

G Chir Vol. 30 - n. 6/7 - pp. 276-285
Giugno-Luglio 2009

I tumori stromali gastrointestinali (GIST). Esperienza personale su tre casi a localizzazione nel tenue mesenteriale trattati in urgenza

M. LICURSI, A. BONSIGNORE, F. FIUMARA, M. SOLIERA, G. GRILLONE, G. FARO, G. PIRRONI, L. G. ANGIÒ

RIASSUNTO: I tumori stromali gastrointestinali (GIST). Esperienza personale su tre casi a localizzazione nel tenue mesenteriale complicati e trattati in urgenza.

M. LICURSI, A. BONSIGNORE, F. FIUMARA, M. SOLIERA, G. GRILLONE, G. FARO, G. PIRRONI, L.G. ANGIÒ

Introduzione. I GIST, entità nosologica di relativamente recente inquadramento, rappresentano un modello unico nel campo dei tumori solidi: grazie all'identificazione del meccanismo molecolare oncogenetico, è stato sintetizzato un farmaco attivo (imatinib) sullo specifico bersaglio molecolare, rappresentato dal prodotto del proto-oncogene *c-kit* mutato con attività tirosinchinasica recettoriale costitutivamente attiva. La resezione chirurgica, tuttavia, è ancora l'atto terapeutico privilegiato e deve essere la più completa possibile. I due trattamenti possono essere integrati.

I GIST non costituiscono un'entità singola, uniformemente kit-positiva, e possono essere legati, in alternativa, a mutazioni del gene per il PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha) o, nei pazienti con neurofibromatosi 1 (NF-1), a mutazioni del gene NF-1, in genere isolate.

Casistica clinica. Riferiamo su 3 casi di GIST del tenue mesenteriale (SIST) kit-positivi, complicati e trattati in urgenza: caso 1 - 53 anni, donna, ricoverata per ileo meccanico e concomitante enterorragia acuta; caso 2 - 71 anni, uomo, affetto da NF-1 e ricoverato per enterorragia; caso 3 - 47 anni, uomo, ricoverato per perforazione della flessura duodeno-digiunale. I primi due sono stati trattati con resezione intestinale e immediata anastomosi meccanica; il terzo con resezione di neoformazione pedunculata alla base d'impianto, sede della perforazione.

Conclusioni. I SIST (20-30%), asintomatici o paucisintomatici nelle fasi iniziali, presentano notevoli difficoltà diagnostiche. La loro aspecifica e tardiva espressività clinica, tipica della sede oltre che della patologia in esame, e la scarsa accessibilità del tenue mesenteriale all'esame fisico-strumentale limitano la possibilità di un esatto giudizio diagnostico, esponendo il paziente a complicanze acute potenzialmente fatali e ai rischi correlati a un intervento in urgenza, che tendono a condizionare la radicalità oncologica dello stesso.

SUMMARY: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Personal experience on three cases of the tumors of the small intestine complicated and emergency surgically treated.

M. LICURSI, A. BONSIGNORE, F. FIUMARA, M. SOLIERA, G. GRILLONE, G. FARO, G. PIRRONI, L.G. ANGIÒ

Introduction. GISTs, a new nosological entity recently described, represent a peculiar model of solid tumor: the identification of the molecular mechanism responsible for the oncogenesis led to the development of a new drug (imatinib) active on the specific molecular target, represented by the product of the mutated proto-oncogene *c-kit* which is a tyrosine kinase receptor that becomes constitutively active by mutation. Surgical resection, nevertheless, is still the primary treatment and it has to be as complete as possible. These two treatments can be integrated.

GISTs are not uniformly kit-positive, and they can be alternatively due to mutations of the PDGFRA gene or, in patients with neurofibromatosis type 1 (NF-1), to generally isolated mutations of the NF-1 gene.

Patients and methods. We describe 3 cases of kit-positive GISTs of the small intestine (SISTs), complicated and emergency surgically treated: case 1 - 53 years, female, with small bowel obstruction and concomitant acute intestinal bleeding; case 2 - 71 years, male, with NF-1 and acute intestinal bleeding; case 3 - 47 years, male, with perforation of the Treitz tract.

The first two cases have been treated with intestinal resection and immediate mechanical anastomosis; the third one with resection of the pedunculated tumor at its base, where is situated the perforation too.

Conclusions. SISTs (20-30%), with little or no symptoms in the initial phases, show notable diagnostic difficulties. Their aspecific and late clinical presentation - typical of this site and of the pathology that we are talking about - and the difficult physical-instrumental approach to small bowel limit the possibility of an accurate diagnosis and expose the patient to potentially fatal acute complications and to risks related to emergency surgery treatment that decreases the possibility of a radical resection.

KEY WORDS: GIST - Occlusione - Emorragia - Chirurgia.
GISTs - Ileus - Bleeding - Surgery.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) rappresentano un'entità nosologica di relativamente recente inquadramento, conseguente all'identificazione del mec-

Università degli Studi di Messina
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale I
(Direttore: Prof. L.G. Angiò)
Cattedra di Chirurgia d'Urgenza e di Pronto Soccorso
(Titolare: Prof. L.G. Angiò)

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

canismo molecolare responsabile dell'oncogenesi, legata all'espressione del prodotto del proto-oncogene *c-kit* mutato, con attivazione costitutiva dell'attività tirosin-chinasica recettoriale (1).

I GIST non costituiscono un'entità singola uniformemente kit-positiva, positività molto frequente e pressoché patognomonica, ma possono essere legati anche a mutazioni del gene per il PDGFRA o, nei pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1 (NF-1), a mutazioni del gene *NF-1* non associate di regola a quelle del *c-kit* (2).

Si tratta di tumori che originano verosimilmente da cellule staminali mesenchimali lungo la via di differenziazione delle cellule interstiziali di Cajal (ICC) e per questo in passato denominati *gastrointestinal pacemaker cell tumors* (GIPACT).

Si riscontrano lungo l'intero tratto gastrointestinale (g.i.) con frequenza variabile in rapporto alle diverse sedi anatomiche: il 20-30% dei casi interessa il tenue mesenteriale (SIST).

Si tratta di tumori dall'incerto comportamento biologico, con prognosi correlata all'attività mitotica e alle dimensioni della neoplasia (definizione delle categorie di rischio secondo Fletcher) oltre che alla sede d'insorgenza. Per la frequente asintomaticità o la scarsa sintomatologia nelle fasi iniziali, si repertano spesso come incidentalomi.

Relativamente ai SIST, la loro tardiva espressività clinica e la scarsa accessibilità del tenue mesenteriale all'esame fisico-strumentale rendono ancor di più ragione della frequente diagnosi in stadio avanzato di malattia, che può inficiare la radicalità oncologica dell'atto chirurgico oltre che esporre il paziente a complicanze acute gravi, quali emorragia digestiva, emoperitoneo, occlusione intestinale, perforazione, che impongono un intervento in regime d'urgenza.

Casistica clinica

Caso n. 1

E.S., donna 53 anni. Ricoverata in regime d'urgenza per occlusione intestinale con addominalgia iperperistaltica e successivo isolato episodio di enterorragia acuta. L'esame clinico e l'Rx diretta dell'addome depongono per ileo meccanico.

All'esplorazione chirurgica si reperta una neoformazione infiltrante a manicotto e per 7 cm la parete di un'ansa ileale, adesa alle strutture limitrofe. Si procede alla resezione dell'ansa e dell'adiacente mesentere con confezionamento di anastomosi ileo-ileale LL meccanica.

L'esame istologico è suggestivo per GIST a cellule fusate, a basso indice mitotico e positive per S-100.

Caso n. 2

C.A., uomo 70 anni. Affetto da NF-1 e ricoverato in regime d'urgenza per enterorragia acuta con grave anemia (GR 2.500.000/mmc, Hb 6 g/dl). L'obiettività generale evidenzia fibromi cutanei al tronco e agli arti, macchia caffè-latte alla radice della



Fig. 1 - Caso n. 1. Paziente affetto da neurofibromatosi di tipo I. L'esame obiettivo evidenzia numerosi fibromi cutanei al tronco e agli arti e una vasta macchia caffè-latte alla radice della coscia destra.

coscia destra, valgismo del ginocchio omolaterale, *freckling* ascellari e noduli di Lisch (Fig. 1). L'esame dell'addome non consente di evidenziare segni specifici per la diagnosi eziologica del sanguinamento.

Le indagini endoscopiche eseguite in prima istanza non permettono di identificare la fonte dell'emorragia digestiva e il paziente è sottoposto a scintigrafia con emazie marcate con Tc^{99m} che documenta, tra fianco e fossa iliaca destra, una circoscritta e ben definita area di iperaccumulo del radiofarmaco, di aspetto allungato e a maggior asse verticale, assimilabile per morfologia e sede a un tratto di ansa ileale (Fig. 2A). L'arteriografia della mesenterica superiore mette in evidenza, in fossa iliaca destra, una massa di circa 3 cm di diametro massimo, a elevato *staining* parenchimografico e con circolo anarchico nel suo contesto (Figg. 2B e 2C).

All'esplorazione chirurgica si riscontrano una neoformazione esofitica ovoidale di 6 cm sul margine antimesenterico di un'ansa del tenue, a circa 200 cm dalla valvola ileociecale (Fig. 3A), e altre 2 lesioni con caratteristiche simili di 5 mm e 20 mm, rispettivamente al cieco e all'omento (Figg. 3B e 3C). Si procede a resezione segmentaria dell'ileo sede della lesione maggiore e a escissione delle altre due neoformazioni.

L'esame istologico depone per GIST kit-positivo indifferenziato (vimentina-positivo), a basso indice mitotico (2-3 mitosi per 50 HPF).

Caso n. 3

L.V.D., uomo 47 anni. Ricoverato in regime d'urgenza con quadro di addome acuto da sospetta perforazione intestinale. L'Rx diretta addome documenta plurimi livelli idroaerei intestinali senza segni di aria libera. Un esame Tc addome senza contrasto eseguito in urgenza rivela la presenza di plurime piccole raccolte gassose intraperitoneali e segnala, in corrispondenza del fianco sinistro, un agglomerato di anse intestinali con piccola raccolta fluida adiacente; presenti, inoltre, plurime formazioni diverticolari del colon sinistro senza alterazioni del grasso periviscerale.

All'esplorazione chirurgica si reperta, sul versante antimesenterico della flessura duodeno-digiunale, una neoformazione di circa 12,5x5 cm, pedunculata che, previa esecuzione di esame estemporaneo suggestivo per leiomioma, viene asportata mediante resezione atipica della base d'impianto, sede della perforazione.

L'esame istologico definitivo documenta un GIST a cellule fusate, positivo per *kit*, SMA, CD 34, *mib1* positività nucleare <5%/50; alcune cellule di natura nervosa esibiscono positività per S-100.

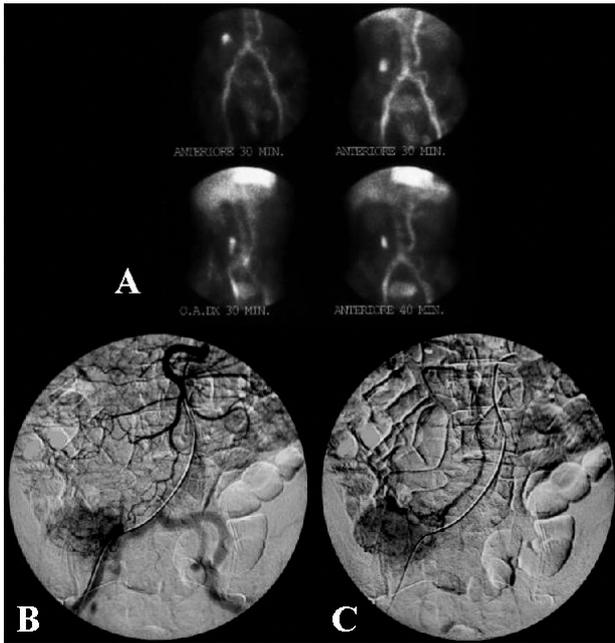


Fig. 2 - Caso n. 2. A. Scintigrafia con emazie marcate con Tc^{99m} . Tra fianco e fossa iliaca destri si rileva circoscritta e ben definita area di accumulo del radiofarmaco, di aspetto allungato e a maggior asse longitudinale, assimilabile per morfologia e sede a un tratto di ansa ileale. B e C. Arteriografia della mesenterica superiore. In fossa iliaca destra si documenta una massa di circa 3 cm di diametro, a elevato staining parenchimografico e con circolo anarchico nel suo contesto.

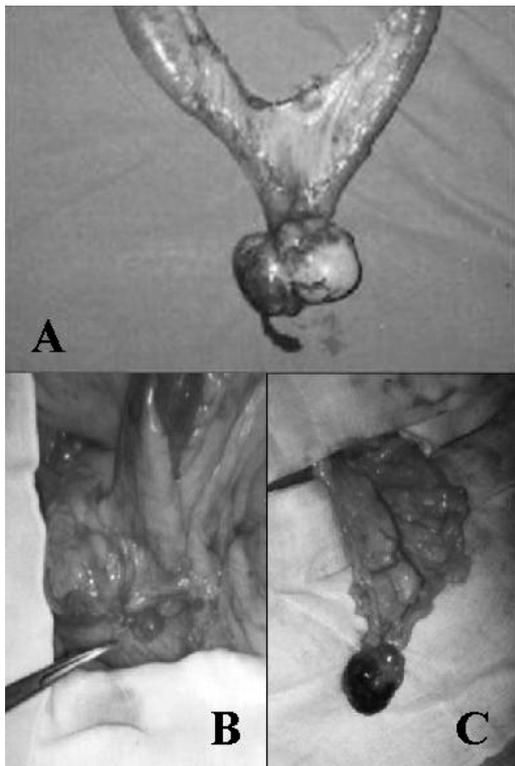


Fig. 3 - Caso n. 2. All'esplorazione chirurgica si riscontra sul margine anti-mesenterico di un'ansa del tenue, a circa 200 cm dalla valvola ileociecale, una neoformazione esofitica ovoidale di circa 6 cm, adesa alla doccia parietocolica destra (A); altre due lesioni, con caratteristiche simili, di 5 e 20 mm, si repertano rispettivamente nel cieco (B) e nell'omento (C).

Discussione

L'acronimo GIST fu introdotto per la prima volta nel 1983 da Mazur e Clark a indicare un gruppo eterogeneo di neoplasie mesenchimali primitive del tratto gastrointestinale con parziale differenziamento in senso neurale e/o muscolare, resistenti ai comuni chemioterapici. Esse furono inizialmente suddivise in base a caratteristiche ultrastrutturali in quattro sottogruppi: tumori con parziale differenziamento verso il tessuto muscolare liscio; GANT, con parziale differenziamento verso il tessuto nervoso; tumori con differenziamento misto muscolare e nervoso; forme indifferenziate o *uncommitted* GIST. Questi ultimi, caratterizzati da un minimo e incompleto fenotipo muscolare e/o neurale, costituiscono la gran parte dei GIST veri e propri, più correttamente differenziabili grazie all'avvento dell'immunostochimica e delle indagini genetiche (3-5).

I GIST rappresentano lo 0,1-3% di tutti i tumori del tratto gastrointestinale e, seppur rari, sono comunque tra i tumori digestivi mesenchimali più frequenti, con tasso di incidenza variabile per le diverse localizzazioni: stomaco 60-70%; tenue 20-30%; retto 3-5%; duodeno 3%; esofago <2%; colon 1-2%; appendice 0,1-0,2%. Sono anche descritte delle forme extra-gastrointestinali, la cui percentuale non supera il 5% del totale di tale istotipo di tumori e che si riscontrano in particolare a carico dell'omento, del mesentere, ma anche del retroperitoneo (6); sedi eccezionali sono la colecisti, il pancreas e la vescica. La nostra casistica include pazienti con localizzazione al tenue mesenteriale.

L'incidenza, maggiore di quella stimata in passato, è di 10-20 casi per milione di abitanti all'anno (7), con lieve prevalenza nel sesso maschile e picco tra 5^a e 6^a decade di vita (mediana 55 anni; range: 40-70 anni); rari i casi riscontrati in età infantile e prima dei 40 anni. Non sono riferite significative differenze razziali. I nostri 3 pazienti (2 uomini e 1 donna) rientrano nel citato range di età di insorgenza della neoplasia.

Macroscopicamente si tratta di tumori di dimensioni estremamente variabili, da noduli appena evidenzia-bili a masse molto voluminose, ben delimitati ma privi di una vera e propria capsula (pseudocapsula), di consistenza soffice, friabili, estremamente vascolarizzati, facilmente sanguinanti.

Istologicamente si distinguono: GIST a cellule fusate, fino al 70% dei casi (cellule eosinofile fusiformi raggruppate in piccoli fasci, scarso stroma, ricca e delicata vascolarizzazione, frequenti aree emorragiche; talvolta con aree di degenerazione microcistica come lo schwannoma); GIST a cellule epitelioidi, circa il 20% dei casi (cellule tonde con citoplasma chiaro o eosinofilo); GIST a cellule miste (fusate e epitelioidi), con transizione da un aspetto all'altro o variamente mescolate tra loro. Il 10-

20% delle forme citate è caratterizzato dalla presenza di fibre skenoidi, cioè di strutture fibrillari ialine o eosinofile costituite da un groviglio di fibre collagene senza un apparente significato istogenetico (1, 6, 8).

Quanto all'immunoistochimica, l'espressione di *kit* (CD117), virtualmente costante e patognomonica (90-98%) (1, 6), può essere variabile, presentandosi di regola con una positività citoplasmatica intensa e diffusa nella maggior parte delle cellule, associata frequentemente a positività puntiforme paranucleare (*Golgi-zone pattern*) (9). Questo *pattern* rappresenta un importante fattore predittivo dell'efficacia della terapia molecolare (imatinib) (6). Nel 2-10% dei casi l'immunoistochimica non è dirimente per la scarsa o assente espressività del *kit* (1, 6).

Il CD34, marker positivo nel 70% dei GIST e normalmente espresso nei precursori delle ICC ma non nelle ICC stesse, ne indica l'ipotetica origine dalle cellule staminali mesenchimali lungo la via di differenziazione propria delle ICC, da cui l'alternativa denominazione GIPACT (*gastrointestinal pacemaker cells tumor*) di questi tumori (9).

I GIST possono altresì esprimere markers neurali e/o muscolari: SMA (*smooth-muscle actin*) nel 30% dei casi, proteina S-100 nel 10% e NSE (*neuron-specific enolase*) raramente (1, 8, 10). Anche i GIST, come altri tumori mesenchimali, sono positivi per la vimentina; rara la loro positività per la cheratina (10%) e per la desmina (1-2%) (7, 8). Sono in corso di studio nuovi marcatori tumorali, come un antisiero contro una specifica proteina, DOG1 (*discovered on GIST type 1*) positiva nel 98% dei casi (6).

Tutti i nostri pazienti avevano un GIST *kit*-positivo, a basso indice mitotico (casi 1 e 2) e ridotta espressione di *mib1* (caso n. 3), con altri markers caratteristici: CD34, vimentina e proteina S-100 (casi n. 1 e n. 3), quest'ultimo indice di parziale differenziamento in senso neurale, concomitante nel caso n. 3 a SMA, indice di parziale differenziamento in senso muscolare (forma mista). Non sono noti fattori eziologici predisponenti.

Le moderne tecniche di biologia molecolare e le ricerche effettuate sullo sviluppo delle ICC e sul ruolo del *c-kit* hanno però fornito informazioni fondamentali sulla patogenesi dei GIST. Le ICC, che derivano da cellule mesenchimali primitive capaci di differenziarsi sia in miociti che in ICC mature, *kit*-positive, costituiscono una ricca rete di cellule, interposte tra il plesso di Auerbach e le fibrocellule muscolari lisce della parete dell'intero tratto g.i., capaci di generare un'attività elettrica spontanea e per questo considerate cellule pacemaker della muscolatura g.i. per la genesi e la regolazione della peristalsi (3, 7, 9). Il recettore *kit* è una glicoproteina transmembrana codificata dal proto-oncogene *c-kit*, membro della III classe delle tirosinchinasi recettoriali, strettamente correlato ai recettori per PDGF e M-CSF e normalmente espresso da precursori di cellule emo-

poietiche, mastcellule, cellule germinali, melanociti e ICC e, pertanto, implicato anche nei processi di emopoiesi, melanogenesi e gametogenesi (2, 6, 10). Il ligando naturale di *kit* (*kit ligand*, KT, o *stem-cell-factor*, SCF), interagendo con due recettori monomerici adiacenti, ne determina l'omodimerizzazione, la successiva autofosforilazione con attivazione del dominio tirosinchinasi, che a sua volta comporta la fosforilazione di varie proteine (secondi messaggeri) coinvolte nel processo di trasduzione del segnale per il controllo di importanti funzioni cellulari (proliferazione, adesione, apoptosi, differenziamento) (6, 10). L'attivazione di *kit* nei tumori umani dipende da mutazioni oncogene e da conseguenti modificazioni strutturali e funzionali della proteina recettoriale, che ne determinano l'attivazione indipendente dal legame con il ligando (2, 10). Tali mutazioni interessano in genere la regione intracellulare iuxtamembranaria o, talora, il dominio extracellulare della proteina *kit* con funzioni regolatrici, mantenendo intatta la sequenza aminoacidica e la conformazione del sito enzimatico (6).

I GIST con scarsa o assente espressione di *kit* costituiscono un sottogruppo di neoplasie eterogenee secondarie a mutazioni di PDGFRA o a mutazioni alternative di *kit*, la cui ricerca è importante per includerle tra i GIST. In circa il 90% dei casi dubbi è presente comunque una mutazione a carico dei geni *c-kit* o PDGFRA, che ha significato diagnostico oltre che prognostico e predittivo della risposta alla nuova terapia molecolare di recente proposta (6). Esiste, infine, un sottogruppo di GIST, denominati "tumori di tipo nativo", che non presentano né mutazioni di *kit* né di PDGFRA e di cui non è ancora noto l'evento molecolare patogenetico (6, 11).

Mentre le mutazioni di *c-kit*, evento precoce con ruolo di iniziazione della trasformazione neoplastica, sono pressoché costanti nell'intera popolazione cellulare dei GIST, le alterazioni cromosomiche si osservano solo in una percentuale di cloni neoplastici, essendo coinvolte nella progressione tumorale (9). Le prime sono localizzate più frequentemente nella parte prossimale dell'esone 11 - in posizione 550/561 (*hot spot*) - che codifica la regione intracellulare iuxtamembranaria con azione autoinibitrice sull'attività chinasi; meno frequenti sono le mutazioni dell'esone 9 e rare quelle degli esoni 13 e 17. Le mutazioni del gene PDGFRA riguardano, invece, usualmente l'esone 12, che codifica la regione intracellulare iuxtamembranaria, o l'esone 18 (2, 3, 6). Quanto alle aberrazioni cromosomiche, le più comuni (delezione dei cromosomi 14, 22 e 1p) presentano un profilo citogenetico non complesso e abbastanza caratteristico da consentire di differenziare i GIST da altri tumori mesenchimali (7, 9, 10).

Accanto alle forme di tumori stromali gastrointestinali secondarie a mutazioni sporadiche di *c-kit* o PDG-

FRA, sono note sindromi familiari per mutazioni germinali degli stessi geni, responsabili dell'insorgenza di tumori multipli e precoci (2, 6). È stata riscontrata inoltre un' aumentata incidenza di GIST in pazienti con NF-1 (2, 6); circa il 7% dei soggetti affetti dalla malattia di von Recklinghausen sviluppano GIST a esordio più precoce rispetto alle forme sporadiche, spesso multipli e di piccole dimensioni, dal decorso relativamente indolente, più frequentemente localizzati al tenue mesenteriale, spesso associati a iperplasia focale o diffusa delle ICC e caratterizzati dalla presenza di fibre skenoidi in una percentuale più elevata di casi. Le mutazioni del gene NF-1 determinano la produzione di proteine incapaci di contrastare l'azione della proteina RAS, implicata nelle vie di trasduzione del segnale attivate da *kit*. Nonostante si tratti di lesioni per lo più *kit*-positive all' immunohistochimica, nei pazienti affetti da NF1 le mutazioni del relativo gene non sono in genere associate a mutazioni di *c-kit* o PDGFRA, tuttavia descritte rispettivamente fino all' 8% e al 6% dei casi. Ciò conferma la diversa patogenesi dei GIST in soggetti con NF-1 rispetto alle forme sporadiche (12-16).

Uno dei pazienti della nostra casistica è affetto da NF-1 (caso n. 2): l'esame istologico ha documentato la presenza di GIST *kit*-positivo all' immunohistochimica, comunque frequente in questo tipo di presentazione. Non ci è dato conoscere l'esatto stato mutazionale della neoplasia (mutazione di *kit* associata a quella del gene NF-1?), vista l'impossibilità di eseguire indagini genetiche mirate fuori da trial clinici sperimentali. Caratteristica la modalità di presentazione con sede nel tenue mesenteriale e localizzazioni multiple: l'interpretazione di quest'ultimo dato è opinabile, in quanto se da un lato la lesione principale del tenue può essere considerata, per le dimensioni (6 cm) e per il sincronismo delle altre due lesioni minori, a rischio intermedio di malignità, dall'altro la loro localizzazione peritoneale può far propendere per neoplasia francamente maligna metastatica.

È da menzionare, infine, la triade di Carney che, manifestandosi in genere nell'infanzia e nel sesso femminile (85%), si presenta con GIST multipli a localizzazione prevalentemente gastrica, associati a condroma polmonare e paragangliomi extra-surrenali funzionanti e caratterizzati da decorso relativamente indolente (mortalità correlata alla malattia pari al 13%; 80% dei pazienti vivi a 20 anni) (6, 8, 9). I GIST, per lo più asintomatici o paucisintomatici nelle fasi iniziali, vengono frequentemente repertati come incidentalomi in occasione di esami endoscopici o in corso di laparotomia o laparoscopia o in seguito a esami di imaging eseguiti per altri motivi (8).

Nelle fasi più o meno avanzate causano sintomi addominali aspecifici e ovviamente correlati alla sede di insorgenza (disturbi dispeptici, nausea, vomito in genere di tipo alimentare, precoce senso di ripienezza gastrica

post-prandiale, anoressia, dolori addominali crampiformi diffusi o localizzati e recidivanti, malassorbimento, calo ponderale, turbe dell'alvo, anemia da stitichezza ematico cronico, astenia, talvolta cachessia neoplastica) e/o diventano evidenti come masse addominali palpabili (effetto massa). Eccezionalmente si manifestano con sintomi da stasi bilio-pancreatica quando insorti a livello duodenale in prossimità della papilla e determinanti stenosi (8).

Spesso l'esordio è dato da una complicanza acuta, rappresentata per il 25-50% dall'emorragia (più frequentemente si tratta di emorragia gastrointestinale secondaria a erosione della mucosa sovrastante il tumore, che sporge nel lume del viscere; raramente di emoperitoneo da rottura del tumore a crescita esofitica) (6); seguono nel 36% dei casi l'occlusione intestinale (soprattutto nei casi a localizzazione tenueale e talora con meccanismo di intussuscezione) (8) e nel 4.5% la perforazione di viscere cavo (8, 17).

Il 15-50% dei pazienti presentano già alla diagnosi lesioni metastatiche: nel 21% dei casi localizzazioni peritoneali multiple e nel 65% epatiche; rare e tardive le metastasi polmonari, dei tessuti molli extra-addominali e dello scheletro. Eccezionale la diffusione linfatica, virtualmente assente (1, 6, 7, 10).

I tre pazienti della nostra casistica sono giunti all'osservazione e sono stati avviati alla laparotomia d'urgenza per una complicanza acuta: nei casi n. 1 e n. 3 è stata posta generica diagnosi di addome acuto (da ileo meccanico nel caso n. 1 e da perforazione nel caso n. 3) e nel caso n. 2 di enterorragia coesistente nel caso 1. Assolutamente eccezionale quest'ultima presentazione con due complicanze pressoché concomitanti: occlusione intestinale ed enterorragia acuta.

La specificità del quadro clinico in elezione indirizza per lo più verso routinari approfondimenti diagnostici (endoscopia, radiologia convenzionale, ecotomografia, TC, RMN), che nella migliore delle ipotesi consentono di pervenire a una generica diagnosi di eteroplasia del tratto gastrointestinale, obbligando per una migliore definizione a ulteriori indagini, che tuttavia possono consentire soltanto il sospetto diagnostico di GIST in virtù di alcune peculiarità morfologiche talora evidenziabili. L'endoscopia digestiva tradizionale non sempre consente di evidenziare tali lesioni sia per la sede d'insorgenza che per la modalità di crescita; si possono infatti identificare solo le lesioni a sede prossimale (esofago, stomaco e duodeno) o distale (colon), le sole esplorabili con tali metodiche (8), e con crescita almeno parzialmente endoluminale, soprattutto se con mucosa sovrastante ulcerata. La contestuale ecografia endoscopica può essere utile per valutare l'estensione locale del tumore (6).

Nel sospetto di una patologia del tenue mesenteriale possono essere presi in considerazione altri esami diagnostici mirati ma più indaginosi. L'enteroscopia tradi-

zionale *push and pull* è in genere poco praticata perché consente di studiare solo tratti limitati del tenue, quali il digiuno prossimale (60 cm circa) e l'ultima ansa ileale (da 15 a 40 cm, eccezionalmente 80 cm) (18). Un'alternativa può essere rappresentata dall'enteroscopia capsulare che, pur con i limiti intrinseci alla metodica (impossibilità di praticare prelievi biotipici, mancanza di controllo sui movimenti della capsula, impossibilità di definire con esattezza la sua posizione nel percorso intestinale, difficoltà a determinare il numero delle lesioni se di aspetto simile), presenta un'accuratezza diagnostica superiore a quella delle altre metodiche (19).

Le indagini endoscopiche sono comunque d'obbligo nei casi che si presentano con emorragia acuta o cronica; in siffatte evenienze, esse possono essere utili nell'evidenziare i segni di sanguinamento, ma non necessariamente consentono l'identificazione della origine, soprattutto nelle localizzazioni nel tenue. Nei casi di emorragie acute in cui l'esame endoscopico non risulti diagnostico, si può fare ricorso sia alla scintigrafia con emazie marcate, utile all'individuazione dell'area di accumulo del radiofarmaco in prossimità della sede del sanguinamento attivo, sia all'arteriografia che, oltre a evidenziare l'ipervascolarizzazione anarchica della massa tumorale - possibile peraltro anche in caso di emorragia cronica - consente di identificare la fonte emorragica. L'esame può assumere anche un ruolo terapeutico mediante l'embolizzazione selettiva del vaso sanguinante; la conseguente stabilizzazione emodinamica consentirà al paziente di giovare, completate le indagini diagnostiche, di un trattamento chirurgico in elezione con minori rischi e maggiori possibilità di radicalità oncologica (20). Dei nostri pazienti, solo in un caso (n. 2) si è ipotizzata diagnosi di GIST, in virtù dei risultati dell'arteriografia; per l'impossibilità dell'embolizzazione selettiva il paziente è giunto comunque alla laparotomia in urgenza.

Riguardo alla diagnostica per imaging, la presenza di una massa addominale può trovare conferma in indagini ecografiche dell'addome e della pelvi eseguite in elezione o in urgenza; esse possono altresì chiarire i rapporti con le circostanti strutture. L'Rx diretta addome, eseguita in genere in regime d'urgenza (addome acuto con quadro di occlusione o di perforazione intestinale), può documentare livelli idro-aerei e/o segni di aria libera ma non può essere dirimente.

L'Rx clisma-opaco, ivi compresi tenue seriato e clisma del tenue, può evidenziare difetti di riempimento; anche esso non è tuttavia dirimente ai fini di una diagnosi eziologica. La TC con mezzo di contrasto rileva la presenza di masse solide e iperdense, talora di aspetto disomogeneo per componenti necrotiche, emorragiche e degenerative. L'indagine inoltre permette di ottenere un primo orientamento nella stadiazione del paziente, anche se le metastasi epatiche ipervascolarizzate da GIST possono, durante la fase portale, risultare im-

percettibili rispetto al parenchima epatico sano circostante (1, 9, 11), presentandone le stesse caratteristiche densitometriche; tali lesioni possono poi apparire ipodense alle successive TC di follow-up post-trattamento con imatinib. Occorre, dunque, un attento studio TC trifasico (ed eventuali RMN o PET) per non erroneamente interpretare questi ultimi reperti come nuove lesioni o progressione di malattia (1, 6, 8).

Il clisma TC del tenue è un esame di recente introduzione per lo studio di neoplasie dell'intestino tenue; è più sensibile delle tecniche di radiologia convenzionale (clisma del tenue) e meno invasivo dell'enteroscopia ed è inoltre più vantaggioso in quanto consente contestualmente l'identificazione del tumore primitivo e la sua stadiazione (21). La RMN è la procedura di imaging di scelta in elezione nel caso di localizzazione al retto o di metastasi epatiche difficili da visualizzare con la TC (1, 6, 8). La PET con F-2-deossi-glucosio (FDG) non è eseguita routinariamente a scopo diagnostico, ma viene in genere utilizzata, insieme alla TC, sia a fini stadiali - dal momento che evidenzia più precocemente piccoli focolai metastatici - sia per la valutazione della risposta alla terapia molecolare come trattamento unico o neoadiuvante/adiuvante; in tale ultimo impiego, poiché non tutti i GIST captano e metabolizzano il FDG, è indispensabile eseguire un esame basale prima dell'inizio della terapia (1, 2, 6).

In genere la biopsia non è indicata per l'elevato rischio di sanguinamento e di disseminazione intraperitoneale dei GIST; è comunque necessaria se è programmata una terapia neoadiuvante o in caso di neoplasia non resecabile potenzialmente suscettibile di trattamento con imatinib. Laddove indicata, si può fare ricorso alla biopsia per via endoscopica, esente dal rischio di disseminazione intraperitoneale, ma non da quello emorragico, al quale si può associare la difficoltà di fare diagnosi su piccoli campioni di tessuto (1, 2, 6, 8).

La diagnosi definitiva è sempre istologica e non va ovviamente trascurata l'indagine immunoistochimica con la valutazione dell'espressione di *kit* (CD117). Il chirurgo, se chiamato a operare in regime d'urgenza, può solo avvalersi dell'esame istologico estemporaneo almeno per escludere adenocarcinoma o linfoma intestinale e porre, quindi, il sospetto diagnostico di GIST, che verrà poi confermato o meno dall'immunoistochimica sul pezzo operatorio (22).

La presenza di mutazioni specifiche va sempre ricercata in casi di diagnosi dubbia per neoplasie con ridotta o assente espressione di *kit*; tuttavia le indagini genetiche sono oggi disponibili solo per trial clinici sperimentali e in centri altamente specializzati (1).

La distinzione dei GIST in forme benigne e maligne basata sui soli caratteri istologici si è dimostrata inattendibile (4) ed essi, pur con atteggiamento relativamente indolente, a meno di ovvie evidenze di malignità, sono

TABELLA 1 - CATEGORIE DI RISCHIO NIH (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH) CONSENSUS CONFERENCE, BETHESDA 2002.

Rischio	Dimensioni (cm)	Numero mitosi
Molto basso	<2	<5/50 HPF
Basso	2-5	<5/50 HPF
Intermedio	<5	6-10/50 HPF
	5-10	<5/50 HPF
Alto	>5	>5/50 HPF
	>10	Qualsiasi
	Qualsiasi	>10/50 HPF

da considerare tutti potenzialmente maligni (2), dal decorso imprevedibile, con variabile tendenza a recidivare localmente e a metastatizzare. Si è pertanto ritenuto opportuno stabilirne il potenziale aggressivo sulla base dei fattori prognostici di Fletcher (dimensioni e numero di mitosi per campo microscopico, HPF) che, correlate alla sede del tumore, permettono di definire delle categorie di rischio (Tab. 1) (2, 6). In generale, infatti, i GIST originati dallo stomaco hanno prognosi migliore rispetto a quelli dell'intestino tenue, del colon-retto, del peritoneo, dell'omento e del mesentere (10).

Altri possibili fattori prognostici negativi, non sempre interpretati all'unanimità come tali, sono: età avanzata, invasione loco-regionale e a distanza alla diagnosi, aree di necrosi (soprattutto in quanto presenti per lo più in lesioni di dimensioni maggiori), istotipo epitelioide, atipie nucleo-citoplasmatiche, cellularità elevata, aneuploidia, perdita di eterozigosi, attività telomerasica e assenza di marcatori di differenziazione caratteristici quali *kit* e CD 34 (9, 17, 23).

Quanto ai nostri pazienti, i casi n. 1 e 2 possono essere inclusi tra le lesioni a grado intermedio di malignità, viste le dimensioni comprese tra 5-10 cm e il basso indice mitotico. Il caso n. 2 potrebbe essere anche considerato come francamente maligno, se le piccole localizzazioni peritoneali riscontrate vengono interpretate come secondarismi e non come sincrone. Nonostante la ridotta espressione di *mib1* il caso n. 3 invece è sicuramente una lesione ad alto rischio, viste le dimensioni > 10 cm (12,5 x 5 cm), con possibile disseminazione peritoneale già in atto.

Riguardo alla terapia chirurgica dei GIST, occorre una preliminare distinzione tra lesioni reseccabili, parzialmente reseccabili (con elevata probabilità di margini chirurgici positivi o, soprattutto quando ci si trovi ad operare in stretta prossimità di strutture neurovascolari o nella necessità di reseccare visceri adiacenti con conseguenti alterazioni funzionali importanti, non reseccabili).

La resezione chirurgica oncologicamente radicale è realizzabile nel 70-80% dei casi e di solito consiste, in considerazione della crescita non infiltrativa e per lo più

esofitica della neoplasia, in *wedge resection* dello stomaco o del duodeno ovvero in una resezione segmentaria dell'intestino, soprattutto per lesioni di dimensioni ridotte. Laddove la resezione atipica non è tecnicamente possibile (esofago, talvolta stomaco "iuxtastenteriale", duodeno, retto) può essere necessario un intervento più demolitivo, che comunque si impone nelle lesioni di dimensioni maggiori (es. per le lesioni gastriche > 5 cm è prevista la gastrectomia subtotale o parziale) (1, 6-8, 24). Nelle localizzazioni extra-gastrointestinali (es., omento e mesentere) vi è l'indicazione alla resezione *en bloc* della massa e degli organi adiacenti (1, 6).

Sono in corso vari studi che mirano a valutare la terapia molecolare come adiuvante in pazienti a rischio di recidiva alto o intermedio (1). Nelle neoplasie di diametro > 10 cm, essendo la disseminazione peritoneale virtualmente già in atto (6, 10) si è indotti a interrogarsi sull'utilità di un intervento demolitivo, tale da non garantire una qualità di vita accettabile. La risposta scaturisce dai risultati parziali di ulteriori studi condotti sempre sull'impiego della terapia molecolare: l'integrazione di questa con un intervento non del tutto radicale consente di ottenere la stabilizzazione della malattia e, nei casi più fortunati, la guarigione. Ovviamente tali risultati necessitano di ulteriori conferme dal completamento degli studi ancora in atto.

Nel caso n. 3 si è ritenuto opportuno il ricorso all'esame istologico estemporaneo, il cui esito, pur orientando verso la diagnosi di leiomioma e non escludendo il sospetto diagnostico di GIST, stante l'impossibilità dell'immunoistochimica, ha consentito di porre indicazione a un intervento di resezione atipica, comunque radicale, trattandosi di massa pedunculata con perforazione intestinale alla base del peduncolo, anziché a un intervento resettivo a livello della flessura duodeno-digiunale. Una scelta simile potrebbe essere supportata anche dal fatto che, come nel nostro caso, viste le dimensioni del tumore > 10 cm, è teoricamente già presente disseminazione peritoneale. Negli altri casi si è optato per una resezione segmentaria ileale del tratto coinvolto, associata a escissione delle due piccole localizzazioni peritoneali (secondarie? sincrone?) nel caso n. 2.

La dissezione linfonodale non trova indicazione se non nei casi eccezionali di evidente coinvolgimento (1, 6-8, 10).

Durante l'intervento chirurgico, la manipolazione delle lesioni eteroplasiche, soffici, friabili, prive di capsula vera e propria e tendenti alla rottura e all'emorragia, deve essere limitata e delicata per evitare la conseguente disseminazione, che incide sulla frequenza delle recidive peritoneali (10).

L'approccio laparoscopico è indicato per lesioni facilmente accessibili (parete anteriore dello stomaco, intestino tenue) e di dimensioni ridotte (diametro inferiore a 2-5 cm, a seconda della sede) (1, 6, 7).

Dopo resezione chirurgica completa è riportata una sopravvivenza a 5 anni del 54%, libera da malattia nel 45% e mediana di 66 mesi (6).

I tumori marginalmente reseccabili e quelli non reseccabili e/o metastatici sono suscettibili, in prima istanza, di trattamento con terapia molecolare (1, 6). I GIST rappresentano infatti un modello unico nel campo dei tumori solidi: la scoperta del meccanismo molecolare oncogenetico ha permesso la creazione di un farmaco intelligente, l'imatinib mesilato, attivo sullo specifico bersaglio molecolare, il prodotto del proto-oncogene *c-kit*.

Il farmaco è un inibitore multichinasi attivo, oltre che sulla proteinchinasi citoplasmatica BCR-ABL - coinvolta nella patogenesi della leucemia mieloide cronica - anche sulle proteinchinasi recettoriali *kit* e PDGFRA. Trattasi di un inibitore competitivo dell'ATP per il legame al sito catalitico del recettore, che blocca il trasferimento di un gruppo fosfato dall'ATP al substrato e, quindi, la fosforilazione/attivazione delle proteine bersaglio di *kit*, quali MAP chinasi, RAS, STAT5, inibendo così la trasduzione dei segnali generati dall'attivazione di *kit* o PDGFRA (6, 9, 22). L'efficacia terapeutica dell'imatinib appare strettamente correlata allo stato mutazionale della neoplasia relativamente ai geni *kit* e PDGFRA, con percentuale di risposta pari a 83,5% in caso di mutazione dell'esone 11 di *kit*, al 47,8% in caso di mutazione dell'esone 9 di *kit*, allo 0% in caso di assenza di mutazioni di KIT e di PDGFRA (*kit wild type* nei tumori di tipo nativo) (6, 7, 10). La dose ottimale come terapia iniziale è di 400 mg/die; dosi più elevate hanno determinato la stessa efficacia di trattamento e in termini di sopravvivenza, a fronte di un maggior numero di interruzioni del trattamento o di riduzioni di dose necessarie per tossicità (6, 10, 11).

Il trattamento con imatinib è comunque in genere ben tollerato (23), anche se fino al 5% dei pazienti, soprattutto nelle fasi iniziali della terapia, possono sviluppare emorragie gastrointestinali o intra-addominali, correlate alla distruzione della massa neoplastica indotta dal farmaco (6).

Il farmaco, visti gli straordinari risultati ottenuti, sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, nella cura di una patologia neoplastica precedentemente considerata resistente a ogni chemioterapico convenzionale, è stato rapidamente approvato come trattamento di scelta dei GIST avanzati e non suscettibili di trattamenti alternativi. In particolare, l'imatinib può rappresentare la terapia iniziale per tumori non reseccabili e/o metastatici che, se rispondono al trattamento farmacologico, divengono reseccabili (1). La resezione completa di lesione ripetitiva a localizzazione peritoneale o epatica, associata a tumore reseccabile, non determina la guarigione dalla malattia neoplastica e, pertanto, si impone il completamento della terapia con l'imatinib, da interpretare come trattamen-

to della malattia metastatica e non già come terapia adiuvante. In qualunque caso, il trattamento con imatinib, una volta iniziato, va continuato indefinitamente a meno che non ci sia progressione della malattia (vedi oltre), intolleranza al farmaco o rifiuto del paziente (1, 6).

La terapia molecolare può trovare indicazione, pur non codificata, anche nei tumori marginalmente reseccabili, nei quali il suo utilizzo ha finalità neoadiuvanti o citoriduttrive; la successiva accurata rivalutazione orienterà sull'eventuale indicazione chirurgica (1).

Anche in caso di recidiva locale la terapia di scelta è l'imatinib, che prelude a una possibile successiva asportazione chirurgica della lesione, se reseccabile; il trattamento va continuato anche dopo l'eventuale chirurgia (6).

In caso di progressione sistemica in corso di trattamento con imatinib, a un primo approccio basato sull'aumento della dose a 800 mg/die, risultato inefficace o non tollerato, può far seguito l'impiego del sunitinib, un inibitore multichinasi con azione su *kit*, PDGFRA, VEGFR, RET e FLT3, approvato come seconda linea di terapia (1, 25, 26).

È ormai opinione diffusa che i criteri WHO e RECIST di risposta alla terapia conservativa, basati sulla misurazione delle variazioni dimensionali del tumore, sono inappropriati quando applicati ai GIST, in quanto sottostimano la risposta all'imatinib (6, 9). In particolare, la diminuzione delle cellule vitali, indotta dalla terapia molecolare, non è sempre accompagnata a una contestuale riduzione dimensionale del tumore: le lesioni trattate possono aumentare di volume per degenerazione mixoide, per emorragia intratumorale o edema. Inoltre, la stazionarietà di malattia, che non è considerata risposta utile in base ai criteri RECIST, di fatto lo è in quanto, nonostante la persistenza di cellule *kit*-positive, esse sono verosimilmente quiescenti o lentamente proliferanti e determinano un allungamento della sopravvivenza (6). Tale dato merita comunque ulteriori conferme.

Adeguati criteri di risposta devono includere anche l'osservazione di variazioni delle singole lesioni: rapida diminuzione della vascolarizzazione, scomparsa di noduli densi, riduzione della densità della massa, anche se talora aumenta di dimensioni. Sono in fase di sviluppo criteri oggettivi basati, nello specifico, sulla densità espressa in unità Hounsfield (riduzione di almeno il 15%) e sulle dimensioni (riduzione di almeno il 10%) del tumore all'esame TC (criteri di Choi) (11, 25). Informazioni sulla risposta da un punto di vista metabolico - e non morfologico - possono essere messe in evidenza più precocemente (entro una settimana dall'inizio della terapia con imatinib) dalla PET con FDG rispetto alla TC, che richiede invece varie settimane di trattamento; i due esami sono comunque complementari. Di recente introduzione l'impiego del Doppler dinamico con mezzo

di contrasto che valuta la percentuale di contrasto captata da ogni lesione bersaglio (11).

In considerazione del decorso imprevedibile dei GIST è opportuno che tutti i pazienti siano attentamente e regolarmente seguiti per un periodo di tempo indefinito (6). I controlli, integrati dall'esame obiettivo e da esami ematologici ed ematochimici (soprattutto per valutare la funzione epatica e renale), dovrebbero comprendere esami di imaging, quali ecografia, TC, RM e PET (6). Le linee guida del NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) raccomandano l'esecuzione di TC addomino-pelvica con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi (in base alla categoria di rischio del paziente) per i primi 5 anni e, in seguito controlli annuali (27).

Le linee guida dettate dalla ESMO (*European Society of Medical Oncology*), pur stratificando l'intensità di sorveglianza col rischio di recidiva, indicano per tumori >5 cm o con numero di mitosi >5/HPF il controllo TC ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, seguito da controllo TC ogni 6 mesi per altri 2 anni (per un totale di 5 anni) e poi annualmente (1). Nei pazienti con malattia non resecabile e/o metastatica in corso di trattamento, i controlli dovrebbero essere anche più frequenti, soprattutto se si ritiene di dover cambiare il piano terapeutico (6). Nel nostro caso n. 1 il follow-up a 5 anni è risultato negativo. Gli altri due casi sono stati inviati all'attenzione degli oncologi.

Conclusioni

La scoperta del meccanismo molecolare oncogenetico ha chiarito molti aspetti del comportamento biologico e della storia naturale dei GIST, con implicazioni che stanno rivoluzionando varie branche della medicina.

Va comunque considerato anche l'impegno degli anatomicopatologi che si sono trovati a dover scardinare la tradizionale suddivisione dicotomica benigno-maligno, inadeguata alle peculiarità morfologiche e alle intrinseche caratteristiche immunoistochimiche dei GIST, introducendo una più consona classificazione fondata sul rischio di decorso clinico sfavorevole, calcolato sulla base dei principali fattori prognostici noti. Il loro impe-

gno non è valso tuttavia al raggiungimento di un accordo sulla definizione del grading e sul sistema di stadiazione dei GIST.

Non sono di minore rilevanza i progressi ottenuti nell'ambito terapeutico. I GIST sono gli unici, tra i tumori solidi, di cui si conosce lo specifico bersaglio molecolare e su cui conseguentemente agisce la moderna terapia molecolare, basata sull'uso di farmaci intelligenti. Tra questi l'imatinib ha rappresentato una drastica innovazione in campo medico-oncologico, consentendo il trattamento efficace e sicuro dei GIST, refrattari ad ogni altro chemioterapico tradizionale. Ciò ha comportato la necessità – superando i vecchi criteri di risposta WHO e RECIST basati sulla ormai inadeguata valutazione delle variazioni dimensionali del tumore - di individuare nuovi criteri di valutazione della risposta alla terapia molecolare. Al raggiungimento di questo obiettivo, in particolare con la precisazione delle caratteristiche densitometriche delle lesioni con la TC e di quelle metaboliche con la PET, mira lo sforzo sinergico di radiologi, medici nucleari e oncologi.

La chirurgia resta comunque il trattamento fondamentale, risolutivo nei casi di tumori resecabili. Ciò non toglie che anche il chirurgo sia chiamato a rivedere le proprie strategie terapeutiche alla luce dei risultati degli studi ancora in corso sulla gestione del paziente oncologico affetto da GIST: i risultati preliminari hanno infatti sottolineato l'efficacia della terapia molecolare, neoadiuvante e adiuvante alla chirurgia, di fatto impiegata solo in trial sperimentali.

Non ultimo il problema della diagnosi precoce, che consentirebbe di giungere in sicurezza a un intervento in elezione, risolutivo e oncologicamente radicale, ed eviterebbe le drammatiche conseguenze di un esordio clinico caratterizzato da una complicità acuta. Questo aspetto è ancor più rilevante facendo riferimento, in particolare, alle localizzazioni a livello del tenue: l'aspecifica e tardiva espressività clinica, particolarmente tipica dei tumori ad origine in tale sede e la scarsa accessibilità del tenue mesenteriale agli esami fisico-strumentali limitano notevolmente la possibilità di una corretta e precoce diagnosi, esponendo il paziente e con lui il chirurgo ai rischi correlati a un intervento d'urgenza.

Bibliografia

1. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PCW, Joensuu H, Le Cesne A, Mac Clure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Stroobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Dimetri GD, GIST consensus meeting panelists. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005; 16 (4): 566-578.
2. Raut CP, Morgan JA, Ashley SW. Current issues in gastrointestinal stromal tumors: incidence, molecular biology, and contemporary treatment of localized and advanced disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23 (2): 149-158.
3. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumors. *Brit J Surg* 2003; 90: 1178-1186.
4. Kosmadakis N, Visvardis EE, Kartasaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, Erato P, Capsambelis P. The role of

- surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol* 2005; 14 (2): 75-84.
5. Montesano G, Frittelli P, Zanella L, Strano Rossi F. Tumori stromali gastrointestinali (GIST): descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura. *Chir Ital* 2005; 57 (2): 255-259.
 6. Lopez M, Comandone A, Adamo V, Apice G, Bearzi I, Bracci R, Carlini M, Carpano S, Condorelli S, Covello R, Cucchiara G, Di Filippo F, Doglietto GB, Ficorella C, Garofalo A, Gebbia N, Giuliani F, Massidda B, Messerini L, Palmirota R, Tonelli F, Vidiri A. Raccomandazioni cliniche per la diagnosi, la terapia, ed il follow-up dei tumori stromali gastrointestinali. *Clin Ter* 2006; 157 (3): 283-299.
 7. Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, Thomas JM, Judson J. Surgery for gastrointestinal stromal tumors in the post-imatinib era. *ANZ J Surg* 2005; 75 (3): 165-172.
 8. Gold JS, De Matteo RP. Combined Surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244 (2): 176-184.
 9. Lopez M: Tumori stromali gastrointestinali. In: Lopez M: *Oncologia Medica Pratica* (ed 2). Società Editrice Universo, Roma 2005.
 10. van der Zwan SM, De Matteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104 (9): 1781-1788.
 11. Lopez M, Cauchi C, Carpano S, Di Lauro L. Strategie emergenti nella terapia dei GIST. *Arch Atti Soc Ital Chir*; 108° Congr Naz, Roma 15-18 ottobre 2006.
 12. Kinoshita K, Hirota S, Isozaki K, Ohashi A, Nishida T, Kitamura Y, Shinomura Y, Matsuzawa Y. Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumours from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol* 2004; 202 (1): 80-85.
 13. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 1: 90-96.
 14. Takazawa Y, Sakurai S, Sakuma Y, Ikeda T, Yamaguchi J, Hashizume Y, Yokoyama S, Motegi A, Fukayama M. Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease). *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (6): 755-763.
 15. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2005; 18 (4): 475-484.
 16. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (9): 1170-1176.
 17. Mattioli F, Puglisi M, Ceppa P, Peresi M, Borgonovo G, Ansaldo G, Valardo E, Milone L, Assalino M, Torre GC. Gastrointestinal stromal tumors: clinical pathological review of a personal series. *Chir Ital* 2005; 57 (5): 579-587.
 18. Piga A, Massidda C, Sollai G, Lippi GF, Paderi R. L'ileoscopia nella diagnosi dei tumori del tenue. *Arch Atti Soc Ital Chir Oncol*; 10° Congr Naz, Palermo 24-27 settembre 1986.
 19. Gaj F, Trecca A, Crispino P, Silano M. Il ruolo dell'endoscopia capsulare nello studio delle patologie intestinali. Analisi critica e riflessioni sui primi 50 casi. *Chir Ital* 2007; 59 (1): 69-73.
 20. Laera MR, Benedetti M, Tinozzi FP, Niebel T, Prati M, Dini S, Bianchi C, Tinizzi S. La soluzione chirurgica nel trattamento di GIST ad esordio emorragico. *Arch Atti Soc Ital Chir*; 108° Congr Naz, Roma 15-18 ott 2006.
 21. Orjollet-Lecoanet C, Ménard Y, Martins A, Crombé-Ternamian A, Cotton F, Valette PJ. CT enteroclysis for detection of small bowel tumors. *J Radiol* 2000; 81 (6): 618-27.
 22. Nitti D, Modellini S. I tumori stromali gastrointestinali: dalla chirurgia alla terapia molecolare. *Arch Soc Ital Chir*; Atti 108° Congr Naz, Roma 15-18 ott 2006.
 23. Saund MS, Dimetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 89-94.
 24. Catena F, Ansaloni L, Gazzotti F, Di Saveri S, Gagliardi S, D'Alessandro L, Pinna AD. GIST surgical treatment. *Arch Atti Soc Ital Chir*; 108° Congr Naz, Roma 15-18 ott 2006.
 25. Grignani G, Aliberti S, Allione P, Aglietta M. La terapia sistemica nei GIST. *Arch Atti Soc Ital Chir*; 108° Congr Naz, Roma 15-18 ott 2006.
 26. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Leigh Verbois S, Morse D, Dagher R, Justice R, Pazdur R. Food and Drug Administration Drug Approval Summary: sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*. 2007; 12 (1): 107-113.
 27. National Comprehensive Cancer Network -NCCN- Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma v.2.2007. www.nccn.org