

Trattamento chirurgico dei GIST gastrici non metastatici: due casi significativi e revisione della letteratura

F. GHEZA, G. PULCINI¹, E. CERVI, A.B. FERRARI¹, V. DE CESARE¹, G.C. CERVI¹

RIASSUNTO: Trattamento chirurgico dei GIST gastrici non metastatici: due casi significativi e revisione della letteratura.

F. GHEZA, G. PULCINI, E. CERVI, A.B. FERRARI, V. DE CESARE, G.C. CERVI

I tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) rappresentano un capitolo della chirurgia oncologica ancora in evoluzione e devono essere affrontati secondo criteri prognostici e terapeutici specifici. Nel sospetto di GIST il chirurgo deve vagliare tutte le opzioni terapeutiche, considerando tuttavia l'impossibilità frequente di predirne il comportamento biologico e quindi l'aggressività. La presenza di un GIST deve essere sempre sospettata nel caso di pazienti con emorragia del tratto gastroenterico, nei quali non emerge una diversa patologia causale.

La strategia chirurgica deve considerare che, rispetto ai più comuni adenocarcinomi, una resezione conservativa in queste neoplasie ha un suo razionale anche per quanto riguarda la radicalità. L'estensione della resezione può variare, in relazione alle caratteristiche volumetriche e di sede, da interventi estremamente demolitivi condotti per via "aperta" tradizionale all'asportazione con accesso video-laparoscopico e demolizioni settoriali. La linfadenectomia non è indicata di principio per la bassissima probabilità di diffusione linfatica di queste neoplasie.

Vengono discussi di seguito due casi clinici giunti alla nostra osservazione per emorragia gastrointestinale. Nel sospetto di GIST gastrico le pazienti sono state sottoposte ad asportazione chirurgica della neoplasia: nel primo caso si è proceduto a una gastrectomia polare superiore, indicata per la contiguità della massa con il cardias; nel secondo caso è stata eseguita una resezione parziale del fondo gastrico a comprendere la neoformazione.

SUMMARY: Surgical treatment of non-metastatic gastric GIST: two cases and literature review.

F. GHEZA, G. PULCINI, E. CERVI, A.B. FERRARI, V. DE CESARE, G.C. CERVI

Gastro-Intestinal Stromal Tumors (GISTs) represent an evolving field in oncological surgery and must be approached with specific prognostic and therapeutic criteria. In the GIST's suspicion the surgeon has to consider all the therapeutic possibilities, also for the impossibility to predict the biological behaviour and the aggressiveness of the tumor. The presence of a GIST has to be suspected in patients observed for gastrointestinal bleeding, when another pathology isn't demonstrable.

Surgical strategy must consider a limited resection as the best treatment, differently from what we do for adenocarcinoma. The extension of the resection can change, regarding tumor volume and position, from extremely invasive surgery to laparoscopic operations with a partial removal of the gastric wall. Lymphadenectomy is not indicated because these tumors rarely spread to the nodes.

We present the clinical case of two patients observed for gastrointestinal bleeding and with preoperative diagnostic suspicion of GIST, submitted to surgical resection. In the first case we performed a superior polar gastrectomy with esophago-gastric anastomosis for the mass proximity to the cardias. In the second patient the intervention has been a limited resection of the fundus of stomach including the tumor.

KEY WORDS: GIST - Stomaco - Resezione polare superiore.
GIST - Stomach - Upper polar gastrectomy.

Introduzione

I tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) hanno una incidenza tra i 10 e i 20 casi per milione di abitanti per anno, ma questo valore è sicuramente inferiore al reale impatto della neoplasia, come dimostrato da studi autoptici (1-4). Prima che nel 1983 Mazur e

Università degli Studi di Brescia
Clinica Chirurgica
¹ Ospedale di Gardone Val Trompia, Brescia
U.O. di Chirurgia Generale
(Direttore: Dott. G.C. Cervi)

Clark coniarono il termine GIST (*gastrointestinal stromal tumor*) queste neoformazioni venivano classificate come leiomioblastomi, leiomiomi o leiomiiosarcomi, anche secondo il potenziale di malignità (5, 6). In realtà gli studi ultrastrutturali hanno dimostrato che le cellule muscolari lisce non erano all'origine di questi tumori: le cellule Interstiziali di Cajal (ICC) o loro precursori, esprimendo contemporaneamente i marcatori CD34 e c-kit, sembrano quelle che, se mutate, possono portare allo sviluppo dei GIST (7).

La localizzazione gastrica è la più frequente, circa il 60% dei casi totali, mentre un terzo si localizzano all'ileo (8).

I GIST sono oggi una entità nosologica abbastanza ben delineata ed è stato ormai raggiunto l'accordo su molti aspetti del loro trattamento. Il loro comportamento biologico non è sempre determinabile a priori, anche per la non totale affidabilità degli indici prognostici e per la assenza di criteri classificativi pienamente validati.

Per quanto riguarda la terapia, in linea generale il *gold standard* è la resezione chirurgica nel caso di malattie localizzate e la chemioterapia specifica con imatinib nel caso di tumori metastatici (9).

Presentiamo e discutiamo due casi di GIST a localizzazione gastrica prossimale giunti alla nostra osservazione e sottoposti a resezione chirurgica.

Pazienti e metodi

Le pazienti sono state ricoverate presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale del Presidio di Gardone Val Trompia dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia e sottoposte ad intervento chirurgico da parte della stessa équipe.

In entrambi i casi il ricovero è stato effettuato in urgenza con diagnosi di sanguinamento acuto dal tratto gastro-enterico.

Caso n. 1

Donna di 79 anni, in terapia anticoagulante orale per fibrillazione atriale cronica, giungeva alla nostra osservazione per melena, vomito caffeeano e dolori addominali di tipo colico ai quadranti superiori. L'esame obiettivo risultava poco significativo. Al controllo emocromocitometrico l'emoglobinemia era 7,7 mg/dl, mentre il tempo di protrombina era del 21%, con INR di 3,29.

L'esofagogastroduodenoscopia in urgenza rivelava la presenza di recente sanguinamento gastrico, con tracce di ematina e coaguli ed evidente erosione mucosa nel contesto di una voluminosa massa, apparentemente sottomucosa, localizzata sulla grande curvatura a livello del fondo gastrico, in stretto rapporto con il cardias. L'esame TC con mezzo di contrasto endovenoso confermava la presenza della massa sferoidale a origine dal fondo gastrico e con sviluppo esofitico, del diametro di circa 7 cm e contorni regolari. Non erano evidenti metastasi epatiche e linfadenopatie sospette per localizzazioni secondarie (Fig. 1).

Esclusa l'opzione endoscopica per le dimensioni ragguardevoli del tumore e "stabilizzata" la paziente (emotrasfusione di 4 sacche di emazie concentrate, con emoglobinemia al controllo di 10,6 mg/dl), si programmava l'intervento chirurgico mediante accesso laparotomico sottocostale bilaterale.



Fig. 1 - TC con mezzo di contrasto in fase portale. M: massa tumorale; S: milza; L: lume gastrico; P: parete dello stomaco.

Intraoperatoriamente, verificata l'impossibilità di conservare la regione cardiaca per la stretta contiguità della massa, si decise per una resezione gastrica polare superiore con GIA e ricostruzione del transito intestinale mediante anastomosi esofago-gastrica, sulla parete posteriore dello stomaco, con suturatrice meccanica circolare (diametro 28 mm) introdotta attraverso una gastrotomia anteriore di servizio.

Il decorso post-operatorio è stato esente da complicanze. La rialimentazione per os è ripresa a 7 giorni dall'intervento, dopo che il controllo radiografico con mezzo di contrasto idrosolubile aveva documentato la normale pervietà dell'anastomosi e il completo ed efficace svuotamento gastrico. La paziente è stata dimessa in decima giornata post-operatoria.

Caso n. 2

Donna di 86 anni, giunta in Pronto Soccorso per melena ed anemia acuta di grado lieve, con emoglobinemia all'ingresso di 10 mg/dl. Nulla da segnalare all'esame obiettivo.

L'esame esofagogastroduodenoscopico in urgenza rileva la presenza di materiale ematico coagulato nel lume gastrico e di modesta erosione della mucosa in corrispondenza di *bulging* parietale, ad ampio raggio di curvatura, localizzato al fondo gastrico, in assenza di ulteriori lesioni emorragiche. La TC addome con mezzo di contrasto dimostrava la presenza di lesione espansiva solida a margini irregolari, senza evidente clivaggio con il fondo gastrico, a maggior asse di 5 cm, posta in stretto contatto con la milza.

Previa valutazione anestesiológica (ASA 3) e riequilibrio idroelettrolitico, senza necessità di emotrasfusioni, si poneva indicazione all'intervento chirurgico con accesso laparotomico sottocostale sinistro.

Intraoperatoriamente si repertava lesione neoplastica bilobata del fondo gastrico di diametro superiore a 5 cm, clivabile senza difficoltà, con superficie irregolare, facilmente sanguinante. Si procedeva pertanto a resezione parziale del fondo gastrico mediante GIA, a comprendere la lesione descritta.

Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente ha iniziato la rialimentazione per os senza problemi dalla IV giornata con dimissione 8 giorni dopo l'intervento.

Discussione

Ambedue le neoplasie asportate sono state inviate allo stesso patologo, fissate in formalina, incluse interamente e colorate con ematossilina-eosina, PAS, PAS-diastasi e impregnazione argentea, su sezioni dello spessore di 4 micrometri.

Nel caso n. 1 la massa (6,8x4,7 cm) mostrava al taglio aspetto multi-nodulare, localmente cribrato. All'analisi al microscopio ottico si poteva notare proliferazione neoplastica costituita da elementi fusati e tondeggianti, organizzati in fasci intersecantisi, positivi per CD117; erano inoltre presenti focolai di differenziazione di tipo cartilagineo in assenza di atipie o di aree di necrosi. L'indice proliferativo, valutato con anticorpo anti-MIB1, era del 30% circa.

Nel secondo caso la massa (7x4x3,5 cm) appariva macroscopicamente nodulare con superficie bozzuta e margini chirurgici liberi. All'indagine microscopica la proliferazione neoplastica risultava costituita da elementi fusati o tondeggianti, organizzati in fasci e caratterizzati dalla positività per CD117 con indice proliferativi del 5% circa.

La classificazione anatomopatologica utilizzata è quella proposta da Dei Tos (in 28), basata sulle dimensioni del tumore e sull'attività mitotica. In entrambi i nostri casi si tratta di GIST a rischio biologico intermedio, perchè di dimensioni comprese tra i 5 ed i 10 centimetri e caratterizzati da meno di 5 mitosi ogni 50 campi di visione. Il follow-up, comprendente controllo endoscopico, radiografico con contrasto idrosolubile (solo per il primo caso), esami ematochimici, oltre che raccolta anamnestica ed esame obiettivo, è stato rispettivamente di 120 e 90 giorni ed è risultato negativo.

I GIST sono da considerare un capitolo della chirurgia non totalmente scritto e di sicura attualità. I reports di tumori stromali del tratto gastrointestinale sono in continuo aumento, ma solo recentemente si è cominciato a proporre linee guida per il loro trattamento. I dati di incidenza provengono principalmente dal Registro dei Tumori Svedese e dai programmi di sorveglianza sanitaria statunitensi, che registrano valori compresi tra 10 e 20 casi per milioni di abitanti per anno, con lieve prevalenza del sesso maschile (2, 10, 11). Secondo molti Autori, considerando anche i dati derivanti da studi autoptici, l'incidenza è sottostimata e i GIST rappresentano la forma più frequente di tumori non epiteliali del tratto gastrointestinale (3, 8, 12).

La distribuzione nel tratto gastrointestinale privilegia la localizzazione gastrica (50-70%) e quella all'intestino tenue (20-30%). Il colon e il retto sono interessati in misura minore (circa 5%), mentre nell'esofago è più frequente il leiomioma, rappresentando i

GIST solo il 5% dei tumori esofagei non epiteliali (4, 13). Localizzazioni ancora più rare sono quelle mesenteriali e peritoneali di regola non diagnosticate prima dell'intervento chirurgico (14, 15). Accanto a cistiche che mostrano una prognosi peggiore per le localizzazioni enteriche, ve ne sono altre in cui la sede non sembra essere un fattore prognostico indipendente (16, 17). Peraltro non è ancora totalmente chiarito se in organi diversi crescano tumori stromali con comportamento biologico diverso o se la diversa prognosi delle diverse localizzazioni sia condizionata dalla tempestività della diagnosi.

La prognosi è comunque migliore per i pazienti nei quali la diagnosi sia stata "accidentale" ovvero non associata al più frequente dei sintomi di esordio che è l'emorragia digestiva "alta" (17) presente nel 70% circa dei casi, seguita dal dolore addominale (nei due terzi dei pazienti), dall'occlusione, dal calo ponderale e dalla perforazione intestinale.

In letteratura è sottolineato che ancora oggi in molti casi (fino all'80%) non è possibile una diagnosi certa di GIST preoperatoria (18). Oltre alla esofagogastroduodenoscopia con biopsia e alla TC multistrato con mezzo di contrasto, ha assunto importanza crescente, soprattutto per alcune localizzazioni, la eco-endoscopia, con biopsia trans-murale profonda (19, 20), l'unica procedura che consenta all'istopatologo di determinare la natura della neoformazione e di predirne, con i limiti di cui si è già discusso, la malignità. Le nostre due pazienti non sono state sottoposte ad eco-endoscopia, anche se questo esame era disponibile presso il centro di endoscopia digestiva dell'Azienda Ospedaliera, perchè il rischio di risanguinamento appariva troppo elevato. Si è inoltre valutato se una diagnosi di natura avrebbe modificato la strategia operatoria: da un lato appariva necessario rimuovere la causa del sanguinamento, dall'altro una resezione quanto più possibile limitata rappresentava il trattamento ideale per ogni forma di neoformazione gastrica parietale con le caratteristiche radiologiche riscontrate (21).

L'approccio chirurgico è chiaramente dipendente dalla sede e per i GIST gastrici il *gold standard* è la resezione completa con margini del preparato chirurgico indenni, anche se di scarsa entità, senza linfodectomia. La scelta di effettuare un intervento chirurgico videolaparoscopico va considerata per tumori di dimensioni inferiori a 4-5 cm ed in base all'esperienza specifica dell'équipe (22-24). I tumori stromali a partenza fundica o del corpo gastrico prossimale sono quelli per i quali esistono maggiori controversie sull'approccio chirurgico. Se da un lato la localizzazione al fondo permette a volte ampie resezioni "tangenziali" (caso n. 2), la gastrectomia totale sarebbe di principio da evitare anche in quelle condizioni in cui sia interessato il cardias (caso n. 1). Trattamenti più conservativi

di sola emostasi endoscopica con successivo stretto follow-up sono stati vagliati e discussi con le pazienti, che in entrambi i casi hanno chiaramente espresso la preferenza per un intervento resettivo. Anche in virtù di tale orientamento, non si è ritenuta necessaria l'ecoendoscopia con biopsia, che peraltro non è considerata necessaria nelle più recenti linee guida in presenza di masse sintomatiche reseccabili (11).

La terapia chirurgica, ove possibile, sembra oggi essere l'unica che garantisca risultati significativi sulla sopravvivenza. Tuttavia esiste per i GIST, come per pochi altri tumori, una terapia farmacologica specifica, in alcuni casi molto efficace: l'imatinib (25). Attualmente si è comunque concordi nell'affermare la superiorità della chirurgia nel caso di neoformazioni reseccabili. Le zone d'ombra riguardano soprattutto i pazienti affetti da recidive di malattia e le neoformazioni la cui resezione comporti un intervento particolarmente demolitivo (26, 27).

I nostri risultati a distanza hanno confermato l'efficacia di una resezione polare superiore limitata, che rimane comunque una opportunità da vagliare in casi selezionati. L'aspetto macroscopico intraoperatorio è stato diverso nei due casi: nella prima paziente la massa appariva "simmetrica", regolare, ben capsulata, a margini netti e regolari; nel secondo caso il tumore si presentava bilobato, con superficie bozzuta ed irregolare. L'analisi microscopica e immunoistochimica non ha peraltro confermato l'aspetto macroscopico di malignità nemmeno nel secondo caso, con un indice proliferativo del 5% (< 5 mitosi/50 campi di visione).

La classificazione operativa divide i GIST in forme localizzate reseccabili, localizzate non operabili e forme metastatiche. Tra le forme localizzate, la classificazione prognostica utilizzata prevede quattro categorie di rischio (molto basso, basso, intermedio e alto) basate su dimensioni del tumore e conta mitotica (28, 29). La determinazione preoperatoria di uno *score* prognostico non è sempre possibile in quanto il materiale prelevato in corso di eco-endoscopia generalmente non consente la conta mitotica.

Emerge l'importanza di considerare queste neoformazioni con criteri diversi da quelli adottati per gli adenocarcinomi: anche in presenza di masse con caratteristiche comunemente associate a maggiore invasività, si è autorizzati ad una asportazione locale con margini liberi ridotti. L'aspetto del tumore non deve dunque influenzare l'ampiezza della resezione. In alcuni studi margini di resezione massivamente coinvolti dalla neoformazione non si sono dimostrati fattore prognostico indipendente, anche se il numero esiguo dei casi spesso non permette di raggiungere la significatività, nemmeno quando sussista una apparente correlazione.

Le classificazioni anatomopatologiche descrittive ba-

sate su preparati istologici in ematossilina-eosina, molto diffuse in passato (ad esempio, citomorfologia fusiforme, rotondeggiante, plasmacitoide, mioide, granulare, a strati, ad anello con sigillo; architettura fascicolata, a palizzata, diffusa, a nidi, mixoide, infiammatoria e alveolare), hanno perso in parte validità, in quanto non correlano con una classificazione prognostica.

Da sottolineare che nel nostro primo caso l'anatomopatologo ha identificato alla colorazione PAS la presenza di un'area condroide, a nostra conoscenza mai precedentemente descritta nel contesto di un GIST. Rimane da valutare il significato prognostico di tale reperto, il quale isolatamente rimarca soltanto come la conoscenza sulla biologia di questi tumori sia ancora incompleta. Di incerto significato è anche la rilevazione all'analisi FISH di una polisomia del cromosoma 1, riscontrata sul materiale neoplastico della stessa paziente.

Il follow-up di queste lesioni non è ben codificato e l'atteggiamento scelto è in genere un compromesso tra la convinzione, supportata dalla letteratura, che per GIST a basso potenziale di malignità la recidiva sia rara e la prudenza suggerita dall'incompleta conoscenza della fisiopatologia di questi tumori. Abbiamo deciso pertanto di impostare, in accordo con gli oncologi, una serie di controlli periodici, dapprima semestrali ed in seguito annuali, per una durata di dieci anni, comprendenti i principali marcatori tumorali, l'ecografia addominale e l'esofagogastroduodenoscopia. L'uso della TC nel follow-up di questi pazienti non può essere considerato routinario e in molti centri, compreso il nostro, il follow-up adottato è quello proposto ai pazienti con adenocarcinoma a basso stadio.

Conclusioni

Il trattamento dei GIST non metastatici rimane oggi competenza del chirurgo: nel caso di masse sintomatiche il trattamento ideale è l'asportazione, mentre controverso è il ruolo dell'imatinib come farmaco neoadiuvante.

I criteri di chirurgia oncologica per i tumori stromali sono peculiari e mirano a ottenere una asportazione macroscopicamente completa, anche con margini di resezione minimi. La linfadenectomia non va eseguita di principio. È quindi possibile eseguire resezioni parcellari, adattandole al caso specifico, cercando generalmente di evitare una gastrectomia totale per una patologia che è benigna o a basso potenziale di malignità nel 70-80% dei casi.

Bibliografia

1. Agaimy A, Wunsch PH, 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: 113–120.
2. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162–168.
3. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868–2872.
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–8.
5. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507–519.
6. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al.: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992, 215:68–77.
7. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259–1269.
8. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82–87.
9. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy. *J Surg Oncol* 2005;90:195–207.
10. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, 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. 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 Jul;5 Suppl 2:S1–29; quiz S30. Review.
12. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527–1535.
13. Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis, epidemiology, prognosis. In: ASCO Annual Meeting, Chicago, 2003.
14. Wingen CB, Pauwels PA, Debiec-Rychter M, van Gemert WG, Vos MC. Uterine gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Gynecology Oncology* 2005;97(3):970–2.
15. Lam MM, Corless CL, Goldblum JR, Heinrich MC, Downs-Kelly E, Rubin BP. Extragastric stromal tumors presenting as vulvovaginal/rectovaginal septal masses: a diagnostic pitfall. *International Journal of Gynecology Pathology* 2006; 25(3):288–92.
16. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43:144–148.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70–83.
18. Lau S, Tam KF, Kam CK, Lui CY, Siu CW, Lam HS, Mak KL. Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clin Radiol* 2004; 59: 487–498.
19. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007;242:360–385.
20. Chatzipantelis P, Salla C, Karoumpalis I, Apessou D, Sakellariou S, oumani I, Papalioudi E, Konstantinou P. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A study of 17 cases. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Mar;17(1):15–20.
21. Ponsaing LG, Hansen MB. Therapeutic procedures for submucosal tumors in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2007; 13(24): 3316–3322.
22. Cheng HL, Lee WJ, Lai IR. Laparoscopic wedge resection of benign gastric tumor. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2100–2104.
23. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW. Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2002;16:803–807.
24. Catena F, Di Battista M, Fusaroli P, Ansaloni L, Di Scioscio V, Santini D, Pantaleo M, Biasco G, Caletti G, Pinna A. Laparoscopic treatment of gastric GIST: report of 21 cases and literature's review. *J Gastrointest Surg* (2008) 12:561–568.
25. Apice G, Milano A, Bruni GS, Iaffaioli RV, Caponigro F. Medical treatment of gastrointestinal stromal tumors: state of the art and future perspectives. *Rev Recent Clin Trials*. 2006 Jan;1(1):35–42.
26. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004;364:1127–1134.
27. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyczkowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304–311.
28. Vallböhmer D, Marcus HE, Baldus SE, Brabender J, Lurje G, Drebber U, Metzger R, Hölscher AH, Schneider PM. Comparative analysis of four histopathological classification systems to discriminate benign and malignant behaviour in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res*. 2008 Jan-Feb;28(1B):367–72.
29. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 15;20(18):3898–905.