

Tumori stromali gastrointestinali: descrizione di quattro casi clinici e revisione della letteratura

P. BRONZINO, M. COLOMBINI, A. FERRO, G. GAMBETTA, M. GENNARO, L. IVALDI, P. REVETRIA

RIASSUNTO: Tumori stromali gastrointestinali: descrizione di quattro casi clinici e revisione della letteratura.

P. BRONZINO, M. COLOMBINI, A. FERRO, G. GAMBETTA, M. GENNARO, L. IVALDI, P. REVETRIA

Gli Autori descrivono quattro casi di tumori stromali gastrointestinali (GIST): due di essi erano localizzati nella parete gastrica, gli altri erano di pertinenza ileale. I GIST sono neoplasie di origine mesenchimale che insorgono nel contesto della parete dell'apparato digerente. La sede più frequentemente interessata è lo stomaco, seguito dall'ileo; più rare sono le localizzazioni esofagee o colon-rettali. I GIST sembrano originare da precursori delle cellule di Cajal, cellule situate nel contesto della parete gastroenterica e implicate nella regolazione della peristalsi. Il trattamento di questi tumori è la resezione chirurgica. Per le neoplasie in fase avanzata c'è una nuova possibilità terapeutica rappresentata dall'imatinib, un inibitore delle tirosin-chinasi.

SUMMARY: Gastrointestinal stromal tumors: case reports and review of the literature.

P. BRONZINO, M. COLOMBINI, A. FERRO, G. GAMBETTA, M. GENNARO, L. IVALDI, P. REVETRIA

The Authors describe four cases of gastrointestinal stromal tumours (GIST) two of them were localized in the stomach, the others in the ileum. GIST are neoplasms of mesenchymal origin which develop inside the wall of the digestive tract. The most frequent site is the stomach, followed by the small bowel; less commonly these tumors can affect the oesophagus, the colon and the rectum. GIST originate from precursors of the interstitial cells of Cajal, which are localized in the gastrointestinal wall and are involved in the regulation of the peristalsis. The treatment is surgical resection. For advanced disease there is a new interesting treatment based on the imatinib, a tyrosine kinase inhibitor.

KEY WORDS: GIST - Cellule di Cajal - c-Kit - Chirurgia.
GIST - Cajal cells - c-Kit - Surgery.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie mesenchimali ad origine dalla parete del tratto gastroenterico. Rappresentano lo 0,1-3% di tutte le neoplasie del tratto gastroenterico, sono più frequenti nella quinta e sesta decade di vita, senza differenze significative nei due sessi e la loro incidenza è in aumento (1, 2).

Per anni vi è stata incertezza nella classificazione delle neoplasie mesenchimali e i GIST erano compresi tra leiomiomasarcomi, leiomiomi, leiomioblastomi, schwannomi, finché Mazur e Clark nel 1983 li defini-

rono come gruppo a sé che rappresenta oggi la maggior parte delle neoplasie mesenchimali dell'apparato digerente (3).

L'eterogeneità di questi tumori è dovuta alla variabile differenziazione in senso mioide o neurale, ma tutti originano da una cellula precursore delle cellule di Cajal, presenti nel tratto gastroenterico e implicate in un'attività di pace-maker intestinale, coinvolte cioè nella regolazione delle peristalsi (1, 3-7).

Casistica clinica

Caso n. 1

A.A.S., di sesso maschile, 59 anni, giungeva alla nostra osservazione in seguito alla comparsa di dolore addominale localizzato al quadrante superiore destro. Non vi era nulla di rilevante in anamnesi. All'esame clinico l'addome era trattabile, dolorabile alla palpazione profonda in ipocondrio destro, senza segni di peritonismo. Gli esami ematochimici erano nei limiti della norma. L'eco-

tomografia addominale dimostrava una litiasi della colecisti. L'esofago-gastro-duodenoscopia rilevava, in corrispondenza della parete gastrica posteriore, a circa 4 cm dall'angulus, una neoformazione rotondeggiante, aggettante nel lume, ricoperta da mucosa normale, del diametro di circa 4 cm.

Posto il sospetto di leiomioma gastrico, si procedeva a laparotomia esplorativa. Si evidenziava, previa apertura della retrocavità degli epiploon, la formazione in corrispondenza della parete posteriore gastrica. Si procedeva a resezione polare superiore con anastomosi esofago-gastrica manuale e colecistectomia. Microscopicamente la massa, 4 x 4,5 cm, aveva forma ovoidale, appariva capsulata, di aspetto carnoso, colorito roseo, omogenea al taglio. L'esame istologico estemporaneo descriveva cellule fusate disposte in fascicoli fittamente intrecciati tra loro, con nuclei lievemente pleomorfi. Il quadro suggeriva trattarsi di una neoplasia benigna a cellularità di tipo mio-connettivale. Il decorso post-operatorio era regolare. Il transito con mezzo di contrasto idrosolubile, eseguito in settima giornata, dimostrava regolare progressione del bolo, senza spandimenti. A distanza di due anni e sei mesi non vi sono segni di ripresa di malattia.

L'esame istologico definitivo con tecnica immunohistochemica dimostrava una marcata positività per il c-Kit (CD117). Il quadro appariva suggestivo di tumore stromale gastrointestinale. L'indice mitotico era basso (1 mitosi per 50 campi a 400 ingrandimenti). Anche l'indice di proliferazione Ki67 era basso, pari al 3,5%.

Caso n. 2

G.P., 70 anni, giungeva nel nostro reparto in seguito ad episodio di proctorragia. Diabetico, aveva in anamnesi un accidente cerebrovascolare con esiti. Riferiva alvo stitico e da due giorni emissione di sangue rosso vivo, febbricola e dolori addominali. Assumeva acido acetilsalicilico. All'esame clinico l'addome era trattabile, dolorabile alla palpazione profonda del quadrante inferiore sinistro. All'esplorazione rettale le feci erano normocromiche. La gastroscopia evidenziava una neoformazione ad aspetto emisferico della parete posteriore, localizzata tra corpo ed antro, di circa 1,5 cm di diametro, rivestita da mucosa apparentemente sana. Vi era altresì una duodenite erosiva. La tomografia addominale dimostrava un'epatomegalia, cisti renali destre, ateromasia aorto-bisiliaca, in assenza di dilatazioni aneurismatiche, incremento volumetrico della prostata. Dato il riscontro di una diffusa ateromasia, si sottoponeva il paziente ad arteriografia dei tronchi sovraortici, dell'aorta addominale e degli arti inferiori. Si evidenziavano una stenosi a carico dell'arteria carotide comune sinistra alla biforcazione, un'ateromasia diffusa a carico dell'aorta addominale e una stenosi dell'arteria renale sinistra e della iliaca esterna sinistra.

Il paziente veniva prima sottoposto ad angioplastica dell'arteria iliaca esterna sinistra e a posizionamento di stent nell'arteria renale sinistra. Si procedeva successivamente a laparotomia. All'apertura del cavo peritoneale, previa apertura del piccolo epiploon, si evidenziava la lesione gastrica antrale sporgente sulla superficie dell'organo, del diametro di un centimetro e mezzo. Si procedeva quindi a resezione dell'antro gastrico.

L'esame istologico definitivo evidenziava all'interno del pezzo un nodulo grigiastro di 2,5 cm di diametro, a sede intra-muscolare, costituito microscopicamente da cellule fusate fittamente stipate, a nuclei monomorfi. L'indice mitotico era di 2-4 mitosi per 50 campi a 400x. L'indice proliferativo Ki67 era pari al 5,3%. L'immunohistochemica dimostrava positività per c-Kit (CD117), CD34 e vimentina. Si poneva diagnosi di tumore stromale gastrico.

Il paziente è deceduto a distanza di 1 anno circa per gangrena di un arto inferiore.

Caso n. 3

E.F., 82 anni, di sesso femminile, si ricovera nel reparto di Ginecologia in seguito al riscontro di massa pelvica. L'ecotomografia



Fig. 1 - GIST ileale.

addominale dimostrava la presenza di una formazione tondeggiate, del diametro di circa 8 cm, a contenuto disomogeneo, di possibile pertinenza ovarica. La tomografia computerizzata addominale descriveva una massa localizzata posteriormente all'utero, con compressione sul retto, di 7x5,6x5,8 cm, con *enhancement* disomogeneo, di pertinenza ovarica o uterina. I marker neoplastici erano tutti nella norma tranne l'alfa-fetoproteina lievemente aumentata (6,3 U/ml). Gli esami ematochimici erano nella norma.

In corso di videolaparoscopia esplorativa, si riscontrava una massa pelvica di circa 6 cm di diametro di pertinenza ileale e si procedeva pertanto a resezione ileale. L'esame del pezzo operatorio (Fig. 1) descriveva una formazione nodulare di 6,5x6 cm, di aspetto multinodulare, ben circoscritta, di colorito biancastro e aspetto carnoso nella sua componente solida, mentre nella parte cistica vi era materiale friabile, rosso-brunastro con coaguli.

All'esame microscopico vi erano cellule prevalentemente fusate con aspetto fascicolare, con nuclei ipercromici e forma e dimensione disomogenea. La conta mitotica era di 1 mitosi per 50 HPE. Accanto alle aree cellulate vi erano aree di dissociazione emorragica. La lesione era molto vascolarizzata con vasi congesti, altri trombizzati, altri dilatati e modesto infiltrato infiammatorio. All'immunohistochemica vi era positività per CD117 (c-Kit), CD34. L'indice proliferativo Ki67 era pari a 4,2%.

A distanza di 9 mesi la paziente non presenta segni di recidiva.

Caso n. 4

L.A.G., sesso maschile 88 anni, giungeva alla nostra osservazione per rettorragia. Il paziente era iperteso e broncopneuropatico cronico; presentava un alvo tendenzialmente diarroico. All'esame clinico l'addome era trattabile, non dolorabile, senza segni di peritonismo. All'auscultazione la peristalsi era vivace. All'esplorazione rettale si evidenziavano emorroidi esterne trombizzate e, in alto, si apprezzava indirettamente una neoformazione verosimile fonte del sanguinamento. Gli esami ematochimici non dimostravano alterazioni di rilievo. Anche i marker neoplastici erano nei limiti della norma. La colonscopia confermava invece la presenza, a 12 cm dalla rima anale, di una neoformazione polipoide con aspetto lardaceo, occupante il lume quasi per intero. Venivano effettuate biopsie che dimostravano trattarsi di un adenocarcinoma del retto. Il clisma del colon a doppio contrasto dimostrava una stenosi serrata a questo livello. La tomografia computerizzata toraco-addominale escludeva localizzazioni secondarie polmonari ed epatiche e

confermava la presenza della lesione rettale, con dilatazione del viscerale a monte.

All'intervento chirurgico si repertavano, nel cavo peritoneale, multiple formazioni ileali sospette per lesioni secondarie e una neoformazione a sede rettale. Si inviava una lesione ileale ad esame estemporaneo che escludeva trattarsi di metastasi da adenocarcinoma. Si procedeva quindi a resezione anteriore con colostomia sinistra di protezione. Il paziente è morto per scompenso cardiaco in decima giornata.

L'esame istologico definitivo confermava la diagnosi di adenocarcinoma del retto G1 pT2 pN0. La lesione ileale consisteva in un frammento nodulare, mammellonato, parzialmente rivestito da mucosa intestinale, del diametro di circa 3,5 cm. All'esame microscopico si evidenziavano cellule prevalentemente fusate, con aspetto fascicolare, nucleo ipercromico. La neoformazione, riccamente vascolarizzata e circondata da infiltrato infiammatorio cronico, interessava la parete fino alla sottomucosa, lasciando indenne la mucosa. All'immunohistochimica risultava positività per c-Kit (CD117). Si poneva diagnosi di GIST. L'indice proliferativo Ki67 era positivo nel 4,4% degli elementi in esame.

Discussione

I tumori stromali del tratto gastrointestinale rappresentano i più frequenti tumori mesenchimali dell'apparato digerente. L'aumento della loro incidenza sembra correlato in primo luogo al fatto che in passato venivano tipizzati erroneamente e in secondo luogo all'affinamento ed all'incremento di indagini quali le endoscopie e la tomografia computerizzata. Non di rado queste neoplasie rappresentano un reperto accidentale in corso di indagini o di laparotomie eseguite per altre ragioni.

La definizione di GIST è stata resa possibile dagli studi immunohistochimici che hanno evidenziato in questi tumori l'espressione frequente di vari antigeni, quali desmina, actina, miosina, proteina S100, enolasi neuro-specifica, e quella costante del CD117, codificato dal proto-oncogene c-Kit (1, 3).

Il CD117 è normalmente espresso da cellule normali dell'organismo, quali cellule staminali del sistema emopoietico, mastociti, cellule germinali e cellule di Cajal. Si ritrova inoltre in cellule tumorali di angiosarcoma, melanoma, microcitoma polmonare, seminoma e sarcoma di Ewing (6). Il CD117 è una proteina recettoriale transmembranaria ad attività tirosin-chinasi che ha per ligando il fattore di crescita SCF (stem cell factor). Una volta legato lo stem cell factor, si ha una dimerizzazione della proteina CD117 con autofosforilazione e trasduzione del segnale con induzione di proliferazione cellulare e differenziazione. Per mutazione del proto-oncogene c-Kit, la proteina CD117 può risultare attivata in assenza del ligando e determinare uno stimolo alla proliferazione cellulare incontrollata (7).

I GIST presentano un'aumentata incidenza in corso di malattie infiammatorie croniche dell'intestino e

possono coesistere con altre neoplasie, quali l'adenocarcinoma renale, il feocromocitoma surrenale bilaterale, il carcinoma gastrico, il leiomioma dell'ano e del retto, l'adenocarcinoma del colon e del retto e l'epatocarcinoma (4-6, 8). In un nostro caso multipli GIST ileali erano associati ad adenocarcinoma rettale.

I GIST possono localizzarsi in tutto il tratto gastroenterico, dall'esofago al retto, ma anche nell'omente, nel mesentere e nel retroperitoneo (GIST extradiestivi). La sede più frequente è lo stomaco (70%), seguito da intestino tenue (20-30%), esofago e colon-retto (10%) (5). Possono avere una crescita esofitica oppure endoluminale (5).

La nostra casistica comprende due GIST gastrici, un GIST ileale e un caso di GIST ileali multipli. In genere i GIST multipli sono descritti in forme ereditarie, ma nel caso da noi descritto non è stata documentata familiarità. Oltre ai GIST sporadici, sono in effetti descritte in letteratura forme ereditarie associate a volte a manifestazioni sistemiche, quali l'iperpigmentazione di cute e mucose, l'orticaria pigmentosa, l'iperplasia delle cellule fusiformi del plesso mioenterico (9).

La presentazione dei GIST è alquanto variabile. Non di rado rappresentano un riscontro occasionale in corso di indagini radiologiche o endoscopiche o di laparotomia. La sintomatologia è spesso aspecifica, caratterizzata, a seconda della sede, da dispepsia, calo ponderale, dolenzia addominale, sensazione di distensione addominale, emorragie digestive, addome acuto da rottura del tumore o perforazione del viscerale (4, 5, 10, 11).

La diagnostica strumentale comprende le indagini radiologiche convenzionali (Rx digerente, clisma del colon, clisma del tenue), l'ecografia, la tomografia computerizzata, la tomografia ad emissione di positroni, le indagini endoscopiche, con la possibilità di effettuare biopsie, l'eco-endoscopia che permette di valutare l'estensione intraparietale del tumore e la sua sede di origine. In particolare la PET riveste un ruolo importante anche nel monitoraggio della risposta alla terapia con imatinib.

I GIST si presentano dal punto di vista anatomicopatologico come tumori a crescita espansiva con formazione di pseudocapsula da compressione del parenchima circostante. Accrescendosi possono espandersi in modo esofitico dislocando organi e visceri adiacenti, fino a rompersi nella cavità addominale, oppure in sede intraparietale provocando ulcerazioni della mucosa e sanguinamento intraluminali (9).

L'aspetto microscopico è variabile, potendo esprimere diversi gradi di differenziazione verso il tessuto muscolare liscio e/o verso il tessuto neurale (12). In base a queste caratteristiche si distinguono quattro tipi di GIST:

- a differenziazione di tipo muscolare liscio;

- a differenziazione di tipo neurale;
- a differenziazione mista;
- indifferenziati.

Le morfologie cellulari che si riscontrano nei GIST sono varie: fusiforme, rotondeggiante, plasmacitoide, mioide, granulare, a strati, ad anello con sigillo (6, 12). I pattern architetturali sono: fascicolato, a palizzata, diffuso, a nidi, mixoide, infiammatorio e alveolare (6, 12).

La diffusione di questi tumori avviene in primo luogo per contiguità, con la comparsa di noduli multipli viscerali e negli organi contigui; decisamente rara è la diffusione per via linfatica che varia nelle statistiche dal 2 al 16% (13). Per quanto riguarda poi la diffusione a distanza, i GIST tendono a rimanere intra-addominali, ma possono dare metastasi epatiche per via ematica, anche a distanza di anni (4). Altro meccanismo di diffusione caratteristico dei GIST è la disseminazione peritoneale dovuta al distacco spontaneo o iatrogeno di cellule dalla massa tumorale (9).

Le metastasi extra-addominali sono rarissime e possono interessare polmone, tessuti molli della parete addominale ed osso (13).

Grande importanza nella storia di un GIST rivestono le recidive locali che presentano un'incidenza dopo resezione chirurgica completa del 40-80% (9).

Per quanto riguarda la prognosi, manca ancora una correlazione tra i reperti morfologici ed il comportamento biologico dei GIST. In letteratura sono stati presi in considerazione numerosi fattori prognostici, quali la necrosi, la cellularità, il pleomorfismo cellulare, l'aneuploidia, la presenza di alterazioni genetiche, le dimensioni della massa e l'indice proliferativo (1, 14). Gli unici criteri che hanno dimostrato un certo valore prognostico sono le dimensioni, l'indice mitotico e l'indice proliferativo Ki67 (14, 20). Anche la sede del tumore sembra essere correlata alla prognosi: i tumori del tenue sembrano avere prognosi peggiore rispetto agli esofagei e ai gastrici (1).

Varie stadiazioni sono state proposte, tra cui quella di Horowitz, quella di Ng et al. e quella di Fletcher, ma non vi è un sistema unanimemente accettato (1).

La chirurgia riveste sicuramente al momento il ruolo principale nel trattamento dei GIST. L'asportazione radicale del tumore, ovvero l'exeresi "en bloc" della massa tumorale, della pseudocapsula ed eventualmente di aree di organi coinvolti, è il "gold stan-

dard" anche nelle recidive locali. La linfoadenectomia regionale non è indicata a meno che non siano apprezzabili linfoadenomegalie sospette (9, 13). Per i GIST gastrici è ancora dibattuto se effettuare una gastresezione o limitarsi all'exeresi del tumore con margini indenni di 2-3 cm (15). Per neoplasie del cardias o superiori ai 5 cm è indicata la gastrectomia totale (15). La videolaparoscopia può trovare indicazioni per tumori gastrici della parete anteriore o posteriore di piccole e medie dimensioni (15, 16): i vantaggi sono la buona visione su tutta la cavità addominale ed il buon decorso postoperatorio. Vi è tuttavia un maggior rischio di disseminazione peritoneale, favorito anche dallo pneumoperitoneo. Per quanto riguarda le localizzazioni ileali, è consigliabile la resezione segmentaria, con margini di tessuto sano da 2 a 10 cm, comprendente la corrispondente porzione di ventaglio mesenterico (19). Le localizzazioni in altre sedi non prevedono interventi differenti da quelli praticati per i carcinomi, a parte la non indicazione alla linfoadenectomia di principio. È altresì indicato reintervenire in caso di recidiva locale e, in pazienti selezionati, anche in caso di metastasi epatiche (17).

La radioterapia e la chemioterapia si sono dimostrate inefficaci nel trattamento dei GIST. Tuttavia studi recenti di biologia molecolare hanno consentito di individuare nel c-Kit il bersaglio ideale per una terapia anticancerosa mirata. L'imatinib, inibitore delle tirosin-chinasi, già utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, si è infatti dimostrato efficace in casi di GIST in fase avanzata inoperabile (3, 7, 18, 19). L'imatinib, somministrato per via orale alla dose di 400-600 mg al giorno per 6 mesi, si è dimostrato capace di dare regressione della malattia nel 54% dei casi metastatici e una stabilizzazione nel 28% (7).

Conclusioni

I GIST rappresentano dunque una neoplasia di un certo interesse, sia per l'aumento di incidenza, dovuto anche ad un incremento degli esami strumentali, sia per i possibili approcci terapeutici diversificati, quali la chirurgia e/o la terapia "molecolare". Se la chirurgia resta il principale trattamento dei GIST con significative percentuali di guarigione, la terapia molecolare è in grado di controllare la malattia in fase avanzata.

Bibliografia

1. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):50-59.
2. Wu Ting-Jung, Lee Li-Yu, Yeh Chun-Nan, Wu Pei-Yu, Chao Tzu-Chieh, Hwang Tsann-Long, Jan Yi-Yin, Chen Miin-Fu. Surgical treatment and prognostic analysis for gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the small intestine: before the era

- of imatinib mesylate. *BMC Gastroenterology* 2006;6:29.
3. De Silva MVC, Reid R. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with. *Imatinib Pathology Oncology Research* 2003;9(1):13-19.
 4. Jaworski R, Jastrzebski T, Swierblewski M, Drucis K, Kobierska-Gulida G. Coexistence of hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12(4): 665-667, 11-27.
 5. Kothari MS, Kosmoliaptis V, Meyrick-Thomas J. Small bowel gastrointestinal stromal tumors can physiologically alter gut motility before causing mechanical obstruction. *International Seminars in Surgical Oncology* 2005;2:24.
 6. Strickland L, Letson DG, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer control* 2001;8(3):252-261.
 7. Yasuda A, Sawai H, Takahashi H, Ochi N, Matsuo Y, Funahashi H, Sato M, Okada Y, Takeyama H, Manabe T. The stem cell factor/c-kit receptor pathway enhances proliferation and invasion of pancreatic cancer cells. *Molecular Cancer* 2006;5:46.
 8. Wronski M, Zuarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B, Cebulski W, Slodkowski M, Wasitynski A, Krasnodebski IW. Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* 2006;12:5360-5362.
 9. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002;3:655-664.
 10. Vats HS, Wengert TJ, Torbey CF. Gastrointestinal stromal tumor with Dieulafoy lesion: a novel association. *Clin Med Res* 2006;4:228-9.
 11. Bardell T, Jalink DW, Hurlbut DJ, Mercer D. Gastrointestinal stromal tumour: varied presentation of a rare disease. *J Can Chir* 2006;49:286-28.
 12. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252-261.
 13. Ciccolo A, Centorrino T, Rossetto M, Fonti MT, Montesani C, Ribotta G. Tumori stromali gastrointestinali: diagnosi clinica e strumentale. Valutazioni su una revisione della Letteratura. *Chir Ital* 1999;51:459-464.
 14. Okai T, Minamoto T, Ohtsubo K, Minato H, Kurunaya H, Oda Y, Mai M, Sawabu N. Endosonographic evaluation of c-kit positive gastrointestinal stromal tumor. *Abdom Imaging* 2003;28:301-307.
 15. Bronzino P, Cassinelli G, Arena E, Rassu PC, Partipilo F, Ruscica I, Cuneo A, Casaccia M. Tumori stromali gastrointestinali: descrizione di un caso clinico e revisione della Letteratura. *Giorn Chir* 2002;23:413-416.
 16. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243(6):738-45.
 17. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumours of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;1:50-59.
 18. Nguyen SQ, Divino CM, Wang JL, Dikman SH. Laparoscopic management of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Endosc* 2006;20(5):713-6.
 19. Hughes B, Yip D, Goldstein D, Waring P, Beshay V, Chong G. Cerebral relapse of metastatic gastrointestinal stromal tumor during treatment with imatinib mesylate: case report. *BMC Cancer* 2004;4:74.
 20. Kase S, Adachi H, Osaki M, Shomori K, Honjo S, Goto E, Yamashita H, Kawaguchi H, Ito H. A case of malignant gastrointestinal stromal tumor of the transverse colon: evaluation of proliferation activity. *Yonago Acta medica* 2002;45:117-120.
-