

## Tumori stromali gastrointestinali: cinque casi clinici e revisione della letteratura

A. TORRETTA, A. PROSPERI, C. SARAGANI, N. SAGGESE, M. MARTINO, C. FORTUNATO<sup>1</sup>, D. BATTISTA<sup>2</sup>, F. CAPONE<sup>2</sup>, G. CACCIATORE, O. DE BERARDINIS

**RIASSUNTO:** Tumori stromali gastrointestinali: cinque casi clinici e revisione della letteratura.

A. TORRETTA, A. PROSPERI, C. SARAGANI, N. SAGGESE, M. MARTINO, C. FORTUNATO, D. BATTISTA, F. CAPONE, G. CACCIATORE, O. DE BERARDINIS

*Pur essendo delle neoplasie molto rare, i GIST costituiscono i più frequenti tumori di origine mesenchimale del tratto gastrointestinale e vengono identificati come delle neoplasie dotate di caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche proprie tali da differenziarle da altre neoplasie di origine muscolare o nervosa. Questi tumori sono stati oggetto di numerose pubblicazioni in letteratura circa l'istogenesi, i criteri diagnostici, la prognosi e ed il loro trattamento.*

*La scoperta che tali neoplasie esprimono la proteina Kit non solo ha fornito un marcatore immunoistochimico per la diagnosi, ma ha consentito anche di individuare un trattamento medico specifico. Lo straordinario interesse che questa patologia sta suscitando nella letteratura internazionale ci ha indotti, stimolati dal riscontro di cinque casi negli ultimi 2 anni, ad eseguire una review sull'argomento.*

**SUMMARY:** Gastrointestinal stromal tumors: five case reports and review of the literature.

A. TORRETTA, A. PROSPERI, C. SARAGANI, N. SAGGESE, M. MARTINO, C. FORTUNATO, D. BATTISTA, F. CAPONE, G. CACCIATORE, O. DE BERARDINIS

*Being a rare entity, GISTs represents the most common subset of mesenchymal tumours that arise from the digestive tract. Their immunohistochemical and histopathologic features distinguish them from other gastrointestinal mesenchymal neoplasms. These tumours have been the matter of considerable debate in the literature regarding their histogenesis, criteria for diagnosis, prognostic features and treatment.*

*GISTs express Kit protein that not only is a marker for diagnosis but has also permitted to identify a specific medical treatment. The exceptional interest aroused in the literature leads us to make a review about this subject reporting five cases treated in the last 2 years.*

**KEY WORDS:** Tumore stromale gastrointestinale - Imatinib - Chirurgia.  
Gastrointestinal stromal tumor - Imatinib - Surgery.

### Introduzione

L'acronimo GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors) si riferisce a neoplasie del tratto gastrointestinale, di tipo mesenchimale (tumori non epiteliali), la cui origine non può essere ricondotta ai comuni componenti connettivali del tubo digerente (fibroblasti, cellule muscolari lisce, cellule di Schwann). Negli ultimi anni questi tumori sono stati al centro di numerosi

studi per quanto concerne la loro istogenesi, i criteri diagnostici, i fattori prognostici ed il loro trattamento.

Fino agli anni Ottanta i tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale erano considerati come delle neoplasie ad origine dal tessuto muscolare liscio e classificati come leiomiomi, leiomiosarcomi o leiomioblastomi (1-3). Studi successivi di microscopia elettronica e di immunoistochimica rivelarono una differenziazione di queste neoplasie verso il tessuto muscolare liscio meno evidente rispetto a quella osservata per i tumori muscolari lisci di altri organi (per esempio, i leiomiomi dell'utero), finché nel 1983 Mazur e Clark introdussero il termine "stromal tumor" riconoscendo queste neoplasie come una nuova entità anatomo-patologica tra i comuni tumori mesenchimali (4).

Ulteriori studi hanno evidenziato somiglianze ultrastrutturali e immunoistochimiche tra le cellule di

Ospedale "S. Liberatore", Atri (TE)  
U. O. di Chirurgia Generale.  
(Direttore: Dott. O. De Berardinis)

<sup>1</sup> U.O. di Anatomia Patologica  
(Responsabile: Dott. C. Fortunato)

<sup>2</sup> U.O. di Radiologia

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

queste neoplasie e le cellule interstiziali di Cajal (ICC) (5, 6), che costituiscono una rete interposta tra le fibre della tonaca muscolare e i plessi nervosi della parete digestiva e che intervengono nella regolazione della motilità intestinale (pacemaker). La tappa decisiva nella storia nosografica dei GIST si è avuta con l'identificazione, nel 1998, di una proteina - la proteina Kit - intensamente espressa in quasi tutti questi tumori (5) e che risulta comunemente presente anche nelle cellule di Cajal; ciò ha supportato l'ipotesi che questi tumori derivino in effetti da tali cellule. La proteina Kit ed il suo proto-oncogene *c-Kit* non solo hanno fornito un marcatore altamente specifico per la diagnosi di queste neoplasie, ma hanno consentito anche di individuarne un trattamento medico specifico (7).

Lo straordinario interesse che questa patologia suscita nella letteratura internazionale ci ha indotti, stimolati dal riscontro di 5 casi negli ultimi 2 anni, ad eseguire una review sull'argomento.

## Casi clinici

### Caso n. 1

S. P., 75 anni, di sesso maschile, affetto da ipertensione arteriosa in trattamento medico domiciliare, si reca in Pronto Soccorso per lipotimia e melena. Obiettivamente all'ingresso il paziente si presenta pallido, sudato ed ipoteso (PA 100-70 mmHg, FC 100 b/min); l'esplorazione rettale conferma la presenza di feci melaniche in ampolla.

Gli esami ematochimici evidenziano un quadro di anemia (GR 2.450.000, Hb 7.1 g/dl). Instaurata l'opportuna terapia infusionale ematica ed idroelettrolitica, il paziente viene sottoposto ad esofagogastroduodenoscopia (EGDS) che dimostra una lesione ovalare della piccola curvatura gastrica, del diametro di 4 cm circa, ricoperta da mucosa normale, fatta eccezione per una piccola zona ulcerata che presenta segni di sanguinamento recente.

Nei giorni successivi i parametri ematochimici e lo stato emodinamico si mantengono stabili e vengono eseguiti quindi:

- dosaggio ematico dei marker tumorali, che risultano nella norma;
- ecografia dell'addome, che evidenzia una lesione rottondeggiante iperecogena di 1,5 cm di diametro del VI segmento epatico, riferibile in prima ipotesi ad angioma;
- TC addome, che evidenzia un grossolano difetto di riempimento gastrico di circa 5 cm di diametro, in corrispondenza della piccola curvatura gastrica, con discreto *enhancement*, senza segni d'infiltrazione epatica; viene confermata la presenza di una lesione epatica suggestiva di angioma del VI segmento.

Si esegue quindi l'intervento chirurgico in elezione nel corso del quale si evidenzia la presenza di una neoformazione della piccola curvatura gastrica, che riguarda corpo ed antrum, del diametro di 5-6 cm. Si effettua una gastrectomia subtotale con anastomosi gastro-digiunale termino-laterale, semiorale inferiore, isoperistaltica.

L'esame anatomopatologico macroscopico ha evidenziato una lesione intramurale della piccola curvatura gastrica, del diametro di 5-3 cm, ricoperta da mucosa indenne e facilmente "scapsulabile", eccetto che per la parte superiore che è risultata ulcerata, senza segni di infiltrazione della sierosa. L'esame istologico ha deposto per GIST con conta mitotica inferiore a 5 mitosi per 50 HPF. I 21

linfociti perigastrici repertati sono risultati negativi per patologia neoplastica. Le indagini immunohistochemiche hanno mostrato positività per CD117/Kit e vimentina e negatività per actina-muscoliscio (ML) e proteina S100.

A 28 mesi dall'intervento il paziente risulta libero da malattia ai controlli clinico-strumentali.

### Caso n. 2

C.A., 64 anni, di sesso maschile. All'anamnesi patologica risulta già operato di emioplastica inguinale ed appendicectomia ed affetto da ipertensione arteriosa e broncopneumatia cronica ostruttiva. Per la comparsa da circa 4 mesi di dolori epigastrici ricorrenti e fenomeni dispeptici, viene sottoposto ad EGDS che mostra mucosa gastrica e duodenale normali e pareti gastriche non omogeneamente distensibili verosimilmente per la presenza di una lesione comprimibile *ab extrinseco*.

Il paziente quindi viene sottoposto a TC addome che evidenzia una lesione ovoidale con discreto *enhancement* in corrispondenza del corpo gastrico, del diametro di circa 5 cm, in assenza di lesioni ripetitive a distanza.

All'intervento chirurgico si dimostra la presenza di una neoformazione, delle dimensioni di 5 cm, ad origine dalla piccola curvatura gastrica, accresciuta nel contesto della *pars condensata* del piccolo omento. Si procede all'enucleazione della neoformazione ed al suo esame istologico estemporaneo che depone per lesione comprimibile con tumore di tipo mesenchimale.

L'esame istologico definitivo ha deposto per GIST dello stomaco del diametro di 5 cm, con attività mitotica inferiore a 5 mitosi per 50 HPF. Le indagini immunohistochemiche hanno mostrato positività per CD117/Kit, vimentina e CD34 e negatività per actina-ML, S100 e fattore VIII.

A 17 mesi dall'intervento il paziente risulta libero da malattia ai controlli clinico-strumentali.

### Caso n. 3

S.F., 51 anni, di sesso femminile, si reca in Pronto Soccorso per la comparsa, da due giorni, di melena associata ad astenia e cefalea per la quale aveva assunto acido acetilsalicilico. Nessuna patologia degna di nota all'anamnesi. All'esame obiettivo la paziente si presenta pallida, sudata, ipotesa e tachicardica (PA 80-60 mmHg, FC 120 b/min). L'esplorazione rettale conferma la presenza di feci melaniche in ampolla.

Un emocromo urgente documenta una grave anemia (GR 1.380.000; Hb 4,6 g/dl) che viene corretta con emotrasfusioni. Una EGDS urgente evidenzia un quadro di gastroduodenite erosiva, senza segni di sanguinamento recente. Viene quindi instaurata una terapia infusionale con inibitori di pompa protonica e, nei giorni successivi, si assiste ad un miglioramento del quadro clinico e dei parametri ematochimici con valori emodinamici stabili. A sei giorni dal ricovero, però, un nuovo episodio ipotensivo con anemia, opportunamente trattato con terapia infusionale ematica ed idroelettrolitica, induce ad eseguire ulteriori esami diagnostici:

- pancolonscopia, che mostra la presenza di coaguli multipli in assenza di lesioni della mucosa colo-rettale;
- TC addome, che non evidenzia alterazioni organiche patologiche;
- angiografia selettiva del tripode celiaco, dell'arteria mesenterica superiore e dell'arteria mesenterica inferiore, che non documenta alterazioni vascolari di tipo malformativo né sanguinamento in atto.

A 10 giorni dal ricovero, un nuovo episodio ipotensivo induce a sottoporre la paziente a laparotomia esplorativa nel corso della quale viene evidenziata una lesione solida della seconda ansa digiunale, del diametro di 2,5 cm, a sviluppo esofitico, con un'ulcerazione sanguinante della mucosa. Si esegue quindi una resezione di-

giunale con asportazione del meso alla radice e si ripristina la continuità intestinale con confezionamento di anastomosi termino-terminale manuale.

L'esame istologico definitivo ha deposto per GIST del piccolo intestino con attività mitotica inferiore a 5 mitosi per 50 HPF. Le indagini immunohistochemiche hanno mostrato una marcata positività per CD117/Kit e vimentina, debole positività per actina-ML e positività focale per proteina S100.

La paziente, che ha avuto un decorso postoperatorio regolare, risulta a 26 mesi dall'intervento libera da malattia ai controlli clinico-strumentali.

#### Caso n. 4

C.M., 79 anni, di sesso maschile, affetto da ipertensione arteriosa in trattamento medico domiciliare, giunge alla nostra osservazione per un quadro clinico, insorto da due giorni, caratterizzato da dolori addominali diffusi con alvo chiuso a feci e gas. L'esame obiettivo evidenzia un paziente disidratato con addome disteso con tumori peristaltici di timbro metallico. Una radiografia diretta dell'addome evidenzia diffusi livelli idroaerei nel tenue senza aria libera in cavità peritoneale.

Dopo gli opportuni esami preoperatori, il paziente viene sottoposto ad intervento chirurgico urgente di laparotomia esplorativa che evidenzia una neoplasia occludente del sigma del diametro di 4 cm. Viene eseguita una resezione del sigma con confezionamento di colostomia terminale secondo Hartmann.

L'esame anatomicopatologico macroscopico del pezzo operatorio ha evidenziato, oltre alla neoformazione del sigma (adenocarcinoma allo stadio B secondo Duker), una piccola lesione solida nodulare, intramurale, in prossimità del margine proximale di resezione, del diametro di 0,5 cm, che è risultata essere un GIST (immunohistochimica positiva per CD117/Kit) con indice mitotico inferiore a 5 mitosi per 50 HPF.

Il decorso postoperatorio è stato regolare e, a 10 mesi dall'intervento, il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di ricanalizzazione intestinale. Gli esami clinico-strumentali eseguiti a 24 mesi dal primo intervento chirurgico non documentano recidiva locale o a distanza.

#### Caso n. 5

D.D., 55 anni, di sesso maschile. Nessuna patologia degna di nota all'anamnesi. In seguito a disturbi della canalizzazione intestinale e anemia di recente insorgenza (Hb 12.5 g/dl) viene sottoposto ai seguenti esami clinico-strumentali:

- EGDS e pancoloscopia, che non mostrano patologie di rilievo;
- ecografia dell'addome, che evidenzia una neoformazione ovoidale, iposonica, di aspetto disomogeneo, del diametro di circa 5-6 cm, verosimilmente ad origine da un'ansa digiunale, con fegato libero da lesioni focali;
- TC addome, che evidenzia una lesione ovoidale del tenue, con moderato *enhancement*, del diametro di 5 cm.

Il paziente viene quindi sottoposto a laparotomia esplorativa che evidenzia una lesione intramurale della parete digiunale, ovoidale, solida, del diametro di 5 cm (Fig. 1). Viene eseguita una resezione digiunale con asportazione del meso alla radice e confezionamento di anastomosi termino-terminale manuale.

L'esame istologico definitivo (Fig. 2) ha deposto per GIST del piccolo intestino con attività mitotica inferiore a 5 mitosi per 50 HPF. L'analisi immunohistochimica ha mostrato positività per CD117/Kit, vimentina e actina-ML e negatività per la proteina S100, desmina e CD34.

A 12 mesi dall'intervento il paziente risulta libero da malattia ai controlli clinico-strumentali.



Fig. 1 - GIST del tenue (caso n. 5).

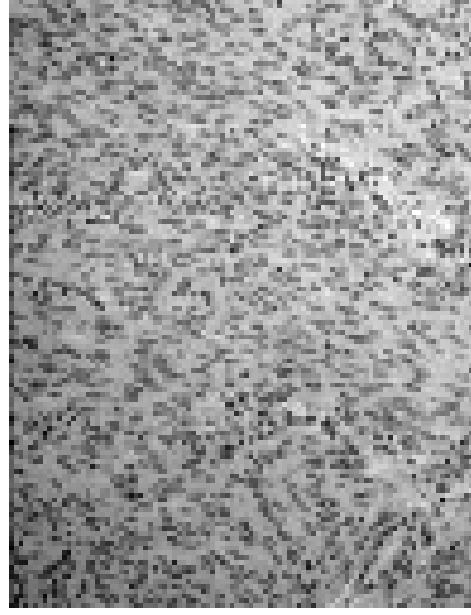


Fig. 2 - Esame istologico: GIST del tenue con attività mitotica inferiore a 5 mitosi per 50 HPF (caso n. 5).

## Discussione

I GIST sono i più comuni tumori di origine mesenchimale del tratto gastroenterico e vengono identificati come delle neoplasie dotate di caratteristiche istologiche ed immunohistochemiche peculiari tali da differenziarle da altre neoplasie di origine muscolare o nervosa (8, 9). Sono tumori rari la cui incidenza è 1.1/100.000/anno (10). Il sesso maschile è leggermente più interessato rispetto al sesso femminile e al momento della diagnosi la maggior parte dei pazienti ha un'età compresa tra 40 e 80 anni con una mediana di 60 anni (11, 12).

Può essere sede della neoplasia qualsiasi segmento dell'apparato gastrointestinale: la localizzazione gastrica (60%) è la più frequente, seguita dal tenue (20-30%), dal retto (5%) e dall'esofago (2%). Occasional-

mente (5%) sono stati descritti GIST anche in altre localizzazioni addominali, come l'appendice, la colecisti, il pancreas, il mesentere, l'omento ed il retroperitoneo (13). La recente scoperta (15) di cellule ICC-simili (Kit-positive) nel tessuto omentale suggerisce che queste cellule siano, in realtà, più diffuse di quanto comunemente si pensi.

I GIST sono tumori mesenchimali a cellule fuse (70%) e/o epitelioidi con immunoreattività positiva alla proteina Kit nel 95% dei casi (15, 38). La proteina Kit (il cui antigene immunoistochimico è CD117) è una glicoproteina transmembrana, codificata dal proto-oncogene *c-Kit*, dotata di attività tirosinchinasi. È espressa dalle cellule interstiziali di Cajal, dalle cellule del sistema emopoietico, dai mastociti e dalle cellule germinali. Il legame di questa proteina con il suo ligando specifico (*stem cell factor*) determina un'autofosforilazione che induce una cascata di segnali intracellulari che conducono alla replicazione cellulare. Nelle cellule neoplastiche sono state individuati diversi tipi di mutazioni che codificano per proteine Kit alterate che inducono una replicazione cellulare in assenza del legame con il proprio ligando (16).

Il trattamento dei GIST è stato rivoluzionato dall'introduzione di una sostanza, l'imatinib mesilato (Glivec®), già utilizzata per il trattamento della leucemia mieloide cronica e capace di inibire selettivamente l'attività tirosinchinasi della proteina Kit (17, 18).

I sintomi dipendono dalle dimensioni e dalla localizzazione del tumore. Nel 30% dei casi nessun sintomo viene descritto dal paziente e il tumore, di piccole dimensioni (meno di 2 cm), viene scoperto fortuitamente, in occasione di un esame radiologico o di un intervento chirurgico o in corso di un esame autoptico (19). Il caso n. 4 da noi descritto è un esempio classico di reperto occasionale di GIST in un paziente sottoposto ad intervento chirurgico per altra causa. Le manifestazioni cliniche dei tumori stromali gastrointestinali sintomatici (dolore, sanguinamento, sintomi ostruttivi, disturbi del transito) sono assimilabili a quelle degli altri tumori digestivi. Al momento della diagnosi le lesioni primitive generalmente hanno un diametro compreso tra 2 e 30 cm e i sintomi sono dovuti ad un sanguinamento provocato da un'ulcera della mucosa oppure all'effetto compressivo di una massa addominale (13, 20).

Recentemente Miettinen et al. hanno pubblicato una casistica molto ampia di GIST dello stomaco (1.756 casi), in cui il 54.4% dei pazienti si era presentato per sintomi correlati a sanguinamento gastrointestinale (più comunemente anemia ma anche ematemesi e melena), il 16.8% per dolore nei quadranti addominali superiori e l'1.7% per perforazione o altre cause di addome acuto (21). Nel piccolo intestino, segmento del tratto gastrointestinale più difficilmente esplorabile

mediante i routinari strumenti diagnostici, un sanguinamento può portare ad anemizzazioni ricorrenti la cui causa può venire individuata con notevole ritardo (22). Nella nostra casistica 3 pazienti hanno avuto emorragia dal tratto gastro-enterico che in un caso ha portato ad uno shock emorragico. In effetti in letteratura si stanno moltiplicando le descrizioni di casi di sanguinamento gastrointestinale dovuto a GIST (23, 24). Quando il tumore è palpabile oppure è associato a dimagrimento risulta, nella maggior parte dei casi, maligno. Nel 15-20% dei casi i tumori stromali sono accompagnati da metastasi che interessano maggiormente il fegato (65%), il retroperitoneo (21%), i linfonodi (6%), le ossa (6%) o i polmoni (2%) (25, 26).

La diagnosi certa di GIST viene posta solo dall'anatomopatologo con l'esame del pezzo operatorio; gli esami diagnostici possono solo orientare nella fase preoperatoria. Nei GIST più voluminosi l'ecografia e la TC mostrano una massa eterogenea, riccamente vascolarizzata, a sviluppo extramurale dallo stomaco o da un altro tratto del sistema gastrointestinale. Il loro contributo, tuttavia, è spesso ridotto perché esse permettono di valutare bene la massa ma difficilmente consentono di stabilire la sede di origine della lesione (27). L'esame endoscopico mostra una lesione nodulare o una deformazione della parete digestiva, ricoperta da mucosa normale, suggestiva di una lesione sottomucosa (28). Tuttavia si può verificare anche un'ulcerazione della mucosa responsabile di emorragia. Quando realizzabile, l'ecoendoscopia precisa la sede intraparietale della lesione mostrando una lesione sottomucosa eterogenea ed ipoecogena che si sviluppa nella muscularis mucosa o nella tonaca muscolare (29). L'arteriografia in corso di sanguinamento dal piccolo intestino (notoriamente difficile da esplorare) costituisce un presidio diagnostico importante per l'individuazione della fonte di sanguinamento anche in pazienti con anemizzazione senza cause evidenti e negatività degli esami endoscopici (30). Nel caso n. 3 da noi descritto la falsa negatività dell'esame potrebbe verosimilmente imputarsi alla mancanza di un sanguinamento in atto al momento dell'esecuzione dell'esame.

Una volta posta la diagnosi di GIST non metastatico (primitivo) non è possibile stabilire l'evoluzione biologica della malattia dal momento che non esistono criteri assoluti per distinguere le forme benigne da quelle maligne (31). Tra i vari fattori prognostici finora presi in considerazione quelli risultati più significativi sono le dimensioni del tumore, l'indice mitotico e la localizzazione del tumore (Tab. 1). I GIST dello stomaco tendono ad avere una prognosi più favorevole rispetto a quelli del piccolo intestino (16).

La chemioterapia e la radioterapia non sono efficaci e la terapia standard nel caso di tumore primitivo resta il trattamento chirurgico (17).

TABELLA 1 - GIST: CRITERI DI MALIGNITÀ (10).

Rischio	Dimensioni	Indice mitotico
Molto basso	< 2 cm	< 5/50 HPF
Basso	2-5 cm	< 5/50 HPF
Intermedio	< 5 cm 5-10 cm > 5 cm	6-10/50 HPF < 5/50 HPF > 5/50 HPF
Elevato	>10 cm qualsiasi	qualsiasi > 10/50 HPF

Il tasso di resecabilità dei GIST non metastatici oscilla tra il 60% e il 90% (32, 33). I migliori risultati si sono ottenuti dopo l'exeresi completa e senza rotture della neoplasia primitiva con una sopravvivenza media di 60 mesi (sopravvivenza a 5 anni del 50%), mentre in caso di exeresi incompleta la sopravvivenza globale a 5 anni è del 10% (34). La linfadenectomia generalmente non è indicata, a meno che i linfonodi non siano già microscopicamente coinvolti, dal momento che i GIST, come gli altri tumori di origine mesenchimale, raramente determinano metastasi linfatte (15).

L'impiego della terapia adiuvante con imatinib dopo resezione completa di un GIST primitivo è attualmente in corso di valutazione così come è in corso di valutazione la possibilità di utilizzare l'imatinib come trattamento neoadiuvante dei pazienti con GIST primitivo localmente avanzato e parzialmente resecabile o che imponga scelte terapeutiche particolarmente demolitive, per esempio un intervento di Miles (15).

I GIST hanno un comportamento biologico imprevedibile e possono dare metastasi anche dopo exeresi completa di tumori giudicati a basso rischio (il tempo medio di recidiva è compreso tra 18 e 24 mesi) (13). Al momento della recidiva a distanza circa i 2/3 dei pazienti ha un coinvolgimento epatico e la metà

presenta metastasi peritoneali (12). In caso di metastasi a distanza di GIST la sola chirurgia ha un'efficacia limitata e di fatto tutti i pazienti sottoposti a exeresi di metastasi epatiche sviluppano nuove metastasi nel parenchima residuo (15, 16).

Attualmente il trattamento di prima linea dei pazienti con malattia metastatica è rappresentato dall'imatinib con una sopravvivenza mediana del 70% a 2 anni; prima dell'introduzione dell'imatinib la sopravvivenza mediana dopo resezione chirurgica era di soli 15 mesi (15, 16). Le metodiche migliori per seguire la risposta tumorale alla terapia con imatinib sono la TC e la PET (34). L'imatinib, tuttavia, raramente induce una risposta tumorale completa per cui sono in corso studi per valutazione dell'efficacia della terapia chirurgica dopo 6 mesi di trattamento con imatinib, quando cioè la risposta alla chemioterapia è massima (35-38).

## Conclusioni

Pur essendo delle neoplasie molto rare, i GIST costituiscono i più frequenti tumori di origine mesenchimale del tratto gastrointestinale. I loro sintomi di presentazione sono gli stessi degli altri tumori gastroenterici ma si intensificano le segnalazioni in letteratura (21, 22, 24) di emorragie gastroenteriche da GIST che, quando interessano il piccolo intestino, spesso possono essere evidenziate solo alla laparotomia esplorativa.

Queste neoplasie sono resistenti alla radioterapia ed alla chemioterapia convenzionale e l'asportazione chirurgica costituisce il trattamento di scelta per i tumori completamente resecabili. Recenti risultati di studi di fase I e di fase II (20) indicano però che la terapia medica con inibitore selettivo della tirosinasi (imatinib) costituisce un presidio efficace nella terapia dei GIST localmente avanzati o metastatici.

## Bibliografia

1. Appelman HD. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. What we know now that Stout didn't know. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:83-99.
2. Franquemont DW. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 1995;103:41-47.
3. Appelman HD, Helwig EB. Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1977; 67:2-10.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-519.
5. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152:1259-1269.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-580.
7. Demetri GD. Targeting c-kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001; 28(5 Suppl 17):19-26.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
9. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.

10. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson M et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: The Icelandic GIST study: a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117:289-293.
11. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, 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; 103:821-829.
12. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan ME. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
13. Heinrich MC, Corless CL. Gastric Gastro-Intestinal Stromal Tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol (Seminars)* 2005; 90:195-207.
14. Sakurai S, Hishima T, Takazawa Y, et al. Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int* 2001; 51:524-531.
15. Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005;104(9):1781-1788.
16. Bonvalot S. Surgical management of GIST in the era of Glivec®. *Ann chir* 2005; 130: 144-151.
17. Demetri GD. Targeting c-Kit mutations in solid tumors: scientific rationale and novel therapeutic options. *Semin Oncol* 2001; 28(5 Suppl 17):19-26.
18. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001; 344:1031-1037.
19. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the pre-imatinib mesylate era: a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4):821-829.
20. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90:1178-1186.
21. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:52-68.
22. Ramer M, Harold A, Mitty A. Angiography in leiomyomatous neoplasms of the small bowel. *A J R* 1971; 113: 763-768.
23. Basso L, Basile U, Gabriele R, et al. Stromal tumors of the small bowel causing unexplained melena: report of two cases. *Am Surg* 2006; 72(1):79-82.
24. Wong CT, Lee YW, Ho LWC, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the small bowel - computed tomography appearance, angiographic features, and potential pitfalls in digital subtraction angiography. *J HK Coll Radiol* 2002; 5:197-201.
25. Balaton A, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumors stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:473-482.
26. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 5): S39-S51.
27. Lau S, Tam KF, Kam CK, et al. Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59, 487-498.
28. Wiech T, Walch A, Werner M. Histopathological classification of nonneoplastic and neoplastic gastrointestinal submucosal lesions. *Endoscopy* 2005;37(7):630-4.
29. Okai T, Minamoto T, Ohsubo K, et al. Endosonographic evaluation of c-Kit positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging* 2003; 28:301-7.
30. Vallas C, Sancho C, Bechini J, et al. Intestinal leiomyomas: anographic imaging. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:220-222.
31. Berman J, O'leary TJ. Gastrointestinal Stromal Tumor Workshop. *Hum Pathol* 2001; 32(6):578-582.
32. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence Jr. W, et al. Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987; 206(6):706-10.
33. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231(1):51-8.
34. Sabah M, Leader M, Kay E. Gastrointestinal stromal tumours: An update. *Curr Diagn Pathol* 2005; 11, 400-410.
35. Van Oosterom AJ, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 5):S83-87.
36. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:814S.
37. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127-134.
38. DiMatteo G, Pescarmona E, Peparini N, DiMatteo FM, Zeri KP, Mascagni D, Male R, Maturro A, De Antoni E. Histopathological features and clinical course of the gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterol* 2002; 49(46):1013-6.