

I tumori stromali gastro-intestinali (GIST): caratteristiche cliniche ed anatomia patologica

I GIST sono tumori primitivi mesenchimali che insorgono generalmente dalla parete del tratto gastroenterico ed esprimono la proteina c-kit (CD117). Il loro comportamento biologico è solo ipotizzabile in base a sintomi, sede, dimensioni, caratteristiche strutturali, modificazioni citologiche e soprattutto conta mitotica. La chirurgia è il trattamento di scelta dei GIST; l'uso dell'Imatinib è utile nella malattia metastatica e non resecabile. Le più recenti tecniche endoscopiche possono talvolta offrire una alternativa alla chirurgia o fornire tessuto tumorale sufficiente per una diagnosi istologica.

GISTs are primitive mesenchymal tumors which generally arise from the gastrointestinal wall and express c-kit protein (CD117). Their biological behaviour is only supposable according to symptoms, site, size, structural features, cytological modifications, and mitotic count. Surgery is the treatment of choice for GISTs. Imatinib is useful in the treatment of malignant unresectable or metastatic GISTs. The latest endoscopic treatments may, at times, offer an alternative to surgery or provide sufficiently large specimens for histological tissue diagnoses.

Parole chiave: GIST, c-kit, CD117, EUS

Key words: GISTs, c-kit, CD117, EUS

Antonella De Ceglie
Francesco Scotto
Antonio Pellicchia
Francesco Alfredo Zito

U.O. Gastroenterologia ed
Endoscopia Digestiva
Istituto Tumori Giovanni
Paolo II di Bari
U.S. Istopatologia
Istituto Tumori Giovanni
Paolo II di Bari

Definizione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono tumori di origine mesenchimale che possono insorgere in qualunque sede del tratto gastrointestinale (GI), ma anche dal mesentere, dall'omento e dal retroperitoneo (1). Classificati in passato come leiomiomi, leiomiiosarcomi, leiomioblastomi o anche neurofibromi e schwannomi, soltanto nell'ultimo ventennio sono stati riconosciuti come un'entità anatomico-clinica a sé stante. Il termine GIST è stato introdotto per la prima volta nel 1983 da Mazur e Clark per designare un gruppo eterogeneo di tumori gastrointestinali non epiteliali, privi delle caratteristiche immunostochimiche delle cellule di Schwann e delle caratteristiche ultrastrutturali delle cellule muscolari lisce (2). Nel 1998 Hirota individuò che la maggior parte dei GIST esprimeva la proteina c-kit (CD117)(3). Il CD117 è espresso anche da molti altri tipi cellulari, tra cui le cellule interstiziali di Cajal (ICC), le quali hanno una funzione di pacemaker del tratto GI, controllandone la motilità (4). Basandosi sulla somiglianza fenotipica ed immunostochimica, nel 1998 Kindblom ha supposto l'origine dei GIST dalle ICC o dalle cellule staminali pluripotenti mesenchimali loro precursori, in seguito ad una trasformazione neoplastica (5).

Immunoistochimica e patogenesi

L'espressione della proteina c-kit, nota anche come CD117, è attualmente considerata un marker ad elevata sensibilità e specificità per i GIST: la sua positività permette di differenziare i GIST dagli altri tumori mesenchimali (6,7). Il CD117 è la proteina del proto-oncogene c-kit, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4 ed è un recettore di membrana con attività tirosinchinasica.

Attivato dal suo ligando, un fattore di crescita noto come Stem Cell Factor, il recettore risponde autofosforilandosi e fosforilando una via di traduzione del segnale a valle coinvolta nel controllo dei processi intracellulari (8). Studi sperimentali dimostrano che i GIST sono il risultato di mutazione dell'oncogene c-kit nelle ICC o nei loro precursori, con conseguente attivazione costituzionale del recettore tirosinchinasico anche in assenza del ligando specifico, il che determinerebbe una proliferazione cellulare non controllata ed una inibizione della normale apoptosi (3,9). Circa il 60-70% dei GIST possono co-esprimere il CD34, un antigene di superficie cellulare selettivo delle cellule progenitrici del sistema emopoietico (7). A differenza dei leiomiomi, i GIST sono generalmente negativi per la desmina e per l'actina della muscolatura liscia (SMA), tranne qualche raro caso a localizzazione nell'intestino tenue (10). Nel 10% dei casi è descritta la positività per l'S100 (11) e come tutti i tumori mesenchimali, anche i GIST sono fortemente positivi per la vimentina (1).

Caratteristiche molecolari

Le mutazioni attivanti dell'oncogene c-kit sono state identificate di recente a livello dell'esone 11 del cromosoma 4 (50-70% dei GIST), del 9 (10%), del 13 e 17 (< 2%) (12). Altre mutazioni sono state determinate anche a livello del gene PDGFRA che codifica una proteina PDGFR α appartenente anch'essa ai recettori tirosinchinasici (13). Tuttavia in un 10-15% dei GIST non sono presenti mutazioni del gene c-kit nè del gene PDGFRA (14). Resta da scoprire quale sia l'evento molecolare con significato patologico di questi GIST nativi. Altri marcatori tumorali dei GIST sono la proteina DOG1 (discovered on GIST), solo raramente espressa da altri tumori di tessuti molli (15) ed una isoforma della proteinchinasi C (nPKC θ), quasi sempre presente nei GIST, ma non in altre neoplasie mesenchimali (16).

Epidemiologia

I GIST rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne, ma sono i più comuni tumori mesenchimali del tratto GI, con un'incidenza di circa 15 casi/milione di abitanti all'anno ed una prevalenza di circa 129 casi/milione (17). Di questi il 20-30% sono maligni (1). Generalmente insorgono in soggetti con età superiore ai 50 anni (range 55-65 anni) ed è descritta una lieve prevalenza nel sesso maschile (1,18). Sono rari prima dei 40 anni ed in pochissimi casi è descritta l'insorgenza in età infantile. Talvolta i GIST gastrici si associano ad altri tumori (paraganglioma extrasurrenale funzionante e condroma polmonare) per costituire la triade di Carney (19), mentre rara è l'associazione tra GIST e sindrome di von Recklinghausen (20).

Presentazione clinica

I GIST tendono a insorgere prevalentemente nello stomaco (50-60% dei casi), nell'intestino tenue (30-40%), nel colon-retto (7%) e raramente nell'esofago (1%) (21). Rare (5-7%) sono le localizzazioni extragastrointestinali (EGIST) quali omento, mesentere e retroperitoneo; inoltre sono state descritte localizzazioni a livello di colecisti, fegato, vescica (22-25). Circa il 10-30% dei pazienti con GIST può essere del tutto asintomatico e la diagnosi viene fatta incidentalmente durante esami endoscopici, radiologici o interventi chirurgici effettuati per altre patologie (26). In questi casi si tratta generalmente di GIST di dimensioni inferiori a 2 cm (27). Qualora sintomatici, la durata media dei sintomi prima della diagnosi è di 4-6 mesi. Le rare localizzazioni a livello esofageo possono causare disfagia e calo ponderale (28,29). A livello gastrico i sintomi più comuni sono il sanguinamento (20-50%), il dolore addominale (40-50%) e la presenza di masse apprezzabili alla palpazione (25-40%) (26,30). Gli stessi sintomi si riscontrano nelle localizzazioni a livello dell'intestino tenue, ove la sede più frequente è il digiuno, seguito dall'ileo e dal duodeno (31). Rari sono i casi di ittero per le forme duodenali o di occlusione intestinale per le ileali (32). I rari GIST colici possono manifestarsi anche con alterazioni dell'alvo, mentre quelli rettali sono generalmente asintomatici o possono causare ematochezia, tenesmo e dolore. Rara è la perforazione di un GIST in cavità addominale con conseguente peritonite o formazione di ascessi, mentre più frequente è l'ulcerazione della mucosa con conseguente anemia o emorragia (32-34). Gli EGIST possono causare dolori addominali, essere palpabili e presentarsi come masse isolate intraddominali o come noduli multipli disseminati, segno della diffusione metastatica del

GIST primitivo (35). La malattia tende a diffondersi nella cavità addominale e a dare metastasi epatiche, mentre rare sono quelle linfonodali. La disseminazione ai polmoni, alle ossa e in sedi extraddominali si osserva solo nelle forme molto avanzate (17).

Diagnosi

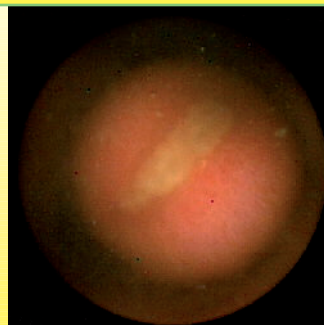
La diagnosi di GIST spesso non è agevole e richiede l'integrazione di più procedure diagnostiche. L'esecuzione della TC o di RMN è indispensabile nel sospetto di malignità dei GIST, al fine di valutarne l'operabilità o di orientare verso il miglior approccio terapeutico. La principale difficoltà risiede nell'effettuare una diagnosi differenziale con le altre neoplasie mesenchimali del tratto GI, nonché nell'individuare caratteristiche che possano far prevedere il comportamento benigno o maligno del tumore. L'ecografia endoscopica (EUS) viene oggi considerata come l'esame maggiormente indicato nello studio delle lesioni sottomucose e quindi dei GIST (36). L'endoscopia standard può fornire, quando possibile, informazioni sulla sede, la forma e le dimensioni dei GIST, che si presentano ricoperti da mucosa integra o talvolta ombelicata o ulcerata (6). All'EUS i GIST si presentano come masse ipoecogene ovalari, ellittiche, ma anche globulari o peduncolate, che originano dal IV ecostrato di parete (tonaca muscolare propria), più raramente dal II ecostrato da riferire alla muscolaris mucosae (37). A volte possono avere una estrinsecazione verso la tonaca sottomucosa (III ecostrato) fermo restando la loro origine dagli strati muscolari (38). I parametri ecografici da valutare nei GIST sono: dimensioni, bordi, ecostruttura, presenza di lacune e di aree iperecogene. In uno studio di *Chack et al.* sono stati considerati fattori indipendenti da associare a malignità le dimensioni del tumore > 3-4 cm, l'irregolarità dei bordi extraluminali, la presenza di aree cistiche > 3 mm, la presenza di aree iperecogene. Pur con una notevole discordanza tra gli osservatori nel valutare questi parametri, si è visto che quando almeno due di essi sono presenti la sensibilità dell'EUS nel determinare la malignità varia dall'80 al 100% (38), **figura 1**. Al contrario il riscontro contemporaneo di dimensioni < 3 cm, di pattern omogeneo e di margini regolari è indice di benignità con una specificità ed un PPV del 100% (39). L'impiego dell'agoaspirato su guida ecoendoscopica (EUS-FNA) si è dimostrato utile per differenziare queste forme dagli altri tumori mesenchimali in base alla colorazione immunohistochimica per il CD117, necessaria per la diagnosi di GIST (40). Inoltre associando la positività immunohistochimica per il Ki67 - un indice di proliferazione cellulare - con le caratteristiche ecoendoscopiche ed i risultati citologici dell'EUS-FNA, *Ando et al.* in una serie di 23 GIST, sono stati in grado di predire la malignità con una sensibilità e specificità del

fig. 1: GIST gastrico con caratteristiche ecoendoscopiche di malignità - dimensioni > 5 cm, ecogenicità disomogenea, aree lacunari, margini irregolari



100% (41). Il limite dell'EUS-FNA, legato allo scarso numero di cellule ottenuto e pertanto spesso non sufficienti per utilizzare i criteri istopatologici di malignità, è stato in alcune esperienze superato mediante la biopsia eco-guidata con ago Trucut da 19 gauge (EUS-TCB) (42,43). Altra metodica in grado di fornire tessuto sufficiente per la diagnosi istologica dei tumori sottomucosi è la dissezione endoscopica submucosa (ESD) che può anche rappresentare il trattamento definitivo in casi selezionati di GIST di piccole dimensioni; laddove non sia possibile una completa asportazione della lesione con la ESD, la resezione endoscopica mucosa con cappuccio (EMR-c) può essere un metodo alternativo per ottenere una biopsia diagnostica (44). La diagnosi delle lesioni localizzate in tratti dell'apparato digerente endoscopicamente non esplorabili è estremamente difficile: l'angiografia selettiva delle arterie mesenteriche può essere utilizzata per localizzare sedi di sanguinamento importante, mentre l'endoscopia con videocapsula può rappresentare un'indagine diagnostica utile nei casi di emorragia intestinale cronica da causa indeterminata (45), **figura 2**.

fig. 2: enteroscopia capsulare tumore sottomucoso ulcerato dell'intestino tenue (diagnosi post-operatoria di GIST dell'ileo)



Anatomia Patologica

I GIST possono presentare dimensioni variabili da pochi mm fino a 35 cm, ma generalmente misurano circa 5 cm (46).

Prendono origine dalla tonaca muscolare propria o dalla muscolaris mucosae della parete GI, presentandosi nel 90% come neoformazioni uniche, sessili, di forma rotondeggiante od ovalare, con uno sviluppo prevalentemente sottomucoso (72%), sottosieroso (4,3%) o intraparietale (23%). Raramente possono accrescersi sia all'interno che all'esterno della parete, assumendo una configurazione a clessidra (0,7%). Talvolta possono presentarsi come tumori peduncolati (47). Possono essere uni o multinodulari, generalmente ben circoscritti, delimitati da una pseudocapsula. Al taglio si presentano di consistenza fibrosa nel tessuto non fissato, ma spesso mostrano aree centrali di degenerazione cistica, emorragia o necrosi (46). In base alle caratteristiche istologiche si distinguono in: GIST a cellule fusate (70-80% dei casi), a cellule epitelioidi (20-30%), mentre meno del 10% sono di tipo misto, con cellule fusate ed epitelioidi o ben separate tra loro o conglomerate (6,17). I GIST gastrici a cellule fusate sono caratterizzati da una ricca cellularità; le cellule fusate, organizzate in corti fascetti, presentano citoplasma uniformemente eosinofilo e talora nuclei a palizzata (48), **figura 3**. La presenza di vacuoli perinucleari ricorda l'origine comune con le ICC. Sono comuni le degenerazioni stromali microcistiche e lo stroma si presenta jalinizzato, riccamente e finemente vascolarizzato, talvolta con aree emorragiche (49). I GIST gastrici epitelioidi hanno architettura a nido, con cellule rotondeggianti, poligonali, membrana ben definita e citoplasma

chiaro o variabilmente eosinofilo, separate da stroma jalinizzato con degenerazione mixoide (50). Possono anche riscontrarsi cellule multinucleate, di forma bizzarra o cellule con aspetto plasmocitoide. A livello dell'intestino tenue i GIST sono più frequentemente di tipo fusato e possono presentare pattern paragangliomatoso. Caratteristica è la presenza di fibre schenoidi, strutture eosinofile extracellulari, intensamente PAS + (49). I GIST del colon-retto e dell'ano sono simili a quelli dell'intestino tenue, mentre quelli esofagei ricordano i GIST gastrici; gli EGIST sono invece simili ai GIST gastrici di tipo epitelioidi (49). Infine circa l'1-2% dei GIST presenta un notevole pleiomorfismo cellulare (46).

Fattori prognostici

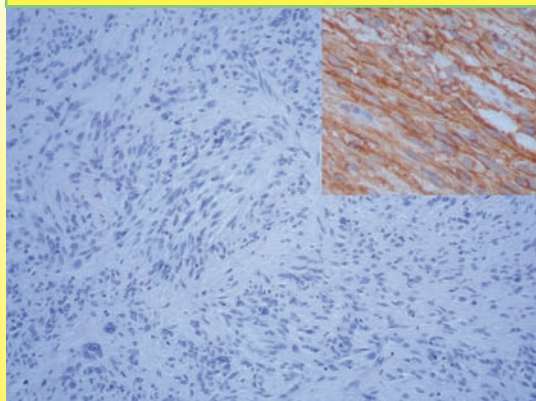
Attualmente non c'è nessun singolo fattore prognostico che possa essere usato per predire il comportamento del GIST: anche tumori considerati benigni in base ai parametri clinici e morfologici hanno mostrato recidive o metastasi dopo molti anni dall'intervento chirurgico. Pertanto i GIST vengono considerati "tumori potenzialmente maligni" (1). La revisione delle casistiche ha portato, in occasione del Gastrointestinal Stromal Tumor Workshop (Bethesda 2001) a cura del National Institute of Health, alla formulazione di linee guida per la valutazione del loro potenziale biologico (50). Secondo tali linee guida, le dimensioni del tumore e l'indice mitotico, espresso in 50 campi ad elevato ingrandimento (50HPF), sono da considerare fattori prognostici di malignità ed in base ad essi i GIST vengono suddivisi in lesioni a rischio molto basso e lesioni a rischio elevato di malignità (1), **tabella 1**.

I tumori del piccolo intestino però presentano una prognosi peggiore rispetto ai GIST gastrici, per cui le linee guida raccomandano di ridurre le dimensioni da 1 a 2 cm in ciascuna categoria di rischio (50). Altre caratteristiche anatomo-patologiche valutate come fattori prognostici di malignità sono la ipercellularità, l'invasione della mucosa e la presenza di ulcerazioni. Infine la presenza di mutazione del gene c-kit, l'incremento dell'attività del Ki67 e dell'attività telomerasica sono tipici dei GIST a prognosi severa (46).

Conclusioni

Ogni paziente con sospetto GIST dovrebbe essere sottoposto ad una valutazione plurispecialistica anche prima dell'intervento chirurgico. L'atto operatorio di resezione o semplice escissione del tumore rappresenta il gold standard del trattamento dei GIST, potendo co-

fig. 3: GIST gastrico a cellule fusate. Particolare: positività immunoistochimica citoplasmatica e di membrana per il CD117



tab. 1: linee guida proposte per definire il rischio di comportamento aggressivo nei GIST

Rischio	Dimensione, mm	Indice mitotico/50 HPF
Molto basso	<20	<5
Basso	20-50	≤5
Intermedio	≤50	6-10
	50-100	≤5
Alto	>50	>5
	>100	qualsiasi indice mitotico
	qualsiasi dimensione	>10

munque ricorrere in alcuni casi selezionati ed in centri specializzati alla enucleazione per via endoscopica. I casi che in base alle caratteristiche cliniche e morfologiche vengono classificati come a basso rischio di malignità possono essere sottoposti ad un attento follow-up, laddove i casi opposti di tumori altamente aggressivi o metastatizzati traggono vantaggio dalla terapia medica con Imatinib, un inibitore selettivo della tirosin-chinasi.

Corrispondenza

Antonella De Ceglie
U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Istituto Tumori Giovanni Paolo II
Via Hahnemann 10 - 70126 Bari
Tel. +39 080 5555669
Fax +39 080 5555670
e-mail: adeceglie@libero.it

Bibliografia

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric Stromal Tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-519.
- 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.
- Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Davila RE, Faigel DO. GI Stromal Tumors. *Gastrointest End* 2003;58:80-87.
- Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000;13:1134-42.
- Vliagoftis H, Worobec AS, Metcalfe DD. The protooncogene c-kit and c-kit legand in human disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:435-40.
- Kitamura Y, Hirota S. Kit as human oncogenic tyrosine kinase. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2924-2931.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal Stromal Tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1999;19:207-16.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
- Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813-3825.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Annals of Oncology* 2006;17:10:x280-x286.
- West RB, Corless CL, 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;165:107-13.
- Blay P, Astudillo A, Buesa JM et al. Protein Kinase C theta is highly expressed in gastrointestinal stromal tumors but not in other mesenchymal neoplasias. *Clin Cancer Res* 2004;10:4089-95.
- Nilsson B, Bummig P, Heis-Kindblom JM et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course and prognostication in the pre-imatinib mesylate era. *Cancer* 2005;103:821-9.
- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-955.
- Lopez M. Tumori stromali gastrointestinali. In: Lopez M: *Oncologia Medica Pratica* (ed 2). Società Editrice Universo, Roma 2005.
- Schaldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1994;15:229-32.
- Tran T, Davila JA, El-Serag MPH. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-68.
- Bussolati G. Of GISTs and EGIST, ICCS and ICS. *Virchows Arch* 2005;447:907-908.

23. Hu X, Forster J, Damjanov I. Primary malignant gastrointestinal stromal tumor of liver. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1606-1608.
24. Mendoza-Marin M, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Malignant stromal tumor of gallbladder with interstitial Cells of Cajal phenotype. *Arch Pathol Lab Med* 200;126:481-483.
25. Lasota J, Carlson JA, Miettinen M. Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotype and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. *Arch Lab Med* 2000;124:894-897.
26. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
27. De Silva MUC, Reid R. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): c-kit Mutations, Cd117 Expression, Differential Diagnosis and Targeted Cancer Therapy with Imatinib. *Pathology Oncology Research* 2003;9:13-19.
28. Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB et al. Tumors of the esophagus. *World J Surg* 2000;24:401-11.
29. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin L, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:211-22.
30. Ruiz AR, Nassar AJ, Fromm H. Multiple malignant gastric stromal tumors presenting with GI bleeding: a case report and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2000;51:225-8.
31. Blachard DK, Budde JM, Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB. Tumors of the small intestine. *World J Surg* 2000;24:421-9.
32. Akwari OE, Dorois RR, Weiland LH, Beahrs OH. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375-84.
33. Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burka A, Sobin LH, Lasota J. 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;25:1121-33.
34. Lopez M, Comandone A, Adamo V, Apice G, Bearzi I et al. Raccomandazioni cliniche per la diagnosi, la terapia ed il follow up dei tumori stromali gastrointestinali. *Clin Ter* 2006;157:283-299.
35. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastric stromal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577-85.
36. Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G, Curti G, Crosta C. Ecografia endoscopica e TC nei tumori stromali gastrici. *Radiol Med* 2002;103:65-73.
37. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S43-S47. Review.
38. Chak A, Canto MI, Rösch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-73.
39. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000;46:88-92.
40. Hunt GC, Rader AE, Faigel DO. A comparison of EUS features between CD-117 positive and CD-117 negative GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;57:469-74.
41. Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:37-43.
42. Ribeiro A, Vernov S, Quintela P. Eus-guided trucut biopsy with immunohistochemical analysis of a gastric stromal tumor. *Gastrointest Endosc* 2004;60:645-648.
43. Varadarajulu S, Fraig M, Schmulewitz N et al. Comparison of EUS guided 19 gauge trucut needle biopsy with EUS- guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004;36:397-41.
44. Lee IL, Lin PY, Tung SY, Shen CH, Wei KL, WU CS. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumor originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2000;38:1024-1028.
45. Zanghì G, Di Stefano G, Strazzanti A, Benfatto G et al. Tumori stromali del tratto gastrointestinale: descrizione di tre casi e revisione della letteratura. *G Chir* 2006;27:209-213.
46. Rubin BP. **Gastrointestinal stromal tumors: an update. *Histopathology* 2006;48:83-96.**
47. Ludwig DJ, Traverso W. Gut Stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-394.
48. 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.
49. Parfitt JR, Streutker J, Riddell RH, Driman DK. Gastrointestinal stromal tumors: A contemporary review. *Pathology- Research and Practice* 2006;202:837-847.
50. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al. **Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.**