

Gastrointestinal stromal tümör

Gastrointestinal stromal tumor

Fevziye KABUKÇUOĞLU

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) sindirim sisteminin mezenkimal tümörleri içerisinde en büyük grubu oluşturur. GİST; morfolojik olarak işsi hücreli, epiteloid, bazen de pleomorfik olabilen, immünohistokimyasal olarak KİT protein (CD 117) ekspresyonu gösteren tümör olarak tanımlanır (1, 2, 3, 4). Bu tümörler için daha önce leiomyom, sellüler leiomyom, epiteloid leiomyom, leiomyoblastom ve epiteloid leiomyosarkom terimleri kullanılmıştır (5, 6, 7). Özgün klinik histolojik ve moleküler patogenetik özelliklerinden dolayı GİST'ler artık gerçek düz kas tümörlerinden ayrı bir grup olarak ele alınmaktadır.

GİST'ler özofagustan anüse tüm gastrointestinal sistemde görülebilirler. Omentum, mezenter ve retroperitonda mide ve barsaklardan ayrı olarak gelişebilirler. Klinik olarak insidental yakalanabilen, benign davranışlı küçük ve orta boyuttaki tümörlerden, tüm batin içini doldurabilen büyük malign tümörlere kadar geniş bir spektrum içinde yer alırlar.

Klinik

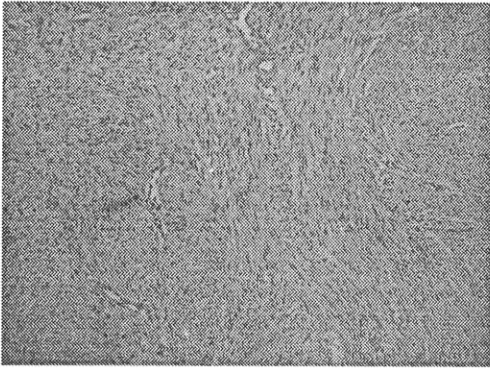
GİST'ler milyonda on-yirmi oranında görülür (1). %90'ı 40 yaş üzerinde rastlanır. Çeşitli serilerde ortalama yaş 55-65 arasında değişmektedir. (3, 7, 8, 9). Çocuklarda çok nadir gö-

rülmekte olup, konjenital olabileceği bildirilmiştir (10). Daha önce intestinal düz kas tümörü olarak tarif edilen vakaların aslında inflamatuvar myofibroblastik tümör olduğu düşünülmektedir (1, 2, 3, 4). Kadın, erkek oranı eşittir. Ancak Carney triadı (malign epiteloid gastrik GİST, kondrom, adrenal dışı paraganglioma) ile birlikte olursa hemen her zaman kadınlarda görülür (11). Organlara göre görülme oranları midede %60-70, ince barsakta %20-30, kolon ve rektumda %10, özofagusta ise %5'in altındadır (3). Nadiren omentum mezenter ve retroperitonda da görülebilir (12).

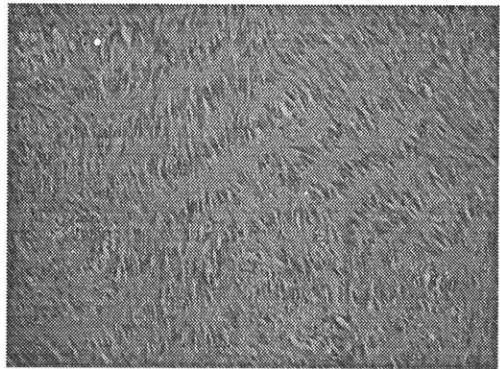
GİST'in klinik bulguları tümörün boyutu, kaynaklandığı organ ve duvarın neresini, ne kadar tuttuğuna göre değişkenlik gösterir. Küçük GİST'ler sıklıkla asemptomatik olup, diğer nedenler ile opere edilen hastalarda insidental olarak saptanan serozal, submukozal ya da intramural nodüller şeklinde ortaya çıkar. Daha büyük olanlar, intraluminal ya da serozal olarak gelişir (1). Gastroskopi sırasında submukozal nodül olarak ortaya çıkabilir veya radyolojik tetkik sırasında tesadüfen saptanabilir (9). Özofagusta yerleşik tümörlerin semptomatik olanları disfaji yapabilir. Gastrik GİST'lerden ülser olanlar üst gastrointestinal sistem kanamasına neden olabilir. Barsak yerleşimli olanlar karın ağrısı, alt gastrointestinal kanama veya kolon perforasyonu ile ortaya çıkabilir. Düşük bir oranda ise, özellikle malign olanlar palpe edilebilir (1, 4, 8). GİST'lerin %30'u klinik olarak maligndir (13). Malign GİST'ler tipik olarak batin içi multiple tümör nodülleri ve başta akciğer ve kemikler olmak üzere uzak metastaz ile ortaya çıkarlar (2, 3, 13).

Yazışma Adresi:

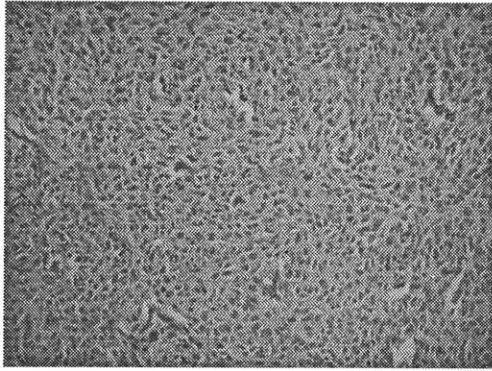
Doç. Dr. Fevziye KABUKÇUOĞLU
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Laboratuvarı
Tel : 0212 231 22 09 – 1348
Faks : 0212 249 50 01
e-mail : ykabukcuoglu@yahoo.com



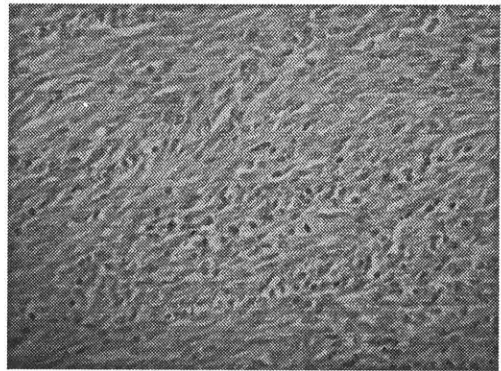
Resim 1: İğsi şekilli hücrelerin düz kas tümörüne benzer şekilde fasiküler dizilimi



Resim 2: GİST'te periferik sinir kılıfı tümörüne benzer palisad dizilim



Resim 3: GİST'te epitelooid görünüm



Resim 4: Malign GİST'te sellülerite artışı ve seyrek mitotik figürler

Baryum kontrastlı dahil olmak üzere radyografik tetkikler, kompüterize tomografi ve ultrasonografi tanı amaçlı kullanılacak tetkiklerdir (3, 4). Tümör mukozayı infiltre etmişse ya da derin alınan bir endoskopik biyopsi ile tanı konulabilir. Ancak bu yöntemle alınan doku örneğinde benign malign ayırımı yapılmamalı, operasyon materyalinde kesin tanı verilmelidir (1, 2, 3, 4).

Histogenez

1998'de Hirota. (15), GİST'te c-kit protoonkogeninde aktive eden mutasyonlar bulunduğunu ve CD 117 olarak ta bilinen KİT protein ile eksprese edildiğini bildirmiştir. Araştırmalar

Cajal intersitisyel hücrelerinin de KİT'i eksprese ettiğini göstermiştir (16, 17).

Gastrointestinal sistemde, immünohistokimyasal olarak KİT (+) boyanan normal hücreler mast hücreleri ve Cajal hücreleridir. Cajal hücreleri otonom barsak hareketi için gerekli pacemaker hücrelerdir. Bu hücreler en yoğun olarak gastrointestinal sistemde myenterik plexus etrafında bulunmakla birlikte sindirim, sisteminin dışında da rastlanabilir. Cajal hücreleri ve GİST'lerin morfolojik ve immünohistokimyasal benzerliklerinden dolayı, GİST'lerin Cajal hücrelerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (18, 19). Yapılan çalışmalarda Cajal hücrelerinin ortak bir prekürsörden kaynaklandığı gösterilmiş olduğundan, GİST'in de bu prekürsör

hücrelerden kaynaklanması olasıdır (20). KİT sinyal blokajını takiben, Cajal hücrelerinin düz kas hücrelerine dönüşümü, Cajal hücrelerinin alt gruplarının multipotansiyel prekürsör hücreler olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular da GİST'in kök hücrelerinden değil, Cajal hücrelerinden kaynaklandığını destekler (3).

Nadir familial GİST olguları da mevcut olup von Recklinghausen hastalığı (nörofibromatozis tip 1) ile birlikte seyreden olgular bildirilmiştir (21, 22).

Makroskopik özellikler

GİST tümörler bölge ve boyutuna göre farklılık gösterir (1, 2). Küçük GİST'ler mide, ince barsak ya da kalın barsak üzerinde sert, gri-beyaz serozal nodüller şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca mide ve rektumda submuköz veya intramural nodüller oluşturabilir. Büyük çaplı GİST'ler sıklıkla mide ve barsakları transmural olarak tutar. Solid, iç kısmı kistik ya da hemorajik olabilen kitleler oluşturabilir. Lümen ile ilişkili GİST'ler apse veya divertikülü taklit edebilir. Lümeni çepeçevre tutanlar ise dilatasyon ya da konstrüksiyona neden olur (1, 2, 3, 4, 13).

GİST'lerin çoğunluğu iyi sınırlı olup, bazen multinodüler yapıdadır. Mukoza yüzeyi intakt veya ülsere olabilir. Ülserasyon hem benign hem de malign tümörlerde görülebilir. Kesit yüzeyleri granüler görümlü olup kanama, nekroz ya da kistik değişiklik gösterebilir. Boyut veya makroskopik görünümleri ile benign malign ayrımı yapılamaz (1, 2, 3).

Histopatolojik özellikler

GİST sellüler ve sıklıkla iğsi hücreli bir tümördür (3) (Resim 1). Hafif ya da orta derecede kollajen içerir. Hücreler periferik sinir kılıfı tümörüne benzer görünümde palisad dizilim gösterebilir (Resim 2). Perinökleer vakuolizasyon dikkat çeker. Solid veya miksoid patern yanı sıra, paraganglioma ya da karsinoid benzeri görünümde ortaya çıkabilir. Bu tümörlerin histolojik görünümleri kaynaklandığı organa göre farklılıklar gösterir. Epiteloid görümlülere daha çok midede görülür, ince barsakta nadirdir (Resim

3). Omentum, mezenter, ya da retroperitonda da bulunabilir. Daha önce epiteloid düz kas tümörü olarak tanı verilen batın içi epiteloid tümörlerin çoğunun GİST olduğu anlaşılmıştır (3). İnce barsak yerleşimli GİST'ler daha çok duodenumu tutar (23). Mide GİST'lerinin aksine daha çok iğsi hücrelidir. Sıklıkla ekstrasellüler kollajen globüller içerir. Epiteloid varyant nadirdir. İnce barsak yerleşimli GİST'lerin mide yerleşimli olanlara kıyasla daha büyük bir oranı maligndir (24). Kolon ve rektumda yerleşik olanlar da genellikle iğsi hücrelidir (9, 25, 26). Malign GİST'ler iğsi hücrelerden oluşan diffüz infiltrasyon, yuvarlak hücreli ya da epiteloid morfoloji gösterebilir (Resim 4). Bir çoğunda en azından fokal nekroz, ve/veya mukozal invazyonu mevcuttur. Sellülerite daha yüksektir. 50 büyük büyütmede 5 ve üzeri mitotik figür görülür. Belirgin nükleer pleomorfizm oldukça nadirdir (2, 13). Elektron mikroskopik çalışmalarda düz kas diferansiyasyonu yanısıra otonom sinir diferansiyasyonu ve bir kısmının ise kombine özellikler gösterdiği bulunmuş ve multipotansiyel özelliği olabileceğini düşündürmüştür (27).

İmmünohistokimyasal çalışmada GİSTlerde KİT (CD117) pozitifliği morfoloji ve lokalizasyonuna bakılmaksızın yaygın sitoplazmik boyanma olarak görülür (28). Epiteloid GİST'lerde KİT pozitifliği daha zayıf olabilir. KİT aynı zamanda mast hücreleri ve sindirim sisteminin myenterik pleksusu etrafındaki intersitisyel Cajal hücreleri tarafından eksprese edilir. Bu da KİT'in iç kontrolünü sağlar. CD 34 GİST'lerin %60-70'inde güçlü sitoplazmik boyanma olarak ortaya çıkar (29, 30). Özofagus ve rektum kaynaklı GİST'ler %90'ın üzerinde CD 34 pozitifliği gösterir. Gastrik benign GİST'ler %85 vakada pozitif boyanır. İnce barsakta ise benign malign ayrımı olmadan %50 oranında pozitif boyanır. Tüm GİST'lerin %30'u düz kas aktini (SMA) pozitifdir (31). Ekspresyon fokal ya da global olabilir ve CD 34 pozitifliği ile ters orantılıdır. SMA pozitif tümörler sıklıkla CD 34 negatiftir ve aynı şekilde tersi geçerlidir. Malign GİST'lerde SMA pozitifliği benign olanlara göre daha azdır. Desmin nadiren eksprese

Tablo 1: GİST'lerde risk faktörleri (Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach Hum Pathol, 33 : 459-465, 2002.'den modifiye edilmiştir.)

Risk Grubu	Boyut	Mitoz/ 50BBA
Çok düşük risk	<2cm	<5
Düşük risk	2-5 cm	<5
İntermedier risk	<5 cm 5-10cm	6-10 <5
Yüksek risk	>5cm >10cm herhangi bir boyut	>5 herhangi bir mitotik oran >10

Kısaltma : BBA= büyük büyütme alanı

edilir. Epiteloid ve özofageal GİST'lerde desmin pozitifliği görülebilir (31). Nörofilament ve glial fibriller asidik protein (GFAP) negatiftir. Leiomyosarkoma göre sitokeratin ekspresyonu daha seyrek. Tipik olarak S100 negatif olmakla birlikte %10 kadar vakada sitoplazmik ve nükleer S100 pozitifliği gösterir. KİT ve S100 pozitifliğinin birlikte olması, GİST'leri schwannomlardan ayırır (2, 28, 30).

Prognoz

GİST tümörler gelişim gösterdiği organa göre farklı davranış gösterebilmektedir. Mide yerleşimli olanlar çoğunlukla benign iken, ince barsak özofagus ya da kolon GİST'leri klinik olarak maligndir (1, 2, 3). Mezenterik GİST'ler ise omentum kaynaklı olanlara göre daha agresif davranır (5, 6). İnsidental yakalanan küçük çaplı tümörler tam olarak eksize edildiğinde prognozları çok iyidir (32). Mitotik indeksi düşük olmasına rağmen metastaz yapan tümörler de bildirilmiş olduğundan, düşük mitoz sayısı kesin olarak malign davranışı ekarte ettirmez (33). Düşük mitotik indeksi olan ve malign davranış gösteren tümörler sıklıkla büyük çaplı olanlardır. Düşük mitoz ve küçük çap genellikle benign davranış lehinedir. Benzer mitotik oran ve boyuta sahip gastrik ve ince barsak tümörle-

ri söz konusu olduğunda ise barsakta yerleşik olanlar daha agresif davranır (3, 23, 24). Bazen de histolojik olarak benign görümlü tümörlerin bile klinik olarak malign davranabileceği bildirilmiştir. GİST'in tanı ve tedavisini belirleyebilmek amacı ile National Institute of Health 2001'de bir GİST toplantısı düzenleyerek bu tümörlerin agresif davranış kriterlerini belirlemeye çalışmışlardır (4). Bu tümörler, tümör çapı ve mitotik indeksine göre çok düşük riskli, düşük riskli, intermedier riskli ya da yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır (Tablo 1). Ancak bu sınıflamada prognostik önemi olan tüm kriterler ele alınamamakta ve farklı anatomik bölgelerde yerleşik GİST'lerin davranış özelliklerini yansıtamamaktadır (1, 2, 3). Miettinen_ boyut, mitotik aktivite ve bölgesel özelliklerine dayanarak GİST'lerde malignite kriterlerini değerlendirmiştir (Tablo 2).

Midede 50 büyük büyütme alanında beşin altında mitotik figür benign davranış lehine iken, duodenum kaynaklı bir tümörde 50 büyük büyütme alanında ancak ikinin altında mitotik figür bulunduğu benign davranış beklenebilir (23, 33). Midede 5 cm'nin altında bir tümör düşük mitotik indeks gösteriyorsa benign davranışlıdır. 5-10 cm çapındaki mide GİST'leri bile mitotik indeks ve Ki 67 düşük iken iyi

Tablo 2: GİST'lerde risk faktörleri (Miettinen M : Gastrointestinal stromal tumors. In : Diagnostic Soft Tissue Pathology, Churchill Livingstone, New York, 2003, 259-270.'den modifiye edilmiştir.)

<p>Benign olması muhtemel</p> <p>İnce barsak tümörleri Maksimum çapı <2 cm ve mitoz ≤ 5/50 BBA</p> <p>Gastrik tümörler Maksimum çapı <5cm ve mitoz ≤ 5/50 BBA</p>
<p>Malign</p> <p>İnce barsak tümörleri Maksimum çapı >5cm veya mitoz >5/50 BBA</p> <p>Gastrik tümörler Maksimum çapı >10cm veya mitoz >5/50 BBA</p>
<p>Belirsiz veya Düşük Malignite potansiyeli</p> <p>İnce barsak tümörleri Maksimum çapı 2-5cm ve mitoz ≤5/50 BBA</p> <p>Gastrik tümörler Maksimum çapı 5-10cm ve mitoz ≤5/50 BBA</p>

Kısaltma : BBA = büyük büyütme alanı

prognoz göstermektedir (12, 34). İnce barsaklarda ise 5 cm'nin üzerindeki tümörler mitotik indeksine bakılmaksızın agresif davranır. 2-5 cm çapındakilerin ise malignite potansiyeli belirsizdir. Nerede lokalize olursa olsun 10 cm'nin üzerindeki GİST'ler malign davranış gösterirler. Mukoza invazyonu malign davranış lehine değerlendirilmekle birlikte, birçok malign GİST mukozal invazyonu göstermemektedir (5, 13). Mukozada ülserasyon bulunduğu da bu değerlendirme yapılamaz. Nekroz malign tümörlerde daha çok görülmekle birlikte, büyük benign tümörlerde de nekroza rastlanmaktadır. Miettinen'in çalışmasına göre sklerozan ya da palisat-vakuolize görünümlü tümörlerin daha iyi prognoz gösterdiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra hiposellüler, sarkomatöz görünüm agresif davranış lehine olabilir. Özofagus, kolon ve anorektal GİST'ler seyrek görüldüğünden prognostik faktörleri tam olarak belirle-nememiştir (2, 9).

Yakın zamanda Kawanowa ve ark (14) tarafından yapılan bir çalışmada gastrik karsinom nedeni ile rezeke edilen 100 mide piyesi incelenmiş, 35'inde toplam 50 adet mikroskopik

GİST saptanmıştır. Bunların çoğunluğunun midenin üst kısmında yerleşik olduğu belirlenmiştir. Lezyonların hepsi KİT pozitif ve/veya CD 34 pozitif bulunmuştur. Klinik olarak saptanan GİST sayısı göz önüne alındığında, mikroskopik GİST'lerin ancak birkaçı malignite potansiyeli ile klinik boyuta ulaşabilmektedir.

Ayırıcı tanı

Leiomyomlar gastrointestinal sistemde özofagus, kolon ve rektumda rastlanabilir. Histopatolojik olarak normal düz kasa benzeyen işli hücreli KİT negatif tümörlerdir. Leiomyosarkom da düz kas hücrelerine benzer SMA ve desmin pozitif, KİT negatiftir (6, 8). Schwannomlar gastrointestinal sistemde nadir görülür. KİT negatif, GFAP pozitif, S100 yaygın pozitif immünreaksiyon gösteren tümörler olup, kendine özgü nükleer dizilim gösterir (2). İntraabdominal fibromatozis gastrik ve intestinal duvarı tutan mezenterik kitleler yapabilir. Bunlar daha çok kollajenize ve daha az sellüler tümörler olup KİT negatiftir. İnflammatuar myofibroblastik tümör daha çok çocuklarda görülür. Mide ya da barsaklarda GİST benzeri transmural kitle

oluşturur. İğsi şekilli tümör hücreleri lenfosit ve plazma hücreleri ile kombine edilir. Aktin pozitif, KİT negatiftir. Dediferansiye retroperitoneal liposarkom KİT negatif, iğsi hücreli bir tümör olarak ortaya çıkabilir. KİT ekspresyonu GİST'e özgü olmayıp melanositik hücreler, mast hücreleri, germ hücreleri, meme ve tükürük bezi duktus epitel hücreleri ve hematopoetik hücrelerde de boyanma görülebilmektedir. Metastatik iğsi hücreli karsinom, malign melanom, anjiosarkom ve Ewing sarkomu %50 oranında KİT pozitifliği göstermekle birlikte morfolojik ve klinik özellikleri ile GİST'ten ayrılmalıdır (1, 2, 12, 13).

Genetik

C-kit protoonkogeni kromozom 4q üzerinde lokalize olup KİT'i kodlar (15, 16, 17, 35, 36). KİT proteini tip 3 reseptör tirozin kinaz ailesine ait olup fonksiyonel olarak makrofaj koloni stimüle eden faktör reseptörü ile yakın ilişkilidir. Reseptör normalde dimerize olur ve tirozin kinazın aktive olması ile proliferasyon sinyali nükleusa taşınır. C-kit geninin akson 11'inde aktive eden mutasyonlar geliştiğinde KİT'i liganddan bağımsız kılar ve hücrelerin otonom olarak gelişmesine olanak verir. GİST'teki KİT mutasyonları sıklıkla ekson 11de oluşur (35, 36). Ayrıca nokta mutasyonları da görülebilmektedir (37, 38). Ekson 9 ve 13 te de KİT mutasyon bölgeleri saptanmıştır (35). GİST'lerin önemli bir kısmında da benzer fonksiyonu olup normalde ganglion hücrelerinde eksprese edilen bir tirozin kinaz olan PDGFRA'yı aktive eden mutasyonlar görülmektedir (39). PDGFRA mutant GİST'ler genellikle CD117 immün reaksiyonu olmayan ya da zayıf olan GİST'lerde rastlanmakta olup tüm GİST'lerin %5-7'sinde gö-

rülür. Küçük bir grup GİST'te ise c-kit ve PDGFRA mutasyonu olmayan tümörler söz konusu olup, nadir çocukluk çağı GİST'leri, Carney triadı ve nörofibromatozis ile birlikte olan GİST'ler bu gruba girmektedir (11, 21, 22). Genomik hibridizasyon teknikleri ile kromozom 14 ve 22 de kayıplar tespit edilmiştir (40).

Tedavi

Primer GİST'lerin tedavisi, sağlam cerrahi sınır ile birlikte lezyonun tam olarak cerrahi rezeksiyonudur. Mide wedge rezeksiyonu veya ince barsağın segmental rezeksiyonu çoğu kez yeterlidir (41, 42). Organlara yapışık ise tümör en blok çıkarılmalıdır. C-kit tirozin kinaz aktivitesinin, tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesylate (ST1-571) ile aktivasyonunun belirlenmesi sonucu GİST'lerin tedavisinde önemli bir yol alınmıştır (41). Malign GİST'lerin tedavisinde imatinib standart tedavi olmuştur. İmatinib tedavisine bağlı GİST morfolojisinde miksoid stroma, kist formasyonu, nekroz ve kanama gibi bazı dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Tümör boyutunda küçülme yanı sıra hiposellülerite, mitoz veya Ki 67 indekisinde azalma, iğsi hücrelerden epiteloide morfolojiye kayma veya CD 117 immünreaktivite kaybı görülebilir (43). Cerrahi tedaviyi takiben adjuvan olarak 400-600 mg /gün kullanıldığında metastatik tümörü olan %80-90 hastada tümör büyümesinde stabilizasyon elde edilmiştir (44). C-kit mutasyonu gösteren GİST'ler imatinibe daha iyi cevap verir. Ekson 11 mutant GİST'ler imatinibe en iyi cevap veren grubu oluşturur. Ekson 9 mutantları ise daha çok ince barsak kaynaklı GİST'ler olup imatinibe daha az cevap verir (35).

KAYNAKLAR

1. Miettinen M : Gastrointestinal stromal tumors. In : Diagnostic Soft Tissue Pathology, Churchill Livingstone, New York, 2003, 259-270.
2. Goldblum JR : Mesenchymal tumors of the GI Tract. In : Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (eds.) Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2004,505-522.
3. Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchow Arch, 438:1-12,2001.
4. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. Hum Pathol, 33:459-465, 2002.

5. Appelman HD, Helwig EB : Sarcomas of the stomach. *Am J Clin Pathol*, 67:2-10, 1977.
6. Appelman HD, Helwig EB : Gastric epithelioid leiomyomas and leiomyosarcomas (leiomyoblastomas). *Cancer*, 38:708-728, 1976.
7. Rancho M, Kempson RL : Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. *Cancer*, 39:255-262, 1977.
8. Miettinen M, Sarloma-Rikala M, Sobin LH, et al: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon-A clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of forty-four cases. *Am J Surg Pathol*, 24:1339-1352, 2000.
9. Miettinen M, Furlong M, Sarloma-Rikala M, et al: 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*, 25:1121-1133, 2001.
10. Bates AW, Feakins RM, Scheimberg I : Congenital gastrointestinal stromal tumour is morphologically indistinguishable from the adult form, but does not express CD 117 and carries a favourable prognosis. *Histopathology*, 37:316-322, 2000.
11. Carney JA : Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma and extraadrenal paraganglioma (Carney triad) : Natural history, adrenal cortical component and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc*, 74 : 543-552,1999.
12. Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al: Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors/GISTs in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol*, 22:1109-1119, 1999.
13. Trupiano JT, Stewart RE, Misick C, et al : Gastric stromal tumors : A clinicopathologic study of 77 cases with correlation of features with non-aggressive and aggressive clinical behavior. *Am J Surg Pathol*, 26:705-714, 2002.
14. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al : High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol*, 37:1527-1535, 2006.
15. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al : Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 279 : 577-580, 1998.
16. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*, 23:377-389, 1999.
17. Kindblom L-G, Remotti HE, Aldenborg F, et al: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 152:1259-1269, 1998.
18. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 152: 1259-1269, 1998.
19. Sanders KM: A case for interstitial cells as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 111:492-515, 1996.
20. Robinson TL, Sircar K, Hewlett BR, et al. Gastrointestinal stromal tumors may originate from a subset of CD34-positive interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol*, 156:1157-1163, 2000.
21. 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*, 30:90-96, 2006.
22. 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*, 29:1170-1176, 2005.
23. Goldblum JR, Appelman HD: Stromal tumors of the duodenum: A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 19:71-80, 1995.
24. Brainard JA, Goldblum JR: Stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol*, 21:407-416, 1997.
25. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, et al: Stromal tumors of the abdominal colon: A clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*, 23:937-945, 1999.
26. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, et al: Stromal tumors of the anorectum: A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol*, 23:946-954, 1999.
27. Min K-W: Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers. Clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural investigations. *Am J Surg Pathol*, 16: 145-155, 1992.
28. Pike AM, Lloyd RV, Appelman HD: Cell markers in gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, 19:30-834, 1988.
29. Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV: CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol*, 25:766-771, 1994.
30. Miettinen M, Virolanien 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*, 19:207-216, 1995.
31. Franquemont DW, Frierson HF: Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol*, 16:947-954, 1992.
32. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: Before and after STI-571. *Hum Pathol*, 33:466-477, 2002.
33. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, et al : Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors : A review. *Hum Pathol*, 33:478-483, 2002.
34. Amin MB, Ma CK, Linden MD, et al : Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors: Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol*, 100:428-432, 1993.
35. Lasota J, Wozniak A, Sarlomo-Rikala M, et al: Mutations in exon 9 and 13 of KIT gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors, A study of 200 cases. *Am J Pathol*, 157:1091-1095, 2000.
36. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al: Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumor: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol*, 33:484-495, 2002.
37. Lux M, Rubin BP, Biase TL, et al: KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol*, 156:791-795, 2000.
38. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al: Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant ver-

- sus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Pathol*, 154:53-60, 1999.
39. Corless CL, Schroeder A, Griffith D PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib, *J Clin Oncol*, 23:5357-5364, 2005.
 40. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson L et al. High resolution deletion mapping of chromosom 14. An early change in gastrointestinal stromal tumors. *Genes. Chromosomes. Cancer*, 27: 387- 391, 2000.
 41. Dematteo RP, Heinrich MC, el-Rifai WM et al. Clinical management of gastroimtestinal stromal tumors: before and after S^TI-571, *Hum, Pathol*, 33:466-477, 2002.
 42. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, et al: Consensus meeting fort the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO, *Ann Oncol*, 16:566-578, 2005.
 43. Abdulkader I, Cameselle -Teijeiro J, Forteza J, Pat-hological changes related to imatinib treatment in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour, *Histopathology*, 46:470-472, 2005.
 44. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol*, 17: 280-286, 2006.