

## Lecture N° 6

### I tumori stromali gastrointestinali – GISTs

I tumori stromali gastrointestinali (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs ) sono le più comuni forme di neoplasia non epiteliale del tratto gastrointestinale.

In passato si pensava che la maggior parte delle neoplasie mesenchimali del tratto digerente avesse origine dalle cellule muscolari lisce. Successivamente risultò tuttavia evidente che questi tumori gastrointestinali soltanto in piccola parte presentavano tutte le caratteristiche di origine dalle cellule muscolari lisce, mentre erano in essi evidenti peculiarità strutturali e citologiche non sovrapponibili a quelle della muscolatura liscia. Inoltre alcuni aspetti (elevata cellularità, atipie, necrosi, mitosi, ecc) potevano suggerire un comportamento maligno, che peraltro era difficile prevedere in base agli aspetti istologici, e per questi tumori fu coniato allora il termine STUMP (Smooth Muscle Tumors of Undeterminate Malignant Potential).

Stout e Coll. (1962), in base a tali osservazioni descrissero neoplasie della muscolatura liscia gastrica caratterizzate da cellule rotonde, epitelioidi, e, per definirle, coniarono il termine "leiomioblastomi", nella convinzione che derivassero da cellule muscolari lisce primitive o immature.

Questo termine però, poco indicativo circa il comportamento biologico di questi tumori, dopo una nuova ridefinizione dei criteri di malignità, fu modificato in "leiomiomi epitelioidi" e "leiomiosarcomi epitelioidi".

Nel 1983 Mazur e Clark dimostrarono l'assenza di marcatori muscolari e l'inaspettata presenza di marcatori neurali, dimostrati con l'immunoistochimica, in alcune di queste lesioni. Essi postularono differenti linee di differenziazione, riflettenti vari elementi della parete intestinale ( muscolo, sistema nervoso autonomo) e coniarono la definizione di " tumori stromali " per identificare le neoplasie originanti da cellule immature mesenchimali. In seguito, tale definizione fu ulteriormente modificata in " tumori stromali gastrointestinali ( GISTs ) " per distinguerli da neoplasie stromali insorgenti in altre sedi anatomiche, come ad esempio utero e mammella.

Recentemente è stato dimostrato che queste neoplasie possiedono un fenotipo simile a quello delle cellule interstiziali di Cajal (ICCs) - cellule pacemaker intestinali -. Questo sistema, ben conosciuto da tempo, è interposto tra le strutture nervose del sistema autonomo (plessi mioenterici di Auerbach) e quelle muscolari della parete gastrointestinale, deputato, come noto, alla generazione della peristalsi (controllo della motilità, funzioni pace-maker, regolazione della trasmissione nervosa enterica). Si è avanzata l'ipotesi che le ICCs possano originarsi da cellule precursori della muscolatura liscia o cellule muscolari specializzate.

Infatti, poiché quasi tutti i GISTs dimostrano immunoreattività per c-kit ( recettore con funzioni di tirosin-chinasi riconoscibile per via immunoistochimica per l' evidenza dell'antigene CD117), essendo questo espresso specificamente dalle ICCs, è stato proposto che questi tumori originino dalle ICCs o comunque incorrano in differenziazione immunofenotipica caratteristica di queste.

Il loro riconoscimento si ottiene attraverso l'immunoistochimica con l'espressione del CD117 ( tyrosine kinase receptor kit ), che è identificabile nei GISTs, ma non nei tumori della muscolatura liscia. Basandosi su quest'evidenza Kindblom (1999) addirittura suggerì la definizione di "tumori a cellule pacemaker gastrointestinali".

I GISTs sono osservati generalmente in pazienti di mezz'età o anziani; interessano soprattutto lo stomaco ( circa il 70% ), nel 30% circa il tenue; rare altre localizzazioni come esofago, colon, retto.

Essi tendono ad essere neoplasie intramurali, a sviluppo estrinseco con interessamento delle sierose e delle strutture contigue; possono rimanere clinicamente silenti, manifestarsi con emorragie del tratto digerente, stati occlusivi, rottura di visceri. Raramente metastatizzano nei linfonodi. La

metastatziazione avviene preferibilmente nel peritoneo e nel fegato. I fenotipi più frequenti sono quelli a cellule fusiformi (aspetto di “neurinoma” o di “schwannoma”) e quelli a cellule epitelioidi (aspetto di “leiomioma”); si descrivono anche forme miste e indifferenziate (“uncommitted GISTs”)

E’ opinione comune che il comportamento dei GISTs sia influenzato dalla sede di origine: le lesioni a carico dello stomaco sembrano avere prognosi migliore rispetto a quelle del piccolo intestino. I fattori prognostici più significativi sembrano essere sede, dimensioni, attività mitotica.

La diagnosi si basa sull’immunoistochimica: la positività per il CD 117 (c-Kit), oltre alle caratteristiche morfologiche, autorizza la diagnosi di GIST.

Molti Autori ritengono che nessun GIST possa essere considerato sicuramente benigno. Altri ritengono più sicuro definirli tumori a basso rischio di malignità.

Il trattamento chirurgico prevede l’asportazione completa della neoplasia, evitando la linfadenectomia perché i GISTs non metastatizzano nei linfonodi. E’ importante accurato monitoraggio clinico per scoprire eventuale ripresa di malattia, recidiva locale e/o metastatziazione, insorgente anche dopo anni dall’intervento.

.....

Saranno ora presentati alcuni casi tra quelli da noi operati presso la Clinica Chirurgica dell’Università degli Studi di Genova.

**-Caso N°. 1 - V.C. - f. - aa. 65.- localizzazione gastrica antrale**



Fig. 1 - Rx stomaco: si noti l’impronta antrale sulla piccola curva



Fig. 2 - Antro sotteso fra due Ellis improntato dalla neoplasia

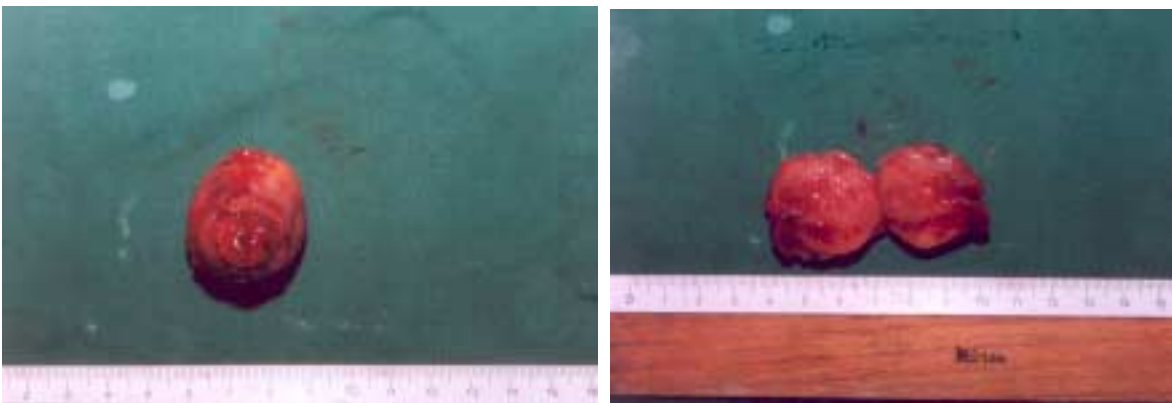


Fig. 3 - Previa gastrotomia asportazione del tumore. Se ne noti l'aspetto solido, carnoso.

F. U. - Dopo 10 anni la P. è vivente e sana senza ripetizione di malattia.

-Caso N°. 2 - C. M. - f. - aa. 66. - localizzazione corpo gastrico grande curva



Fig. 4 - Si noti nella Rx gastro-duodenale (b) l'irregolarità sulla grande curva corrispondente all'immagine endoscopica (a)

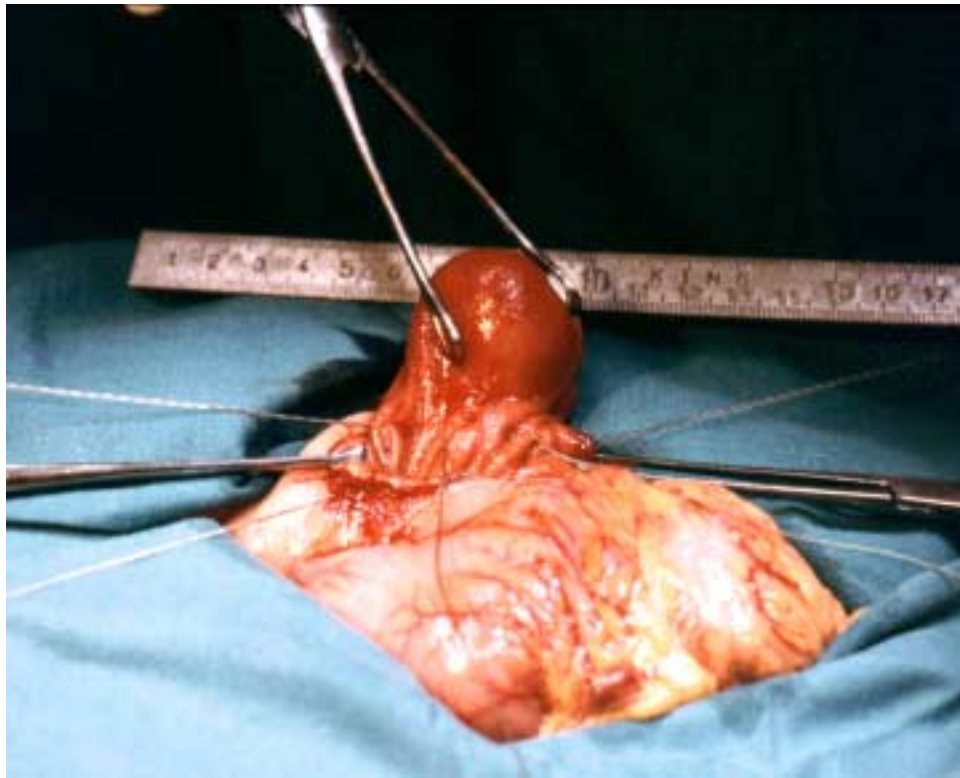


Fig. 5 - Gastrotomia: la mucosa gastrica riveste la neoformazione.

## Anatomia Patologica

Formazione nodulare escrescente, di cm 3,4 di diametro massimo, rivestita da mucosa gastrica ulcerata in due punti: al taglio la formazione, solida, ha consistenza teso-elastica e colore rosso vinoso con aree bianco-rosate.

La neoplasia è compresa fra tonaca sottomucosa e tonaca muscolare propria della parete gastrica ed è costituita da cellule in parte fusate disposte in fasci variamente orientati, in parte epitelioidi con vacuolizzazioni citoplasmatiche e locali pseudoinclusi nucleari; discreti fenomeni degenerativo-mixoidi ed accentuata fibrosi. Non si osservano focolai di necrosi nè quadri di infiltrazione della mucosa soprastante. Si osservano <5 mitosi per 50 HPF; indice di proliferazione valutato con metodiche immunohistochimiche (Ki67) uguale al 5%. La mucosa gastrica di tipo ossintico che riveste la formazione appare focalmente ulcerata, ma indenne da lesioni infiammatorie, con iperplasia foveolare focale. H. pylori assente.

La neoplasia presenta il seguente immunofenotipo:

Actina muscolo liscio - negativa

Desmina - negativa

S-100 -negativo

CD 34 - diffusa positività (100%)

CD 117 - diffusa positività(100%)

I reperti citoarchitetturali ed immunofenotipici integrano complessivamente il quadro di tumore stromale gastrico (GIST) a cellularità mista fusata ed epitelioida.

- **F. U.** - La Paziente, tuttora in controllo, è sana dopo tre anni, senza ripetizione di malattia.

La descrizione anatomico-patologica su riferita si applica integralmente al caso n.°1.

-**Caso N°. 3** - R. N. - f. - aa. 74. Localizzazione gastrica stenosante.

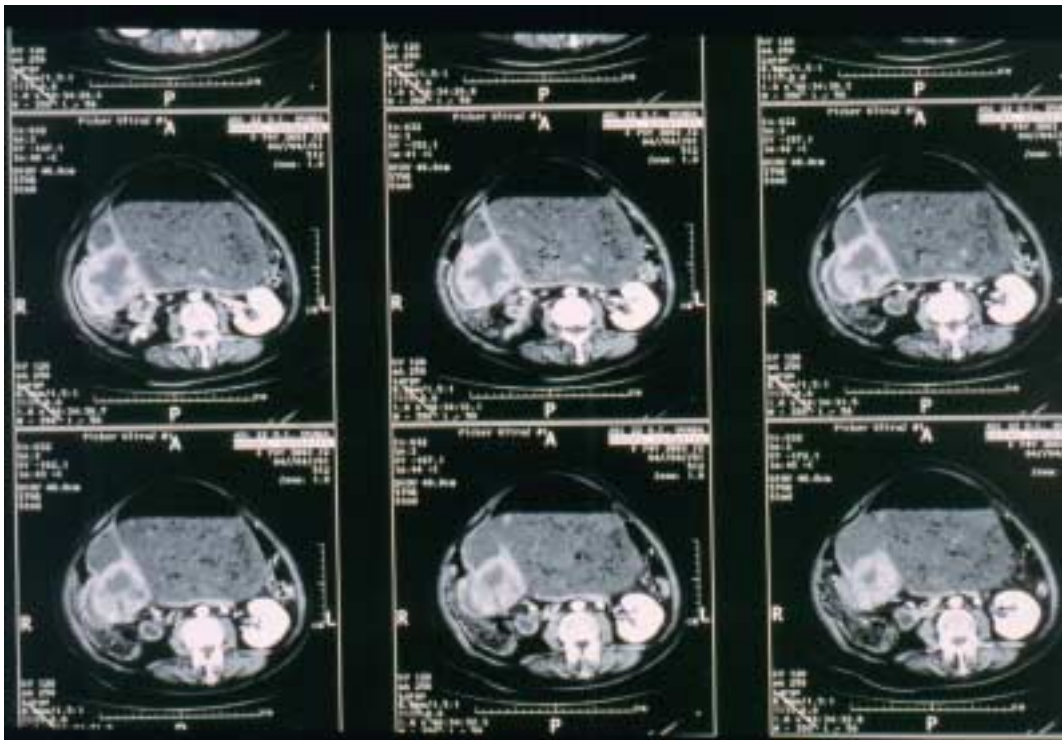


Fig. 6 - TC addome: la lesione antrale è stenosante. Gastrectasia con ingesti.

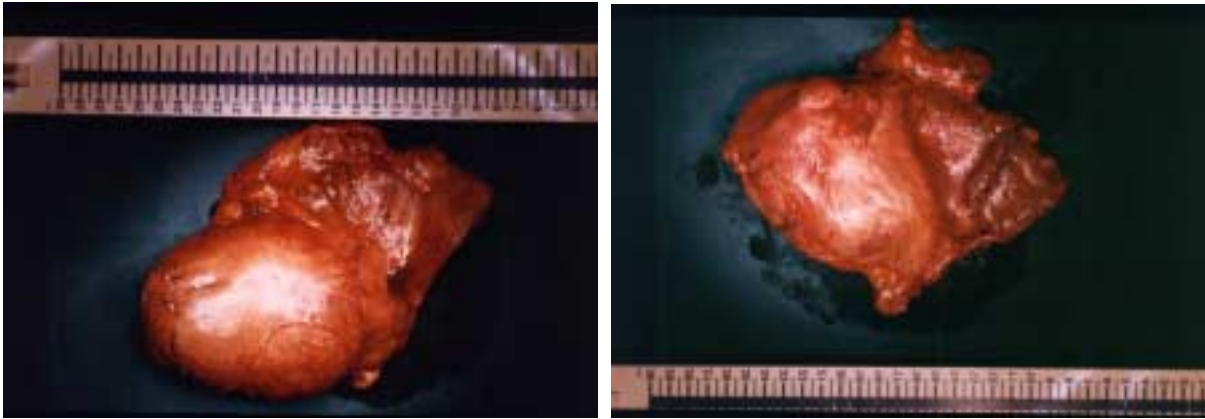


Fig. 7 - Resezione gastrica subtotala. Aspetto del tumore sul versante sieroso.

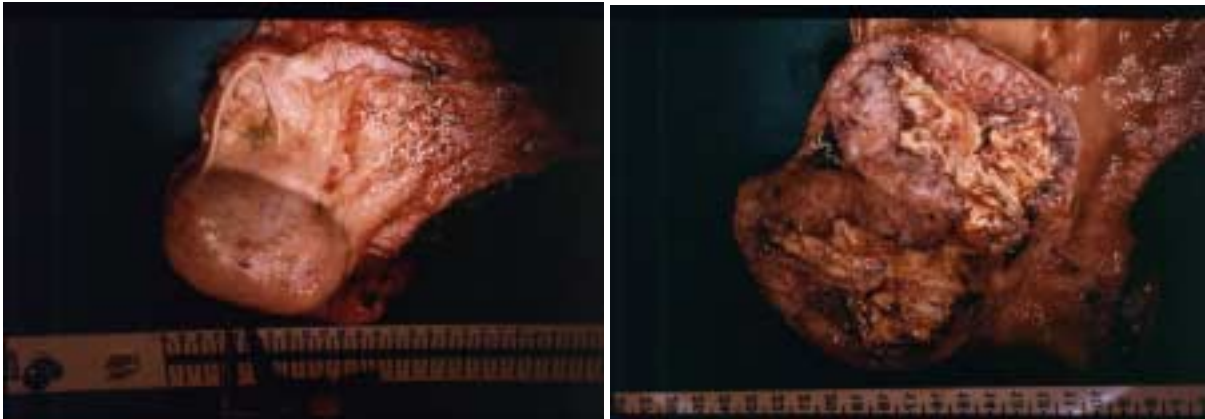


Fig. 8 - Il versante mucoso. A sn il tumore appare rivestito dalla mucosa gastrica. A dx la superficie di taglio dimostra disomogeneità del tessuto neoplastico con evidenti fenomeni necrotici.

### Anatomia Patologica

La neoformazione, di cm 9,5 di diametro massimo, è rivestita da mucosa gastrica ulcerata in alcuni punti: al taglio essa è solida, di consistenza teso-elastica con evidenti aree di necrosi. ( Fig. 7 - 8 )

La neoplasia, extramucosa, è costituita da cellule fusate ed epitelioidi, variamente distribuite con vacuolizzazioni citoplasmatiche e pseudoinclusi nucleari; si confermano ampie plaghe di necrosi. Le mitosi sono nella misura di 1 per 10 HPF; indice di proliferazione (MIB-1) pari a 1%.

La neoplasia presenta il seguente immunofenotipo:

Actina muscolo liscio - positiva (5%)

Desmina - negativa

S-100 -negativo

CD 34 - diffusa positività (100%)

CD 117 - diffusa positività(100%)

I reperti citoarchitetturali ed immunofenotipici integrano complessivamente il quadro di tumore stromale gastrico (GIST) a cellularità mista fusata ed epitelioide.

- **F. U.** La P. a tre anni dall'intervento è sana e indenne da ripetizione di malattia

-**Caso N°. 4** - L. L. - f. - aa. 79. - voluminosa neoplasia gastrica con perforazione.

All'ingresso in reparto la Paziente si presenta denutrita e anemica con scarsa sintomatologia soggettiva. All'esame obiettivo si riscontra voluminosa massa palpabile in sede epigastrica non dolente e scarsamente dolorabile.

Sulla base dei primi esami di laboratorio, che denunciano la carenza nutrizionale ed intensa anemia, si provvede a NPT e terapia trasfusionale. Tra gli esami diagnostici risultano contributivi la Rx gastroduodenale e la TC ( Fig. 9 - 10).



Fig. 9 - Rx gastro-duodenale. Vasta massa calcifica che impronta la piccola curva. In sede antrale mezzo di contrasto extragastrico, espressione di perforazione-fistolizzazione.

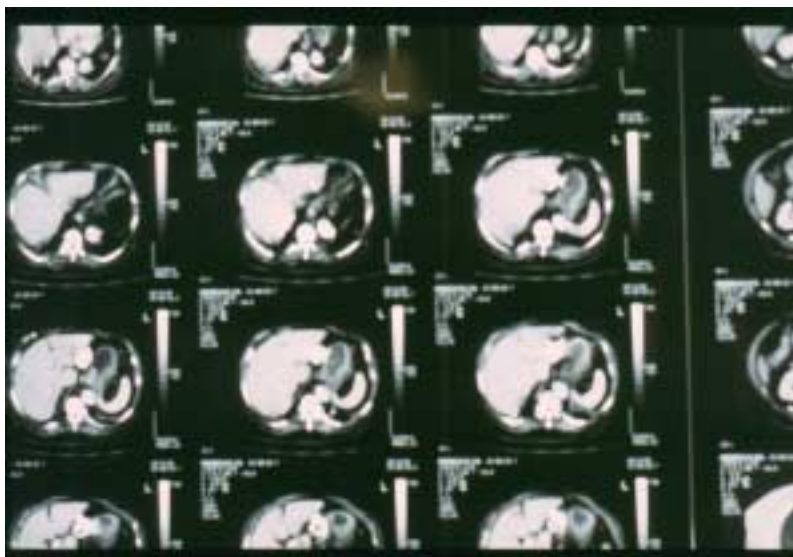


Fig. 10 - TC addome - Stessi reperti della figura precedente.  
La lesione sembra a sviluppo extragastrico.

Si decide per intervento chirurgico, dopo ricupero di accettabili condizioni generali della P.

Dal registro operatorio:

“Laparotomia mediana xifo-sottoombelicale. Si conferma la presenza di vasta massa interessante praticamente tutta la piccola curva gastrica. Distacco colo-epiploico; l'omento è alterato per grossolani fenomeni infiammatori ( controllo istologico p.o. ). La retrocavità degli epiploon è resa impermeabile da processo infiammatorio con ampie zone di necrosi. Omentectomia. Si riesce a staccare la parete posteriore dello stomaco fino a raggiungere la grossa massa in parte calcifica ad insorgenza dalla piccola curva e si constata la compromissione di tutta la parete gastrica uniformemente ispessita. Isolamento del duodeno, interruzione di questo subito dopo il piloro con GIA 60. Si procede con l'isolamento della parete posteriore dello stomaco, interruzione dell'arteria gastrica sinistra e scheletrizzazione della grande curva. Le condizioni della parete gastrica a livello del fondo e del corpo non consentono un intervento conservativo: si opta pertanto per la gastrectomia totale. Preparazione di ansa defunzionalizzata ad Y di Roux, anastomosi meccanica (GIA 60 + TA 30 verde) del piede dell'ansa a 60 cm, esofago-digiuno-anastomosi meccanica termino-laterale funzionalizzata in TT ( Purse-string + PCEA 21 + TA 50 verde). Posizionato il sondino, si esegue prova di tenuta con blu di metilene. Sutura della breccia mesenterica. Controllo dell'emostasi, toilette del cavo addominale, drenaggio tubulare sottoepatico a destra, sottodiaframmatico a sinistra. Sutura della parete addominale.

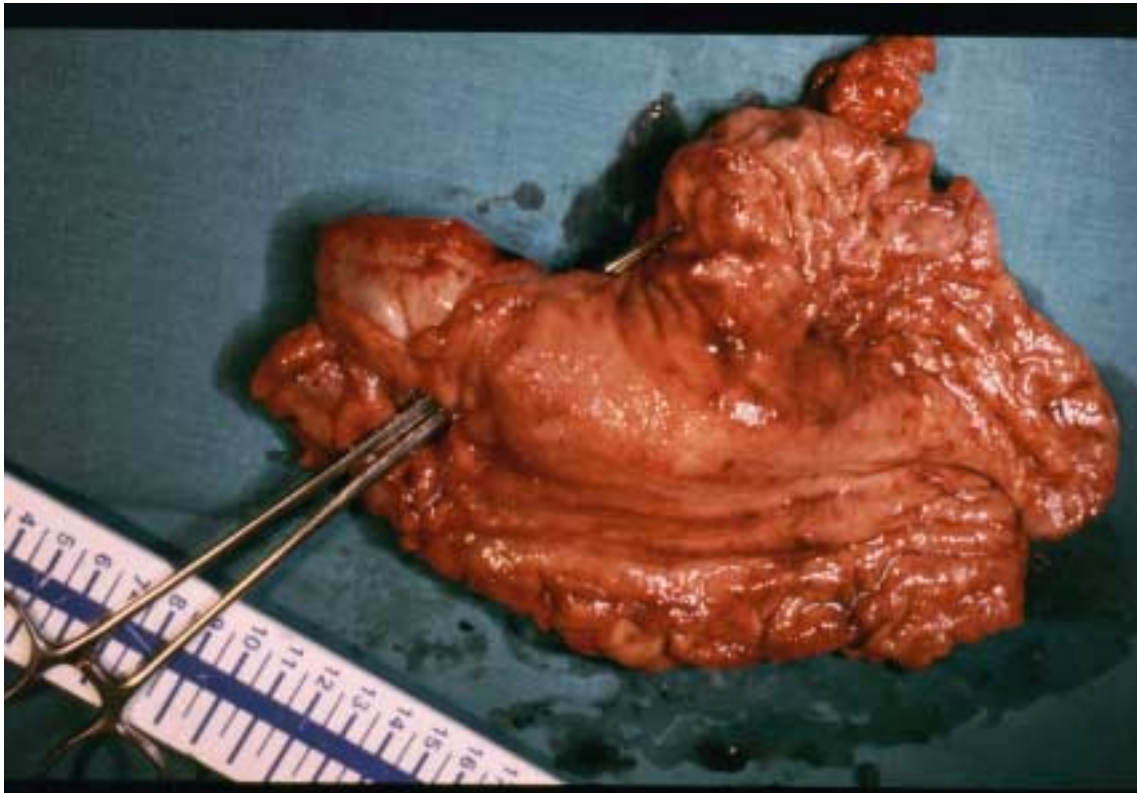
L'esame del pezzo anatomico conferma la compromissione di tutta la parete gastrica notevolmente ispessita soprattutto a livello del corpo-antra, dove è localizzata la porzione maggiore della massa extramucosa, in parte calcifica.( Fig. 11 a)

All'apertura del pezzo si conferma quanto sopra, in modo particolare la localizzazione extramucosa della neoformazione, e si nota a livello antrale sulla piccola curva vasta erosione mucosa, al centro della quale è ampia perforazione a conferma dei dati radiologici preoperatori.”(Fig. 11 b)



a





b

Fig. 11 a - b vedi testo.

#### Anatomia Patologica

La neoplasia a sviluppo extra mucoso è costituita da cellule fusate, con fenomeni necrotici e calcifici, con intensa positività (100%) CD 34 e CD 117.

In 20° giornata del decorso postoperatorio encefalopatia multifartuale, insufficienza cardio - respiratoria e decesso.

**-Caso N°. 5 - C. B.- f.- aa. 66 - localizzazione digiunale (Treitz)**



Fig. 12 - La neoformazione è extramucosa. Asportazione extraluminale (open-laparoscopy/conversione)

### Anatomia Patologica

La neoformazione è extramucosa, costituita da cellule fusate, actina muscolo liscio positiva (10%), CD 34 negativa, CD 117 intensamente positiva (100%).

-F. U. La P. in controllo da tre anni è libera da malattia.

**-Caso N°. 6** - F. M. - m. - aa. 60. localizzazione colo-rettale.

Voluminosa neoformazione a sviluppo pelvico con ostacolo alla canalizzazione.

Amputazione colo-rettale per via addomino-perineale sec. Miles.

### Anatomia Patologica

Voluminosa neoplasia rettale a sviluppo estrinseco extramucoso e stenosante, a cellule fusate (atipia G2), MIB-1: 10, mitosi 3X10 HPF, presenza di necrosi, intensa positività (100%) CD 34 e CD 117.

-F.U. Decesso dopo tre anni per metastasi epatiche e peritoneali.

I casi su esposti sono quelli tra i più significativi della casistica, il cui studio integrale è in corso di pubblicazione (Chir. It.)

Vengono presentati ora gli elementi più significativi dell'indagine istologica ed immunoistochimica



Fig. 13

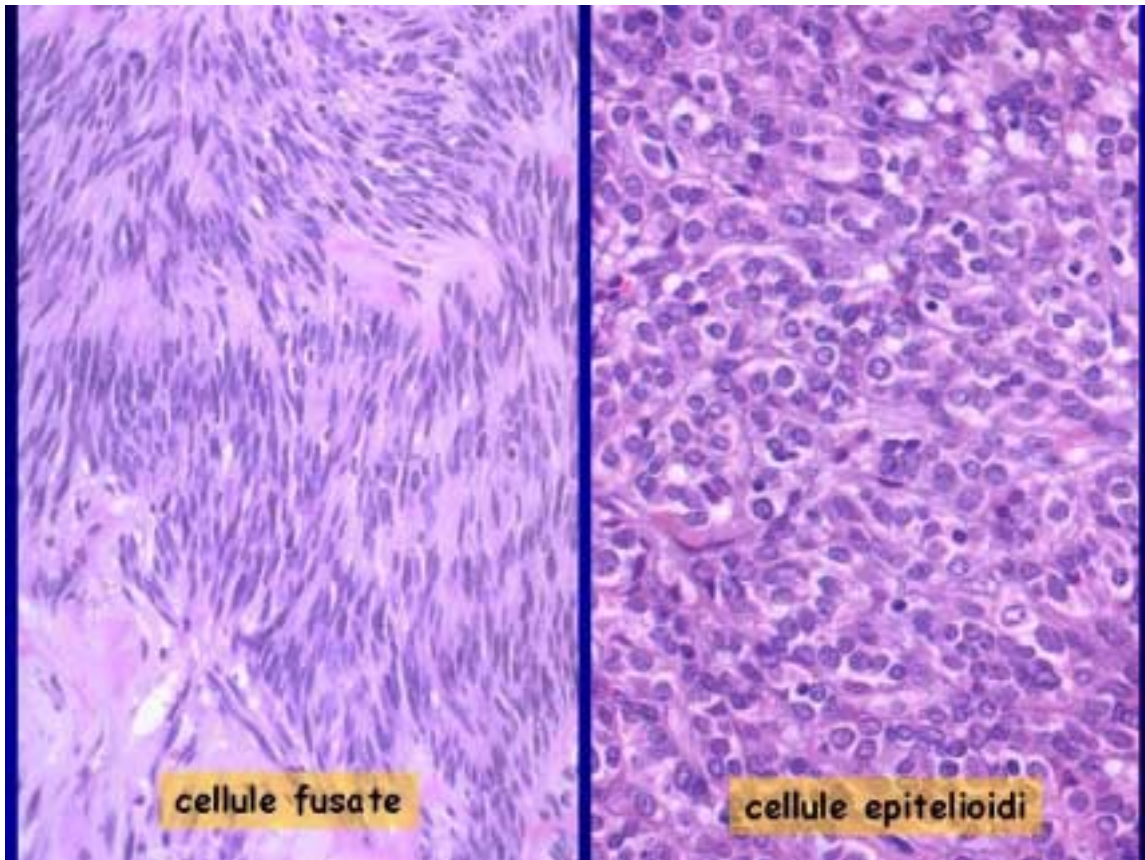


Fig. 14

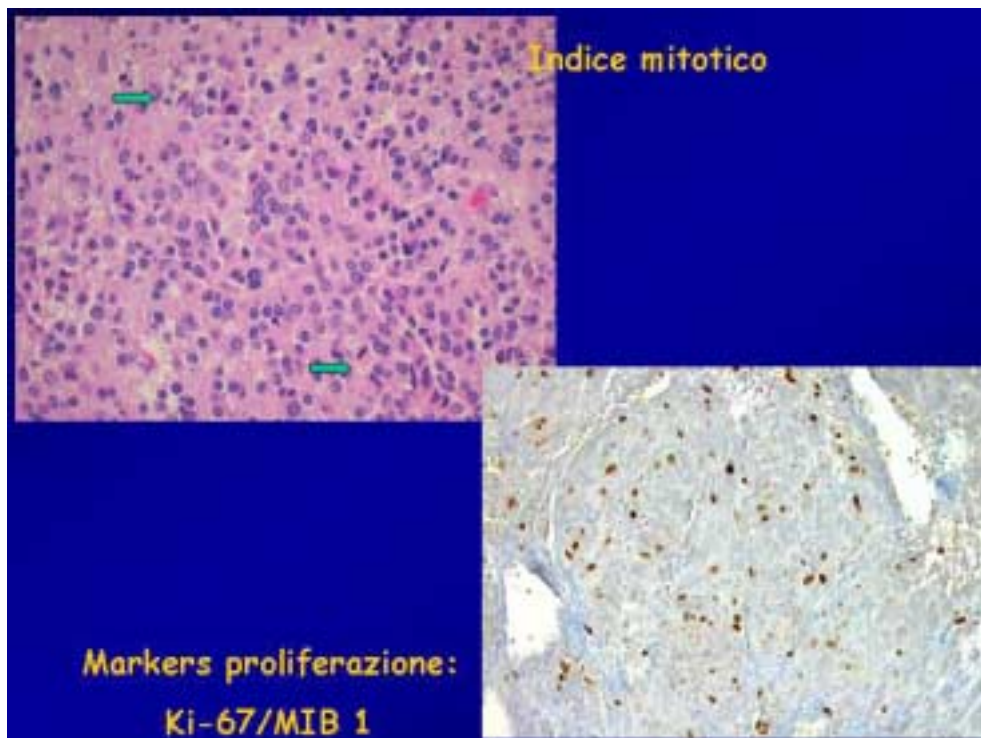


Fig. 15

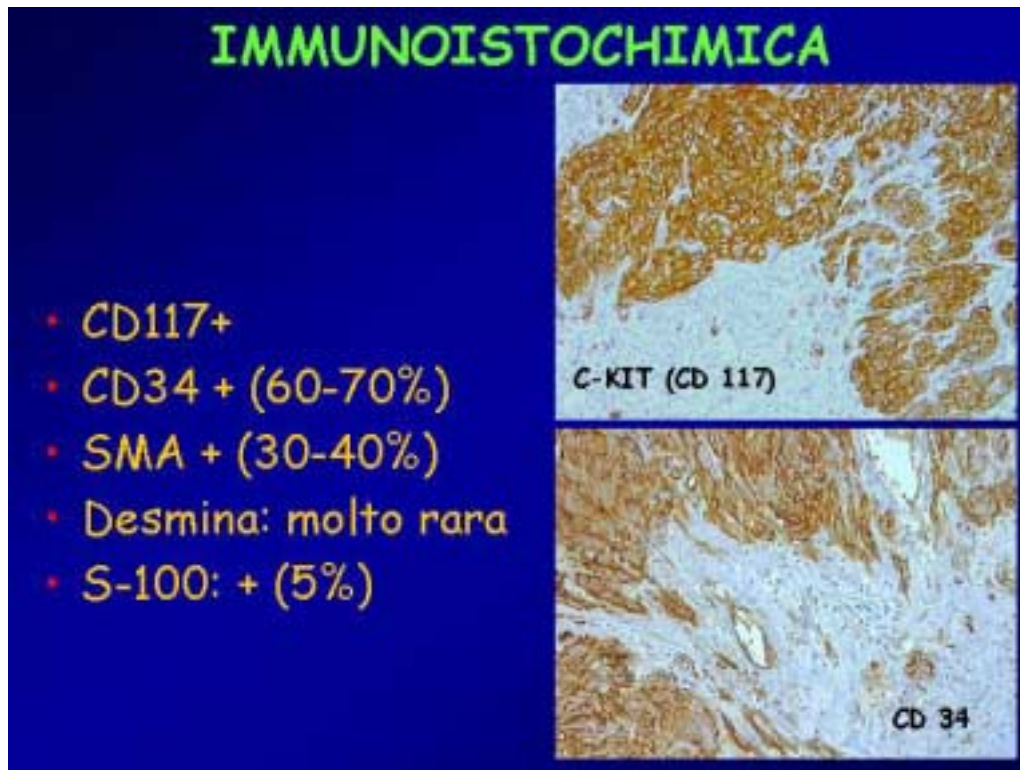


Fig. 16

I Gists rappresentano un capitolo relativamente nuovo dell'oncologia e che presenta ancora lati poco chiari e tuttora in istudio. Oncologi, patologi e chirurghi non sono riusciti a identificare parametri sicuri per stabilire il grado di potenzialità aggressiva di questi tumori (workshop 2002 - National Institute of Health (NIH)- Bethesda), e definire di conseguenza linee guida per la loro gestione chirurgica ed oncologica.

Per questi tumori non vale la consueta distinzione in benigni e maligni, perché, allo stato attuale delle conoscenze, non ne è prevedibile il comportamento biologico, a meno di ovvie evidenze di malignità (invasività, metastatizzazione, ecc).

Poiché abbiamo tutti esperienza di GISTs operati con criteri conservativi (spesso considerati forme benigne, come ad esempio i relativamente frequenti "leiomiomi"), in quanto classificati come benigni sulla base dei parametri clinici e morfologici ed essendo note evidenze di aggressività biologica postuma (recidive e/o metastasi a distanza di tempo anche notevole), senza che tale potenzialità aggressiva potesse essere definibile a priori, sembra giudizioso esprimersi sul loro comportamento biologico in termini di gradazione di rischio e relativa parametrizzazione valutativa.

Alcuni patologi ritengono che nessun GIST possa essere etichettato come sicuramente benigno, soprattutto se si presenta clinicamente come massa tumorale evidente. Altri patologi invece ritengono più sicuro definirli come tumori a basso rischio di malignità. La loro opinione sembra trovare conferma nel fatto che GISTs, di dimensioni inferiori ai 5 cm, scoperti spesso nello stomaco o nel piccolo intestino e asportati, solo raramente hanno dimostrato ripresa di malattia,

inducendo la convinzione, del resto ancora diffusa, che possano essere considerati tumori a comportamento benigno.

Per superare queste incertezze la ricerca è indirizzata alla identificazione di parametri in grado di indicare al chirurgo e all'oncologo quale comportamento tenere.

Questi parametri, su cui peraltro sono tuttora accese le discussioni, sinteticamente potrebbero essere:

- Fenotipo: le forme epitelioidi sarebbero di prognosi più sfavorevole. Ma le evidenze non sembrano sufficienti.
- Necrosi: poco attendibile perché assente in lesioni di piccole dimensioni e correlata ai tumori di grande volume, che di per sé è indice di rischio.
- Livelli di cellularità: alta cellularità con frequenti aree a nuclei sovrapposti sono indicati come segnali di rischio.
- Atipie nucleo-citoplasmatiche: non sono riportati dati significativamente validi.
- Mitosi: il loro numero, correlato alle dimensioni e alla sede del tumore, costituisce attualmente uno dei parametri prognostici maggiormente accreditati.
- Markers immunoistochimici: mentre sono valide le considerazioni più sopra esposte sui due marcatori CD34 e CD117, alcuni studi avrebbero dimostrato che la perdita di tale specifica immunoreattività slatentizzerebbe un comportamento clinico maligno. La perdita di entrambi gli alleli nel gene c-KIT sarebbe associata a maggiore potenzialità metastatica. Tuttavia questa affermazione non troverebbe unanimi conferme e addirittura alcuni AA non assegnerebbero a questi due fattori alcun valore prognostico.
- Sede: anche questo parametro dovrebbe essere correlato al numero di mitosi e alle dimensioni del tumore: generalmente si ha l'impressione che i GISTs gastrici siano a basso rischio. Secondo alcuni AA, i GISTs gastrici di dimensioni inferiori ai 5 cm dovrebbero essere addirittura considerati in gran parte benigni, purchè senza o con scarse figure mitotiche: < 5 su 50 campi ad alto ingrandimento (HPF). La localizzazione nel tenue sarebbe di regola a maggior rischio, sempre comunque modulato da volume e mitosi.
- Volume: condizionato da sede e conta mitotica, il limite dei 5 cm sembrerebbe affidabile (< 5 cm = benignità o basso rischio)
- Caratteri macroscopici (evidenze semeiologiche, ectgrafiche, TC, RM, chirurgiche): grado di interessamento parietale, aree emorragiche e/o necrotiche, estensione locale e ripetizioni a distanza, ecc. sono elementi validi per il riconoscimento della potenzialità aggressiva.
- Anamnesi: dati favorevoli sembrerebbero l'età giovane e l'eventuale sintomatologia, o comunque riscontro diagnostico, con esordio antecedente l'anno.
- Parametri molecolari (mutazioni di KIT, ploidia tumorale, p53, ecc): questi e altri rappresentano campi di ricerca tuttora in corso.

Malgrado molti dubbi, alcuni punti fermi possono tuttavia essere individuati. Pregiudiziale è evitare, come già s'è detto, la distinzione tra forme benigne e maligne, bensì considerare i GISTs "tumori agli estremi del comportamento biologico". Dei parametri sopra citati possono essere presi in considerazione allo stato attuale dimensioni, mitosi e sede, sulla base dei quali si possono codificare categorie di rischio (Fig. 17).

## FATTORI PROGNOSTICI

RISCHIO di MALIGNITA'	DIMENSIONI	MITOSI
MOLTO BASSO	< 2 cm	< 5/50HPF
BASSO	2-5 cm	< 5/50HPF
INTERMEDIO	< 5 cm 5-10 cm	6-10/50HPF < 5/50HPF
ELEVATO	> 5 cm > 10 cm Qualsiasi	>5/50HPF Qualsiasi >10/50HPF

Fig. 17 - NIH Consensus Conference

Anche dal punto di vista clinico conviene soffermarsi su qualche considerazione. Come per la maggior parte dei tumori, il trattamento di scelta è anche per i GISTs quello chirurgico, ma il chirurgo ha gli elementi per formulare la diagnosi, valutare il livello di rischio e conseguentemente applicare il procedimento più opportuno? Mentre la sintomatologia (la lesione può essere asintomatica e rappresentare anche riscontro occasionale) solitamente non è contributiva alla diagnosi, i mezzi della semeiotica strumentale possono invece avere valore diagnostico. La constatazione di processo espansivo a sviluppo esofitico e spostamento endoluminale della mucosa senza interessamento di questa, con possibile coinvolgimento di strutture contigue è altamente indicativo di tumore stromale. Tali elementi possono essere forniti da esami come: ecotomografia, TC, TC spirale, RM, endoscopia, eco-endoscopia.

Questa fase diagnostica ci fornisce due dei parametri che entrano nella valutazione del rischio: la sede e le dimensioni.

Il riconoscimento preoperatorio di GIST potrebbe essere ottenuto in sedi favorevoli mediante agobiopsia ecoendo o TC guidata, forse anche mediante

accesso videolaparoscopico (videolap esplorativa e/o bioptica). Nella misura in cui si rendesse possibile l'individuazione dei markers immunoistochimici, oltre i caratteri citomorfologici, su campione bioptico (ancora più problematico ottenere questi dati in sede peroperatoria), potremmo avere la definizione diagnostica (e prognostica) preoperatoria della malattia. Il chirurgo avrebbe così i criteri di diagnosi e di rischio (fenoimmunocitotipo, sede e dimensioni) e, se ciò diventasse realizzabile, diventerebbe possibile una strategia chirurgica commisurata al grado di aggressività della lesione.

S'è detto più sopra che i GISTs sono stati definiti tumori agli estremi del comportamento biologico. Da un lato piccole lesioni a volte scoperte incidentalmente, l'asportazione delle quali, generalmente con procedimenti conservativi, può essere seguita da ripresa di malattia anche dopo molto tempo (opportunità di lungo follow-up): nelle casistiche chirurgiche abbondano "leiomiomi" anche di dimensioni nemmeno tanto piccole, asportati con procedimenti di enucleoresezione, molte volte anche per via videolaparo o toracoscopica; d'altro lato abbiamo visto estese manifestazioni con coinvolgimento di strutture e organi contigui, se non anche manifestazioni metastatiche a distanza.

In tali casi il trattamento chirurgico è irrealizzabile o insufficiente e questi tumori sono resistenti alla radioterapia e alla chemioterapia antiblastica. L'esperienza multicentrica di chemioterapia sistemica nei GISTs raccolta nel 1999 nel Registro Italiano Tumori Rari ha confermato "i risultati scoraggianti degli schemi standard", auspicando l'avvento di nuovi presidi oncologicamente validi.

Negli anni 2001-2002 sono iniziati trials clinici che stanno dimostrando efficacia terapeutica di una sostanza, Imatinib (imatinib mesilato)/STI-571, che ha la proprietà di inibire selettivamente alcune tirosin-chinasi. Poiché, come s'è detto, alla base della proliferazione della cellula stromale GIST v'è l'espressione del recettore tirosin-chinasico attivato c-KIT (mutazione con effetto auto-attivante), l'azione di Imatinib si basa su un meccanismo competitivo anti-recettoriale, fortemente dipendente dal tipo di mutazioni subite dal gene KIT. Recenti evidenze suggeriscono che le mutazioni a carico dell'esone 11 si associno ad una migliore risposta al trattamento con Imatinib.

Molte segnalazioni sono disponibili in letteratura sull'applicazione di questo trattamento, che può configurarsi come "target therapy", e che sembra fornire risultati incoraggianti. Le modalità della risposta tumorale, soprattutto la velocità

con cui essa si manifesta, hanno aspetti tuttora al vaglio della verifica clinico-patologica e sui quali attiva è la ricerca biologica ed oncologica.

Per quanto concerne l'interazione fra questa terapia e la chirurgia, sono allo studio protocolli di terapia adiuvante e/o complementare e neoadiuvante. In casi poi nei quali il trattamento antitumorale ha ottenuto soltanto un risultato parziale, si sta verificando la validità dello schema: reintervento, "la chirurgia per il residuo", anche sotto l'aspetto di debulking, e ulteriore trattamento con imatinib.

In questo contesto di nuove acquisizioni ed evidenze, la chirurgia ha comunque ruolo fondamentale, ma si conferma l'opportunità di inquadrare sempre meglio questo argomento, che oltretutto, può aprire la strada alla comprensione e al trattamento di altri tumori di difficile interpretazione, come ad esempio il microcitoma polmonare, il cancro prostatico, il carcinoma midollare della tiroide.

## Bibliografia

- Bumming P. e Coll. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *British J. of Cancer* 2003;89:460-64
- Collecchia M., Tamburini E., Casali P.G. I tumori stromali gastrointestinali (GIST). Relazione Corso "I sarcomi dei tessuti molli" Milano ott. 2003 – Ac. Naz. Med. Forum Serv. Ed. s.c.a.r.l. 2004.
- Connolly E.M., Gaffney E., Reynolds J.V. Gastrointestinal stromal tumors *Br. J. Surg.* 2003; 90 (10): 1178-86
- Croom K.F. e Coll. Imatinib mesylate in the treatment of Gastrointestinal stromal tumours *Drugs* 2003;63 (5):513-522
- Eisemberg, Burton L e Coll. Surgery and Imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and Neoadjuvant therapy. (Review) *Annals of surgery oncology* 2004;11(5): 465-475
- Fletcher e Coll. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 459-65
- Hogenauer C. e Coll. Complete remission of a metastatic gastrointestinal stromal tumor with the tyrosine kinase inhibitor Imatinib (STI 571): effect of low dosage in an advanced tumour with exon 11 mutation. *Eur. J. Gastroenter. & Hepatol.* 2003; 15 (3) 323-327
- Kinoshita K. e coll. Endoscopic Ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol* 2003; 15(11):1189-93
- Kitamura Y. e Coll. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecular based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci.* 2003; 94 (4):315-20
- Lattarulo S., Ugenti I, Ferrarese F., Fabiano G. Tumori stromali gastrointestinali: attuali problematiche. *Chirurgia Italiana* 2003; 55 (2): 219-226



Leung K.M. e Coll. A malignant gastrointestinal stromal tumor with osteoclast-like cells Arch.Pathol.Lab. Med. 2002; 126: 972-074

Marrano D., D'Amato A., Montesani C., Ribotta G., Androni B., Biffi R., Pozzi S., Mazzarol G., De Pas T., De Braud F., Ferrarese S., Polignano F.M., Camporeale S., Ferrarese F., Caraglia A., Ugenti I., Filippini A., Peperini N., Di Matteo F.M., Maturò A., Torretta A., Zeri K. P., Mascagni D., Licata A., Vasquez E., Puleo S., Di Cataldo A., Racalbutto A., Naso P., Greco L., Lanteri R., Gresta S. – Tumori stromali gastrointestinali. Archivio e Atti della Società Italiana di Chirurgia 1999; vol. 2°: 105-148.

Matthews B.D., Joels C.S., Kercher K.W., Heniford B.T. - Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. Min. Chir. 2004; 59 (3): 219-231.

Mattioli FP, Gennari L, Robecchi A, Minni F, Pugliese R, Cucchiara G, Eccher C.: Tumori stromali gastrointestinali - Nuovi Orientamenti. Simposio 106° Congr. Soc. It. Chirurgia. Roma 17-20/10/2004. Archivio e Atti della Società Italiana di Chirurgia 2004.

Menacho I.P. e Coll. Inhibition of medullary thyroid carcinoma (MTC) cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. Surgery 2004; 135(2): 241-242

Miettinen M. e Coll. Evaluation of malignancy and prognosis of stromal gastrointestinal tumors: a review. Human Pathol. 2002; 33: 478-483

Priora F. I tumori stromali gastrointestinali. Tesi di Specializzazione. Sc. Spec. Chir. App. Dig.e endosc. chir. Univ. Genova nov. 2002

Rosai J. GIST: an update. Int.J.Surg.Pathol. 2003; 11: 177-186

Rutkowski P. E coll. The clinical characteristics and the role of surgery and Imatinib treatment in patients with liver metastasis from c-KIT positive gastrointestinal stromal tumors (GIST) Neoplasma 2003; 50 (6): 438-42

Sarlomo-Rikala M, e Coll. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod. Pathol.1998; 11: 728-34

Savage D. G. e Coll. Imatinib Mesylate – A new oral targeted therapy N. Engl. J. Med 2002; 346 (9): 683-693

Scaife CL. E Coll. Is there a role for surgery in patients with “unresectable” cK gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? Am. J. Surg. 2003; 186 (6): 665-9

Singer S. e Coll. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. J. Clin Oncol. 2002; 20: 3898-3905

Sirkar K, Hewlett B.R. e Coll. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal tumors Am. J. Surg. Pathol. 1999; 23: 377-89

Soria J.C. e Coll. Imatinib in small lung cancer. Lung Cancer 2003;41:549-553

Tateishi U, Hasegawa T. e coll. Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computer tomography findings with tumor grade and mortality J. Comput. Assist. Tomogr. 2003; 27(5): 792-8

Van Der Poel H.G. Smart drugs in prostate cancer Eur.Urol. 2004; 45(1): 1-17

Wong N.A. e Coll. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach Histopathology 2003; 43(2): 118-26

Wu P.C., Langerman A. e coll. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. Surgery 2003; 134 (4):656-55

Yamamoto S, e Coll. Treatment with STI 571, a tyrosine kinase inhibitor, for gastrointestinal stromal tumor with peritoneal dissemination and multiple liver metastases J. Gastroenter. 2003; 38(9): 896-9