia di grosse dimensioni a sviluppo esogastrico il segno clinico di esordio è stato il reperto di una massa addominale palpabile. Il sanguinamento, da stitico occulto o da emorragia acuta, è stato osservato in 5 malati, mentre un caso di tumore mesenchimale di tipo neurale a localizzazione antrale ha costituito un reperto occasionale in corso di un intervento chirurgico eseguito per la presenza di un volvolo gastrico e di una calcolosi della colecisti.

Le procedure diagnostiche impiegate sono state l'endoscopia in 18 pazienti (81,8%), lo studio radiologico con pasto baritato in 4 casi (18,1%) e nei primi anni della nostra esperienza (Fig. 2), l'ecografia addominale in 6 pazienti (27,2%), mentre la TC è stata realizzata in 18 casi (81,8%) (Figg. 3 e 4). L'ecoendoscopia non è stata mai utilizzata perché non ne abbiamo avuto la disponibilità.

In una paziente il tumore era esteso agli organi contigui (milza e coda pancreatica), mentre non sono state mai osservate metastasi epatiche all'atto dell'intervento; soltanto il tumore mesenchimale indifferenziato ha mostrato metastasi "parcellari" in due linfonodi all'esame istologico.

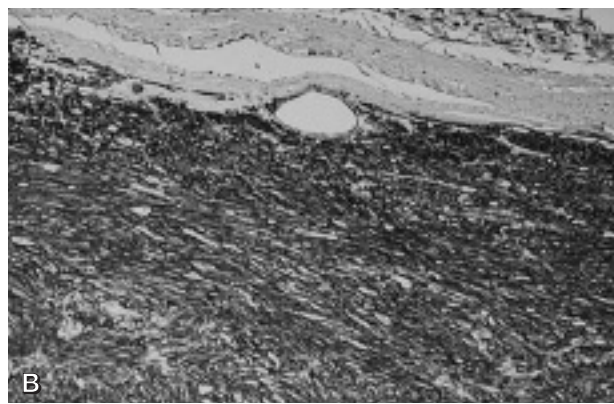
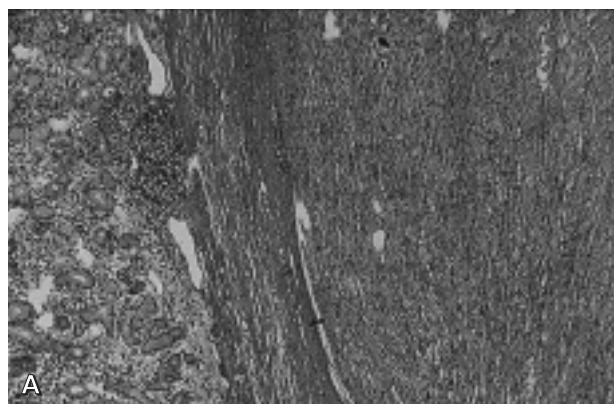


Fig. 1 - GIST gastrico: (a) la neoplasia a cellule fusate non infiltra la mucosa (colorazione con ematossilina-eosina, 5x); (b) l'anticorpo anti-CD117/c-kit evidenzia la positività citoplasmatica delle cellule neoplastiche (DAB, 10x).

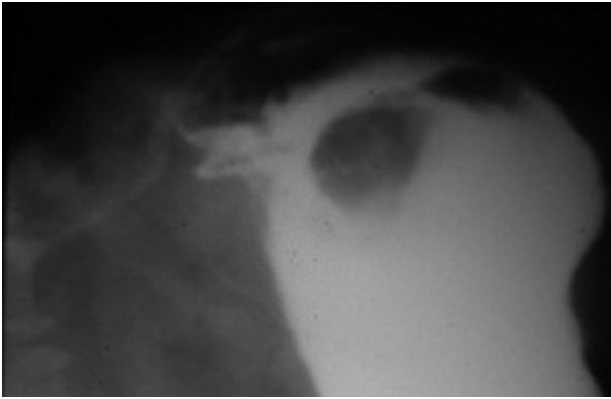


Fig. 2 - Tumore gastrico mesenchimale di tipo muscolare ad alto rischio: al pasto baritato è ben evidente un grosso difetto di riempimento rotondeggiante con regolarità dei contorni, netta delimitazione e "spianamento" della plicatura mucosa distrettuale.

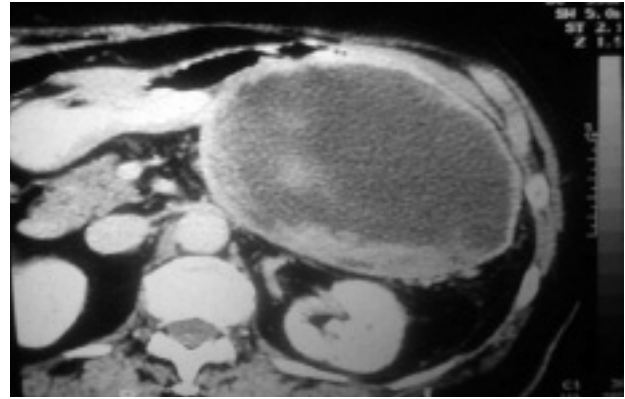


Fig. 4 - GIST gastrico c-kit-positivo: la TC evidenzia una grossolana formazione espansiva pseudocistica, del diametro massimo di 10 cm, caratterizzata da un'irregolare porzione periferica e da gettoni solidi nel contesto, che si incunea tra la milza e il fondo gastrico.

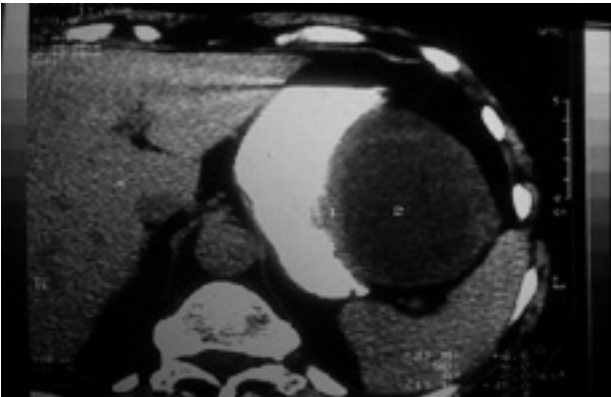


Fig. 3 - GIST gastrico c-kit-positivo: la TC mette in evidenza una formazione ovale, del diametro massimo di 11 cm, ad ampio impianto sulla parete della grande curvatura gastrica, a sviluppo prevalentemente esofitico, a limiti piuttosto netti. Tale formazione presenta una porzione periferica con la densità dei tessuti molli e un'ampia area centrale a densità solido-liquida e parzialmente sedimentata.



Fig. 5 - Tumore gastrico mesenchimale di tipo muscolare a basso rischio: la TC mette in evidenza una formazione rotondeggiante a sviluppo esofitico insorta in uno stomaco resecato.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e la neoplasia è stata sempre asportata in modo apparentemente completo. L'exeresi locale, e cioè l'escissione a losanga della sede di impianto allargata per 2-3 cm a tessuto sicuramente sano, è stata eseguita in 16 pazienti, la gastrectomia totale in altri 3 casi. La procedura laparoscopica è stata da noi impiegata soltanto in un recente caso di tumore mesenchimale a differenziazione muscolare a basso rischio, che era associato a un reflusso gastroesofageo.

Con riferimento al tipo istologico e alla classe di rischio:

- nei 10 tumori mesenchimali di tipo muscolare a basso rischio abbiamo eseguito l'asportazione locale in 9 casi e la gastrectomia totale in 2, in 2 pazienti era associato un laparocèle, in uno una calcolosi della colecisti e in un altro un'ernia iatale, che sono stati trattati nello stesso tempo operatorio;
- nei 4 tumori mesenchimali di tipo muscolare ad alto rischio l'exeresi locale è stata eseguita in 3 casi e la gastrectomia totale in uno per l'ampio impianto della neoplasia sulla parete gastrica;
- nei 3 tumori mesenchimali di tipo neurale a basso rischio abbiamo eseguito l'asportazione locale in un paziente e la

gastrectomia negli altri due, con localizzazione ostruente antropilorica; in una malata erano associati un volvolo gastrico e una colelitiasi che sono stati anch'essi trattati;

- nel tumore mesenchimale di tipo neurale ad alto rischio è stata eseguita una *wedge resection* (Fig. 6);
- il tumore mesenchimale indifferenziato è stato trattato mediante gastrectomia totale;
- i 3 GIST sono stati trattati con *wedge resection* in 2 casi e gastrectomia totale in 1 caso.

Non abbiamo mai utilizzato radio- e/o chemioterapia, né abbiamo esperienza di terapia con imatinib mesilato, farmaco che blocca il sito di attivazione della c-kit tirosinchinasi anomala arrestando la proliferazione cellulare nei GIST c-kit-positivi.

Risultati

La mortalità e la morbilità operatorie sono state nulle. Dei 10 pazienti con tumore mesenchimale di tipo muscolare a basso rischio, 3 sono stati persi al fol-

low-up, una è deceduta 68 mesi dopo l'intervento per cause non correlate alla patologia e altri 5, trattati con *wedge resection*, sono viventi e liberi da malattia dopo un follow-up medio di 148 mesi (range 27-232 mesi), mentre la paziente gastrosescata sta bene 197 mesi dopo l'intervento.

Dei 3 pazienti con tumore mesenchimale di tipo neurale a basso rischio, quello trattato con *wedge resection* è stato perso al follow-up mentre i due trattati con gastrosesezione sono viventi e liberi da malattia, rispettivamente 312 e 168 mesi dopo l'intervento.

Dei 4 pazienti con tumore mesenchimale muscolare ad alto rischio, due sono stati persi al follow-up, una paziente trattata con *wedge resection* è deceduta 22 mesi dopo l'intervento per l'insorgenza di metastasi epatiche, mentre l'altra, trattata sempre con *wedge resection*, è vivente e libera da malattia 156 mesi dopo l'intervento.

Il paziente con tumore neurale ad alto rischio, trattato con *wedge resection*, è vivente e libero da malattia 186 mesi dopo l'intervento.

Il paziente portatore di tumore mesenchimale indifferenziato è deceduto per lo sviluppo di metastasi epatiche a distanza di 43 mesi dalla gastrectomia totale.

Dei 3 pazienti con GIST c-kit-positivo, una paziente trattata con gastrectomia totale è deceduta 10 mesi dopo l'intervento per l'insorgenza di metastasi epatiche, mentre gli altri due, trattati con *wedge resection*, sono viventi e liberi da malattia, rispettivamente 108 e 72 mesi dopo l'intervento.

Non abbiamo mai osservato recidive locali, mentre metastasi epatiche metacrone si sono sviluppate in 3 malati: uno con tumore mesenchimale di tipo muscolare ad alto rischio 22 mesi dopo l'intervento di *wedge resection*, uno con tumore mesenchimale indifferenziato 43 mesi dopo la gastrectomia totale e il terzo con GIST 10 mesi dopo la gastrectomia totale.

Discussione

I tumori mesenchimali dello stomaco sono un gruppo eterogeneo di neoplasie mesenchimali della parete gastrica, che rappresentano nella nostra esperienza il 5,2% dei tumori gastrici. La loro incidenza è intorno a 1,5 casi/100.000/anno e in Italia sono pertanto prevedibili circa 1000 nuovi casi/anno; tale incidenza appare uniforme in tutti i gruppi geografici ed etnici, con una distribuzione eguale nei due sessi e maggiore tra la V e la VII decade di vita, mentre sono rare le osservazioni in età giovanile e infantile (7,10-13).

La localizzazione più frequente dei tumori mesenchimali gastrointestinali è lo stomaco (50-60%), seguito dall'intestino tenue (30%) e dal colon-retto (10%), mentre meno frequenti sono la localizzazione

esofagea e quella extra-gastrointestinale (omento, peritoneo e retroperitoneo) (5%) (Tab. 1). Tali neoplasie, molto raramente, possono rientrare nel contesto di sindromi complesse, quali la neurofibromatosi di tipo 1 o la triade di Carney, dove il tumore mesenchimale si associa ad un condroma polmonare ed a un paraganglioma extrasurrenalico (6-7).

Alcuni di questi tumori, i GIST, costituiscono un'entità patogenetica recentemente definita che è caratterizzata da mutazioni attivanti del gene *kit* associate all'espressione sulla superficie delle cellule neoplastiche del recettore c-kit ad attività tirosinchinasica, identificata dalla positività all'immunoistochimica per la proteina CD117 (7, 14). Negli ultimi anni i GIST hanno destato notevole interesse per le molteplici problematiche connesse sia alle caratteristiche istopatologiche che al comportamento biologico. La loro storia inizia negli anni Trenta allorché, sulla base delle descrizioni al microscopio ottico, i tumori mesenchimali a cellule fusate e successivamente anche quelli a cellule epiteliodi della parete gastrointestinale furono ritenuti derivare dalle fibrocellule muscolari lisce (15-18). Con l'avvento della microscopia elettronica alla fine degli anni Sessanta, molti ricercatori non furono in grado di dimostrare un fenotipo muscolare liscio argomentando a sfavore della loro origine muscolare (17).

Un significativo cambiamento nella loro interpretazione si ebbe negli anni Ottanta, allorché con l'applicazione dell'immunoistochimica si poté verificare in molti di essi l'assenza di marcatori muscolari (actina, desmina) e la presenza in alcuni di marcatori neurali (proteina S-100 ed enolasi neurone-specifica); sia sul piano ultrastrutturale che immunofenotipico mancavano dunque evidenze definitive a favore di una differenziazione muscolare liscia. Queste osservazioni diedero l'avvio ad un lungo dibattito sull'origine e la natura dei tumori mesenchimali gastrointestinali e nel 1983 Mazur e Clark ipotizzarono che potevano essere presenti varie linee di differenziazione riflettenti i diversi elementi della parete gastrointestinale e proposero il termine generico di "tumori stromali gastrointestinali da cellule immature mesenchimali" (19).

All'inizio degli anni Novanta esisteva dunque ancora una notevole confusione sulla derivazione istogenetica dei tumori mesenchimali poiché all'immunoistochimica alcuni esprimevano un fenotipo di tipo muscolare, altri di tipo neurale, altri di entrambi o addirittura non era evidente alcuna linea di differenziazione (20-22). Rimanevano pertanto una categoria istopatologica indeterminata ed alcuni utilizzavano questo termine per indicare tutte le neoplasie mesenchimali del tratto gastroenterico, mentre altri escludevano le neoplasie di apparente origine neurale e muscolare liscia dalla definizione senza peraltro precisare criteri morfologici distintivi.

Verso la metà degli anni Novanta la scoperta che molti tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale erano positivi per l'antigene CD34 delle cellule staminali del midollo impose una maggiore attenzione diagnostica (23-30), ma la svolta decisiva per un più corretto inquadramento nosologico fu data dall'osservazione che alcuni di questi tumori esprimevano il recettore *c-kit*. La scoperta della mutazione del protooncogene *kit* e l'espressione nella maggior parte dei casi del suo prodotto di trascrizione, il *c-kit* appunto, ovvero l'antigene CD117, suggerivano una possibile origine dalla cellula interstiziale di Cajal (ICC) (2, 14, 31, 32).

Il *c-kit* è una proteina recettoriale transmembrana dotata di attività tirosinchinasica, capace di innescare una sequenza di eventi molecolari intracellulari a cascata. La componente extracellulare di *c-kit* si lega ad una molecola denominata fattore delle cellule staminali (stem cell factor, SCF), mentre la componente intracellulare comprende il sito enzimatico ad attività chinasi; una volta che le due molecole recettoriali sono appaiate, le chinasi attivate determinano la fosforilazione incrociata dei residui tirosinici presenti sulle molecole di *c-kit* giustapposte. Tale fenomeno induce modifiche conformazionali addizionali, determinanti l'ulteriore attivazione del recettore e l'inizio della trasduzione del segnale, cioè della sequenza di eventi molecolari richiesti per consentire il trasferimento del segnale extracellulare al nucleo della cellula; si tratta di funzioni di controllo cruciali in meccanismi quali la proliferazione, la differenziazione, l'adesione cellulare e l'apoptosi (7), la cui alterazione è notoriamente coinvolta nella tumorigenesi.

Le ICC sono cellule muscolari ad elevata specializzazione che rappresentano l'interfaccia tra l'innervazione autonoma e la muscolatura liscia del tratto gastroenterico e sono deputate al controllo della motilità intestinale. Esse esprimono il protooncogene *c-kit*, che è essenziale durante l'embriogenesi per la proliferazione e la migrazione delle cellule primordiali e quindi per lo sviluppo delle ICC e della loro attività di pacemaker gastrointestinale; l'importanza di *c-kit* nella morfogenesi è testimoniata dal fatto che la soppressione della sua attività determina in modelli murini sia la mancata comparsa delle ICC che la conseguente formazione di intestini "aperistaltici" (33). L'attivazione del recettore comporta la fisiologica maturazione cellulare, mentre la sua mutazione favorisce non solo l'insorgenza di disordini della motilità intestinale ma anche l'evoluzione verso forme neoplastiche (7,9).

Poiché l'espressione di *c-kit* è necessaria per lo sviluppo delle ICC da un progenitore staminale, per alcuni sembra potersi confermare l'ipotesi che la cellula da cui traggono origine tutti i tumori mesenchimali, GIST compresi, sia una cellula mesenchimale totipotente con possibilità di differenziazione fenotipi-

ca in linee cellulari diverse (8, 34). Di recente cellule ICC-simili *c-kit*-positive sono state identificate nell'omento, suggerendo una vasta diffusione anatomica delle ICC che spiega l'insorgenza di questi tumori anche in sede extra-gastrointestinale (35).

Fino al 95% dei GIST hanno mutazioni dell'oncogene *c-kit* e il 66% delle mutazioni si localizza nell'esone 11, il 13% colpisce l'esone 9, mentre in una minoranza di casi si osservano mutazioni dell'esone 13 e dell'esone 17 (7, 23-29, 32, 36-40). L'osservazione di una minoritaria percentuale di GIST totalmente privi di mutazioni di *c-kit* ha acceso l'interesse verso meccanismi oncogenetici alternativi. Un primo dato rilevante è rappresentato dall'individuazione di un sottogruppo di tumori (5%) caratterizzati da mutazioni di PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha), che rappresenta una molecola recettoriale caratterizzata, analogamente a *c-kit*, da attività tirosinchinasica; le analogie tra *c-kit* e PDGFRA si estendono al fatto che entrambi i recettori sembrano attivare i medesimi sentieri (pathway) di traduzione del segnale (7).

Altri sottogruppi di GIST apparentemente privi di mutazioni di *c-kit* sono quelli insorgenti nel contesto della sindrome di von Recklinghausen o quelli associati alla triade di Carney; l'analisi di sequenza ha evidenziato che queste lesioni si caratterizzano per la presenza di alterazioni del gene *NFI*, ma non sembrano presentare alcuna aberrazione di *c-kit* (6-7). Va infine sottolineato come le mutazioni di *c-kit* siano totalmente indipendenti dalle dimensioni, dalla sede e dalla morfologia del tumore per cui i meccanismi coinvolti nella genesi di una diversa aggressività biologica devono essere ricercati altrove (7).

Istologicamente i GIST si caratterizzano per la presenza di cellule fusate o di cellule epitelioidei capaci di esprimere all'esame immunostochimico, nell'85-95% dei casi, la positività all'anticorpo CD117 (Fig. 1b) e in circa il 70-80% dei casi la positività per il CD34 (41). La classificazione microscopica di tali tumori in tre categorie principali - a cellule fusate, a cellule epitelioidei e misti - se da un lato risponde alla variabilità morfologica osservabile, è sostanzialmente priva di significato prognostico. Un ruolo fondamentale nella classificazione dei GIST riveste, pertanto, l'immunostochimica e l'algoritmo diagnostico si avvale di una serie di anticorpi verso antigeni di specificità tissutale, quali l'actina, la desmina, la proteina S-100, il CD34 e il CD117; nessuno di tali marcatori presenta caratteri di specificità, tuttavia la loro valutazione nel contesto morfologico adeguato costituisce elemento di indubbio ausilio diagnostico (9).

La diagnosi di GIST va riservata, per la maggior parte dei patologi, a quei casi diffusamente positivi per il CD117 e positivi, anche se non diffusamente, per il

CD34. In tale contesto, deve essere sottolineato come la definizione di GIST sia assai più rilevante per le possibili implicazioni terapeutiche legate all'espressione di un recettore specifico che non per problemi di tipo istogenetico e che la precisa definizione della lesione è un fattore decisivo ai fini prognostici (8). Le altre neoplasie mesenchimali non GIST hanno in effetti meccanismi oncogenetici che nulla hanno a che vedere con l'alterazione dei recettori ad attività tirosinchinasica e pertanto non costituiscono un bersaglio per le terapie mirate.

La prognosi, e cioè la definizione con un certo grado di certezza del potenziale di malignità dei GIST, è sicuramente molto difficile, anche se sappiamo che si tratta sempre di tumori potenzialmente maligni e dopo un intervento chirurgico radicale il 40-60% dei pazienti va incontro a recidive di malattia o a metastasi a distanza (7). Allo stato attuale delle conoscenze non si può prevedere con certezza il loro comportamento biologico a meno di ovvie evidenze di malignità (invasività, metastatizzazione), per cui non è possibile applicare a questi tumori la classica distinzione in forme benigne e maligne ma è più corretto fare riferimento a categorie di rischio. Sono in ogni caso neoplasie ad andamento evolutivo piuttosto lento, con una maggiore tendenza alla recidiva locale più che alla diffusione a distanza (7).

La revisione delle diverse casistiche, anche alla luce delle nuove acquisizioni, ha portato in occasione del *Gastrointestinal Stromal Tumor Workshop*, svoltosi a Bethesda il 2-3 aprile 2001 a cura del *National Institute of Health*, alla formulazione di linee guida per la valutazione del potenziale biologico dei GIST; vengono considerati importanti fattori prognostici le dimensioni della neoplasia e l'indice mitotico (numero mitosi per campo microscopico, x50HPF) e, tenendo conto dei due parametri combinati, è stata formulata una suddivisione in lesioni a vario grado di rischio (Tab. 2) (8, 9).

Per quanto riguarda lo stadio della malattia, si fa ri-

ferimento a classificazioni inerenti in generale i sarcomi gastrointestinali. A tale proposito uno degli studi più interessanti ha preso in considerazione tre parametri (42):

- 1) tumore primitivo (T) nell'ambito del quale si distingue: T1 tumore localizzato, < 5 cm di diametro; T2 tumore localizzato, ≥ 5 cm di diametro; T3 tumore che invade gli organi adiacenti o con localizzazioni peritoneali; T4 rottura del tumore;
- 2) grading (G), che distingue basso e alto grado;
- 3) assenza/presenza di metastasi a distanza (M).

Analizzando i dati di sopravvivenza, gli Autori di tale classificazione hanno evidenziato che essa è strettamente correlata con lo stadio e decresce dal 75% a 5 anni per le forme iniziali al 7% per le forme metastatiche (42).

Altri fattori predittivi presi in considerazione sono stati la cellularità, l'atipia nucleare e la necrosi tissutale. La presenza di atipie citologiche o nucleari e l'elevata cellularità sono state considerate singolarmente o in associazione espressione di una cattiva prognosi, ma tali aspetti morfologici non possiedono caratteristiche di facile oggettivizzazione. La necrosi, pur non essendo un fenomeno di frequente riscontro, viene considerata espressione di un andamento clinico aggressivo, ma bisogna precisare che molti tumori mesenchimali presentano alterazioni degenerative non propriamente necrotiche e che la necrosi è generalmente correlata a tumori di grandi dimensioni, che di per sé sono a rischio elevato (8-9).

Recentemente una serie di studi ha evidenziato una correlazione tra le mutazioni dell'esone 11 e l'aggressività clinica dei GIST e, sulla scorta dei dati emersi, attualmente si considera la mutazione del gene *c-kit* come uno dei più importanti fattori prognostici per predire l'andamento clinico della neoplasia (7, 43-47).

La presenza di metastasi epatiche e/o peritoneali e l'interessamento di organi adiacenti rappresentano per il chirurgo gli unici indici intraoperatori certi di malignità della neoplasia (48).

Dal punto di vista clinico non è possibile individuare segni e sintomi specifici, per cui la sintomatologia e l'esame clinico difficilmente sono determinanti nella formulazione di una corretta diagnosi. In linea di massima, i tumori stromali di dimensioni superiori a 5 cm ad alto rischio di malignità sono sintomatici, mentre quelli con diametro inferiore e a basso rischio sono asintomatici e nella maggior parte dei casi costituiscono un reperto occasionale nel corso di indagini diagnostiche o di interventi laparotomici eseguiti per altra patologia (6, 9, 49).

La sintomatologia dipende, oltre che dalle dimensioni, dal pattern di crescita e dalla localizzazione del tumore. I sintomi principali nella nostra esperienza so-

TABELLA 2 - TUMORI MESENCHIMALI GASTROINTESTINALI: FATTORI PROGNOSTICI E CATEGORIE DI RISCHIO*.

Rischio	Dimensioni (cm)	Indice mitotico (x50 HPF)
Molto basso	<2	<5
Basso	2-5	<5
Intermedio	<5	6-10
	5-10	<5
Alto	>5	>5
	>10 qualsiasi dimensione	qualsiasi numero >10

* NIH Consensus Conference (2001)

no stati il dolore addominale, la presenza di una massa addominale palpabile e il sanguinamento acuto o cronico.

Le metastasi extraddominali da GIST non sono comuni nemmeno nelle forme molto avanzate e, quando presenti, sono accompagnate da localizzazioni addominali. Le più comuni sedi di metastasi sono il fegato per disseminazione ematogena e il peritoneo per un verosimile impianto diretto, mentre rare sono le metastasi linfonodali (7).

La diagnosi risulta dall'integrazione degli elementi clinici, radiologici e strumentali ed è resa difficile dalla rarità di queste neoplasie, dall'aspecificità della sintomatologia e dai limiti che a tutt'oggi presentano le varie metodiche diagnostiche.

L'endoscopia digestiva consente di definire, oltre alla sede e alle dimensioni della neoformazione, alcuni segni frequenti ma non tipici di un GIST quali l'integrità della mucosa, la protrusione nel lume, la mobilità sui piani sottostanti. L'aspetto endoscopico di tali lesioni è quello di una formazione parietale con mucosa generalmente integra, meno frequentemente ulcerata. La metodica endoscopica permette di eseguire biopsie multiple, anche se lo sviluppo parietale del tumore è spesso causa di reperti falsamente negativi in quanto l'integrità della mucosa soprastante ostacola la precisazione istologica (10).

L'esame radiologico con pasto baritato si presta a difficoltà interpretative per la possibilità di falsi negativi in circa il 20% dei casi; si distinguono segni specifici diretti, quali immagini di *minus* intraluminali (Fig. 2), di ostruzione o di ulcerazione, e indiretti rappresentati dalla deformazione del profilo gastrico (1).

La stadiazione preoperatoria e la definizione della strategia chirurgica sono affidate alla diagnostica per immagini e i principali mezzi della semeiotica strumentale sono l'ecotomografia, l'ecoendoscopia, la TC, la RMN e la PET. La visualizzazione di un processo espansivo a sviluppo più spesso endoluminale, con sollevamento della mucosa integra, senza/con accrescimento extraparietale e conseguente dislocazione delle strutture contigue, è sospetta per GIST o comunque per un tumore mesenchimale (8).

L'ecografia, consente spesso la diagnosi di sede della neoplasia, ma è limitata nella valutazione dell'estensione locale del tumore, mentre è sicuramente più valido il suo contributo nella definizione del coinvolgimento epatico e del raro interessamento linfonodale. La metodica può guidare la biopsia con ago sottile (FNA) per la valutazione citologica della lesione o di eventuali metastasi (9). L'ecoendoscopia è in grado di fornire informazioni precise sulla localizzazione e sull'estensione della neoplasia nello spessore della parete gastrica e permette inoltre di valutare il diametro tumorale, la struttura e i rapporti della lesione con gli or-

gani adiacenti (9, 50). Il GIST appare come una lesione a bassa ecogenicità, mentre gli altri tumori mesenchimali presentano caratteri diversificati di ecogenicità: lo schwannoma risulta molto ipoecogeno e il leiomioma iperecogeno. Alcune caratteristiche ecoendoscopiche, quali le dimensioni superiori ai 5 cm, l'irregolarità dei margini e l'eterogeneità strutturale sono ritenute suggestive di malignità. La metodica dimostra un'alta sensibilità (100%) ma una bassa specificità (55%) (6) e non è stata da noi mai utilizzata perché non ne abbiamo avuto la disponibilità.

La TC, riveste una grande rilevanza nella valutazione macroscopica delle caratteristiche morfostrutturali del tumore ed è, anche nella nostra esperienza, l'esame più attendibile per definire la sede della lesione e la presenza di eventuali metastasi; la presenza di una massa addominale in assenza di linfadenopatie deve fare sospettare una neoplasia mesenchimale (6, 7, 11, 51). La metodica è particolarmente utile nelle forme a sviluppo extraviscerale, delle quali definisce con precisione le dimensioni ed i rapporti con gli organi circostanti; il rilievo di dimensioni superiori ai 5 cm, di disomogeneità strutturale e di aree di necrosi può fornire utili indicazioni sulla possibile malignità della lesione (Figg. 3, 4 e 5) (14). L'indagine non consente di evidenziare un coinvolgimento peritoneale di dimensioni inferiori ai 2 cm e la valutazione corretta della malattia peritoneale può essere fatta solo al momento dell'intervento chirurgico (9).

Non abbiamo esperienza di RMN - la cui capacità multiplanare permette comunque di meglio definire i rapporti della lesione con gli organi contigui, ed è quindi particolarmente utile nelle localizzazioni rettili - né di tomografia ad emissione di positroni con 18-FDG, che unisce all'*imaging* anatomico quello funzionale con un risultato che rispecchia sia la componente volumetrica del tessuto che quella metabolica; quest'ultima metodica risulta soprattutto utile nei GIST in trattamento farmacologico perché permette una più precoce valutazione della risposta alla terapia (7, 52).

In definitiva le indagini strumentali consentono la diagnosi di sede ma non di natura della lesione e a tale scopo la diagnostica preoperatoria può essere completata dalla citologia percutanea eco- o TC-guidata o ecoendoscopica con ago sottile (FNA) e dalla biopsia perendoscopica, anche se tali procedure sono spesso negative per l'esiguità e/o la non adeguatezza del materiale prelevato. Bisogna considerare, infatti, che un campione minimo di tessuto è spesso insufficiente per una tipizzazione istologica poiché, trattandosi di neoplasie eterogenee, l'aspetto citologico caratteristico può non essere presente ed inoltre la biopsia non sempre può essere eseguita nelle grosse masse necrotiche per il rischio di emorragia (7, 10).

La definizione diagnostica preoperatoria della ma-

lattia sarebbe utile al chirurgo per avere criteri di diagnosi e di rischio certi, che consentirebbero caso per caso una strategia chirurgica commisurata al livello di aggressività della lesione (8). La diagnosi di certezza preoperatoria è, pertanto, un evento infrequente (35-65% dei casi) e in molti casi la corretta definizione di un tumore mesenchimale non può prescindere dall'esplorazione chirurgica e dal conseguente esame istologico ed immunoistochimico, che rappresenta ancora l'unico metodo in grado di confermare o escludere la diagnosi (7, 11, 14, 49).

La chirurgia rappresenta la terapia di elezione e l'obiettivo del trattamento deve essere la completa asportazione del tumore, che è stata possibile in tutti i nostri pazienti. Il tipo di intervento dipende dalle dimensioni e dalla localizzazione del tumore, dall'ampiezza dell'impianto gastrico e dalla diffusione locoregionale, potendosi realizzare:

- la resezione a losanga della parete gastrica (*wedge resection*) per i tumori di piccole dimensioni, da praticare comunque a distanza di sicurezza con un margine di tessuto normale di almeno 2-3 cm (Fig. 6), al fine di evitare recidive locali da escissione incompleta;
- l'asportazione parziale o totale dell'organo nelle neoplasie più voluminose e/o francamente maligne.

Studi comparativi hanno concluso per l'assenza di differenza statisticamente significativa tra la gastrectomia e, se indicata, la *wedge resection*; la resezione "peritumorale" deve essere pertanto preferita permettendo una chirurgia conservativa efficace con minore morbilità. La gastrectomia parziale è indicata nelle localizzazioni antrali e piloriche e la gastrectomia totale può trovare indicazione nelle neoplasie fundiche o cardiache (6, 53) o comunque molto voluminose e/o con segni certi di malignità a rischio di gravi complicazioni.

Il protocollo terapeutico da noi adottato prevede nelle forme di piccole dimensioni l'escissione a losanga con adeguati margini di *clearance* e nelle forme voluminose e/o ostruenti exeresi allargate, che in realtà non sembrano portare, anche nella nostra esperienza, a un miglioramento della sopravvivenza; la *wedge resection* è stata da noi utilizzata in 16 casi, la resezione gastrica in 3 e la gastrectomia totale in altri 3 casi.

Resezioni allargate si rendono necessarie in circa il 35% dei casi per la necessità di asportare in blocco la lesione neoplastica in caso di "sconfinamento"; gli organi più frequentemente coinvolti sono la milza e la coda del pancreas - come in un caso di GIST giunto alla nostra osservazione - il diaframma, l'omento, il colon trasverso e il lobo sinistro del fegato. Il trattamento radicale di questi tumori non richiede estese linfadenectomie perché la diffusione neoplastica avviene prevalentemente per via ematogena (7, 9, 14).



Fig. 6 - Tumore gastrico mesenchimale di tipo neurale ad alto rischio: *wedge resection* con suturatrice lineare.

È particolarmente raccomandata la delicatezza della manipolazione chirurgica poiché la rottura del tumore è un fattore prognostico negativo per la recidiva e la diffusione peritoneale. Le metastasi peritoneali tendono ad avere una disseminazione di tipo superficiale e scarsa tendenza all'infiltrazione in profondità o verso gli organi adiacenti e risultano pertanto facilmente aggredibili chirurgicamente, anche se la resezione è seguita da un'ulteriore recidiva nella totalità dei casi. Qualche Autore ritiene queste caratteristiche di diffusione peritoneale un'indicazione elettiva al trattamento combinato di peritonectomia associata alla perfusione ipertermico-antiblastica intraperitoneale (7). Per quanto riguarda le metastasi epatiche, la resezione chirurgica rappresenta il trattamento curativo con i migliori risultati e nella serie di De Matteo la sopravvivenza risulta del 90% a 1 anno, del 58% a 3 anni e del 30% a 5 anni (54, 59-69).

Recentemente per GIST di piccole dimensioni e a basso grado di malignità sono state utilizzate con successo le procedure laparoscopiche, da noi impiegate in un recente caso di leiomioma associato a un'ernia iatale da scivolamento. Se i criteri di radicalità oncologica vengono rispettati, il tipo di approccio chirurgico risulta ininfluente, anche se limitazioni all'impiego della laparoscopia, e di conseguenza precise indicazioni ad un trattamento chirurgico *open*, devono considerarsi i tumori stromali extraintestinali, quelli complicati, i tumori localmente avanzati e/o con necrosi intratumorale per l'elevato rischio di rottura, i tumori metastatici sincroni o metacroni e quelli recidivi chirurgicamente reseccabili (7, 48, 55-58).

Le percentuali di resezione curativa dei GIST variano dal 68 al 90% e il 30% dei pazienti presenta metastasi aggredibili chirurgicamente. De Matteo, in 80 pazienti trattati con resezioni curative, riporta recidive locali isolate nel 33% dei casi, metastasi isolate nel

48% ed entrambe nel 19%. Le recidive locali e le metastasi possono insorgere anche molto tempo dopo l'intervento chirurgico ed è pertanto indispensabile una prolungata sorveglianza dei malati dopo il trattamento (7, 54, 59, 60). De Matteo riporta inoltre una sopravvivenza a 5 anni del 54% in pazienti con malattia primaria e resezione completa con una mediana di sopravvivenza di 66 mesi, mentre i pazienti sottoposti a resezione incompleta presentano una mediana di sopravvivenza di 22 mesi (7, 54, 59, 60).

Il grading istologico è ben correlato alle recidive, alle metastasi e alla prognosi. Recidive si riscontrano nel 46% delle forme a basso grading con un intervallo medio di comparsa di 46 mesi, e nell'83% di quelle ad alto grading, con un intervallo mediano di 10 mesi; circa l'80% delle recidive si verifica entro i due anni dalla resezione chirurgica, evidenziate spesso solo con gli accertamenti strumentali previsti dal follow-up in quanto i pazienti sono asintomatici. Metastasi si verificano nel 62% delle neoplasie a basso grading, dopo un intervallo medio di 76 mesi, e nell'83% di quelle ad alto grading, dopo un intervallo mediano di 11 mesi, con una mortalità rispettivamente dell'85% e del 100% (7).

Scarsa è l'efficacia della radioterapia e/o della chemioterapia e in ogni caso l'utilità di queste terapie complementari è difficilmente dimostrabile per l'esiguo numero dei pazienti osservati. Tanto la radioterapia esterna ad alte dosi e la brachiterapia con iridio quanto la chemioterapia con adriamicina e ifosfamide o con doxorubicina non sembrano migliorare la sopravvivenza (9) ed esse non sono state mai utilizzate nella nostra esperienza.

È attualmente in fase di sperimentazione nel trattamento dei GIST *c-kit*-positivi metastatici l'imatinib mesilato, potente e selettivo inibitore dell'attività tirosinchinasica che agisce sull'alterazione molecolare che sta all'origine della neoplasia, con risultati incoraggianti riportati recentemente in letteratura (14, 32, 56). I primi risultati riferiti da Dagher riportano una risposta media positiva superiore al 60% con scarsi effetti collaterali, miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita (61). Un ulteriore studio clinico condotto da Demetri riporta una percentuale di risposte positive (regressione della massa tumorale e delle lesioni ripetitive o stabilizzazione della malattia) nell'81,6% dei casi trattati già dopo un tempo medio di trattamento di 12 settimane (62).

Al fine di ottenere la migliore integrazione tra i risultati del trattamento medico e chirurgico, due studi promossi dall'*American College of Surgeons Oncology Group* sono attualmente in corso per la valutazione del farmaco anche come trattamento adiuvante dopo resezione potenzialmente curativa nei pazienti ad alto rischio di recidiva. Queste ricerche dovranno inoltre sta-

bilire il dosaggio ottimale del farmaco e la durata della terapia, poiché una resistenza secondaria è stata osservata in pazienti che inizialmente rispondono al trattamento (7, 11, 63).

Conclusioni

I tumori mesenchimali sono neoplasie rare dello stomaco che negli ultimi anni hanno suscitato grande interesse per i molteplici problemi nosografici, diagnostici, terapeutici e prognostici che comportano. Rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie a differente grado di malignità, che possono presentare differenziazione muscolare liscia, neurale, ganglionare oppure restare indifferenziate; la loro tipizzazione istologica non è agevole ed il comportamento biologico del tumore è difficile da prevedere con certezza, anche se la prognosi appare principalmente correlata alle dimensioni e all'indice mitotico della neoplasia.

Le manifestazioni cliniche, aspecifiche, non consentono un orientamento diagnostico. In un'elevata percentuale di casi il quadro clinico, soprattutto nelle forme di piccole dimensioni e a basso rischio, è silente per cui il tumore costituisce un reperto occasionale.

Le indagini endoscopiche e radiologiche, sia di tipo tradizionale che di ultima generazione, consentono la diagnosi di sede ma non di natura della neoplasia; la TC offre la maggiore attendibilità nella definizione della lesione e della sua diffusione.

L'obiettivo del trattamento è la completa asportazione del tumore, potenzialmente curativa anche nelle forme maligne. Il protocollo terapeutico da noi adottato prevede nelle forme di piccole dimensioni l'escissione a losanga della parete gastrica con un sufficiente margine di *clearance* e nelle forme voluminose e/o ostruenti exeresi allargate, che non sembrano fornire risultati migliori in termini di sopravvivenza.

Nella maggior parte dei GIST è stata recentemente evidenziata la mutazione del gene *c-kit*, che è un fattore predittivo di risposta alla terapia farmacologica. Infatti, la recente disponibilità dell'imatinib mesilato ha aperto una nuova era nell'approccio terapeutico a queste ed altre neoplasie maligne, l'era delle terapie molecolari mirate: la possibilità di individuare i meccanismi molecolari dell'oncogenesi e il modo di antagonizzarli è diventata una realtà. L'obiettivo è naturalmente quello di trasferire l'esperienza dei GIST a modelli di cancerogenesi molecolare altrettanto complessi, quali quelli coinvolti nelle neoplasie a maggiore incidenza.

Nel prossimo futuro è auspicabile una maggiore uniformità diagnostica ed è una previsione del tutto verosimile attendersi acquisizioni molto più precise sui fattori prognostici e sui fattori in grado di influenzare le scelte terapeutiche.

Bibliografia

1. Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Riolo O. I tumori stromali dello stomaco. La nostra esperienza su 21 casi trattati chirurgicamente. *Min Chir* 2003; 58: 157-65.
2. Kindblom LG, Reinotti HE, Aldenberg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152: 1259-69.
3. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
4. Hirota S, Isozaki K, Nishida T, Kitamura Y. Effects of loss-of-function and gain-of-function mutations of c-kit on the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 2000; 35: 75-9.
5. Hirota S, Nishida T, Isozaki K, Taniguchi M, Nakamura J, Okazaki T, Kitamura Y. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001; 193: 505-10.
6. Robecchi A, Odasso C, Cassoni P. Gists: come la diagnosi può influenzare la terapia. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 36-41.
7. Lopez M. GIST. Tumori stromali gastrointestinali. Società Editrice Universo, 2005.
8. Mattioli FP. Tumori stromali gastrointestinali. Nuovi orientamenti. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 3-10.
9. Barbuscia M, Gorgone S, Di Pietro N. I tumori stromali del tubo digerente. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2003.
10. Eccher C, Famà R, Zani B, Silvestri M, Valduga P. Il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 18-22.
11. Testi W, Staffieri C, Consiglio FM, Genovese A, Cirianni D, Ranalli M, Bing C, Tumbiolo S. Difficoltà diagnostiche e terapeutiche nei GIST: nostre considerazioni su un caso clinico. *Chir It* 2005; 57: 515-20.
12. Durham MM, Gow KW, Shehata BM, Katzenstein HM, Lorenzo RL, Ricketts RR. Gastrointestinal stromal tumors arising from the stomach: a report of three children. *J Ped Surg* 2004; 39: 1495-99.
13. Geramizadeh B, Bahador A, Ganjei-Azar P, Asadi A. Neonatal gastrointestinal stromal tumor. Report of a case and review of literature. *J Ped Surg* 2005; 40: 572-4.
14. Galimberti A, Compagnoni BM, Lezziero F, Grassi M, Gariboldi M, Ferrante F. Tumori stromali del tratto gastroenterico ed emorragia acuta: descrizione di quattro casi. *Chir It* 2005;57:337-43.
15. Weiss SW, Goldblum LR. Soft tissue tumors. 4 ed: St. Louis, Mosby; 2001.
16. Appelman HD. Sarcomas of the stomach. *Am J Surg Pathol* 1977; 67: 2-10.
17. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 41-7.
18. Golden T, Stout AP. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 784-810.
19. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
20. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8 ed., St. Louis: Mosby, I; 1996.
21. Suster S, Sraice D, Moran A. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Clinicopathologic immunohistochemical and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 59-70.
22. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Sem Diagn Pathol* 1996; 13: 297-313.
23. Miettinen M, El-Rifai WHL, Sobin L, Lasota J. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-83.
24. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
25. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours of the stomach. A clinic pathologic immunohistochemical and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52-68.
26. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTS at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13: 1134-42.
27. Miettinen M, Virolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala: Gastrointestinal stromal tumors – value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-16.
28. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors. An immunohistochemical study of cellular differentiation. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 601-10.
29. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
30. Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2: 89-93.
31. Perez-Atayde AR, Shamberger RC, Kozakewich HW. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 706-14.
32. Landuyt B, Prenen H, Debiec-Rychter M, Sciort R, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Differential protein expression profile in gastrointestinal stromal tumors. *Amino Acids* 2004; 27: 335-7.
33. Luizinga JD, Thuneberg L, Kluppel M. W/kat gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347-9.
34. Montesano G, Frittelli P, Zanella L, Strano Rossi F. Tumori stromali gastrointestinali (GIST): descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura. *Chir It* 2005; 57: 255-9.
35. Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M. Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (smemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumor and interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1999; 154: 23-8.
36. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: Kit activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-95.
37. Hornick JL, Fletcher CD. Immunohistochemical staining for

- KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 188-93.
38. Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E. c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. *Mod Pathol* 2002; 15: 125-36.
 39. Sabah M, Leader M, Kay E. The problem with KIT: Clinical implications and practical difficulties with CD117 immunostaining. *Appl. Immunohistochem. Mol Morphol* 2003; 11: 56-61.
 40. Corless C.L, Mcgreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. Kit mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimetre or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160: 1567-72.
 41. D'Amato A, Pezzoli F, Caterino S, Cavallini M, Calducci G, Bocchetti T, Riparo V. GIST: un caso clinico come modello della terapia chirurgica e farmacologia dei tumori solidi. *Chir It* 2005; 57: 509-14.
 42. Eng-Hen NG, Pollock RE, Munsell MF. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. *Ann Surg* 1992; 215: 68-77.
 43. Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR. Mutations of c-kit IM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 1998; 18: 1898-902.
 44. Ernst S, Hubbs A, Pzygodzki R. Kit mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/muscle tumors. *Lab Invest* 1998; 78: 1633-6.
 45. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 4297-300.
 46. Lasota J, Jasinki M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutation 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: 53-60.
 47. Lasota J, Koczczyński J, Madidi M, Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Apparent Kit Ser (715) deletion in GIST mRNA is not detectable in genomic DNA and represents a previously known splice variant of Kit transcript. *Am J Pathol* 2002; 161: 739-41.
 48. Minni F, Margotta A, Ricci C, Selva S. Indicazioni, limiti e risultati della chirurgia "open" nei tumori GISTS. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 23-35.
 49. Cucchiara G, Colizza S, Carniccio P, Lucante T. Inquadramento clinico dei GIST. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 11-17.
 50. Ko BM, Hong SJ, Kwon KW, Ryu CB, Cho JY, Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. Clinicopathologic study of gastric submucosal tumor: endosonographic and immunohistochemical findings of gastrointestinal stromal tumors (GISTS) in stomach. *Gastroint End* 2004; 59: T1652 (abstract).
 51. Hashiba T, Oda K, Koda K, Takiguchi N, Seike K, Miyazaki M. A gastrointestinal stromal tumor in the stomach: usefulness of computed tomographic volumetry. *Gastric Cancer* 2004; 7: 260-5.
 52. Yamada M, Niwa Y, Hirooka Y, Ando N, Miyata F, Miyahara R, Ohashi A, Kamioka T, Kitabatake S, Nakamura M, Ohmiya N, Itoh A, Goto H. FDG-PET imaging of gastrointestinal stromal tumors: correlation with histopathological findings by using EUS-FNA. *Gastroint End* 2004; 59: T1653 (abstract).
 53. Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *EJSO* 2004; 30: 1098-103.
 54. De Matteo RP, Shah A, Fong Y. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to the liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540-8.
 55. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc.* 2002; 16: 403-7.
 56. Scandroglio I, Baticci F, Maggioni D, Lazzati A, Pugliese R. Tumori stromali gastrointestinali: Nuovi orientamenti. *Archivio Atti SIC*, 2004, pagg. 42-51.
 57. Blanke C. GIST: not just for surgeons anymore! *World J Surg* 2005; 29: 362.
 58. Blanke CD, von Meheren M, Joensuu H. Evaluation of the safety and efficacy of an oral molecularly-targeted therapy, STI571, in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing c-kit (CD117). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001; 20: IA.
 59. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51-8.
 60. De Matteo RP, Heinrich MC, el-Rifai W. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 466-77.
 61. Dagher R, Cohen M, Williams G. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-8.
 62. Demetri G.D, von Mehren M, Blanke CD. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80.
 63. El Hajj II, Chehal A, El Saghier NS. Recurrent GI bleeding and surgery following the initial response to imatinib therapy in GIST of the stomach. *Dig Dis Sciences* 2005; 50: 65-9.

AVVISO AGLI ABBONATI

Dal prossimo numero verrà sospeso l'invio della Rivista a chi non avrà provveduto al rinnovo dell'abbonamento per l'anno in corso a:

IL GIORNALE DI CHIRURGIA

Ad evitare successivi solleciti e l'interruzione nell'invio della Rivista si prega di inviare l'importo dell'abbonamento 2007 di € 80,00 tramite c/c postale n. 77628006 o a mezzo assegno bancario intestato a:



CIC Edizioni Internazionali

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma