



Εθνικό και Καποδιστριακό  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών  
Χειρουργική Ογκολογία

**Επιδημιολογικά, κλινικά και παθολογοανατομικά  
χαρακτηριστικά GIST. Η εμπειρία ενός τριτοβάθμιου  
Νοσοκομείου**

---

Διπλωματική Εργασία

**Ιωάννης Στεφάνου**

28/11/2018

Αθήνα, Ελλάδα

MASTER OF MEDICINE «SURGICAL ONCOLOGY»

NATIONAL AND KAPODISTIAN UNIVERSITY OF ATHENS

MEDICAL SCHOOL

TITLE:

**Epidemiology and clinicopathological characteristics of  
Gastrointestinal Stromal Tumours: A single center  
experience**

**Ioannis Stefanou, General surgery resident  
Surgical Department of G.H.Hippocraton**

Athens 26/11/2018

**ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Ιωάννη Στεφάνου**

Εξεταστική Επιτροπή

....., Επιβλέπων

....., Μέλος

....., Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της .....ης..... 20... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ... ....., συνεδρίασε σήμερα .../.../.... 18

Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του....., με τίτλο: Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος. Στατιστική και περιγραφική ανάλυση,είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους ..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους ..... για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους ..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «(Αριστα/Λίαν Καλώς/Καλώς)& (Βαθμός).....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

....., Επιβλέπων (Υπογραφή)

....., Μέλος (Υπογραφή)

....., Μέλος (Υπογραφή)

## Πίνακας περιεχομένων

1	Περίληψη .....	- 4 -
2	Abstract .....	- 5 -
3	Εισαγωγή.....	- 6 -
3.1	Επιδημιολογία .....	- 7 -
3.1.1	Οικογενές GIST .....	- 7 -
3.1.2	Παιδιατρικό GIST .....	- 8 -
3.2	Κατηγοριοποίηση και μοριακή παθογένεση .....	- 9 -
3.2.1	Ιστοπαθολογία.....	- 10 -
3.2.2	Γενετικές μεταλλάξεις .....	- 13 -
3.3	Κλινική εικόνα των GISTs.....	- 18 -
3.3.1	Διαγνωστική προσέγγιση .....	- 19 -
3.3.2	Διαφορική διάγνωση.....	- 21 -
3.3.3	Προγνωστικά χαρακτηριστικά.....	- 21 -
4	Στόχος-Σκοπός.....	- 24 -
5	Υλικό- Μέθοδος.....	- 25 -
6	Αποτελέσματα.....	- 26 -
6.1	Γενική περιγραφή της ομάδας μελέτης .....	- 26 -
6.2	Τύποι χειρουργικής εκτομής .....	- 29 -
6.3	Σχέση CD34 και εντόπισης του GIST.....	- 31 -
6.4	Σχέση της κεντρικής νέκρωσης του όγκου με τα όρια χειρουργικής εκτομής .....	- 31 -
7	Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	- 32 -
8	Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	- 33 -
9	Παράρτημα.....	- 43 -
9.1	Πίνακας εικόνων .....	- 43 -
9.2	Πίνακας πινάκων.....	- 43 -

## 1 Περίληψη

Η εργασία με τίτλο: «Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος. Στατιστική και περιγραφική ανάλυση», αποτελεί μία μελέτη αναδρομικής παρατήρησης. Συλλέχθηκαν δεδομένα από 87 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για στρωματικό όγκο του γαστρεντερικού συστήματος. Διενεργήθηκε στατιστική και περιγραφική ανάλυση των δεδομένων με σκοπό να αναδειχθεί τόσο το επιδημιολογικό προφίλ, όσο και οι πιθανές συσχετίσεις πλειάδας μεταβλητών, όπως είναι η ηλικία, η εντόπιση, το μέγεθος, ο ανοσοφαινότυπος, η επιβίωση μετά τη χειρουργική επέμβαση, το χειρουργείο που απαιτήθηκε με σκοπό την R0 εκτομή, κ.ο.κ. Παράλληλα, διενεργήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσω μηχανών αναζήτησης (UpToDate, Scopus, Medline), αλλά και από τη βιβλιοθήκη των επιστημών υγείας (Πέργαμος), έτσι ώστε να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την εν λόγω μελέτη. Τα 87 περιστατικά που καταγράφηκαν σε βάθος δεκαετίας αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες σειρές που έχουν δημοσιευθεί. Σκοπός της μελέτης ήταν τόσο η παρουσίαση των διεθνών ενδείξεων αναφορικά με την αντιμετώπιση των GISTs, όσο και η πιθανή ανάδειξη ανοιχτών πεδίων για μελλοντικές μελέτες έτσι ώστε να κατανοηθεί καλύτερα η σπάνια αυτή νόσος. Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος έχουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά την ανταπόκριση τους στη θεραπεία, χειρουργική και επικουρική χημειοθεραπευτική προσέγγιση καθώς, παρά τη θεαματική ανταπόκρισή τους στην Ιματινίμη, φαίνεται να υπάρχει μεγάλη απόκλιση αναλόγως της εντόπισης, του ανοσοφαινότυπου, του μεγέθους αλλά και των γενετικών τροποποιήσεων που επισυμβαίνουν στα στάδια της καρκινογένεσης. Μια τέτοια ετερογένεια παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη, καθώς το αντιγόνο CD34 ευρέθη να εκφράζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στον στόμαχο, και μάλιστα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Όλα τα προαναφερθέντα, σε συνδυασμό με τη σπανιότητα του εν λόγω όγκου, πράγμα που φαίνεται και από τις μικρές σειρές περιστατικών που έχουν δημοσιευθεί παγκοσμίως, κρίνουν επιτακτική ανάγκη για την περαιτέρω μελέτη και ανάλυση των GISTs με προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες.

## 2 Abstract

This study, entitled: “Gastrointestinal Stromal Tumors. A single center experience” is a retrospective analysis of patients operated in our hospital from March 2007 to October 2017. We reviewed the data from 87 patients including age, gender, pathology reports and the clinical presentation of these 87 cases. Diagnosis was confirmed either by biopsy or after the surgical resection of the tumor. We also reviewed the radiologic findings and especially the extent of the lesion, the estimated operability and multi-organ involvement. Intraoperative details, including the extent and completeness of the resection were also analysed. Apart from this we performed a literature search (Scopus, Medline, Pubmed) concerning the gastrointestinal stromal tumors, in order to compare our findings to those previously reported. We surprisingly found that this study was one of the largest case series of a single center reported so far.

It is generally known that, there is a large clinical and histological variability among GIST cases. In this study, the main characteristics of our patients were similar to those previously reported. Despite that, when categorizing tumors by site, the immunohistochemical features of GISTs of different sites could not be compared, due to the small number of cases in certain sites; this is also true for the differential diagnostic implications of the possible heterogeneity of GISTs that was not systematically explored, again due to the small number of reported cases. There were however significant immunohistochemical differences in the stomach GIST group concerning the frequency of expression of the CD34 antigen. We think that awareness of the immunohistochemical spectrum of GIST at different sites and identification of the immunoreactivity patterns of these tumors may lead to the use of better diagnostic tools, thus eliminating diagnostic pitfalls. Finally, new molecular biology studies and further investigation of the genomic profile of these tumors are needed, in order to establish novel therapeutic strategies

### 3 Εισαγωγή

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος (GISTs) είναι οι συχνότεροι μεσεγχυματικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα. Παθοφυσιολογικά συσχετίζονται με γενετικές μεταλλάξεις στα γονίδια που εκφράζουν πρωτεΐνες της οικογένειας της τυροσινικής κινάσης (KIT) ή του PDGFRA γονιδίου. Ένα μικρό ποσοστό των όγκων δεν εμφανίζει μεταλλάξεις σε κανένα από τα δύο γονίδια και αναφέρονται ως Wild Type. Τα GISTs προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal τα οποία βρίσκονται στην τέταρτη στοιβάδα του γαστρεντερικού σωλήνα (muscularis propria) ενώ σπανιότερα μπορεί να βρεθούν σε επιφανειακότερες στοιβάδες (muscularis mucosa).

Δυνητικά αναπτύσσονται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα με συχνότερη εντόπιση τον στόμαχο. Οι ασθενείς με GIST κλινικά εμφανίζονται με αιμορραγία ανωτέρου ή κατώτερου πεπτικού, ενώ σπανιότερα με ειλεό, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα ή διάχυτο κοιλιακό άλγος. Συχνά είναι ασυμπτωματικοί και ανευρίσκονται σε τυχαίο έλεγχο. Την τελευταία δεκαετία με τα ολοένα και βελτιούμενα διαγνωστικά μέσα, σε συνδυασμό την αυξανόμενη χρήση των στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων, έχει αυξηθεί θεαματικά η επιβίωση των ασθενών. Παρόλα αυτά η πρόγνωση όσων βρίσκονται σε προχωρημένη νόσο παραμένει ακόμη φτωχή.

Η Ιματινίμπη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης και αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε προχωρημένη νόσο. Ενώ φαίνεται να προσφέρει μεγάλο όφελος τόσο στο διάστημα ελεύθερας νόσου (disease free survival) όσο και στην συνολική επιβίωση (overall survival), αρκετά συχνά, αναπτύσσεται μακροπρόθεσμη ανοχή (2-3 χρόνια). Η Σουνιτινίμπη και η Ρεγκοραφενίμπη έχουν δείξει κάποιο όφελος σε όγκους ανθεκτικούς στην Ιματινίμπη και χρησιμοποιούνται ως θεραπείες δεύτερης γραμμής, αλλά δυστυχώς, και αυτοί οι παράγοντες φαίνεται να εμφανίζουν περιορισμένη ανταπόκριση στους προχωρημένους όγκους.

Για τους προαναφερθέντες λόγους, η ανάγκη εύρεσης νέων θεραπευτικών παραγόντων μέσω της μελέτης των μοριακών μονοπατιών καρκινογένεσης των GISTs κρίνεται επιτακτική.

### 3.1 Επιδημιολογία

Παρά το γεγονός, ότι τα GIST, αποτελούν τα πιο κοινά μη επιθηλιακά νεοπλάσματα του γαστρεντερικού συστήματος, συνιστούν μονάχα το 1% των πρωτοπαθών γαστρεντερικών όγκων [2,3]. Τα έως τώρα δεδομένα αφορούν μόνο την τελευταία δεκαπενταετία, καθώς παλαιότερα υπήρχε έλλειψη διαγνωστικών κριτηρίων στα εν λόγω νεοπλάσματα. Βάση αυτών η επίπτωση της νόσου είναι 7 με 15 περιπτώσεις ανά 1.000.000 πληθυσμού ανά χρόνο. [7,14]. Σε δυο μόνο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει αναδειχθεί η επίπτωση της νόσου στον γενικό πληθυσμό: Η πρώτη αφορά το διάστημα 2001 έως 2011 και συγκαταλέγει 6142 ασθενείς με επίπτωση 0,68 ανά 100000 άτομα [10], ενώ η δεύτερη αφορά τον πληθυσμό των Γαλλικών Άλπεων, από το 2005 έως το 2007 με επίπτωση 11,2 ανά 1000000 άτομα ανά χρόνο [15]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι νεκροτομικές μελέτες δείχνουν αυξημένη εμφάνιση των γαστρικών GISTs κάτω του ενός εκατοστού. Δύο άλλες μελέτες εμφανίζουν επίπτωση για όγκους έως ένα εκατοστό από 22.5 έως 35% [16,17]. Κάποιοι συγγραφείς ονομάζουν αυτούς του μικρούς όγκους micro GISTs. Τα microGISTs μοιράζονται τα τυπικά ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά ενός στρωματικού όγκου του γαστρεντερικού συστήματος (KIT, CD34), ενώ η πλειονότητα εξ' αυτών βρίσκεται στον θόλο του στομάχου. Το αν αυτά τα μικρά και εκ πρώτης όψεως ακίνδυνα GISTs έχουν κακόηθες δυναμικό [15], είναι ένα ερώτημα που μελλοντικές μελέτες καλούνται να απαντήσουν.

Τα GISTs εμφανίζονται συνήθως κατά τη μέση ηλικία ενώ είναι αρκετά σπάνια σε άτομα κάτω των 40 ετών. Σε πληθυσμιακές μελέτες η μέση ηλικία εμφάνισης ήταν 66 με 69 χρόνια [10,11,12,15].

#### 3.1.1 Οικογενές GIST

Παρόλο που στην πλειοψηφία τους οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται σποραδικά, σε ένα ποσοστό 5% εκ του συνόλου έχει βρεθεί συσχέτιση με ένα αυτοσωμικό, επικρατές κληρονομικό σύνδρομο όπως το GIST syndrome, τη Νευροϊνομάτωση τύπου 1 (NF1) και το Carney-Stratakis syndrome. Διάφορες φαινοτυπικές, ιστολογικές και μοριακές διαφοροποιήσεις σε σχέση με το σποραδικό GIST έχουν περιγραφεί [18,19]:

- Συγγενείς πρώτου βαθμού που φέρουν κληρονομήσιμες μεταλλάξεις στα γονίδια KIT και PDGFRA έχουν εντοπιστεί στο οικογενές GIST ( GIST syndrome) [20-28].



Οι φορείς αυτού του συνδρόμου έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη πολλαπλών στρωματικών όγκων κυρίως στο στομάχι και στο λεπτό έντερο. Επιπλέον οι ασθενείς που φέρουν κληρονομήσιμες γενετικές μεταλλάξεις στο KIT γονίδιο μπορεί να εμφανίσουν, στα πλαίσια του συνδρόμου, υπέρχρωση δέρματος, δυσφαγία, ή γαστρεντερικούς νευρογενείς όγκους όπως τα παραγαγγλιώματα [20-24]. Εν αντιθέσει προς αυτούς, ασθενείς που φέρουν κληρονομήσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA μπορεί να εμφανίσουν εντερική ινομυωμάτωση και φλεγμονώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού συστήματος. Παλαιότερα κατέτασσαν τους ασθενείς που έφεραν αυτά τα χαρακτηριστικά στο σύνδρομο εντερικής νευροϊνωμάτωσης/νευροϊνωμάτωσης 3b (INF/INF3b). [26-28]

- Ασθενείς με Νευροϊνωμάτωση τύπου 1 έχουν υψηλή επίπτωση να εμφανίσουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους στρωματικό όγκο του γαστρεντερικού συστήματος, συχνότερα δε στο λεπτό έντερο με ένα ποσοστό άνω του 70% [18,29]. Οι όγκοι αυτοί συχνά είναι πολυεστιακοί, ατρακτοκυτταρικού τύπου, και φέρουν χαμηλό μιτωτικό δείκτη πολλαπλασιασμού. Σε αντίθεση με τον σπαραδικό τύπο, σε ελάχιστες περιπτώσεις οι όγκοι αυτοί φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια KIT/PDGFR [18,19]. Παρόλα αυτά το γονίδιο KIT έχει βρεθεί ότι είναι ενεργό σε αυτούς τους wild type όγκους, χωρίς όμως ο μηχανισμός της υπερέκφρασης να είναι ακόμα ξεκάθαρος.
- Τέλος, το σύνδρομο Carney-Stratakis κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την παιδική ηλικία. Το σύνδρομο συζητείται στην επόμενη ενότητα (Βλέπε: Παιδιατρικό GIST).

### 3.1.2 Παιδιατρικό GIST

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος είναι αρκετά σπάνιοι στα παιδιά και στους νέους ενήλικες. Όταν εμφανίζονται παρόλα αυτά, φαίνεται να έχουν διαφορές με τα σποραδικά GIST τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στα μοριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Επιπροσθέτως φαίνεται να υπάρχει προδιάθεση στο γυναικείο φύλο, εν αντιθέσει με την ενήλικη μορφή όπου δεν φαίνεται διαφορά ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, με την χρόνια λανθάνουσα γαστρεντερική αιμορραγία να είναι το συχνότερο εύρημα. Πολυεστιακοί γαστρικοί όγκοι και λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι συχνότερες σε σύγκριση με την ενήλικη μορφή. Ο ιστολογικός τύπος στα παιδιά είναι συχνότερα ο επιθηλιοειδής εν αντιθέσει με τους ενήλικες, όπου συχνότερος είναι ο ατρακτοκυτταρικός, ενώ να σημειωθεί ότι, μολονότι το παιδιατρικό GIST

εμφανίζεται συχνότερα ως πολυεστιακό ή μεταστατικό, φαίνεται ότι η εξέλιξη της νόσου είναι πολύ πιο αργή σε σχέση με την ενήλικη σποραδική μορφή [32-34].

Αρκετά συχνά το παιδιατρικό GIST φαίνεται να αναπτύσσεται, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, στα πλαίσια κληρονομικών συνδρόμων, όπως η τριάδα του Carney και το σύνδρομο Carney-Stratakis.

- Το σύνδρομο Carney-Stratakis, συχνά αναφερόμενο ως Carney-Stratakis dyad, αποτελεί μια αυτοσωμικά επικρατούσα γενετική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από τη δυάδα, GISTs και παραγαγγλιώματα.
- Η τριάδα του Carney αποτελεί μια πολύ σπάνια οντότητα και περιλαμβάνει, GISTs, παραγαγγλιώματα και πνευμονικά χονδρώματα. Επηρεάζει κυρίως νεαρές γυναίκες και θεωρείται μη κληρονομική διαταραχή, καθώς παθογενετικά φαίνεται ότι συσχετίζεται με υπερμεθυλίωση του SDHB (Succinate Dehydrogenase B) εκκινητή, προκαλώντας έτσι επιγενετική αδρανοποίηση του συμπλέγματος SDH. Παρόλα αυτά μόνο ένα 10% εμφανίζει επιγενετικές αλλοιώσεις στα γονίδια SDHA, SDHB, SDHD, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να υποκρύπτεται εν τέλει κάποια κληρονομική διαταραχή σε κάποια περιστατικά [45].

### 3.2 Κατηγοριοποίηση και μοριακή παθογένεση

Πριν το 1988, οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος θεωρούταν ότι προέρχονται από τις λείες μυϊκές ίνες βασιζόμενοι στην ιστολογική τους εικόνα. Παρ'όλα αυτά αργότερα φάνηκε ότι το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των όγκων αυτών διέφερε από τα λειομύματα και τα λειομυοσαρκώματα που προέρχονταν από εστίες εκτός του γαστρεντερικού συστήματος, όπως π.χ. τη μήτρα ή τα μαλακά μόρια. Νωρίς κατά τη δεκαετία του '90, έγινε ξεκάθαρο ότι τα GISTs αποτελούν μια ξέχωρη οντότητα, από τους άλλους μεσεγχυματογενείς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος [46]. Πάνω από τα 2/3 των GISTs, εμφανίζονται θετικά για το CD34 αντιγόνο. Παρ'όλα αυτά το CD34 δεν αποτελεί ειδικό δείκτη για τα GIST. Μεγάλη συμβολή στην ιστολογική ταυτοποίηση αποτέλεσε η εύρεση του CD117 αντιγόνου [48], καθώς ο δείκτης αυτός σπάνια εμφανίζεται σε άλλους μεσεγχυματογενείς όγκους. Το αντιγόνο CD117 αποτελεί έναν KIT διαμεμβανικό υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης, προϊόν του KIT πρωτοογκονιδίου (το ανθρώπινο ομόλογο του ιϊκού ογκογονιδίου γνωστό ως v-KIT. Αυτός είναι και ο λόγος που σε διάφορα συγγράμματα αναφέρεται ως c-KIT [49]. Παράλληλα ευρέθη ότι τα GISTs φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT προκαλώντας δομική μεταβολή της KIT πρωτεΐνης, η οποία υπερλειτουργεί και

διεγείρει τα ογκογενετικά ενδοκυττάρια μονοπάτια [48]. Μια σειρά από μελέτες που ακολούθησαν έρχονται να επιβεβαιώσουν το εύρημα αυτό και τώρα πλέον είναι ξεκάθαρο ότι σε ένα ποσοστό πάνω από 80% θα υπάρχουν μεταλλάξεις στο KIT γονίδιο. [50-52].

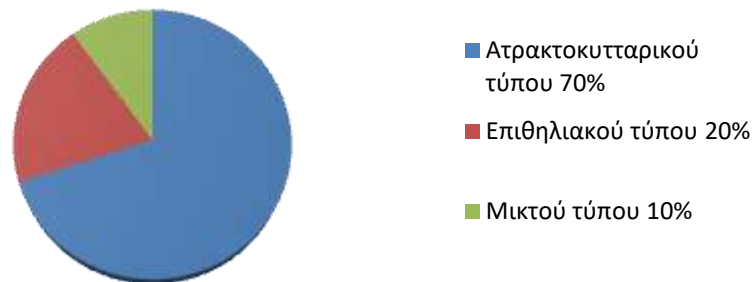
### 3.2.1 Ιστοπαθολογία

Τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (ICCs), περιγράφονται ευρέως ως βηματοδότες του γαστρεντερικού σωλήνα και αποτελούν το σημείο αλληλεπίδρασης του αυτόνομου νευρικού συστήματος με τις λείες μυϊκές ίνες, ενώ φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της εντερικής περισταλσης. Έχουν ανοσοφαινοτυπικές και δομικές ομοιότητες τόσο με τα λεία μυϊκά κύτταρα, όσο και με τα κύτταρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος [53]. Παρομοίως με τα ICCs, έτσι και τα GISTs εκφράζουν την πρωτεΐνη KIT, καθώς επίσης, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, στα 2/3 των περιπτώσεων εκφράζεται το CD34 αντιγόνο [47]. Για όλους τους προαναφερθέντες λόγους έχει προταθεί ότι τα GISTs προέρχονται από τα βασικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα τα οποία πρόκειται μελλοντικά να διαφοροποιηθούν σε διάμεσα κύτταρα του Cajal [54-56]. Υπέρ της θεωρίας προέλευσης από τα ICCs αποτελεί το εύρημα ότι πλησίον των αφαιρεθέντων GISTs έχουν βρεθεί εστίες υπερπλασίας των ICCs κυρίως στο παιδιατρικό GIST [57-61]. Οι αλλοιώσεις αυτές φαίνεται να είναι εστίες ανάπτυξης μελλοντικών GIST.

Ερωτηματικό στη θεωρία προέλευσης των GISTs παραμένουν τα πρωτοπαθή εξωγαστρεντερικά GISTs [EGIST] (επίπλουν, μεσεντέριο ή ακόμα και ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος αποτελούν σημεία ανάπτυξης EGISTs). Αυτές οι φαινοτυπικά πανομοιότυπες με αληθή GIST εστίες [4,63,64] υποσκάπτουν την υπόθεση προέλευσης από τα ICCs [55,58]. Παρόλο που από τους υποστηρικτές της θεωρίας πιστεύεται ότι διάμεσα κύτταρα του Cajal κατά τα στάδια της εμβρυογένεσης είναι δυνατόν να βρεθούν και εκτός του τόπου προέλευσής τους, που αποτελεί ο γαστρεντερικός σωλήνας. Συζητώντας για τόπο προέλευσης, τα GISTs που αναπτύσσονται εντός του γαστρεντερικού σωλήνα και η τυπική τους θέση είναι ο υποβλενογόσιος, όσο εξελίσσονται σε μέγεθος μπορεί να προκληθεί εξέγκωση του βλενογόνου και αιμορραγία.

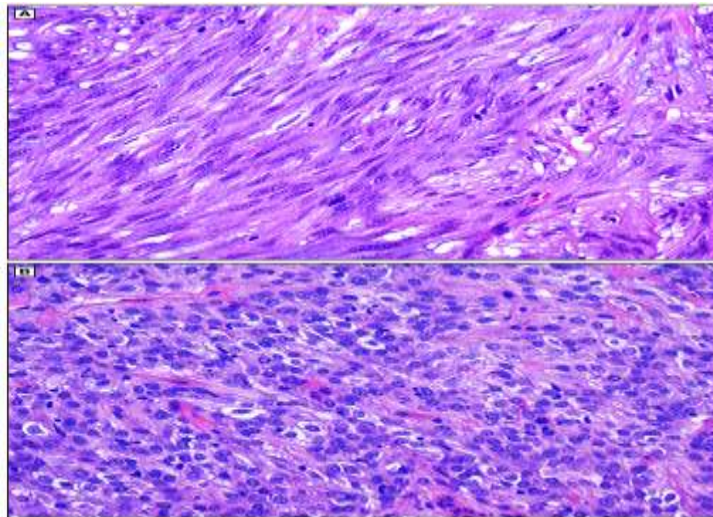
Όσον αφορά την κυτταρική τους μορφολογία τα GISTs χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες (Εικόνα 1):

## Ιστολογικοί Τύποι



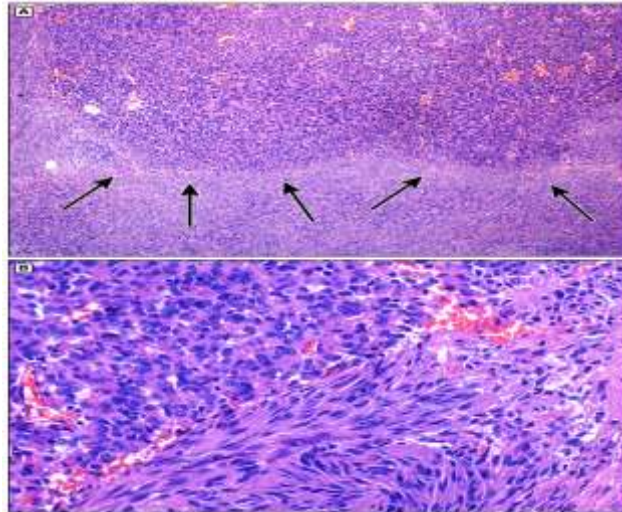
Εικόνα 1 Ιστολογικοί τύποι

Τα ατρακτοκυτταρικού τύπου απαρτίζονται από ηοσινοφιλικά κύτταρα, διατασσόμενα σε σπειροειδείς δέσμες [53], ενώ τα επιθηλιακού τύπου αποτελούνται από στρογγυλά κύτταρα, με ποικίλο ηοσινοφιλικό ή διαυγές κυτταρόπλασμα [47] (Εικόνα 2). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι στην πλειοψηφία τους τα επιθηλιοειδή GISTs δεν εκφράζουν το KIT αλλά φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA και εντοπίζονται κατά κόρον στον στόμαχο [5].



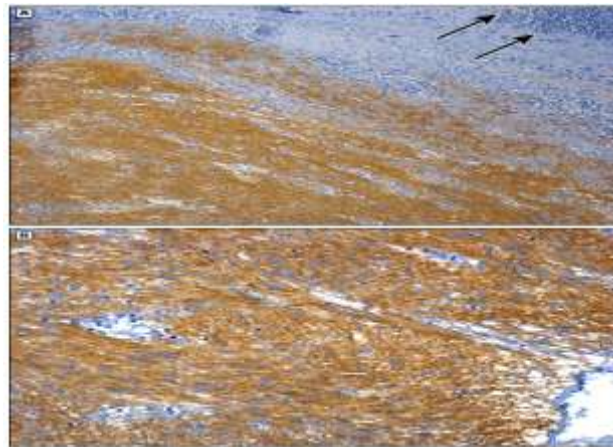
Εικόνα 2 Ιστολογική απεικόνιση: A- Ατρακτοκυτταρικό πρότυπο, B- Επιθηλιοειδές πρότυπο

Τα μικτού τύπου GISTs εμφανίζουν ζώνες απότομης μετάπτωσης ανάμεσα στο ατρακτοειδές και το επιθηλιακό πρότυπο (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3 Μικτό πρότυπο ανάπτυξης**

Ο πιο κοινός διαγνωστικός δείκτης για τα GIST είναι η υπερέκφραση του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης KIT (CD117), ο οποίος εύκολα αναγνωρίζεται μετά από τον ανοσοϊστοχημικό χρωματισμό του παρασκευάσματος (Εικόνα 4).



**Εικόνα 4 Ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του CD117(βέλη)**

Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση των GISTs φαίνεται να παίζουν οι δείκτες DOG-1 (Discovered on GISTs 1) και PKC-theta (protein kinase C theta). Αποτελούν και οι δύο ανοσοϊστοχημικούς δείκτες και θετικοποιούνται σε μεταλλάξεις στα γονίδια KIT και PDGFRA [67-72]. Ο ανοσοϊστοχημικός χρωματισμός είναι καταλυτικός στη διαφοροδιάγνωση των GISTs από άλλους υποεπιθηλιακούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος. (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1** Ανοσοιστοχημική διαφοροδιάγνωση ατρακτοκυτταρικών νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος

Type	CD117	DOG-1	PKC-theta	CD34	SMA*	S100 protein	Desmin
GISTs	+	+	+	+	+/-	-	Σπανιότατα
	(>95%)	(97%)	(72%)	(60 to 70%)	(30 to 40%)	(5% +)	
Λειομώματα	-	-		+ (10 to 15%)	+	-	+
Λειομωσαρκώματα	-	-	+ (10%)	-	+	-	+
Σβαννώματα	-	-	+ (10%)	-	-	+	-

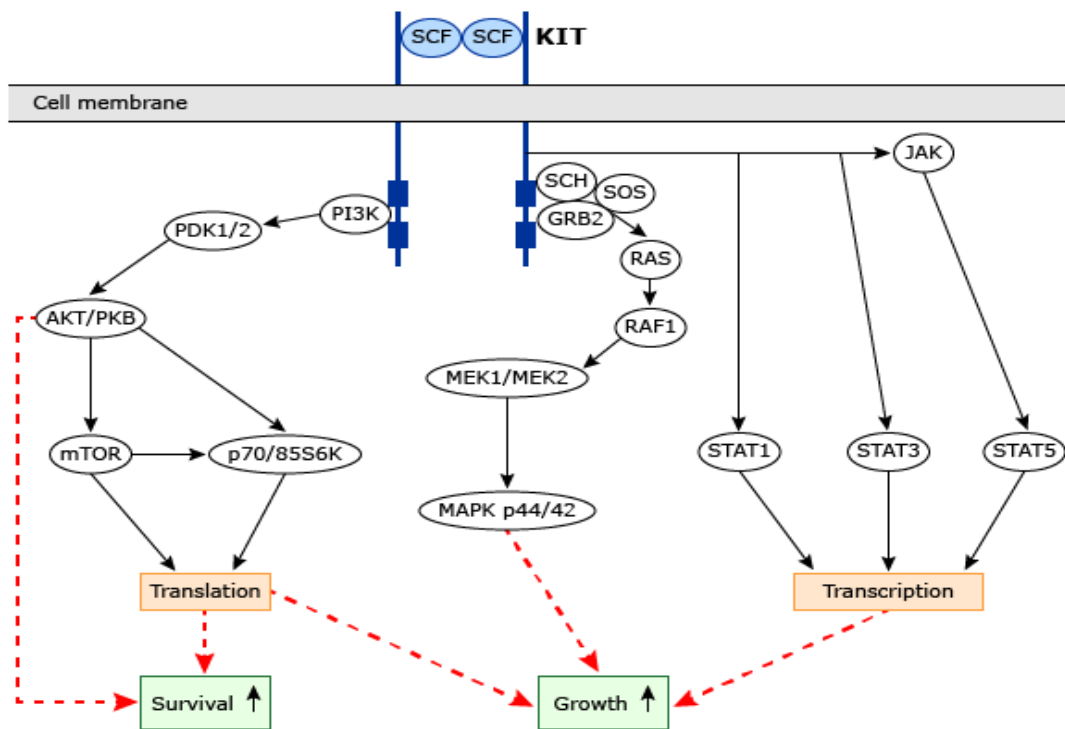
DOG-1: discovered on GIST-1; PKC-theta: protein kinase C theta; GISTs: gastrointestinal stromal tumors.

## 3.2.2 Γενετικές μεταλλάξεις

### 3.2.2.1 Μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT

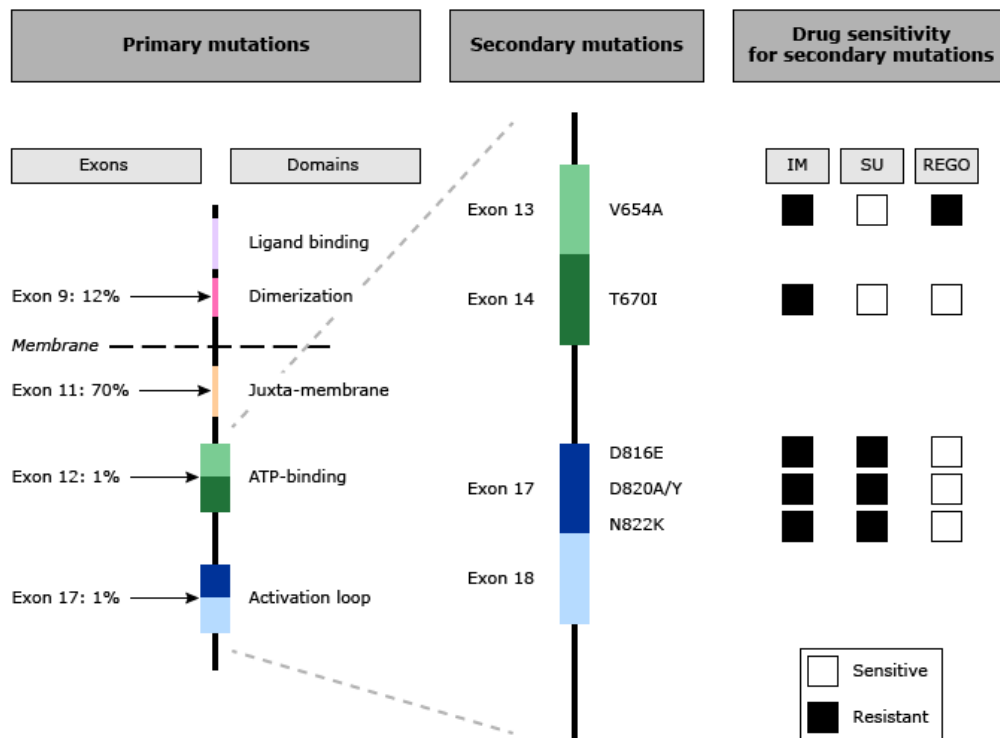
Το πρωτοογκογονίδιο KIT φαίνεται να παίζει κομβικό ρόλο στην ογκογένεση των GISTs. Η καλά μελετημένη gain of function μετάλλαξη έχει παρατηρηθεί τόσο στις σποραδικές όσο και στις κληρονομικές περιπτώσεις [2,20,48,50,51,58,73-75].

Στα φυσιολογικά κύτταρα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης KIT ρυθμίζεται από έναν εξωκυττάριο συνδέτη, γνωστός ως KIT ligand stem cell factor (SCF), ο οποίος συνδεόμενος στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα KIT οδηγεί σε δομικές αλλαγές του ενδοκυττάριου τμήματος του υποδοχέα και εν τέλει σε αυτοφωσφορυλίωση. Η φωσφορυλιωμένη πλέον ενδοκυττάρια τυροσινική κινάση αποτελεί υπόστρωμα για ενεργοποίηση διαφόρων ενδοκυττάριων πρωτεϊνών και κατ' επέκταση ενδοκυττάριων μονοπατιών [57]. Μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT φαίνεται ότι πυροδοτούν τον συνδέτη του υποδοχέα KIT καθώς επίσης και ενδοκυττάρια μονοπάτια που ευδοκούν την επιβίωση, ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, όπως είναι τα K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MARK και JAK/STAT [76] (Εικόνα 5).



**Εικόνα 5** Ενδοκυττάρια μονοπάτια πυροδοτούμενα από τον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT επισυμβαίνουν σε διάφορες γενετικές θέσεις (εξόνια), και μπορεί να αφορούν μεταλλάξεις, διαγραφές ή προσθήκες βάσεων. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο σημείο όπου επισυμβαίνουν συχνότερα οι μεταλλάξεις αλλά φαίνεται να υπάρχουν μεγαλύτεροι γενετικοί τόποι του εν λόγω γονιδίου που επηρεάζονται περισσότερο από άλλους. Οι περισσότερες για παράδειγμα μεταλλάξεις έχουν βρεθεί στο εξόνιο 11 (70%) το οποίο αντιστοιχεί στο ενδοκυττάριο κομμάτι του υποδοχέα (Εικόνα 6) [48,76]. Η περιοχή αυτή του υποδοχέα έχει υπό φυσιολογικές συνθήκες ρυθμιστικό ρόλο στη λειτουργία της κινάσης, χαρακτηριστικό που εξαλείφεται με την μετάλλαξη στο εξόνιο 11. Μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 αντιστοιχούν στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα, όπου γίνεται και η σύνδεση με τον συνδέτη και παρατηρείται σε ένα ποσοστό 12 με 15% εκ του συνόλου των GISTs. Πρωτοπαθείς μεταλλάξεις στην ενδοκυττάρια περιοχή της κινάσης (εξόνιο 13-σύνδεση του ATP, εξόνιο 17-έλικα ενεργοποίησης του υποδοχέα) είναι σχετικά σπάνιες [76]. Είναι σημαντικό στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι αυτές οι μεταλλάξεις είναι αρκετά συχνές σαν δευτεροπαθείς μεταλλάξεις σε ανθεκτικά στην Ιματινίμη GISTs. (Εικόνα 6) [76]



**Εικόνα 6** Περιοχές του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης και η αντιστοίχησή τους με το γονίδιο KIT, αλλά και με την ευαισθησία που εμφανίζουν στην Ιματινίμη (IM) Σουνιτινίμη (SU), και ρεγκοραφενίμη (REGO).

Ο συσχετισμός ανάμεσα στη μετάλλαξη του γονιδίου KIT και στην έκφραση της πρωτεΐνης KIT (CD117) δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή, καθώς σε ορισμένες σπάνιες περιπτώσεις δεν υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο KIT και η πρωτεΐνη KIT εκφράζεται, ενώ σε κάποια περιστατικά συμβαίνει το αντίθετο, να υπάρχει δηλαδή η μετάλλαξη και να μην εκφράζεται η πρωτεΐνη. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται γενετικός έλεγχος ώστε να τεθεί με ασφάλεια η διάγνωση.

- Στην πλειοψηφία τους τα KIT αρνητικά νεοπλάσματα εμφανίζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA
- Όγκοι που φέρουν μεταλλάξεις αλλά δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη μάλλον υφίστανται διαταραχή στην διαδικασία μετάφρασης [74]. Αυτό το φαινόμενο μάλλον επισυμβαίνει σε όγκους που αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στην Ιματινίμη [69].

Από την άλλη, ο μηχανισμός με τον οποίο εκφράζεται η πρωτεΐνη KIT σε όγκους που δεν φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο, δεν έχει διευκρινιστεί και είναι αντικείμενο έρευνας. Το φαινόμενο



αυτό είναι συχνό τόσο στο παιδιατρικό GIST όσο και στο σύνδρομο νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1) [18,19,59,60,77]. Οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται ως KIT wild type και εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην Ιματινίμπη [19].

### 3.2.2.2 Μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA

Ένα μικρό ποσοστό των GIST όπως αναφέρθηκε ανωτέρω δε φέρει μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT, φαίνεται όμως ότι εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο PDGFRA [5,65,66,78]. Σε μία δημοσιευμένη σειρά τέτοιου είδους, μεταλλάξεις φάνηκαν σε 14 από τα 40 περιστατικά που δεν έφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT. Κατ' επέκταση βρέθηκε ότι οι κυτταρογενετικές αλλαγές και η εξέλιξη της νόσου διέφερε από τους όγκους που φέρουν μεταλλάξεις στο KIT [65]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που συμπεριλάμβανε 1105 GISTs, ευρέθη ότι μεταλλάξεις στο PDGFRA υπήρχαν σε ποσοστό 7,2% [61]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, Ιματινίμπη και Σουνιτινίμπη, έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα ακόμα και σε GIST που στερούνται μεταλλάξεις στο KIT. Πολύ συχνά όμως παρατηρούνται σε αυτά τα νεοπλάσματα μεταλλάξεις στο PDGFRA γονίδιο. Δεν είναι όμως όλες οι μεταλλάξεις του PDGFRA βιολογικά πανομοιότυπες. Κάποιες από αυτές (ειδικά η D842V) χαρακτηρίζονται από την αξιοσημείωτη ανθεκτικότητα στην Ιματινίμπη [65,66], ενώ κάποιες άλλες εμφανίζουν ευαισθησία. Λόγω αυτής της βιοποικιλότητας κρίνεται αναγκαίος ο γονιδιακός έλεγχος σε κάποιες περιπτώσεις με σκοπό τη λήψη αποφάσεων για τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση.

### 3.2.2.3 Wild type GISTs

Σε ένα ποσοστό 10 με 15% των GISTs δεν ανευρίσκονται μεταλλάξεις στα γονίδια KIT και PDGFRA. Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται τα GISTs που αναπτύσσονται σε έδαφος των συνδρόμων, της νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1 gene mutation) [79], του συνδρόμου Carney-Stratakis (SDHX), και της τριάδας του Carney (πιθανώς σχετίζεται με επιγενετικές αλλαγές του εκκινητή SDHC). (Βλέπε παιδιατρικό και οικογενές GIST ανωτέρω)

Τα Wild Type GISTs συχνά εντοπίζονται στον στόμαχο και έχουν πολυκεντρικό πρότυπο ανάπτυξης [32,35]. Όπως σημειώθηκε και ανωτέρω, οι όγκοι αυτού του τύπου αναπτύσσονται κυρίως σε νεαρές ηλικίες (περίπου το 85% των GISTs που αναπτύσσεται σε παιδιά και εφήβους είναι KIT/PDGFRA wild type). Παρόλο που ονομάζεται παιδιατρικό GIST λόγω της μεγάλης αυτής συσχέτισης, δεν αποκλείεται όγκοι αυτού του τύπου να αναπτυχθούν και στους ενήλικες [80].

Η μεγαλύτερη σειρά GIST που έχει δημοσιευτεί μέχρι στιγμής, περιελάμβανε **95** Wild Type GISTs (μέσης ηλικίας **23** ετών, απόκλιση από **7** έως **78**). Από τους **84** ασθενείς όπου το ιστολογικό δείγμα ήταν επαρκές για μοριακή ανάλυση, τρεις υπότυποι προέκυψαν και παρουσιάζονται κατωτέρω [81].

- SDHX μεταλλάξεις-**66%**
- Υπερμεθυλίωση του εκκινητή SDHC-**22%**
- Αλλοιώσεις που αφορούν: NF1 μεταλλάξεις, BRAF, V600E μεταλλάξεις, άλλες σπάνιες μεταλλάξεις και τέλος μη αναγνωρίσιμες αλλοιώσεις-**12%**

Ανοσοιστοχημική ταυτοποίηση για το SDHB θα πρέπει να γίνεται σε όλα τα wild type GISTs, ενώ η έλλειψη της μετάλλαξης στο SDHB υποδηλώνει SDH υπολειτουργία και πιθανή SDHX μετάλλαξη. Σε αυτού του είδους τα περιστατικά έχει ρόλο η γενετική ταυτοποίηση των SDHX γονιδίων [36,82,83]. Λόγω της φτωχής ανταπόκρισης των νεοπλασμάτων αυτών στην Ιματινίμη, σε περιπτώσεις όπου κρίνεται απαραίτητο ο ασθενής να λάβει επικουρική η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, η χρήση της Ιματινίμης θα πρέπει να εγκαταληφθεί εξ αρχής. Σε μεταστατικά GISTs παρόλο που έχει βρεθεί ότι η ανθεκτικότητα στην Ιματινίμη αυξάνεται, φαίνεται ότι εμφανίζουν ευαισθησία στη Σουνιτινίμη. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνδρομικών GISTs, όπου συνυπάρχουν τόσο κληρονομήσιμες, όσο και σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο KIT και ως εκ τούτου να ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία με Ιματινίμη [84]. Επομένως, ακόμα και σε συνδρομικές περιπτώσεις, όπου εκ πρώτης όψεως φαίνεται ότι ο wild type τύπος υπερτερεί, θα πρέπει να διενεργείται γενετική ανάλυση ώστε να αποκλειστεί τυχόν μετάλλαξη που προκαλεί ευαισθησία στην Ιματινίμη. Σε υποψηφίους λοιπόν ασθενείς αυτής της κατηγορίας, που πρόκειται να λάβουν επικουρική η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, θα πρέπει να διενεργείται γενετική ανάλυση.

Τέλος έχει βρεθεί ότι στα KIT/PDGFRΑ wild type GISTs, μπορεί να συνυπάρχουν και άλλες γενετικές μεταλλάξεις με εν δυνάμει θεραπευτικές προοπτικές. Για παράδειγμα η μετάλλαξη BRAF V600E εντοπίζεται σε ποσοστό πάνω από **13%** τα wild type GISTs [85,86], και οι όγκοι αυτοί φαίνεται να είναι ευαίσθητοι στη θεραπεία με BRAF αναστολείς [87]. GISTs που αναπτύσσονται στα πλαίσια του συνδρόμου νευροϊνωμάτωσης τύπου 1 (NF1), εμφανίζουν αυξημένη ενεργότητα του ενδοκυττάριου ογκογενετικού μονοπατιού της MAP κινάσης [88]. Δίνοντας υποσχέσεις για πιθανούς θεραπευτικούς παράγοντες που δρουν ανασταλτικά στο εν λόγω μονοπάτι, όπως είναι οι αναστολείς MEK. [89]. (Σχήμα 1)

### 3.3 Κλινική εικόνα των GISTs

Τα GISTs αναπτύσσονται κατά κόρον εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, από τον οισοφάγο μέχρι και το ορθό. Συχνότερη εντόπιση αποτελεί ο στόμαχος (40-60%), ακολουθούμενος από το λεπτό έντερο (25 με 30%) [7,99,121,122]. Το δωδεκαδάκτυλο (5%), το παχύ έντερο, το ορθό (5 με 15%) και ο οισοφάγος (<1%) αποτελούν σπανιότερες εστίες ανάπτυξης. Οι όγκοι που δεν συσχετίζονται με το τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα αναφέρονται ως εξωγαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (EGISTs) και βρίσκονται στο μεσεντέριο, στο επίπλουν ή οπισθοπεριτοναϊκά [4,64,122]. Η κλινική εικόνα όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό ποικίλει και εξαρτάται από το σημείο ανάπτυξης του πρωτοπαθούς όγκου.

Κάποια GISTs είναι εντελώς ασυμπτωματικά έως ότου φτάσουν σε αρκετά μεγάλο μέγεθος και συνήθως ανακαλύπτονται σε τυχαίο έλεγχο ρουτίνας ή όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε διερεύνηση άλλης παθολογίας. Συνήθως ανευρίσκονται σε ενδοσκοπήσεις, όπου εμφανίζονται ως μια μεγάλη υποβλεννογόνια υπέγερση. Αν δώσουν συμπτώματα συνήθως αυτά είναι μη ειδικά (π.χ. γρήγορος κορεσμός, μετεωρισμός κ.α.). Σπανιότερα, και ειδικά όταν φτάνουν σε μεγάλα μεγέθη, εξελκώνονται, οπότε εμφανίζονται ως αιμορραγία ανώτερου πεπτικού, ή προκαλούν συμπτώματα από πίεση παρακείμενων δομών (π.χ. άτυπη επιγαστραλγία, απόφραξη, ψηλαφητή κοιλιακή μάζα) [97,98].

Συνοπτικά η κλινική εμφάνιση των GISTs κατά τη διάγνωση έχει ως εξής:

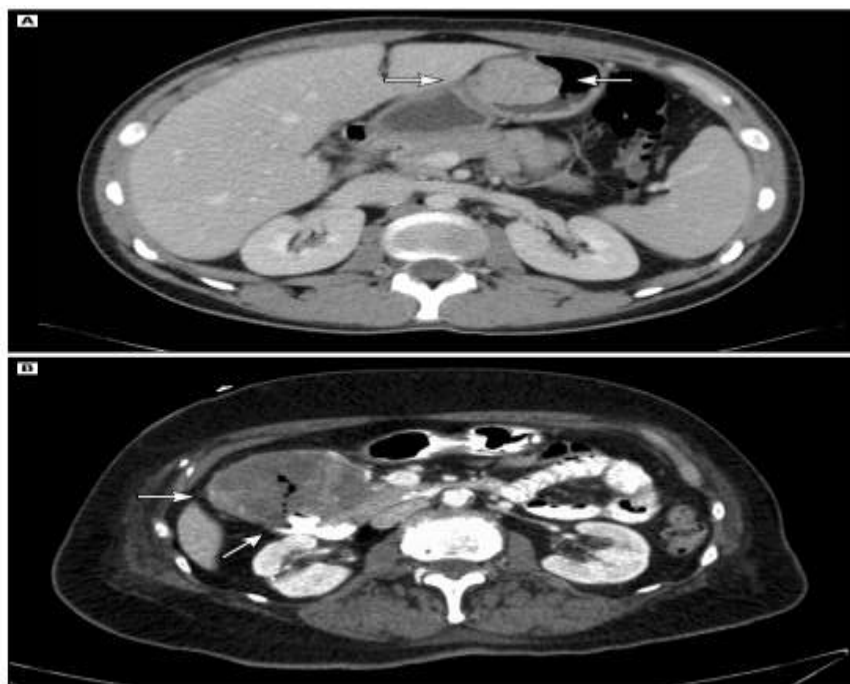
- Λανθάνουσα γαστρεντερική αιμορραγία – **28%** λεπτό έντερο και **50%** στομάχι
- Τυχαίο εύρημα -**13** με **18%**
- Άτυπο κοιλιακό άλγος- **8** με **17%**
- Οξεία κοιλία- **2** με **14%**
- Ασυμπτωματική κοιλιακή μάζα – **5%**

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι σπάνια στα GISTs, παρ'όλα αυτά έχουν περιγραφεί σε ελάχιστες περιπτώσεις, με τον υποθυρεοειδισμό και τις υπογλυκαιμίες που δεν οφείλονται σε όγκους στα νησίδια του παγκρέατος να είναι οι συχνότερες διαταραχές [123]. Ασθενείς με πολυεστιακή εντόπιση συνήθως θεωρούνται μεταστατικοί. Δεν φαίνεται να είναι απολύτως σωστή αυτή η τάση καθώς σε κάποιες συνδρομικές καταστάσεις όπως συζητήθηκε ανωτέρω οι εστίες αυτές είναι πρωτοπαθείς και όχι μεταστατικές. [124] (Βλέπε οικογενές GIST)

Τα GISTs συνήθως μεθίστανται στο ήπαρ και στο περιτόναιο ενώ σπανιότερα στους περιοχικούς λεμφαδένες. Αρκετά ασυνήθης είναι η ανεύρεση μεταστάσεων στους πνεύμονες, σημείο όπου κατά το πλείστον μεθίστανται οι όγκοι μαλακών μορίων.

### 3.3.1 Διαγνωστική προσέγγιση

Η **αξονική τομογραφία (CT)** με σκιαγραφικό αποτελεί την απεικόνιση εκλογής, έτσι ώστε να χαρακτηριστεί μία νεοδιαγνωσθείσα κοιλιακή μάζα. Μέσω αυτής, εκτιμάται τόσο η τοπική έκταση της νόσου, όσο και η λεμφαδενική διασπορά αλλά και η πιθανή μεταστατική νόσος. Μεταστάσεις θα πρέπει να αναζητηθούν στο ήπαρ, στο επίπλουν αλλά και στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Δια στόματος (Per Os), αλλά και ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού θα πρέπει να διενεργείται με σκοπό τη σωστή εκτίμηση των ορίων του όγκου. Η **μαγνητική τομογραφία (MRI)** έχει ρόλο σε GISTs που εντοπίζονται στο ορθό αλλά και για να τεκμηριωθούν ύποπτες εστίες στο ήπαρ και το ενδεχόμενο αυτές να είναι μεταστατικές. Η συνήθης εικόνα των GISTs στην αξονική, αποτελεί μια μάζα με ομαλό περίγραμμα που ελαφρώς προσλαμβάνει ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Οι όγκοι πάνω από 15 εκ. έχουν διαφορετική απεικόνιση, λόγω των πιθανών νεκρώσεων και της αιμορραγίας που μπορεί να συνυπάρχουν σε αυτούς. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7 Α, Όγκος ενδοαυλικός και με ομαλό περίγραμμα και παρέγχυμα. Β, Όγκος εξωφυτικός με ανώμαλο παρέγχυμα

Η **γαστροσκόπηση** αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον καλύτερο χαρακτηρισμό του όγκου σε περίπτωση που αυτός βρίσκεται στον στόμαχο. Τα GISTs όπως και τα λειομύωματα εμφανίζονται ως υποεπιθηλιακή μάζα, με ομαλό περίγραμμα και φυσιολογικό βλεννογόνο. Κεντρική εξέλκωση μπορεί να συνυπάρχει, ειδικά σε μεγαλύτερους όγκους. Η ενδοσκόπηση από μόνη της, δεν μπορεί να μας δώσει σαφή συμπεράσματα για το αν ο όγκος προέρχεται από το τοίχωμα του στομάχου ή αν πρόκειται για έναν εξωαυλικό όγκο.

Εν αντιθέσει ο **ενδοσκοπικός υπέρηχος (Endo U/S)**, φαίνεται ότι μπορεί να αποδώσει με μεγάλη ακρίβεια, τόσο τη τοπική επέκταση του όγκου, όσο και το σημείο προέλευσής του, καθώς και την πιθανή περιοχική λεμφαδενική συμμετοχή. Είναι δυνατή επίσης η λήψη ιστού μέσω λεπτής βελόνης (FNA), με σκοπό και την ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου. Τα GISTs υπερηχογραφικά έχουν υπόηχη, ομογενή απεικόνιση, με ομαλά όρια. Τα περισσότερα GISTs αναπτύσσονται εντός της τέταρτης στοιβάδας του γαστρικού τοιχώματος (muscularis propria). Τα μικρότερα GISTs είναι πιθανό να ανευρεθούν στη δεύτερη στοιβάδα (muscularis mucosa).

Οι βιοψίες που λαμβάνονται από την ενδοσκόπηση ενδεχομένως να μην είναι επαρκείς για σαφή αποτελέσματα. Σε αντίθεση, ο ενδοσκοπικός υπέρηχος σε συνδυασμός με την χρήση λεπτής βελόνης για λήψη βιοψιών από τις εν τω βάθει στοιβάδες του στομάχου εμφανίζει μεγαλύτερη επιτυχία [125]. Η προεγχειρητική διάγνωση των στρωματικών όγκων απαιτεί μεγάλη εξοικείωση με τα απεικονιστικά ευρήματα έτσι ώστε βάσει αυτών να τεθεί η διάγνωση με ασφάλεια.

**Προεγχειρητική βιοψία** του όγκου σπάνια απαιτείται όταν υπάρχει υψηλή υποψία από τα απεικονιστικά ευρήματα και συνήθως δεν συνίσταται σε εξαιρεσίμους όγκους. Αντιθέτως, ενδείκνυται σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου έτσι ώστε να ληφθεί η απόφαση για λήψη ή όχι νεοεπιχειρητικής ή επικουρικής θεραπείας με Ιματινίμη [126.127].

Η **αξονική εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση** φλουρο-δεοξυ-γλυκόζης **FDG-PET**, έχει μεγάλη ευαισθησία στην απεικόνιση των όγκων που μεταβολίζουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένων και των GISTs. Παρόλα αυτά δεν έχει αντικαταστήσει την αξονική τομογραφία ως εξέταση εκλογής, ενώ η ευαισθησία της κυμαίνεται από **86** έως **100%** [129,130,131].

### 3.3.2 Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση ενός υποβλενογόνιου μορφώματος που αναπτύσσεται εντός του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνει εκτός από τα GISTs, τα λειομυοσαρκώματα, τα λειομύωμα, τα κακοήθη μελανώματα, τα σβαννώματα, τους δεσμοειδείς όγκους, τους φλεγμονώδεις μυοινοβλαστικούς όγκους και το μεταπλαστικό σαρκοματοειδές καρκίνωμα. Η απεικόνιση των περισσότερων αυτών νεοπλασμάτων στο μικροσκόπιο είναι πανομοιότυπη [6]. Η διάγνωση κυρίως βασίζεται στο ανοσοιστοχημικό και στο μοριακό προφίλ, παρόλο που και εκεί υπάρχουν αρκετές επικαλύψεις [58].

- Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, κλειδί στη διάγνωση των GISTs αποτελεί η έκφραση του KIT από την πλειοψηφία αυτών των νεοπλασμάτων.
- Ένας άλλος χρήσιμος ανοσοιστοχημικός δείκτης είναι ο DOG-1, ο οποίος επίσης εκφράζεται κατά κόρον στα GISTs, ακόμα και σε κάποιους KIT αρνητικούς όγκους
- Επιπλέον, 60 με 70% των GISTs είναι θετικά για το CD34 αντιγόνο, 30-40% εμφανίζονται θετικά στην ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA), 5% για την πρωτεΐνη S και 1-2% στην κερατίνη [1,8,48]. ( βλέπε πίνακα 1)

### 3.3.3 Προγνωστικά χαρακτηριστικά

Η βιολογική συμπεριφορά των GISTs ποικίλει αρκετά όπως θα αναφερθεί κατωτέρω. Παρόλο που παλαιότερα πιστευόταν ευρέως ότι κάποια GISTs είναι καλοήθης όγκοι, πλέον είναι ξεκάθαρο ότι όλα τα GISTs έχουν δυνητικά κακοήθης δυναμικό, ακόμα και αυτοί που είναι κάτω από δύο εκατοστά σε μέγεθος και με ευνοϊκά ιστολογικά χαρακτηριστικά [1]. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι οι όροι καλοήθης και κακοήθης, δεν έχουν πρακτική εφαρμογή στα GISTs. Κατά συνέπεια, και ενώ όλα τα GISTs θεωρούνται δυνητικά κακοήθη, τα νεότερα συστήματα ταξινόμησης δημιουργούνται βάση του σχετικού κινδύνου για τοπική υποτροπή ή μεταστατική νόσο [8,90,91].

#### 3.3.3.1 Απεικονιστικά χαρακτηριστικά

Τα χαρακτηριστικά του όγκου τόσο στην αξονική τομογραφία (CT) όσο και στον ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) όχι μόνο θέτουν σε μεγάλο βαθμό τη διάγνωση, αλλά μπορούν να εκτιμήσουν και τον κίνδυνο για τοπική υποτροπή. Γενικότερα, όγκοι μεγαλύτεροι των πέντε εκατοστών, πολυλοβωτοί, με ετερογένεια του παρεγχύματος, διήθηση του μεσεντερίου, εξέλκωση, και/ή με περιοχική λεμφαδενοπάθεια, έχουν χειρότερη πρόγνωση και κατατάσσονται στους υψηλού

κινδύνου [92-96]. Εν αντιθέσει, όγκοι με ομοιογενές παρέγχυμα και ενδοαυλικό πρότυπο ανάπτυξης, συγκαταλέγονται σε χαμηλού κινδύνου όγκους.

### 3.3.3.2 Κριτήρια ταξινόμησης

Κατά το πλείστον, το πιο ευρέως γνωστό σύστημα ταξινόμησης AFIP, προκύπτει από δεδομένα τριών μεγάλων αναδρομικών σειρών όπου διενεργήθηκαν στο Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) [97-99]. Στις εν λόγω σειρές, οι οποίες αποτελούν τις μεγαλύτερες σε αριθμό περιστατικών GISTs που διεγνώσθησαν, αντιμετωπίστηκαν και παρακολουθήθηκαν για μεγάλο χρονικό διάστημα, προκύπτει ότι, το μέγεθος του όγκου, ο δείκτης πολλαπλασιασμού καθώς και η εντόπιση του αποτελούν ξεχωριστούς προγνωστικούς δείκτες [90].

### 3.3.3.3 Εντόπιση

Παρόλο που γενικά μικροί όγκοι με χαμηλό μιτωτικό δείκτη και μεγάλοι όγκοι με υψηλό μιτωτικό δείκτη εμφανίζουν παρόμοια πρόγνωση ανεξαρτήτου πρωτοπαθούς εστίας, η σειρά AFIP εμφανίζει ξεκάθαρη προγνωστική διαφοροποίηση στους όγκους ενδιάμεσου κινδύνου που αναπτύσσονται στον στόμαχο σε σύγκριση με άλλες εστίες [97,98].

- Γαστρικά GISTs ενδιάμεσου κινδύνου >10 εκατοστών με χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και όγκοι <5 εκατοστών με υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, αποτελούν όγκους σχετικά χαμηλού κινδύνου για τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή.
- GIST λεπτού εντέρου ενδιάμεσου κινδύνου > 10 εκ. με χαμηλό μιτωτικό δείκτη και όγκοι <5 εκ. και με >5 μιτώσεις ανά 50 οπτικά πεδία, αποτελούν όγκους υψηλού κινδύνου για τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή.
- Λόγω της σπανιότητας των μη γαστρικών GIST είναι σχετικά δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια το πόσο επηρεάζεται η πρόγνωση της νόσου από την εντόπιση του όγκου. Πάρα ταύτα τα κολοορθικά GIST βάσει των έως τώρα δεδομένων φαίνεται ότι έχουν παρόμοια έως ελάχιστα χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τα εντερικά, ενώ τα εξωγαστρεντερικά GIST (EGISTS) φαίνεται ότι έχουν τη χειρότερη πρόγνωση. [108]

### 3.3.3.4 Λεμφαδενική διασπορά, ρήξη όγκου και γενότυπος

Η λεμφαδενική διασπορά είναι σπάνια στα GISTs, ως εκ τούτου δεν συστήνεται λεμφαδενικός καθαρισμός παράλληλα με την εκτομή του όγκου, εκτός και αν αυτοί είναι εμφανώς διογκωμένοι. Στις σειρές που δημοσιεύτηκαν από την AFIP, δεν εντοπίστηκαν διηθημένοι λεμφαδένες σε γαστρικά και λεπτού εντέρου GISTs. Σε όγκους όμως που προκύπτουν από μεταλλάξεις στο γονίδιο SDH φάνηκε συμμετοχή των λεμφαδένων από 38 έως 65%[81]. Δεδομένης της σπανιότητας των όγκων αυτών, είναι αρκετά δύσκολο να εκτιμηθεί σωστά η λεμφαδενική συμμετοχή. Η ανάλυση SEER με πάνω από 5000 ενήλικες ασθενείς, έδειξε ότι η λεμφαδενική συμμετοχή επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση των ασθενών (hazard ratio 1.47,  $p = 0.001$  [105]).

**Ρήξη όγκου:** Παρόλο που δεν συμπεριλαμβάνεται στα περισσότερα συστήματα ταξινόμησης των GISTs, αποτελεί έναν ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου. Αυτό ισχύει είτε η ρήξη γίνεται αυτόματα είτε διεγχειρητικά και επηρεάζει σημαντικά το διάστημα ελευθέρως νόσου [106-109]. Σε μια τροποποίηση των National Institutes of Health consensus criteria (NIH), έχουν προταθεί σαν προγνωστικές μεταβλητές, όχι μόνο το μέγεθος, η εντόπιση και ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και η ρήξη όγκου [109].

**Γενότυπος όγκου:** Παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι ασθενείς με μεταλλάξεις στο KIT εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση από τους Wild Type όγκους [51,74,78,109-111]. Πλέον νεότερα δεδομένα δεν ξεκαθαρίζουν το αν η ύπαρξη ή η απουσία μεταλλάξεων στο KIT εμφανίζουν θετική ή αρνητική πρόγνωση, πόσο δε μάλλον μετά την εισαγωγή της Ιματινίμπης ως θεραπεία των GISTs.

Παρόλα αυτά έχουν βρεθεί συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο KIT που σχετίζονται με επιθετική συμπεριφορά. Τέτοιες είναι οι μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 [109,110,112,113]. Αλλά και οι ελλείψεις στα κωδικόνια 557 και 558 στο εξόνιο 11 [74,78,110,114-116].



### 3.3.3.5 Προγνωστικά μοντέλα

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα προγνωστικά μοντέλα (Σφάλμα! Το αρχείο προέλευσης της αναφοράς δεν βρέθηκε.) βασιζόμενα στην εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και αργότερα την εισαγωγή της ρήξης όγκου.

- Το σύστημα TNM, παρόλο που χρησιμοποιείται για τη συνοπτική επεξήγηση από κάποιους παθολογοανατόμους, δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην κλινική πράξη.
- Το σύστημα NIH (National Institutes of Health consensus criteria ή αλλιώς Fletcher's criteria) αποτελεί την πρώτη απόπειρα ταξινόμησης των GISTs βασισμένο σε μικρές σειρές. Συμπεριελάμβανε το μέγεθος του όγκου και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σαν μοναδικές μεταβλητές ταξινόμησης σε 4 γκρουπ πρόγνωσης.
- Το σύστημα AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) ή αλλιώς Miettinen's Criteria, παρουσιάστηκε από τους Miettinen et al, και βασίστηκε σε μεγάλες σειρές περιστατικών. Η διαφορά με τα κριτήρια NIH είναι ότι εισάγεται η εντόπιση του όγκου και καταργείται ο όρος καλοήθεια στο πρώτο γκρουπ πρόγνωσης, καθώς όπως αναφέρθηκε ανωτέρω όλα τα GIST έχουν κακόηθες δυναμικό.

## 4 Στόχος-Σκοπός

Η παρουσίαση των κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (GIST) που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στο Νοσοκομείο μας την τελευταία δεκαετία. Σκοπός είναι η καταγραφή και ανάδειξη των επιμέρους χαρακτηριστικών τόσο των ασθενών (π.χ. δημογραφικά χαρακτηριστικά), όσο και των παθολογοανατομικών και ιστολογικών δεδομένων, όπως προκύπτουν από την παθολογοανατομική έκθεση των παρασκευασμάτων αλλά και των πρακτικών των χειρουργείων. Όλα τα απογραφθέντα δεδομένα υπόκεινται σε περιγραφική και στατιστική ανάλυση έτσι ώστε να συγκριθούν με άλλες παρόμοιες σειρές περιστατικών που έχουν δημοσιευθεί κατά καιρούς. Τα αποτελέσματα που θα προκύψουν ενδεχομένως να αποτελέσουν σηματοδότες για μελλοντικά πιο στοχευμένες εργασίες έτσι ώστε να κατανοηθεί σε βάθος αυτό το σπάνιο και ιδιαίτερο νεόπλασμα.

## 5 Υλικό- Μέθοδος

Από τον Μάρτιο του 2007 έως και τον Οκτώβριο του 2017, 87 ασθενείς χειρουργήθηκαν στο νοσοκομείο μας για στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος. Διενεργήθη αναδρομική καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων τους, όπως για παράδειγμα, η ηλικία και φύλο, ενώ η διάγνωση της νόσου ώστε να συγκαταλεχθεί ο ασθενής στην έρευνα προέκυπτε με το αποτέλεσμα της βιοψίας είτε αυτή αφορούσε τμήμα ιστού πχ, FNA biopsy, είτε χειρουργικού παρασκευάσματος. Διενεργήθηκαν επίσης καταγραφές των προεγχειρητικών ακτινολογικών ευρημάτων, όπως η προεγχειρητική σταδιοποίηση, η πολυοργανική συμμετοχή, κ.α Διεγχειρητικά ευρήματα επίσης καταγράφηκαν, όπως είναι η εντόπιση του όγκου, η επέκταση αλλά και η μακροσκοπική εξαίρεση ή μη της νόσου. Τα GISTs στην συνέχεια κατατάχθηκαν βάσει, του μεγέθους τους, του δείκτη μιτωτικού πολλαπλασιασμού, των μικροσκοπικών ορίων εκτομής αλλά και της ανοσοϊστοχημικής ταυτοποίησής τους. Η τελευταία αφορούσε τη θετικότητα ή μη στα αντιγόνα επιφανείας όπως το CD117, CD34, vimentin, smooth muscle actin (SMA), S-100 και τη δεσμίνη. Η κατηγοριοποίηση των νεοπλασμάτων έγινε βάσει των κριτηρίων AFIP (Armed Forces Institute of Pathology), τα οποία προτάθηκαν αρχικά από τους Miettinen et al. Αποτελούν ουσιαστικά μία εξέλιξη των μέχρι πρότινος ευρέως χρησιμοποιούμενα NIH (National Institutes of Health consensus criteria, η αλλιώς Fletcher's criteria). Αυτό που οι Miettinen et al εισήγαγαν στα τελευταία ήταν η εντόπιση του όγκου και η κατηγοριοποίηση σε τέσσερις ομάδες κίνδυνου, πολύ χαμηλού, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου για υποτροπή Πίνακας 2.

**Πίνακας 2 AFIP criteria**

Size (cm)	Mitotic rate per 50 HPFs	Gastric GISTs	Small intestinal GISTs
≤2	≤5	Very low or none	Very low or none
>2 to ≤5	≤5	Low	Low
>5 to ≤10	≤5	Low	Intermediate
>10	≤5	Intermediate	High
≤2	>5	Low	High
>2 to ≤5	>5	Intermediate	High
>5 to ≤10	>5	High	High
>10	>5	High	High

Εκτός από την εντόπιση λαμβάνουν υπ' όψιν το μέγεθος αλλά και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ανά πενήντα οπτικά πεδία. Καταγράφηκαν επίσης και άλλα στοιχεία από τις ιστολογικές, όπως η ύπαρξη ή όχι νεκρώσεων εντός του χειρουργικού παρασκευάσματος, το αν έγινε ή όχι λεμφαδενικός καθαρισμός, το ποσοστό κυτταρικού πολλαπλασιασμού σύμφωνα με τον δείκτη Ki67. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε σε υπολογιστικά φύλλα μέσω του προγράμματος Microsoft excel, ενώ η στατιστική ανάλυση έγινε μέσω του προγράμματος SPSS® 25.0.

## 6 Αποτελέσματα

Τα επιδημιολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της μελέτης ήταν πανομοιότυπα με αυτά των παλαιότερων σειρών που έχουν δημοσιευτεί. Υπάρχουν περιορισμοί που σχετίζονται με την παρούσα μελέτη. Αρχικά είναι μια μελέτη παρατήρησης άρα δεν μπορούμε να επάγουμε αιτιώδεις σχέσεις και επίσης δεν μπορούμε να ελέγξουμε όλους τους συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης, είναι πιθανό να έχει δημιουργηθεί σφάλμα επιλογής, κατά την επιλογή των ασθενών από τα αρχεία του νοσοκομείου, ενώ τέλος το μέγεθος του δείγματος είναι αρκετά μικρό κάτι που συνεπάγεται μειωμένη ισχύ των στατιστικών μεθόδων.

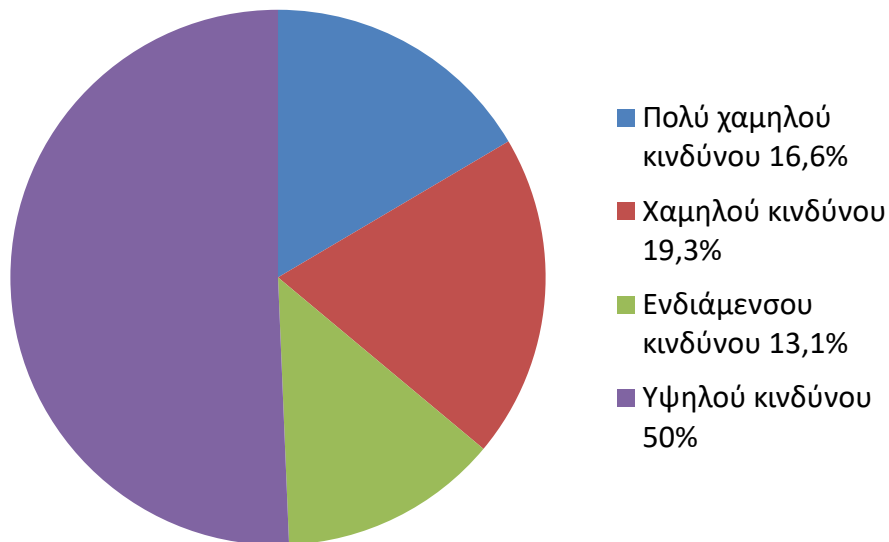
### 6.1 Γενική περιγραφή της ομάδας μελέτης

Ο αριθμός του δείγματος που περιλαμβάνεται στην τελική ανάλυση αποτελείται από **87** άτομα εκ των οποίων τα **57,5%** ήταν γυναίκες. Η περιγραφική στατιστική ανάλυση στον **Πίνακα 3** συνοψίζει τα χαρακτηριστικά της δειγματοληπτικής έρευνας στο δείγμα μας συμπεριλαμβανομένων των ειδικών χαρακτηριστικών των όγκων. Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματος ήταν 64 έτη. 62,1% των ασθενών είχαν εντοπισμένο όγκο στον στόμαχο, ακολούθως το 22,1% ήταν στο λεπτό έντερο. Βρέθηκαν επίσης 3 περιστατικά με εξωγαστρεντερικό GIST (EGIST). Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος ήταν ο ατρακτοκυτταρικός (43 ασθενείς 51,2%) ενώ επιθηλιοειδή τύπο είχαν 7 περιστατικά (8%). Μικτό τύπο είχαν 34 περιστατικά (40,5%).

Όσον αφορά την ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση, το CD 117 βρέθηκε θετικό σε 55 ασθενείς (67,9%), το CD 34, στο 73,8%, ενώ το DOG-1 στο 80%. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η καταγραφή του DOG-1 δεν γινόταν στο νοσοκομείο μας πριν το 2014, πράγμα που σημαίνει ότι διέφυγαν από τη διάγνωση τα KIT αρνητικά GISTs. Από τους 44 ασθενείς που εξετάστηκαν από το 2014 και μετά, το DOG-1 ήταν θετικό στο 80%. Έξι περιστατικά εμφάνισαν ασθενή θετικότητα στην ακτίνη των λειών μυϊκών ινών (SMA). Επιπλέον 8 περιστατικά, εμφάνισαν θετική χρώση για την πρωτεΐνη S-100, ενώ 4 ήταν θετικά για την Βιμεντίνη. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε 40 περιστατικά ήταν κάτω από 5 μιτώσεις ανά 50 οπτικά πεδία (46%), 23 ασθενείς (26,4%) εμφάνισαν 5 με 10 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο ενώ οι εναπομείναντες 17 (19%) είχαν πάνω από 10 μιτώσεις ανά οπτικό πεδίο.

Σύμφωνα με τα κριτήρια AFIP που αποτελούν τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια ταξινόμησης, οι ασθενείς συγκαταλέχθηκαν σε πολύ χαμηλού, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, με ποσοστά **16,6%, 19,3%, 13,1%, 50%**, αντιστοίχως.

### Ταξινόμηση βάσει κριτηρίων AFIP



**Πίνακας 3 Περιγραφική ανάλυση των εν μέρη μεταβλητών της ομάδας μελέτης**

Characteristics	n	%	Characteristics	n	%
<i>n=87</i>					
<b>Gender</b>			<b>Ckit</b>		
Male	37	42.5	Negative	26	32.1
Female	50	57.5	Positive	55	67.9
<b>Clinic</b>			<b>Cd34</b>		
University	71	82.6	Negative	22	26.2
NHS	15	17.4	Positive	62	73.8
<b>Location</b>			<b>Dog1</b>		
Stomach	54	62.1	Negative	48	56.5
Other	33	37.9	Positive	37	43.5
			<b>Dog1 (after 2014)</b>		
			Negative	9	20.0
<b>Grade</b>			Positive	36	80.0
Very Low	14	16,6	<b>Subtype</b>		
Low	17	19,3	Spindle cell	43	51.2
Mild	11	13.1	Epithelioid	7	8.3
High	42	50.0	Mixed	34	40.5
<b>Surgical margins</b>					
evolved	15	17.9			
free	69	82.1			
<b>Tumor necrosis</b>					
Yes	41	48.8			
No	43	51.2			

## 6.2 Τύποι χειρουργικής εκτομής



**Εικόνα 8:** Διεγχειρητική εικόνα των γαστρικών GISTs.



**Εικόνα 9:** Σφηνοειδής εκτομή

Το περιστατικό στην εικόνα 10, πρόκειται για άντρα 62 ετών, που προσήλθε στα Τ.Ε.Π. του νοσοκομείου μας με μέλαινες κενώσεις. Εισήχθη στην παθολογική κλινική όπου διενεργήθη γαστροσκόπηση. Ανευρέθη ευμέγεθες υποβλεννογόνιο εξελκωμένο μόρφωμα στο σώμα του στομάχου. Η αξονική τομογραφία με ενδοφλέβιο και per os σκιαγραφικό, ανέδειξε μόρφωμα μ,δ, 8 εκατοστών με ομοιογενές παρέγχυμα, ομαλά περιφερικά όρια, χωρίς λεμφαδενική ή μεταστατική νόσο. Απεφασίσθη ο ασθενής να οδηγηθεί στο χειρουργείο χωρίς προεγχειρητική λήψη ιστολογικής λόγω της υψηλής υποψίας από τα προεγχειρητικά ευρήματα για στρωματικό όγκου του γαστρεντερικού συστήματος. Διεγχειρητικά επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα της γαστροσκόπησης και της αξονικής τομογραφίας και διενεργήθη σφηνοειδής εκτομή του μορφώματος.

Οι τύποι της χειρουργικής εκτομής που απαιτήθηκε για την εξαίρεση των GISTs συνοψίζονται στον Πίνακα 4. 38 ασθενείς (42,7%) υπεβλήθησαν σε τοπική εκτομή του όγκου, 16 (18%) σε τμηματική γαστρεκτομή και 5 (5,6%) ολική γαστρεκτομή. Εντερεκτομή διενεργήθηκε σε 16 ασθενείς. Σπανιότερες επεμβάσεις που απαιτήθηκαν ήταν: επέμβαση κατά Whipple, περιφερική παγκρεατεκτομή, χαμηλή πρόσθια εκτομή, κολεκτομή, μεταστασεκτομή και κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Σε 15 περιπτώσεις ήταν αναγκαία η συναφαίρεση παρακείμενων οργάνων όπως: σπλήνας (5 ασθενείς), πάγκρεας (περιφερική παγκρεατεκτομή η επέμβαση κατά Whipple (3 ασθενείς), μήτρα (ένας ασθενής), χοληδόχος κύστη (6 ασθενείς), σκωληκοειδής απόφυση (ένας ασθενής).

**Πίνακας 4 Χειρουργικές επεμβάσεις**

<b>Επεμβάσεις</b>	<b>Freq.</b>	<b>Percent</b>
Σφηνοειδής εκτομή	38	42,7
Υφολική γαστρεκτομή	19	21,4
Εντερεκτομή	13	14,6
Οισοφαγεκτομή	1	1,1
Κολεκτομή	3	3,3
Επέμβαση κατά Whipple	2	2,2
Περιφερική Παγκρεατεκτομή	1	1,1
Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή	2	2,2
Μεταστασεκτομή	2	2,2
Λοιπές εκτομές	2	2,2
Σύνολο	89	100,0

### 6.3 Σχέση CD34 και εντόπισης του GIST

Πίνακας 5: Σχέση έκφρασης CD34 και εντόπιση των GISTs

	GIST Εντόπιση		p-value
	N(%) n=53	n=31	
<b>CD34 έκφραση</b>			
Θετική	44(83.0)	13(41.9)	0.012
Αρνητική	9(17.0)	18(58.1)	

Ο Πίνακας 5 δείχνει τη Σχέση CD34 και εντόπισης του GIST στο δείγμα μας. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα τα οποία είχαν όγκο εντοπισμένο στον στόμαχο είχαν στατιστικά σημαντική 1,98 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για να εκφράσουν θετικούς CD34 δείκτες (στόμαχος 83% vs άλλη εντόπιση **41,9%**, p-value=0,012).

### 6.4 Σχέση της κεντρικής νέκρωσης του όγκου με τα όρια χειρουργικής εκτομής

Πίνακας 6 Σχέση κεντρικής νέκρωσης και χειρουργικών ορίων

	Χειρουργικά όρια εκτομής		p-value
	N(%) n=68	n=15	
<b>Νέκρωση του όγκου</b>	Ναι	Θετικό	0.009
	Όχι	Αρνητικό	
	39(57.4)	3(20.0)	
	29(42.6)	12(80.0)	

Στον Πίνακας 6 φαίνεται η σχέση της κεντρικής νέκρωσης του όγκου με τα όρια χειρουργικής εκτομής. Έτσι, οι όγκοι με νέκρωση είχαν στατιστικά σημαντική μικρότερη πιθανότητα να έχουν διηθημένα χειρουργικά όρια σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν νέκρωση (νέκρωση **20,0%** vs χωρίς νέκρωση **57,4%**, p-value=0,009)



## 7 Συζήτηση-Συμπεράσματα

Στην εν λόγω έρευνα, συγκαταλέχθηκαν 87 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στο νοσοκομείο μας για στρωματικό όγκο του γαστρεντερικού συστήματος. Το συγκεκριμένο δείγμα αποτελεί από τα μεγαλύτερα που έχουν δημοσιευθεί. Σε γενικές γραμμές τα αποτελέσματα της σειράς συμβαδίζουν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Παρόλα αυτά βρέθηκαν ορισμένες ανοσοϊστοχημικές διαφοροποιήσεις στα GISTs που εντοπίζονταν στον στόμαχο, σε σύγκριση με αυτά που αναπτύσσονται σε άλλες εστίες. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι το αντιγόνο CD34 εκφράζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στα GISTs του στομάχου, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν δημοσιευμένα επαρκή δεδομένα έτσι ώστε να τεθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά τη σωστή αντιμετώπιση των GISTs. Και αυτό συμβαίνει, λόγω της σπανιότητας του όγκου, αλλά και της μεγάλης ετερογένειας που εμφανίζει, κυρίως όσον αφορά τα GISTs που αναπτύσσονται σε διάφορες εντοπίσεις. Τα κριτήρια ταξινόμησης όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, έχουν διαμορφωθεί έτσι ώστε η εντόπιση των νεοπλασμάτων να παίζει καθοριστικό ρόλο στο αν θα θεωρηθεί η νόσος υψηλού ή χαμηλού κινδύνου. Αναμένονται λοιπόν και άλλες παρόμοιες σειρές έτσι ώστε να τεκμηριωθούν με ασφάλεια οι κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης του σπάνιου αυτού νεοπλάσματος.

Βάσει των έως τώρα δεδομένων, η θεραπευτική αντιμετώπιση των GISTs συνοψίζεται ως εξής:

- Το χειρουργείο με σκοπό την RO εκτομή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της νόσου
- Οι μη εξαιρέσιμοι θα πρέπει να υποβάλλονται σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία με Ιματινίμπη
- Οι όγκοι που συγκαταλέγονται σε υψηλής κακοήθειας θα πρέπει να υποβάλλονται σε επικουρική χημειοθεραπεία με Ιματινίμπη
- Στο μεταστατικό GIST θα πρέπει πάντα να υποβάλλεται ο ασθενής σε χημειοθεραπεία ακόμα και σε περίπτωση RO εκτομής
- Σε ανοχή στην Ιματινίμπη, θεραπεία δεύτερης γραμμής αποτελεί η Σουνιτινίμπη
- Σε ανοχή και στην Σουνιτινίμπη, θεραπεία 3<sup>ης</sup> γραμμής αποτελεί η Ρεγκοραφενίμπη

## 8 Βιβλιογραφικές Αναφορές

- [1] Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:5.
- [2] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1.
- [3] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30:1213.
- [4] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577.
- [5] Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:889.
- [6] Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the esophagus and stomach. Electronic fascicle v2.0b, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC.
- [7] 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.
- [8] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459.
- [9] US population data from the US Census bureau, 2008 [www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html](http://www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html) (Accessed on March 08, 2011).
- [10] Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24:298.
- [11] Nilsson B, Bümming 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.
- [12] Tryggvason G, Gíslason HG, Magnússon MK, Jónasson JG. 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.
- [13] Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41:2868.
- [14] Tzen CY, Wang JH, Huang YJ, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumor: a retrospective study based on immunohistochemical and mutational analyses. *Dig Dis Sci* 2007; 52:792.

- [15] Cassier PA, Ducimetière F, Lurkin A, et al. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhône Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010; 103:165.
- [16] Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37:1527.
- [17] Agaimy A, Wünsch 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.
- [18] Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:90.
- [19] Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, et al. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4550.
- [20] Maeyama H, Hidaka E, Ota H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; 120:210.
- [21] Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998; 19:323.
- [22] Hirota S, Okazaki T, Kitamura Y, et al. Cause of familial and multiple gastrointestinal autonomic nerve tumors with hyperplasia of interstitial cells of Cajal is germline mutation of the c-kit gene. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:326.
- [23] Beghini A, Tibiletti MG, Roversi G, et al. Germline mutation in the juxtamembrane domain of the kit gene in a family with gastrointestinal stromal tumors and urticaria pigmentosa. *Cancer* 2001; 92:657.
- [24] Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. *Gastroenterology* 2002; 122:1493.
- [25] Chompret A, Kannengiesser C, Barrois M, et al. PDGFRA germline mutation in a family with multiple cases of gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004; 126:318.
- [26] de Raedt T, Cools J, Debiec-Rychter M, et al. Intestinal neurofibromatosis is a subtype of familial GIST and results from a dominant activating mutation in PDGFRA. *Gastroenterology* 2006; 131:1907.
- [27] Pasini B, Matyakhina L, Bei T, et al. Multiple gastrointestinal stromal and other tumors caused by platelet-derived growth factor receptor alpha gene mutations: a case associated with a germline V561D defect. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3728.
- [28] Ricci R, Martini M, Cenci T, et al. PDGFRA-mutant syndrome. *Mod Pathol* 2015; 28:954.

- [29] Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, et al. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1170.
- [30] Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, et al. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol* 2008; 98:384.
- [31] Janeway KA, Pappo A. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 Suppl 2:S69.
- [32] Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1373.
- [33] Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14:3204.
- [34] Call J, Walentas CD, Eickhoff JC, Scherzer N. Survival of gastrointestinal stromal tumor patients in the imatinib era: life raft group observational registry. *BMC Cancer* 2012; 12:90.
- [35] Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:15.
- [36] Janeway KA, Kim SY, Lodish M, et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:314.
- [37] Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications. *J Intern Med* 2009; 266:43.
- [38] Pasini B, McWhinney SR, Bei T, et al. Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:79.
- [39] McWhinney SR, Pasini B, Stratakis CA, International Carney Triad and Carney-Stratakis Syndrome Consortium. Familial gastrointestinal stromal tumors and germ-line mutations. *N Engl J Med* 2007; 357:1054.
- [40] Tischler AS, de Krijger RR, Gill A, et al.. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes caused by SDHB, SDHC, and SDHD mutations.. In: WHO classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th, Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (Eds), IARC, Lyon 2017. p.262.
- [41] Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:543.
- [42] Haller F, Moskalev EA, Faucz FR, et al. Aberrant DNA hypermethylation of SDHC: a novel mechanism of tumor development in Carney triad. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:567.

- [43] Matyakhina L, Bei TA, McWhinney SR, et al. Genetics of carney triad: recurrent losses at chromosome 1 but lack of germline mutations in genes associated with paragangliomas and gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2938.
- [44] Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18:R253.
- [45] Boikos SA, Xekouki P, Fumagalli E, et al. Carney triad can be (rarely) associated with germline succinate dehydrogenase defects. *Eur J Hum Genet* 2016; 24:569.
- [46] Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991; 164:107.
- [47] 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.
- [48] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577.
- [49] Besmer P, Murphy JE, George PC, et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncogene v-kit with the protein kinase gene family. *Nature* 1986; 320:415.
- [50] Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61:8118.
- [51] Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999; 154:53.
- [52] Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J Pathol* 2001; 193:505.
- [53] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10:81.
- [54] Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, et al. C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Jpn J Cancer Res* 1999; 90:1321.
- [55] Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1471.
- [56] Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377.
- [57] Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997; 90:1345.
- [58] Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54:96.

- [59] Théou-Anton N, Tabone S, Brouty-Boyé D, et al. Co expression of SCF and KIT in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) suggests an autocrine/paracrine mechanism. *Br J Cancer* 2006; 94:1180.
- [60] Janeway KA, Liegl B, Harlow A, et al. Pediatric KIT wild-type and platelet-derived growth factor receptor alpha-wild-type gastrointestinal stromal tumors share KIT activation but not mechanisms of genetic progression with adult gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2007; 67:9084.
- [61] Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:5357.
- [62] Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, et al. Sporadic segmental Interstitial cell of cajal hyperplasia (microscopic GIST) with unusual diffuse longitudinal growth replacing the muscularis propria: differential diagnosis to hereditary GIST syndromes. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3:549.
- [63] Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al. c-kit and PDGFRA mutations in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal tumor of the soft tissue). *Am J Surg Pathol* 2004; 28:479.
- [64] Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1109.
- [65] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708.
- [66] Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125:660.
- [67] Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M, et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57:259.
- [68] Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1401.
- [69] Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:437.
- [70] 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.
- [71] Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, et al. Protein Kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004; 64:5127.
- [72] Kang GH, Srivastava A, Kim YE, et al. DOG1 and PKC- $\theta$  are useful in the diagnosis of KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2011; 24:866.

- [73] Lux ML, Rubin BP, Biase TL, et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 156:791.
- [74] Emile JF, Théou N, Tabone S, et al. Clinicopathologic, phenotypic, and genotypic characteristics of gastrointestinal mesenchymal tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:597.
- [75] Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am J Pathol* 2002; 160:15.
- [76] Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11:865.
- [77] Yamamoto H, Tobo T, Nakamori M, et al. Neurofibromatosis type 1-related gastrointestinal stromal tumors: a special reference to loss of heterozygosity at 14q and 22q. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:791.
- [78] Martín J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005; 23:6190.
- [79] Gasparotto D, Rossi S, Polano M, et al. Quadruple-Negative GIST Is a Sentinel for Unrecognized Neurofibromatosis Type 1 Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23:273.
- [80] Rege TA, Wagner AJ, Corless CL, et al. "Pediatric-type" gastrointestinal stromal tumors in adults: distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:495.
- [81] Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol* 2016; 2:922.
- [82] von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36:136.
- [83] Schaefer IM, Cote GM, Hornick JL. Contemporary Sarcoma Diagnosis, Genetics, and Genomics. *J Clin Oncol* 2018; 36:101.
- [84] Gasparotto D, Rossi S, Campagna D, et al. Imatinib-Sensitizing KIT Mutation in a Carney-Stratakis-Associated GI Stromal Tumor. *J Clin Oncol* 2016; 34:e99.
- [85] Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47:853.
- [86] Hostein I, Faur N, Primois C, et al. BRAF mutation status in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 2010; 133:141.
- [87] Janku F, Wheler JJ, Naing A, et al. PIK3CA mutations in advanced cancers: characteristics and outcomes. *Oncotarget* 2012; 3:1566.
- [88] Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol* 2014; 27 Suppl 1:S1.

- [89] Shi E, Chmielecki J, Tang CM, et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med* 2016; 14:339.
- [90] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70.
- [91] Huang HY, Li CF, Huang WW, et al. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors: a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007; 141:748.
- [92] Chun HJ, Byun JY, Chun KA, et al. Gastrointestinal leiomyoma and leiomyosarcoma: CT differentiation. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:69.
- [93] Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:283.
- [94] Ghanem N, Althoefer C, Furtwängler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003; 13:1669.
- [95] Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226:527.
- [96] Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, et al. Tumors of the esophagus. *World J Surg* 2000; 24:401.
- [97] 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.
- [98] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477.
- [99] 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.
- [100] Giuliano K, Nagarajan N, Canner J, et al. Gastric and small intestine gastrointestinal stromal tumors: Do outcomes differ? *J Surg Oncol* 2017; 115:351.
- [101] Giuliano K, Ejaz A, Reames BN, et al. Comparing the long-term outcomes among patients with stomach and small intestine gastrointestinal stromal tumors: An analysis of the National Cancer Database. *J Surg Oncol* 2018; 118:486.
- [102] Guller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer* 2017; 20:49.
- [103] Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; 13:265.



- [104] Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *J Surg Oncol* 2015; 111:696.
- [105] Güller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Population-based SEER trend analysis of overall and cancer-specific survival in 5138 patients with gastrointestinal stromal tumor. *BMC Cancer* 2015; 15:557.
- [106] Hohenberger P, Ronellenfitsch U, Oladeji O, et al. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg* 2010; 97:1854.
- [107] Hølmekjær T, Bjerkehagen B, Boye K, et al. Definition and clinical significance of tumour rupture in gastrointestinal stromal tumours of the small intestine. *Br J Surg* 2016; 103:684.
- [108] Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39:1411.
- [109] Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999; 59:4297.
- [110] Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20:3898.
- [111] Kim TW, Lee H, Kang YK, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3076.
- [112] Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9:3329.
- [113] Wardelmann E, Losen I, Hans V, et al. Deletion of Trp-557 and Lys-558 in the juxtamembrane domain of the c-kit protooncogene is associated with metastatic behavior of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2003; 106:887.
- [114] Bachet JB, Hostein I, Le Cesne A, et al. Prognosis and predictive value of KIT exon 11 deletion in GISTs. *Br J Cancer* 2009; 101:7.
- [115] Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, et al. Prognostic value of KIT/PDGFRα mutations in gastrointestinal stromal tumours (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol* 2012; 23:353.
- [116] Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol* 2015; 33:634.
- [117] DeMatteo RP, Maki RG, Agulnik M, et al. Gastrointestinal Stromal Tumor. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.523. Corrected at 4th printing, 2018.
- [118] Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10:1045.

- [119] Bischof DA, Kim Y, Behman R, et al. A nomogram to predict disease-free survival after surgical resection of GIST. *J Gastrointest Surg* 2014; 18:2123.
- [120] Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1646.
- [121] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51.
- [122] Liegl B, Hornick JL, Lazar AJ. Contemporary pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23:49.
- [123] Maynard MA, Marino-Enriquez A, Fletcher JA, et al. Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2014; 370:1327.
- [124] Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5715.
- [125] Tio TL, Tytgat GN, den Hartog Jager FC. Endoscopic ultrasonography for the evaluation of smooth muscle tumors in the upper gastrointestinal tract: an experience with 42 cases. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:342.
- [126] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf) (Accessed on July 22, 2018).
- [127] Eriksson M, Reichardt P, Sundby Hall K, et al. Needle biopsy through the abdominal wall for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumour - Does it increase the risk for tumour cell seeding and recurrence? *Eur J Cancer* 2016; 59:128.
- [128] Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1757.
- [129] Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)- Update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comp Cancer Net* 2007; 5(2 suppl):S.
- [130] Gayed I, Vu T, Iyer R, et al. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45:17.
- [131] Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg* 2005; 29:1429.
- [132] Lee SH, Ha HK, Byun JY, et al. Radiological features of leiomyomatous tumors of the colon and rectum. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:407.

[133] Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol 2000; 24:1339.

## 9 Παράρτημα

### 9.1 Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1 Ιστολογικοί τύποι .....	- 11 -
Εικόνα 2 Ιστολογική απεικόνιση: Α- Ατρακτοκυτταρικό πρότυπο, Β- Επιθηλιοειδές πρότυπο ...	- 11 -
Εικόνα 3 Μικτό πρότυπο ανάπτυξης .....	- 12 -
Εικόνα 4 Ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του CD117(βέλη).....	- 12 -
Εικόνα 5 Ενδοκυτάρια μονοπάτια πυροδοτούμενα από τον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης..	- 14 -
Εικόνα 6 Περιοχές του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης και η αντιστοίχησή τους με το γονίδιο KIT, αλλά και με την ευαισθησία που εμφανίζουν στην Ιματινίμπη (IM) Σουνιτινίμπη (SU), και ρεγκοραφενίμπη (REGO). .....	- 15 -
Εικόνα 7 Α, Όγκος ενδοαυλικός και με ομαλό περίγραμμα και παρέγχυμα. Β, Όγκος εξωφυτικός με ανώμαλο παρέγχυμα .....	- 19 -
Εικόνα 8 Κριτήρια ταξινόμησης των GISTs .....	<b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>
Εικόνα 9: Διεγχειρητική εικόνα των γαστρικών GISTs. ....	- 29 -
Εικόνα 10: Σφηνοειδής εκτομή.....	- 29 -

### 9.2 Πίνακας πινάκων

Πίνακας 1 Ανοσοϊστοχημική διαφοροδιάγνωση ατρακτοκυτταρικών νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος.....	- 13 -
Πίνακας 2 AFIP criteria .....	- 25 -
Πίνακας 3 Περιγραφική ανάλυση των εν μέρη μεταβλητών της ομάδας μελέτης.....	- 28 -
Πίνακας 4 Χειρουργικές επεμβάσεις .....	- 30 -
Πίνακας 5 Σχέση έκφρασης CD34 και εντόπιση των GISTs .....	- 31 -
Πίνακας 6 Σχέση κεντρικής νέκρωσης και χειρουργικών ορίων.....	- 31 -