

## TUMORILE GASTROINTESTINALE STROMALE GASTRICE (Revista literaturii)

M. Cernat,  
Laboratorul chirurgie gastrică și toracică,  
IMSP Institutul Oncologic din Chișinău, Moldova

### Rezumat

Tumorile gastrointestinale stromale (GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal, derivate din celulele Cajal sau precursorii acestora. Conform incidenței stomacul este cea mai frecventă localizare primară. Procesele cheie responsabile de patogenia maladiei rezidă în expresia mutațiilor, mai ales, ale genei *c-KIT* și rareori ale genei *PDGFRA*. Diagnosticul se bazează pe caracteristicile morfologice și imunohistochimice ale tumorii care de cele mai multe ori exprimă pozitivitate pentru markerul *c-KIT* (CD117). Prezentarea clinică a GIST este variabilă, dar simptomele cele mai uzuale includ prezența unei mase abdominale palpabile sau hemoragie gastrointestinală. Pilonul de bază în tratament îl reprezintă rezecția chirurgicală radicală a bolii locale, dar ratele de recurență sunt mari. Managementul modern al bolii GIST combină utilizarea manipulațiilor chirurgicale împreună cu noile direcții ale terapiei țintite.

**Cuvinte-cheie:** GIST; histopatologie; analiza mutațională; rezecție; terapie țintită; recurență

### Summary. Gastrointestinal stromal tumores (GIST)

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of the GI tract. These tumors derive from Cajal cells or their precursors. Stomach is the most common affected site. The molecular-pathological processes rely on mutations mostly in the *c-KIT* gene and rarely in *PDGFRA*. The diagnosis relies on morphological and immunohistochemical features; most of the tumors show *c-KIT* (CD117) positivity. The clinical presentation of GIST is variable but the most usual symptoms include the presence of a mass or bleeding. Surgical resection of the local disease is the mainstay therapy, but recurrence rates are high. The modern treatment of GIST combines the use of surgical procedures along with the novel directions of targeted therapy.

**Key words:** GIST; histopathology; mutational analysis; resection; targeted therapy; recurrence

### Резюме: Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО)

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) являются наиболее распространенными мезенхимальными опухолями желудочно-кишечного тракта. Эти опухоли происходят из клеток Кахала или их прекурсоров. По заболеваемости желудок является самой распространенной локализацией. Основные процессы, ответственные за патогенез заболевания заключается в генных мутациях, особенно *c-KIT* и гена *PDGFRA*. Диагноз основывается на морфологических и иммуногистохимических особенностях - большинство опухолей демонстрируют положительную реакцию на *c-KIT* (CD117). Клиническая картина ГИСО вариабельна, но наиболее распространенными симптомами являются наличие пальпируемого образования и желудочно-кишечные кровотечения. Основной метод лечения является радикальная хирургическая резекция, но частота рецидивов достаточно высока. Современный метод лечения ГИСО сочетает в себе использование хирургических манипуляций в комбинации с таргетной терапией.

**Ключевые слова:** ГИСО; гистология; мутационный анализ; резекция; таргетная терапия; рецидив

### Introducere

Tumorile gastrointestinale stromale (*engl.* – "gastrointestinal stromal tumors" – GIST) sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal [1,2] și constituie 1-3% din totalul neoplazieiilor gastrointestinale și circa 5% din totalul de sarcoame [2,3]. Tumorile GIST prezintă un spectru clinic larg de tumori cu diferite prezentări clinice, localizări, aspect histopatologic și pronostic. Ele pot apărea pe parcursul întregului tract gastrointestinal (TGI) și pot avea, de asemenea, o implicare extragastrointestinală. Semnificația clinică a acestei tumori a fost generată de descoperirea caracteristicilor molecular-genetice și, în consecință, descoperirea unui medicament eficient în tratarea neoplaziei.

### Istoric

La început, tumorile stromale cu punct de pornire din tractul gastrointestinal au fost clasificate în neoplasme constituite din fibre musculare netede, inclusiv leiomiome [4], leiomioblastoame sau sarcoame [5], în baza descrierii acestor tumori de Stout și colegii încă în 1940 [6]. Termenul "tumori stromale" a fost propus în 1983 de Mazur și Clark pentru a desemna tumorile gastrice cu caracteristici speciale [7]. În 1989, a fost descoperit un subset distinctiv al acestor tumori stromale cu caracteristici nervoase autonome și a fost denumit „plexosarcom” [8], iar ulterior – tumori gastrointestinale nervoase vegetative (*engl.* – *gastrointestinal autonomic nerve tumors* – GANT) [9]. GIST au devenit o entitate nozologică

distinctă odată cu identificarea a doi markeri – CD34 în anul 1994 [10] și proteina *c-KIT* (numită și CD117) evidențiată în anul 1998 de către cercetătorii japonezi [11]. Bazându-se pe imunoreactivitate la acești doi markeri, cercetătorii au promovat ipoteza prin care celulele interstițiale Cajal (CIC), de asemenea cunoscute sub numele de celule pacemaker pentru contracțiile peristaltice ale TGI, au caracteristici imunofenotipice și ultrastructurale atât ale structurilor neuronale, cât și ale elementelor musculare netede. Între timp, studiile suplimentare au constatat că CIC expresează gena *c-KIT* și sunt dependente, în dezvoltarea lor, de factorul celulelor stem, reglat prin tirozin-kinaza KIT [12,13]. Studiile ulterioare au susținut ipoteza că GIST pot deriva din celulele stem care în final se diferențiază spre fenotipul celulelor interstițiale Cajal și au confirmat markerul *c-KIT*(CD117) ca un instrument de diagnostic pentru GIST [14,15]. Identificarea unei mutații activatoare în protooncogena *c-KIT* a oferit o țintă terapeutică pentru tratamentul GIST. Un pacient cu GIST metastatic refractar la mai multe tipuri de tratamente a fost tratat cu STI-571 (Imatinib mesylate – Gleevec; Novartis, Basel, Elveția), care este o moleculă mică – un inhibitor de tirozin-kinază (TKI) – cu activitate puternică împotriva receptorului transmembranar KIT, ABL-kinazei și produsului fuziunii oncoproteinelor himerice BCR-ABL în leucemia mieloidă cronică [16]. Tratamentul a condus la un răspuns timpuriu, rapid și durabil [17,18].

### Epidemiologie

Deși, incidența exactă a GIST în lume este greu de determinat întrucât entitatea nozologică nu a fost definită uniform până la sfârșitul anilor 1990, câteva estimări și studii indică o incidență de aproximativ 14.5 cazuri/milion/an în Suedia [19], 14.2 în nordul Italiei [20], 13.7 în Taiwan [21], 12.7 în Olanda [22], 11 în Islanda [23] și 6.5 în Norvegia [24]. În studiul lui Goettsch și coa. între anii 1992 și 2000 în SUA incidența prin GIST a constituit 6.8 cazuri/milion/an [25]. Astfel incidența GIST în populația generală variază între 6.5 și 14.5 per milion pe an. Incidența reală a GIST în populație poate fi mult mai mare decât o relatează studiile de specialitate dacă luăm în considerare studiile retrospective care au relatat prezența micro-GIST-urilor (max. 10 mm diametru) la aproximativ 20% din indivizi, majoritatea în porțiunea proximală a stomacului și joncțiunea gastroesofagiană și mult mai rar în intestinul subțire și gros [26,27].

GIST afectează în principal adulții în decada a cincea și a șasea de viață [28], fără vreo predilecție clară pentru gen [29], deși, unele studii au demonstrat o ușoară predominanță masculină [30]. GIST sunt rar observate la pacienții mai tineri de 40 de ani [29]. GIST pediatrice sunt considerate o patologie

rară, care poate fi destul de diferită de omologul său la adult și depistată predominant în a doua decadă de viață [31,32], cu o predilecție pentru pacienții de gen feminin [29].

Rareori, GIST pot apărea asociate cu alte sindroame precum neurofibromatoza tip I (boala von Recklinghausen) [33,34], triada Carney, o afecțiune non-familială ce include GIST gastric, tumori endocrine și condrom pulmonar [35,36] și sindromul Carney-Stratakis, un sindrom tumoral moștenit autosomal dominant, care cuprinde paraganglioame extra-adrenaliene și GIST gastrice multifocale [37]. Formele familiale de GIST prezintă mutații ereditare (germline) ale genelor KIT și PDGFRA [38,39]. Aceste tumori sunt multifocale, localizate cel mai frecvent în intestinul subțire și în general au o evoluție indolentă [40].

### Patogenie

Mecanismul patogenetic de bază în apariția GIST îl reprezintă activarea oncogenetică a protooncogenei *KIT* [41]. Cu toate că în literatură au fost raportate GIST familiale cu mutații ereditare (germline) [42,43], majoritatea mutațiilor *KIT* în GIST sunt somatice [44].

În prezent se cunoaște căci 70-80% din GIST expresează o mutație în gena *KIT* care cauzează activarea tirozin-kinazei [11,14], 5-10% expresează mutații în gena *PDGFRA* [45], iar aproximativ 9-15% din toate tumorile GIST nu prezintă mutații în oricare din genele *KIT* sau *PDGFRA* și sunt denumite „de tip sălbatic” (*engl. – wild-type*) [45].

Aproximativ 80% din GIST care expresează o mutație activatoare în gena *KIT*, este localizată pe brațul cromozomului 4q12 și rezultă în fosforilare ligand-independentă cu activarea ulterioară a căii de semnalizare spre nucleu [46]. În 5-8% GIST și 40% GIST wild-type (fără mutație *KIT*) mutațiile au loc la nivelul genei *PDGFRA* [47] localizată în aceeași regiune cromozomială ca și gena *KIT* [48]. Ambele gene codează sinteza unei proteine-receptor de tirozin kinază, compusă dintr-o regiune extracelulară (EC), o secvență transmembranară, o regiune juxtamembranară (JM) și două regiuni citoplasmice [49]. În condiții normale, activarea *KIT* și *PDGFRA* conduce, prin diverse mecanisme de semnalizare, la activarea proliferării celulare și mecanismelor de adezie, motilitate și apoptoză celulară [50]. În GIST, mutațiile în aceste gene inițiază un semnal oclitor, independent de liganzi, aberant și oncogenic, ce activează ulterior sinteza proteinelor țintă [51] și este implicat în patogeneza numeroaselor tumori umane în afară de GIST și leucemia mieloidă cronică, precum seminomul [52], leucemia mieloidă acută [53] și mai recent – melanomul [54]. Tiparele de aberații cromozomi-

ale variază de la caz la caz, dar tumorile cu un grad înalt de malignizare au de multe ori trei sau mai multe aberații [47]. Majoritatea mutațiilor (cca 65%) apar în regiunea JM a exonului 11, urmate de regiunea EC a exonului 9 (aproximativ 9%) și mult mai rar în exonul 13 și 17 (cca 2%) [55,56]. Mutațiile în exonul 11 se întâlnesc în GIST ale întregului TGI, mutațiile în exonul 9 se regăsesc de obicei în GIST ale intestinului subțire și colon și determină o evoluție clinică agresivă [57,58], iar substituțiile în exonul 18 al *PDGFRA* se limitează la GIST ale stomacului și omentului și se asociază cu profil histologic epitelioid [46,59].

Adițional la statutul mutațional al *KIT/PDGFRA*, mutațiile cromozomiale secundare contribuie semnificativ la progresarea GIST, iar complexitatea genomică pare să aibă o valoare independentă de pronostic, complementară informației genotipice și fenotipice cunoscute [60].

#### Prezentare clinică

Aproximativ 70% din GIST sunt simptomatice, 20% sunt asimptomatice și identificate în timpul stabilirii diagnosticului sau urmăririi în dinamică a altei neoplazii, în timp ce 10% sunt descoperite în timpul autopsiilor [19]. Simptomele variază în dependență de localizare și dimensiuni și sunt nespecifice, iar în consecință circa 50% din GIST au metastazat la momentul depistării. Pacienții de obicei se prezintă cu dureri abdominale, dereglări dispeptice, anorexie, pierdere ponderală sau ocluzie intestinală [56]. Uneori manifestarea inițială o prezintă hemoragia gastrointestinală, acută sau cronică, intraluminală, cauzată de ulcerarea mucoasei, ce se traduce prin hematemeză, melenă sau anemie, sau intraabdominală, cauzată de ruptura tumorii cu hemoragie catastrofală [61]. În unele cazuri tumorile ating dimensiuni gigante, iar prima manifestare este masa palpabilă în exterior [62,63]. Tumorile GIST agresive posedă un model definit de metastazare: în ficat, pe peritoneul cavității abdominale sau în ambele concomitent [64].

Metastazarea în ganglionii limfatici este rară, iar răspândirea procesului patologic spre plămâni și oasele scheletului a fost raportată ocazional în literatură [65]. Metastazarea poate surveni chiar și după 10-15 ani de la operația radicală inițială [64].

Mai mult de 80% din GIST sunt primar localizate în limitele TGI [66–68]. Cea mai frecventă localizare a GIST este stomacul (50-60%) și intestinul subțire (30% -40%) [58, 61, 65 69]. 5-10% din GIST apar în colon și rect, 5% în duoden, iar 5% sunt situate în esofag și apendice [29,58,61,64]. Alte localizări mai puțin frecvente sunt cele din afara TGI, cum ar fi mezenter, retroperitoneu și epiploon [67, 68]. Cu toate acestea, au fost raportate GIST cu localizare rară, precum vezicula biliară [70], ficat [71,72], pancreas [73], pleură [74], sept vaginal [75]. În cazurile în care GIST survin în afara TGI, tumorile sunt cunoscute drept tumori stromale extra-gastrointestinale (E-GIST) [76].

#### Diagnostice

Diagnosticul GIST, în studiul multidisciplinar al tumorilor primare, dar și al celor metastatice, se bazează pe tehnici imagistice, precum radiografie convențională, ultrasonografie (USG) cu sau fără examen Doppler color, CT, RMN și PET-CT, iar un rol deosebit îl deține examenul endoscopic, deoarece este accesibil atunci când tumorile sunt localizate în stomac. Toate aceste metode sunt utilizate pentru identificarea, caracterizarea, stadializarea și urmărirea în dinamică a tumorilor GIST și, mai ales, în evaluarea răspunsului la tratament.

Ecografia abdominală și radiografia (cu substanță de contrast sau fără) (Fig. 1a) sunt, indiscutabil, explorări accesibile, dar valoarea lor diagnostică este destul de limitată. Ele pot fi informative în evaluarea dimensiunilor și localizării tumorii, diagnosticul ganglionilor limfatici regionali sau metastazelor hepatice [77].

De departe cea mai utilă și frecvent utilizată me-

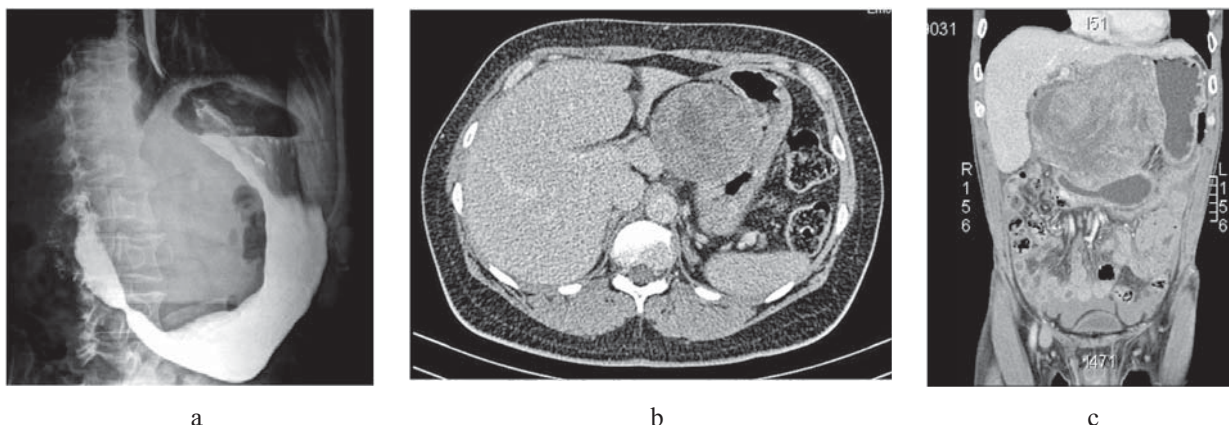


Fig. 1. (a,b,c): Examen al GIST gastrice; a. imagine a radiografiei cu substanță de contrast; b,c: imagini CT.

toată imagistică este CT (Fig. 1b,c), care permite nu doar stabilirea diagnosticului și caracterizarea leziunii, dar și stadializarea și urmărirea în dinamică a răspunsului la tratament, prin raportarea la criteriile RECIST și Choi [78].

Biopsia percutană preoperatorie nu este recomandată deoarece este asociată cu un risc semnificativ de ruptură a tumorii sau diseminare [79]. Ecografia endoscopică (EUS) joacă un rol important în stabilirea preoperatorie a diagnosticului de GIST și este o metodă precisă și eficientă [80]. Semnificația metodei a fost accentuată în numeroase studii și a raportat o sensibilitate de 80-85% [64]. Un studiu recent a sugerat că rezultatele EUS privind caracteristicile tumorii, cum ar fi dimensiunea, conturul iregular, creșterea exoluminală și heterogenitatea pot fi utilizate pentru a prezice potențialul malign al GIST [81]. Deși, criteriile EUS sunt utile în depistarea GIST rezecabile, cheia determinării preoperatorii a potențialului malign constă în examenul citologic, histologic și imunohistochimic. Dezvoltarea puncției-aspirației cu ac fin ghidată prin ecografie endoscopică a îmbunătățit semnificativ șansele specialistului de a stabili diagnosticul de GIST, dar sunt încă neclare posibilitățile acestei metode în determinarea preoperatorie a potențialului malign al GIST [82].

#### Macroscopic

Dimensiunile GIST variază între 1 și 40 cm (Fig. 2 a,b) (cca 5–8 cm în medie). În general, tumorile cu extindere exogastrică sunt mai frecvente decât tumorile endoluminale [83]. GIST gastrice prezintă tumori submucoase gri-albe, cu contururi netede, circumscrise, bogat vascularizate și, de obicei, cu o pseudo-capsulă. În secțiune prezintă o suprafață de culoare albă sau roz, frecvent cu zone de hemoragie, degenerare chistică centrală sau necroză [84]. Mucoasa de deasupra tumorilor mari este de obicei ulcerată (Fig. 2c)

[63]. Ulcerul cu "margini invaginate" reprezintă aspectul clasic al unei tumori submucoase [85].

#### Microscopic

Microscopic, GIST sunt formate din celule fuziforme (aproximativ 70%), dar pot avea și o structură epitelioidă (aproximativ 20%) sau morfologie mixtă (aproximativ 10%). În tipul morfologic fuziform (Fig. 3a) celulele sunt elongate, aranjate în fascicule scurte și spiralate. În tipul epitelioid (Fig.3b) celulele au formă sferică și citoplasmă eozinofilică. În unele cazuri se pot întâlni celule multinucleate. În ambele tipuri morfologice se pot detecta modificări ale stromei, precum hialinizare perivasculară sau material hialinic ce pare a forma o structură trabeculară. Vacuolizarea perinucleară este o descoperire obișnuită în GIST gastrice, fapt ce consolidează relația dintre celula interstițială Cajal și celulele musculare netede [66]. După tratamentul cu inhibitorii de tirozin-kinază se constată, de obicei, o reducere semnificativă a celularității, fibroză marcată și degenerare mixohialină.

#### Imunohistochimie

Imunohistochimic, vasta majoritate a tumorilor GIST (95%) expresează pozitiv markerul *c-KIT*(CD117) (Fig. 4 a,b), ceea ce îl transformă într-un marker foarte specific și sensibil în diferențierea tumorilor GIST de alte tumori mezenchimale ale TGI [11, 14, 40, 86, 87]. Reacția este, de obicei, intensă și difuză și se manifestă prin distribuție citoplasmatică, membranară sau perinucleară de tip punctiform ("dot-like") [86,87]. Deși, expresia pozitivității pentru *c-KIT* pare a avea implicații terapeutice semnificative, intensitatea, gradul și tiparele de colorare pentru *c-KIT* nu corelează cu tipul de mutație în gena KIT și nici nu posedă semnificație terapeutică [86].

CD34 este un alt marker comun pentru GIST, dar nu este la fel de sensibil sau specific. Este pozitiv în aproximativ 80% din GIST gastrice, în 50% din GIST

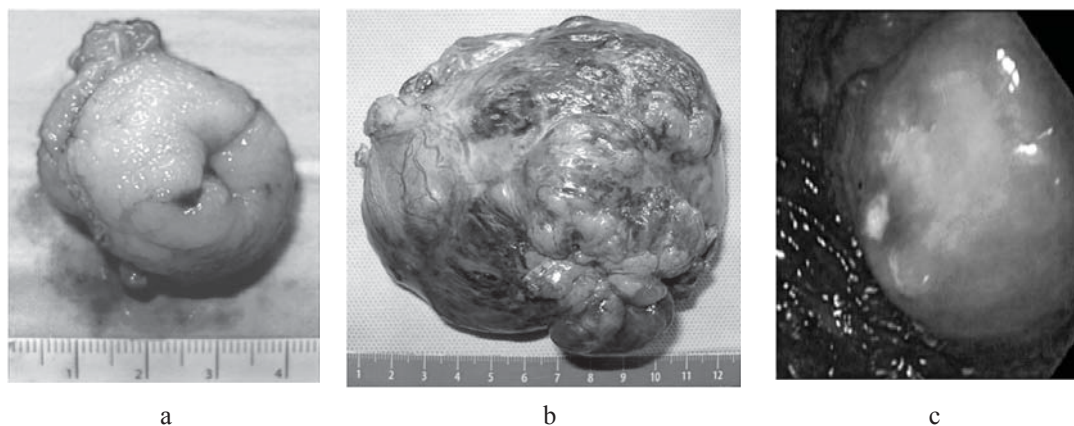
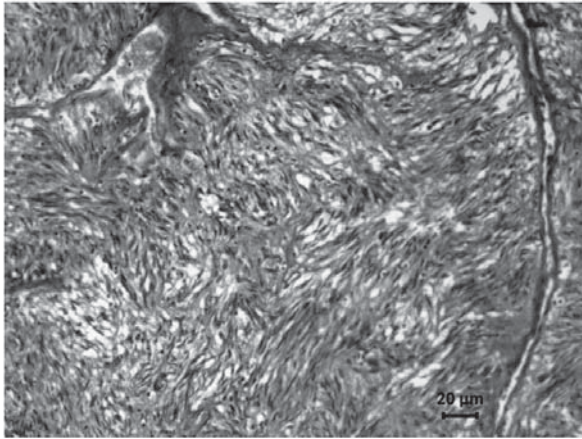
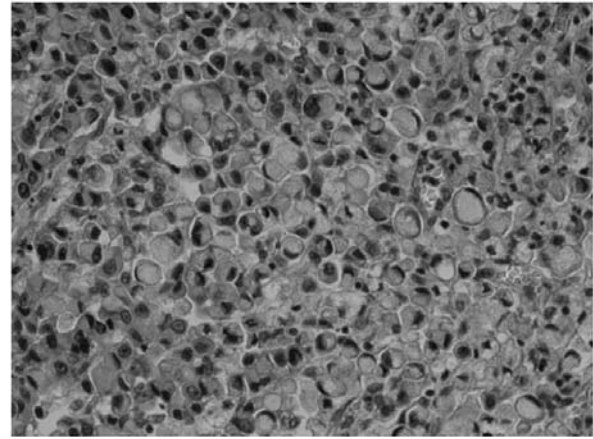


Fig. 2. (a,b,c): GIST gastrice. Imagini postoperatorii (a,b) și imagine endoscopică a GIST cu mucoasă ulcerată.



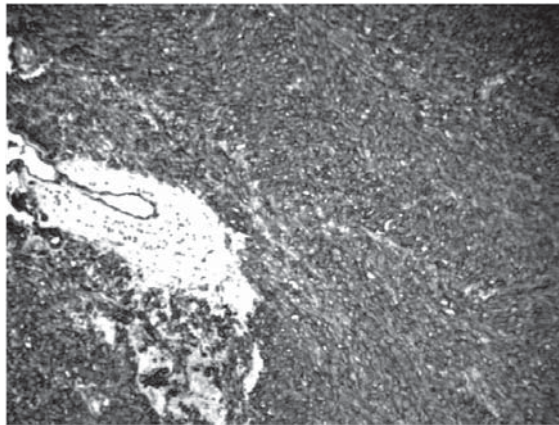
a

Fig. 3. a: Aspect microscopic al tipului fuziform de celule în structura tumorii GIST (x100 ori).



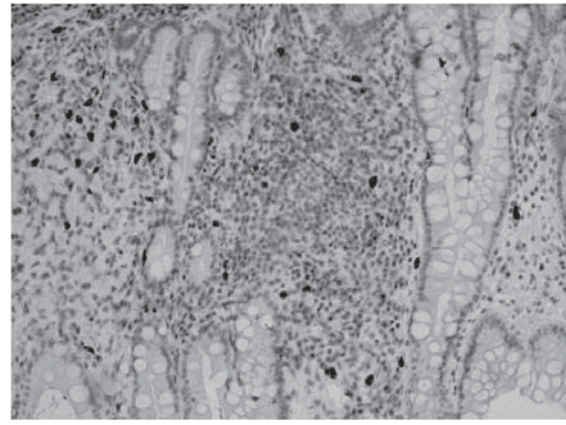
b

Fig. 3. b: Aspect microscopic al tipului epitelioid de celule în structura tumorii GIST cu nuclei pleomorfi și citoplasmă vacuolizată (x400 ori).



a

Fig. 4. a,b: Aspect microscopic al expresiei *c-KIT*(CD117) în GIST gastrice (x100 ori).



b

ale intestinului subțire și în 95% din GIST esofagiene și coloretale [58, 88]. În caz de rezultate negative pentru ambii markeri, CD117 și CD34, confirmarea diagnosticului trebuie efectuat prin analiza mutațională a genelor KIT și PDGFRA [89].

Alți markeri care pot fi exprasați în GIST includ h-caldesmonul, actina mușchilor netezi (SMA), proteina S100, desmina, vimentina și citokeratinele 8 și 18 [67]. De curând, a fost descoperit un alt marker, DOG1 (*engl.* – "discovered on gist"), care s-a dovedit a fi un biomarker promițător pentru diagnosticul tumorilor GIST [90,91]. Studiile recente au demonstrat că anticorpii împotriva DOG1 au o sensibilitate și o specificitate superioară față de *c-KIT* (CD117) și CD34 cu 75% și 100% respectiv [89, 91–93].

O parte mică de GIST (<5%) sunt ori negative, ori au o expresie imunohistochimică minimă pentru *c-KIT*. Aceste tumori par a fi de tipul "wild-type" sau posedă o mutație în gena PDGFRA, au o predilecție pentru stomac sau oment/peritoneu și corespund, de obicei, tipului celular epitelioid sau mixt [94,95]. Este

important menționarea faptului că expresia negativă a markerului *c-KIT*(CD117) nu exclude posibilitatea aplicării tratamentului cu inhibitori de tirozin-kinază (*imatinib* sau *sunitinib*) din moment ce unele tumori GIST de tip "wild-type" atât pentru gena KIT, cât și pentru gena PDGFRA sunt sensibile la tratamentul cu TKI [96].

#### Diagnostic diferențial

Cu toate că tumorile GIST sunt cele mai frecvente tumori mezenchimale ale TGI, diagnosticul diferențial se efectuează cu tumori mezenchimale cu origine în peretele organelor tubului digestiv precum schwanomul (în special în stomac), fibromatoza intraabdominală, leiomiomul și leiomiosarcomul [96]. De asemenea, trebuie menționat faptul căci alte neoplazii non-GIST pot expresa pozitiv markerul *c-KIT* (CD117) – melanomul, angiosarcomul, tumora Ewing, seminomul și cancerul pulmonar microcelular. Prin urmare, profilul imunofenotipic trebuie interpretat în cadrul tabloului clinic și histopatologic (Tabelul 1) [40].

Tabelul 1  
**Tipurile de tumori în diagnosticul diferențial al GIST**

Leiomiom	Angiosarcom
Leiomiosarcom Sarcom cu celule clare	
Schwannom	Liposarcom
Neurofibrom	Sarcom synovial
Tumora neuroendocrină	Mezoteliom malign
Carcinoid	Carcinom dediferențiat
Fibromatoză / tumora desmoidă	Carcinom sarcomatoid
Tumora fibroasă solitară	Melanom metastatic
Polip inflamator fibroid	

### Factorii de pronostic, clasificare și stadializare

Tumorile GIST posedă un fenotip clinic incert, de la benigne la franc maligne, iar rezultatul final al tratamentului este total imprevizibil. Pe parcursul a mai mulți ani au fost examinați diverși factori de risc de malignizare ai GIST, cum ar fi dimensiunea, profilul histopatologic, imunohistochimic și molecular-genetic al tumorilor, dar nu a fost obținut un consens în ceea ce privește precizarea potențialului de malignizare. Astfel, nu există un sistem de stadializare universal acceptat pentru GIST.

Dimensiunea tumorii și numărul de mitoze sunt considerate a fi cei mai utili și mai bine studiați factori de prognostic prin clasificarea de consens a riscului din 2002 (tabelul 2) [66]. Se consideră că indicarea unui grad de risc al tumorii GIST (redus, mediu, sau înalt) este mai potrivit decât etichetarea definitivă a tumorii ca benignă sau malignă. Elaborarea acestei

clasificării s-a bazat pe experiența studiilor de consens efectuate la nivel internațional, iar conceptul promovat la reprezentat ideea că toate tumorile GIST posedă un oarecare potențial malign [66].

În 2006, Miettinen și colab., bazându-se pe urmărirea în dinamică de lungă durată a mai mult de 1600 de pacienți cu tumori GIST, a propus incorporarea în clasificarea veche a elementului localizarea tumorii primare, împreună cu dimensiunea tumorii și numărul de mitoze în 50 câmpuri microscopice (Tabelul 2) [97]. Prezența elementului nou a indicat asupra faptului că tumorile GIST gastrice au un pronostic mai favorabil decât tumorile intestinului subțire sau rectului. Recent, Gold și colab. au propus o nomogramă pentru estimarea riscului de progresare a tumorii, în care fiecărei tumori GIST i se atribuie puncte pe o scară bazată pe localizarea tumorii, dimensiunea ei și indicile mitotice. Numărul total de puncte acumulat de o tumora ar trebui să determine supraviețuire fără boală la -2 și -5 ani [98].

Din punct de vedere clinic, factorii suplimentari de pronostic nefavorabil ce includ rezecția non-radicală sau ruptura tumorii, fie spontană, sau la momentul rezecției chirurgicale, sunt ambii asociați cu evoluție nefavorabilă, independent de alți factori de pronostic [99].

În 2008, Joensuu și colab. au propus o clasificare a riscului de recidivă care a inclus prezența rupturii tumorii ca un factor de risc înalt, indiferent de mărimea tumorii și numărul de mitoze [100].

Ediția a șaptea a clasificării reunite "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) și "International Union Against Cancer" (UICC) a fost publicată și

Tabelul 2  
**Clasificarea riscului pentru GIST primar după indicile mitotice, dimensiunea și localizarea tumorii.**  
*Adaptat după Miettinen M., Lasota J. [97]*

Parametrii tumorii		Risc de progresare a bolii			
Indice mitotic	Dimensiuni	Stomac	Duoden	Jujun, ileon	Rect
≤ 5 / 50 HPF	≤ 2cm	-	-	-	-
	> 2 ≤ 5cm	foarte redus (1.9%)	redus (8.3%)	redus (4.3%)	redus (8.5%)
	> 5 ≤ 10 cm	redus (3.6%)	date insuficiente	moderat (24%)	date insuficiente
	> 10 cm	moderat (10%)	înalt (34%)	înalt (52%)	înalt (57%)
> 5 / 50 HPF	≤ 2 cm	- <sup>a</sup>	date insuficiente	înalt <sup>a</sup>	înalt (54%)
	> 2 ≤ 5 cm	moderat (16%)	înalt (50%)	înalt (73%)	înalt (52%)
	> 5 ≤ 10 cm	înalt (55%)	date insuficiente	înalt (85%)	date insuficiente
	> 10 cm	înalt (86%)	înalt (86%)	înalt (90%)	înalt (71%)

<sup>a</sup> – denotă număr mic de cazuri

a intrat în vigoare din ianuarie 2010 și, a inclus pentru prima dată o clasificare și un sistem de stadializare pentru tumorile GIST (Tabelul 3) [101].

**Management terapeutic**

Managementul tratamentului în tumorile GIST este abordat în funcție de caracteristicile bolii: boală localizată sau extinsă (metastatică).

*Tratamentul bolii localizate*

Unicul tratament cu potențial curativ al GIST rămâne rezecția chirurgicală completă în cazul unei tumori locale rezecabile [102,103]. Tumorile GIST metastazează rar în ganglionii limfatici [98, 104] și, deaceea, limfadenectomia regională, de regulă, nu este necesară. În plus, rezecțiile organo-menajante (rezecțiile segmentare) sunt argumentate oncologic. Cu toate acestea, circa 40-90% din pacienții tratați chirurgical suferă recidiva maladiei [105]. În studiul lui Dematteo și colab., care au cercetat 127 de pacienți cu GIST localizat supuși tratamentului chirurgical radical – s-a determinat o rată de supraviețuire fără recidivă la 5 ani de 63% [106]. În acest studiu s-a demonstrat că dimensiunea tumorii >10 cm, o rată a mitozelor mai mare de 5/50 câmpuri microscopice și localizarea tumorii primare în intestinul subțire au fost fiecare asociate cu un risc crescut de recidivă a maladiei. Suplimentar, ruptura intraperitoneală a tumorii sau hemoragia din tumoră au fost, la fel, asociate cu un risc postoperator sporit de recidivă de aproximativ 100% [99,107].

*Tratamentul adjuvant*

Înțelegerea modificărilor moleculare în structura GIST, alături de tratamentele țintă, au condus la o transformare considerabilă în managementul acestor tumori. Eficiența remarcabilă a imatinib mesilat în tratamentul tumorilor GIST metastatice au stimulat interesul în dezvoltarea metodelor de tratament adjuvant după rezecții chirurgicale radicale. Dematteo și

colab. au finisat un studiu randomizat de fază III cu implicarea a 778 pacienți cu GIST localizat care au fost supuși tratamentului chirurgical radical, urmat de administrarea adjuvantă a imatinib mesilat timp de 1 an (400 mg/zi) și au depistat îmbunătățirea indicilor de supraviețuire fără recidivă la 1 an (98%) față de placebo (83%) la (p<0.0001) [108]. Cele mai recente ghiduri de management a bolii GIST din SUA [109] și Europa [40] recomandă tratament adjuvant cu imatinib mesilat cel puțin timp de 1 an după tratament chirurgical radical la pacienții cu tumori GIST cu risc intermediar sau sporit de recidivă. Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului adjuvant nu a fost încă stabilită.

*Tratamentul bolii localizate nerezecabile sau bolii metastatice*

Cu toate că tratamentul chirurgical a fost aplicat pacienților cu boală metastatică chiar și înainte de era imatinibului, șansele rezecției complete a tumorii fără o recidivă timpurie erau mici [64]. Nunobody și colab. au studiat în Japonia rezultatele rezecțiilor chirurgicale ale tumorilor GIST la 18 pacienți cu metastaze hepatice și au obținut o rată a rezecțiilor complete a metastazelor hepatice de 83% cu o supraviețuire generală ulterioară la 3 ani de 64% și la 5 ani de 34% [110]. Dar recidivele în bontul hepatic și în alte organe, în acest studiu, au atins 94%. Deaceea, tratamentul chirurgical izolat în boala GIST metastatică poate fi doar paliativ [110].

Aplicarea imatinibului mesilat la pacienții cu boală GIST avansată sau non-rezecabilă a fost evaluată în aspect paliativ încă din anul 2000 [16]. Un studiu recent asupra unui lot mare de pacienți, tratați cu imatinib mesilat pentru boală metastatică sau non-rezecabilă, a stabilit o rată de supraviețuire generală de 57 luni [111], ceea ce reprezintă o creștere de circa 3 ori a supraviețuirii, de la 20 luni [64], înaintea intro-

Tabelul 3

*Clasificarea UICC/AJCC a tumorilor maligne, ediția 7-a, 2010 [101]*

T <sub>1</sub> ≤ 2cm	T <sub>2</sub> > 2—5cm			T <sub>3</sub> > 5—10cm	T <sub>4</sub> > 10cm				
INTESTIN SUBȚIRE					STOMAC				
Stadiu	T	N	M	Mitoze	Stadiu	T	N	M	Mitoze
<b>I</b>	T <sub>1,2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF	<b>IA</b>	T <sub>1,2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF
<b>II</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF	<b>IB</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF
<b>IIIA</b>	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	>5/50HPF	<b>II</b>	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	>5/50HPF
	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF		T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	<5/50HPF
<b>IIIB</b>	T <sub>2,3,4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	>5/50HPF	<b>IIIA</b>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	>5/50HPF
<b>IV</b>	T <sub>1,2,3,4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	<>5/50HPF	<b>IIIB</b>	T <sub>4</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	>5/50HPF
	T <sub>1,2,3,4</sub>	N <sub>0,1</sub>	M <sub>1</sub>	<>5/50HPF					
					<b>IV</b>	T <sub>1,2,3,4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	<>5/50HPF
						T <sub>1,2,3,4</sub>	N <sub>0,1</sub>	M <sub>1</sub>	<>5/50HPF

ducerii imatinibului. În prezent, tratamentul cu imatinib mesilat (400 mg/zi), stabilit conform ghidurilor internaționale (NCCN și ESMO), este standardul de tratament pentru pacienții cu boală local-avansată, boală metastatică sau boală recidivantă [40,109].

În conformitate cu ghidurile internaționale, pacienții cu progresarea maladiei GIST, după aplicarea tratamentului cu imatinib, pot beneficia de tratament chirurgical cu o rată mare de succes [112,113]. În plus, pacienții pot beneficia de tratament neoadjuvant cu inhibitori de tirozin-kinază cu scopul facilitării rezecției complete și oferirea posibilității unei operații mai puțin morbide [114]. O cură scurtă de tratament neoadjuvant cu imatinib mesilat scade fluxul sangvin spre tumoră și crește apoptoza la 3-7 zile de la inițierea administrării [115].

#### Rezistența la tratament și terapii alternative

Utilizarea inhibitorilor de tirozin-kinază, în special IM, a rezultat în creșterea supraviețuirii fără boală la pacienții tratați chirurgical și creșterea ratelor de răspuns și supraviețuire la pacienții cu boală metastatică, dar unii pacienți dezvoltă rezistență la IM [116]. Au fost propuse numeroase mecanisme ce explică rezistența la preparat, printre care: diferite tipuri specifice de mutații (în gena *KIT*, exonul 9, în gena *KIT* tip "wild-type", în gena *PDGFRA*, exonul 18) [55,117], dobândirea mutațiilor secundare în gena *KIT*, amplificări ale genei *KIT* sau nivele plasmatiche inadecvate ale IM [116,118–120].

Sunitinib este unicul medicament de linia a doua, inhibitor de tirozin-kinază, care este aprobat spre utilizare după dobândirea rezistenței la IM [121], iar rolul inhibitorilor de *KIT*- și *PDGFRA*-kinază precum nilotinib, rămâne a fi determinat la pacienții cu rezistență multiplă după utilizarea IM sau sunitinib.

#### Bibliografie

- Rubin B.P., Heinrich M.C., Corless C.L. *Gastrointestinal stromal tumour*. Lancet 2007;369(9574):1731-41.
- Steigen S.E., Eide T.J. *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review*. APMIS 2009;117(2):73-86.
- Katz S.C., DeMatteo R.P. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas*. J Surg Oncol 2008;97(4):350-9.
- Appleman H.D., Helwig E.B. *Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma)*. Cancer. 1976;38(2):708-28.
- Akwari O.E., Dozois R.R., Weiland L.H., et al. *Leiomyosarcoma of the small and large bowel*. Cancer 1978;42(3):1375-84.
- Stout A.P. *Bizarre smooth muscle tumors of the stomach*. Cancer; 1962;15:400-9.
- Mazur MT, Clark HB. *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-19.
- Herrera G.A., Cerezo L., Jones J.E., et al. *Gastrointestinal autonomic nerve tumors. 'Plexosarcomas'*. Arch Pathol Lab Med. 1989;113(8):846-53.
- Lauwers G.Y., Erlandson R.A., Casper E.S., et al. *Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases*. Am J Surg Pathol. 1993;17(9):887-97.
- van de Rijn M., Hendrickson M.R., Rouse R.V. *CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors*. Hum Pathol. 1994;25(8):766-711.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science. 1998;279(5350):577-80.
- Huizinga J.D., Thuneberg L., Klüppel M., et al. *W/kil gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity*. Nature. 1995;373(6512):347-9.
- Isozaki K., Hirota S., Nakama A., et al. *Disturbed intestinal movement, bile reflux to the stomach, and deficiency of c-kit-expressing cells in Ws/Ws mutant rats*. Gastroenterology. 1995;109(2):456-64.
- Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J.M. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathol. 1998;152(5):1259-69.
- Quek R., George S. *Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview*. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(1):69-78.
- Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M., et al. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med. 2001;344(14):1052-6.
- Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N., et al. *Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors*. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(1):139-45.
- Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J., et al. *Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor*. Blood. 2000;96(3): 925-32.
- Nilsson B., Bümming P., Meis-Kindblom J.M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden*. Cancer. 2005;103(4):821-9.
- Mucciarini C., Rossi G., Bertolini F., et al. *Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study*. BMC Cancer. 2007;7:230.
- Tran T., Davila J.A., El-Serag H.B. *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. Am J Gastroenterol. 2005;100(1):162-8.
- Goettsch W.G., Bos S.D., Breekveldt-Postma N., et al. *Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study*. Eur J Cancer. 2005;41(18):2868-72.



23. Tryggvason G., Gíslason H.G., Magnússon M.K., Jónasson J.G. *Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study.* *Int J Cancer.* 2005;117(2):289-93.
24. Sandvik O.M., Søreide K., Kvaløy J.T., et al. *Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades.* *Cancer Epidemiol.* 2011;35(6):515-20.
25. Pisters P.W., Blanke C.D., von Mehren M., et al; *reGISTry Steering Committee.* *A USA registry of gastrointestinal stromal tumor patients: changes in practice over time and differences between community and academic practices.* *Ann Oncol.* 2011;22(11):2523-9.
26. Agaimy A., Wünsch P.H., Hofstaedter F., et al. *Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations.* *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113-20.
27. Agaimy A., Wünsch P.H., Dirnhofer S., et al. *Microscopic gastrointestinal stromal tumors in esophageal and intestinal surgical resection specimens: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 19 lesions.* *Am J Surg Pathol.* 2008;32(6):867-73.
28. Kang D.Y., Park C.K., Choi J.S., et al. *Multiple gastrointestinal stromal tumors: Clinicopathologic and genetic analysis of 12 patients.* *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):224-32.
29. Miettinen M., Lasota J., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature.* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(10):1373-81.
30. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., et al. *High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach.* *Hum Pathol.* 2006;37(12):1527-35.
31. Janeway K.A., Liegl B., Harlow A., et al. *Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors.* *Cancer Res.* 2007;67(19):9084-850.
32. Prakash S., Sarran L., Socci N., et al. *Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature.* *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):179-87.
33. Takazawa Y., Sakurai S., Sakuma Y., et al. *Gastrointestinal stromal tumors of neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease).* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(6):755-63.
34. Miettinen M., Fetsch J.F., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis I: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2006;30(1):90-6.
35. Carney J.A., Sheps S.G., Go V.L., Gordon H. *The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma.* *N Engl J Med.* 1977;296(26):1517-8.
36. Carney J.A. *Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence.* *Mayo Clin Proc.* 1999;74(6):543-52.
37. Carney J.A., Stratakis C.A. *Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad.* *Am J Med Genet.* 2002;108(2):132-9.
38. McWhinney S.R., Pasini B., Stratakis C.A. *International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations.* *N Engl J Med.* 2007;357(10):1054-6.
39. Kleinbaum E.P., Lazar A.J., Tamborini E., et al. *Clinical, histopathologic, molecular and therapeutic findings in a large kindred with gastrointestinal stromal tumor.* *Int J Cancer.* 2008;122(3):711-8.
40. Casali P.G., Blay J.Y.; *ESMO/CONTICANET/EU-ROBONET Consensus Panel of Experts.* *Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v98-102.
41. Gajiwala K.S., Wu J.C., Christensen J., et al. *KIT kinase mutants show unique mechanisms of drug resistance to imatinib and sunitinib in gastrointestinal stromal tumor patients.* *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(5):1542-7.
42. Nishida T., Hirota S., Taniguchi M., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene.* *Nat Genet.* 1998;19(4):323-4.
43. Li F.P., Fletcher J.A., Heinrich M.C., et al. *Familial gastrointestinal stromal tumor syndrome: phenotypic and molecular features in a kindred.* *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2735-43.
44. Mol C.D., Dougan D.R., Schneider T.R., et al. *Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase.* *J Biol Chem.* 2004;279(30):31655-63.
45. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D., et al. *PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib.* *J Clin Oncol.* 2005;23(23):5357-64.
46. Corless C.L., Heinrich M.C. *Molecular pathobiology of stromal sarcomas.* *Annu Rev Pathol.* 2008;3:557-86.
47. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A., et al. *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.* *Science.* 2003;299(5607):708-10.
48. Stenman G., Eriksson A., Claesson-Welsh L. *Human PDGFA receptor gene maps to the same region on chromosome 4 as the KIT oncogene.* *Genes Chromosomes Cancer.* 1989;1(2):155-8.
49. Pawson T. *Regulation and targets of receptor tyrosine kinases.* *Eur J Cancer.* 2002;38 Suppl 5:S3-10.
50. Blume-Jensen P., Claesson-Welsh L., Siegbahn A., et al. *Activation of the human c-kit product by ligand-induced dimerization mediates circular actin reorganization and chemotaxis.* *EMBO J.* 1991;10(13):4121-8.
51. Duensing A., Joseph N.E., Medeiros F., et al. *Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive*

activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res.* 2004;64(15):5127-31.

52. Tian Q., Frierson H.F. Jr, Krystal G.W., Moskaluk C.A. *Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors.* *Am J Pathol.* 1999;154(6):1643-7.

53. Gari M., Goodeve A., Wilson G., et al. *c-kit proto-oncogene exon 8 in-frame deletion plus insertion mutations in acute myeloid leukaemia.* *Br J Haematol.* 1999;105(4):894-900.

54. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D., Bastian B.C. *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma.* *J Clin Oncol.* 2006;24(26):4340-6.

55. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D., et al. *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.* *J Clin Oncol.* 2003;21(23):4342-9.

56. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. *Biology of gastrointestinal stromal tumors.* *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3813-25.

57. Antonescu C.R., Sommer G., Sarran L., et al. *Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors.* *Clin Cancer Res.* 2003;9(9):3329-37.

58. Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up.* *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):477-89.

59. Lasota J., Stachura J., Miettinen M. *GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology.* *Lab Invest.* 2006;86(1):94-100.

60. Silva M., Veiga I., Ribeiro F.R., et al. *Chromosome copy number changes carry prognostic information independent of KIT/PDGFRα point mutations in gastrointestinal stromal tumors.* *BMC Med.* 2010;8:26.

61. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up.* *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):52-68.

62. Ueyama T., Guo K.J., Hashimoto H., et al. *A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors.* *Cancer* 1992;69(4):947-55.

63. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M., Sobin L.H., et al. *Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases.* *Am J Surg Pathol* 2000;24:1339-52.

64. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., et al. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival.* *Ann Surg* 2000;231:51-8.

65. Miettinen M., Furlong M., Sarlomo-Rikala M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases.* *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1121-33.

66. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., et al. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* *Hum Pathol* 2002;33(5):459-65.

67. Miettinen M., Monihan J.M., Sarlomo-Rikala M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1109-18.

68. Reith J.D., Goldblum J.R., Lyles R.H., et al. *Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome.* *Mod Pathol* 2000;13(5):577-85.

69. Miettinen M., Sobin L.H. *Gastrointestinal stromal tumors in the appendix: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases.* *Am J Surg Pathol.* 2001;25(11):1433-7.

70. Mendoza-Marin M., Hoang M.P., Albores-Saavedra J. *Malignant stromal tumor of the gallbladder with interstitial cells of Cajal phenotype.* *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(4):481-3.

71. Hu X., Forster J., Damjanov I. *Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the liver.* *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(12):1606-8.

72. Yamamoto H., Miyamoto Y., Nishihara Y., et al. *Primary gastrointestinal stromal tumor of the liver with PDGFRA gene mutation.* *Hum Pathol.* 2010;41(4):605-9.

73. Padhi S., Kongara R., Uppin S.G., et al. *Extragastrointestinal stromal tumor arising in the pancreas: a case report with a review of the literature.* *JOP.* 2010;11(3):244-8.

74. Long K.B., Butrynski J.E., Blank S.D., et al. *Primary extragastrointestinal stromal tumor of the pleura: report of a unique case with genetic confirmation.* *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):907-12.

75. Molina I., Seamon L.G., Copeland L.J., Suarez A. *Reclassification of leiomyosarcoma as an extra-gastrointestinal stromal tumor of the gynecologic tract.* *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(5):458-63.

76. Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses - a clinicopathologic analysis of 95 cases.* *Am J Surg Pathol.* 2009;33(9):1267-75.

77. King D.M. *The radiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST).* *Cancer Imaging.* 2005;5:150-6.

78. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C., et al. *Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria.* *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.

79. Jamali F.R., Darwiche S.S., El-Kinge N., et al. *Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy.* *Oncologist.* 2007;12(4):438-42.

80. Gu M., Ghafari S., Nguyen P.T., Lin F. *Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: cytomorphologic and immunohistochemical study of 12 cases.* *Diagn Cytopathol.* 2001;25(6):343-50.

81. Shah P., Gao F., Edmundowicz S.A., et al. *Predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors using endoscopic ultrasound*. Dig Dis Sci. 2009;54(6):1265-9.
82. Palazzo L., Landi B., Cellier C., et al. *Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours*. Gut. 2000;46(1):88-92.
83. Levy A.D., Remotti H.E., Thompson W.M., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation*. Radiographics. 2003;23(2):283-304.
84. Akahoshi K., Sumida Y., Matsui N., et al. *Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound - guided fine needle aspiration*. World J Gastroenterol. 2007;13(14):2077-2082.
85. Saleem T.B., Ahmed I. *Gastrointestinal stromal tumour--evolving concepts*. Surgeon. 2009;7(1):36-41.
86. Hornick J.L., Fletcher C.D. *The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors*. Hum Pathol. 2007;38(5):679-87.
87. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A.J., Barusevicius A., Miettinen M. *CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34*. Mod Pathol. 1998;11(8):728-34.
88. Miettinen M., Lasota J. *KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005;13(3):205-20.
89. Miettinen M., Wang Z.F., Lasota J. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases*. Am J Surg Pathol. 2009 Sep;33(9):1401-8.
90. West R.B., Corless C.L., Chen X., et al. *The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status*. Am J Pathol. 2004;165(1):107-13.
91. Espinosa I., Lee C.H., Kim M.K., et al. *A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Pathol. 2008;32(2):210-8.
92. Ardeleanu C., Arsene D., Hinescu M., et al. *Pancreatic expression of DOG1: a novel gastrointestinal stromal tumor (GIST) biomarker*. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2009;17(5):413-8.
93. Liegl B., Hornick J.L., Corless C.L., et al. *Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes*. Am J Surg Pathol 2009;33(3):437-46.
94. Medeiros F., Corless C.L., Duensing A., et al. *KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications*. Am J Surg Pathol 2004;28(7):889-94.
95. Debiec-Rychter M., Wasag B., Stul M., et al. *Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity*. J Pathol 2004;202(4):430-8.
96. Liegl-Atzwanger B., Fletcher J.A., Fletcher C.D. *Gastrointestinal stromal tumors*. Virchows Arch 2010;456(2):111-27.
97. Miettinen M., Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites*. Semin Diagn Pathol. 2006;23(2):70-83.
98. Gold J.S., Gönen M., Gutiérrez A., et al. *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis*. Lancet Oncol. 2009;10(11):1045-52.
99. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Michej W., et al. *Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor*. Ann Surg Oncol. 2007;14(7):2018-27.
100. Joensuu H. *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor*. Hum Pathol. 2008;39(10):1411-9.
101. (UICC). IUA. *TNM classification of malignant tumours*. Sobin LH, Gospodarowicz MK and Wittekind C. Wiley-Blackwell Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ 2010.
102. Demetri G.D., Benjamin R.S., Blanke C.D., et al. *NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)--update of the NCCN clinical practice guidelines*. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5 Suppl 2:S1-29; quiz S30.
103. Gervaz P., Huber O., Morel P. *Surgical management of gastrointestinal stromal tumours*. Br J Surg. 2009;96(6):567-78.
104. Pierie J.P., Choudry U., Muzikansky A., et al. *The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors*. Arch Surg. 2001;136(4):383-9.
105. Rossi C.R., Mocellin S., Mencarelli R., et al. *Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach*. Int J Cancer. 2003;107(2):171-6.
106. Dematteo R.P., Gold J.S., Saran L., et al. *Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Cancer. 2008;112(3):608-15.
107. Hohenberger P., Ronellenfitsch U., Oladji O, et al. *Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour*. Br J Surg. 2010;97(12):1854-9.
108. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., et al. *Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial*. Lancet. 2009;373(9669):1097-104.
109. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft tissue sarcoma. Available online: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
110. Nunobe S., Sano T., Shimada K., et al. *Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas*. Jpn J Clin Oncol. 2005;35(6):338-41.
111. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., et al. *Longterm results from a randomized phase II trial of standard versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT*. J Clin Oncol. 2008;26(4):620-5.
112. Andtbacka R.H., Ng C.S., Scaife C.L., et al. *Sur-*

gical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):14-24.

113. Bonvalot S., Eldweny H., Pechoux C.L., et al. *Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era*. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(12):1596-603.

114. Lopes L.F., Bacchi C.E. *Imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):42-50.

115. McAuliffe J.C., Hunt K.K., Lazar A.J., et al. *A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis*. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(4):910-9.

116. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke C.D., et al. *Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors*. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4764-74.

117. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., et al. *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients*

*with advanced gastrointestinal stromal tumours*. *Eur J Cancer*. 2006;42(8):1093-103.

118. Debiec-Rychter M., Cools J., Dumez H., et al. *Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants*. *Gastroenterology*. 2005;128(2):270-9.

119. Liegl B., Kepten I., Le C., et al. *Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST*. *J Pathol*. 2008;216(1):64-74.

120. Bauer S., Yu L.K., Demetri G.D., et al. *Heat shock protein 90 inhibition in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. *Cancer Res*. 2006;66(18):9153-61.

121. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., et al. *Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5352-9.