



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

'GISTs κατώτερου πεπτικού: ανασκόπηση της βιβλιογραφίας'

**Συλλαίος Αθανάσιος, MD, Ειδικευόμενος
Α' Χειρουργικής Κλινικής Γ.Ν.Α Λαϊκό.
Α.Μ: M100617001**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Φελέκουρας Ευάγγελος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ, Επιβλέπων Καθηγητής

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Συμεωνίδης Δημήτριος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ**

Colorectal GISTs: review of the literature

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εξώφυλλο	σελ 1
Σελίδα τίτλου	σελ 2
Περιεχόμενα	σελ 3
Ελληνική Περίληψη	σελ 4
Αγγλική Περίληψη	σελ 5
1. Εισαγωγή	σελ 6
2. Νεοπλάσματα παχέος εντέρου ορθού	σελ 7
2.1 Ορισμός	σελ 7
2.2 Ταξινόμηση νεοπλασμάτων κατώτερου πεπτικού	σελ 7
3. Μεσεγγυματογενή νεοπλάσματα	σελ 9
4. Μεσεγγυματογενή νεοπλάσματα πεπτικού εκτός στρωματικών όγκων πεπτικού	σελ 12
5. Στρωματικοί όγκοι πεπτικού	σελ 19
5.1 Εισαγωγή	σελ 19
5.2 Επιδημιολογία	σελ 19
5.3 Εντόπιση	σελ 19
5.4 Κλινική εικόνα	σελ 20
5.5 Διάγνωση	σελ 21
5.6 Ιστολογία και ανοσοϊστοχημεία	σελ 25
5.7 Σταδιοποίηση	σελ 27
5.8 Θεραπεία	σελ 28
5.9 Πρόγνωση	σελ 33
5.10 Παρακολούθηση	σελ 34
6. GISTs κατώτερου πεπτικού	σελ 35
6.1 Γενικά	σελ 35
6.2 Παθογένεση	σελ 36
6.3 Επιδημιολογία	σελ 37
6.4 Κλινική εικόνα	σελ 38
6.5 Διάγνωση	σελ 39
6.6 Ιστοχημεία και ανοσοϊστοχημεία	σελ 39
6.7 Σταδιοποίηση	σελ 40
6.8 Θεραπεία	σελ 41
Χειρουργική θεραπεία	σελ 41
Θεραπεία με TKIs	σελ 42
6.9 Πρόγνωση	σελ 43
7. Συμπεράσματα	σελ 45
Βιβλιογραφικές αναφορές	σελ 46

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα GIST του παχέος εντέρου και του ορθού είναι αρκετά σπάνιοι όγκοι που αποτελούν περίπου το 5% των περιπτώσεων GIST και περίπου το 0.1% όλων των καρκίνων του παχέος και του ορθού. Οι στρωματικοί

όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκφραση του c-KIT (CD 117) στο 85-95% των περιπτώσεων. Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor receptor). Τα GIST κατώτερου πεπτικού παρουσιάζουν διαφορές στην συχνότητα, στην επίπτωση μεταξύ διαφόρων υποομάδων του πληθυσμού, στην κλινική εικόνα, στη μοριακή βιολογία στη θεραπεία και την πρόγνωση, τόσο μεταξύ των υπολοίπων GIST όσο και μεταξύ τους ανάλογα με το πρωτοπαθές σημείο εμφάνισής τους (πχ. παχύ έντερο ή ορθό). Η συγκεκριμένη εργασία στοχεύει στην ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αυτών των σπάνιων όγκων του κατώτερου πεπτικού.

Λέξεις κλειδιά: στρωματικοί όγκοι, κατώτερο πεπτικό, κόλον, ορθό, πρωκτός, μεσεγχυματογενείς όγκοι

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

GISTs of the large intestine are extremely rare entities that constitute approximately 5% of the reported GISTs' incidence and approximately 0.1% of all cancers within colon and rectum. Almost 85-95% of GISTs contain a mutation in the c-kit tyrosine kinase and immunostaining of the c-kit antigen (CD117). About 5% of GISTs appear to be c-kit negative and usually have a mutation on the platelet-derived growth factor

receptor-a (PDGFR-a). Colorectal GISTs appear to have differences regarding prevalence, incidence between various population subgroups, clinical appearance, molecular biology, treatment and prognosis, between the rest GISTs of the gastrointestinal tract, but, also, differences according to their primary location (colon, rectum or anus). The aim of this article is to review the current literature of those rare tumors.

Keywords: gastrointestinal stromal tumors, colorectal, anus, large intestine, mesenchymal tumors, colorectal cancer

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Νεοπλάσματα παχέος εντέρου και ορθού ορίζονται ως τα νεοπλάσματα (καλοήθη ή κακοήθη) που ανατομικά βρίσκονται στην περιοχή του παχέος εντέρου και του ορθού. Μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα ορίζονται ως τα νεοπλάσματα που προέρχονται από κύτταρα μεσοδερμικής προέλευσης και διαφοροποιούνται ως προς συνδετικό ιστό και παράγωγα (ινώδη, λιπώδη, χόνδρινο, οστίτη), μυϊκό ιστό (λείο

κυρίως, αλλά και γραμμωτό) και ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι μεσεγχυματικοί όγκοι του πεπτικού (εκτός των GIST- στρωματικών όγκων γαστρεντερικού) είναι σπάνιοι αλλά πολλές φορές μπαίνουν στην διαφορική διάγνωση πιο κοινών βλαβών του πεπτικού αλλά και των GIST κατώτερου πεπτικού. Οι στρωματικοί όγκοι του πεπτικού συστήματος, γνωστοί ως GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors), είναι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι. Αποτελούν την πλειονότητα των μεσεγχυματογενών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Είναι σπάνιοι γενικά και ταξινομούνται στα σαρκώματα των μαλακών μορίων. Αναπτύσσονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal ή τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα.

Τα GIST του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελούν περίπου το 5% των περιπτώσεων GIST. Οι στρωματικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκφραση του c-KIT (CD 117) στο 85-95% των περιπτώσεων. Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor receptor). Τα GIST κατώτερου πεπτικού παρουσιάζουν διαφορές στην συχνότητα, στην επίπτωση μεταξύ διαφόρων υποομάδων του πληθυσμού, στην κλινική εικόνα, στη μοριακή βιολογία στη θεραπεία και την πρόγνωση, τόσο μεταξύ των υπολοίπων GIST όσο και μεταξύ τους ανάλογα με το πρωτοπαθές σημείο εμφάνισής τους (πχ. παχύ έντερο ή ορθό). Η διπλωματική αυτή εργασία στοχεύει τόσο στην αναφορά και κατανόηση των μεσεγχυματογενών νεοπλασμάτων και κυρίως των GIST κατώτερου πεπτικού, που είναι αρκετά σπάνιοι όγκοι με λίγες μεγάλες δημοσιευμένες σειρές στη διεθνή βιβλιογραφία, όσο και στην διαφορά τους από τα GIST του υπόλοιπου πεπτικού συστήματος. Η συνεχιζόμενη έρευνα και καταγραφή των GIST κατώτερου πεπτικού είναι απαραίτητη για την κατανόηση της μοριακής τους βιολογίας, της βιολογικής τους συμπεριφοράς και της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης θεραπευτικής τους προσέγγισης.

2. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το νεόπλασμα είναι μια ανώμαλη μάζα ιστού που είναι αποτέλεσμα της νεοπλασίας. Η νεοπλασία χαρακτηρίζεται από τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Πριν τη νεοπλασία, τα κύτταρα

υφίστανται συχνά ένα ανώμαλο επίπεδο ανάπτυξης, όπως μεταπλασία ή δυσπλασία. Εντούτοις, η μεταπλασία ή η δυσπλασία, δεν οδηγούν πάντα σε νεοπλασία. Η ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων ξεπερνά, και δεν συντονίζεται, με την ανάπτυξη των κυττάρων των φυσιολογικών ιστών γύρω από αυτό. Η ανάπτυξη συνεχίζεται κατά τον ίδιο υπερβολικό τρόπο ακόμη και μετά την παύση των ερεθισμάτων. Προκαλεί συνήθως τη δημιουργία μιας μάζας ή ενός όγκου. Τα νεοπλάσματα μπορεί να είναι καλοήγη, προ-κακοήγη (καρκίνωμα in situ) ή κακοήγη (καρκινικά). Στη σύγχρονη ιατρική, με τον όρο "όγκος" εννοούμε το νεόπλασμα που έχει διαμορφώσει μία μάζα. Στο παρελθόν ο όρος "όγκος" χρησιμοποιούνταν διαφορετικά. Μερικά νεοπλάσματα δε δημιουργούν μάζες [1-2].

Επειδή η νεοπλασία περιλαμβάνει πολύ διαφορετικές ασθένειες, είναι δύσκολο να βρεθεί ένας σφαιρικός ορισμός. Ένας ευρέως αποδεκτός ορισμός είναι: "Νεόπλασμα είναι μια ανώμαλη μάζα ιστού, η αύξηση της οποίας υπερβαίνει και είναι ασυντόνιστη με αυτή των φυσιολογικών ιστών, και παραμένει σε αυτό το βαθμό ακόμη και μετά τη διακοπή του ερεθίσματος που προκάλεσε την αλλαγή" [2]. Ο ορισμός υφίσταται έντονη κριτική επειδή μερικά νεοπλάσματα, όπως οι σπίλοι, δεν είναι αυξητικά. Όγκος σήμαινε αρχικά κάθε μορφής διόγκωση, νεοπλασματικής ή όχι. Στα σύγχρονα αγγλικά, ωστόσο, τόσο στην ιατρική ορολογία όσο και στην καθημερινή, χρησιμοποιείται ο όγκος ως συνώνυμο του νεοπλάσματος. Κάποια νεοπλάσματα δε σχηματίζουν όγκο. Σε αυτά περιλαμβάνονται η λευχαιμία και κάποιες μορφές καρκινώματος in situ.

Νεοπλάσματα παχέος εντέρου και ορθού ορίζονται ως τα νεοπλάσματα (καλοήγη ή κακοήγη) που ανατομικά βρίσκονται στην περιοχή του παχέος εντέρου και του ορθού.

2.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Η ταξινόμηση κατά WHO (4η έκδοση) των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού διευκρινίζει πλήρως τις κατηγορίες και υποκατηγορίες των όγκων των συγκεκριμένων ανατομικών περιοχών του σώματος και φανερώνει την πληθώρα και την διαφοροποίηση των νεοπλασματικών όγκων του κατώτερου πεπτικού [3]. Η ανάγκη για ταξινόμηση στις νεοπλασίες είναι επιτακτική καθώς ο κάθε όγκος σχετίζεται με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, επιθετικότητα, συχνότητα, πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΤΑ WHO(4η έκδοση)

Epithelial tumors	Neuroendocrine neoplasms
Premalignant lesions	Neuroendocrine tumor G1 (NET G1) / Carcinoid
Adenoma	Neuroendocrine tumor G2 (NET G2)
Tubular adenoma	Neuroendocrine carcinoma
Villous adenoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Tubulovillous adenoma	Small cell neuroendocrine carcinoma
Glandular intraepithelial neoplasia, low grade	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
Glandular intraepithelial neoplasia, high grade	Enterochromaffin cell (EC), serotonin-producing neuroendocrine tumour (NET)

	L cell, Glucagon-like peptide-producing and PP/PYY-producing NETs
Serrated lesions Sessile serrated adenoma/polyp Serrated polyposis Traditional serrated adenoma	Mesenchymal tumors Leiomyoma Lipoma Angiosarcoma Gastrointestinal stromal tumor, malignant Kaposi sarcoma Leiomyosarcoma Schwannoma Perineurioma Ganglioneuroma Granular cell tumor
Carcinomas Adenocarcinoma Cribriform comedo-type adenocarcinoma Medullary carcinoma Micropapillary carcinoma Colloid carcinoma Serrated adenocarcinoma Signet ring cell carcinoma Adenosquamous carcinoma Spindle cell carcinoma, Squamous cell carcinoma, Undifferentiated carcinoma	Malignant lymphomas Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) Mantle cell lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) Burkitt lymphoma B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma

ΠΗΓΗ:https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Docs/P28_S3_05 [3].

3. ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

Μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα ορίζονται ως τα νεοπλάσματα που προέρχονται από κύτταρα μεσοδερμικής προέλευσης και διαφοροποιούνται προς:

- Συνδετικό ιστό και παράγωγα (ινώδη, λιπώδη, χόνδρινο, οστίτη)

- Μυϊκό ιστό (λείο κυρίως, αλλά και γραμμωτό)

-Ενδοθηλιακά κύτταρα

Διακρίνονται σε καλοήθη (κατάληξη -ώματα), όπως λίπωμα, αιμαγγείωμα, ίνωμα, και σε κακοήθη (κατάληξη -σάρκωμα), όπως λιποσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα, ινοσάρκωμα. Η ορολογία στην παθολογική ανατομική είναι περιγραφική. Τα μεσεγγυματογενή νεοπλάσματα είναι δύσκολες οντότητες καθώς είναι σχετικά σπάνια, ιδιαίτερα τα κακοήθη. Περίπου το 55% των μεσεγγυματογενών νεοπλασμάτων είναι καλοήθη, περίπου 10% ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς και 35% κακοήθη. Παρουσιάζουν μεγάλη μορφολογική επικάλυψη και οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (πχ. Ki67) δεν έχουν ιδιαίτερη προγνωστική σημασία, ενώ η βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας στα οστά είναι περιορισμένη. Υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στη συμπεριφορά και στην αντιμετώπιση ακόμη και εντός της ίδιας κατηγορίας, για παράδειγμα σε ένα οστεοβλαστικό οστεοσάρκωμα ενδείκνυται η χορήγηση χημειοθεραπείας, ενώ σε ένα χονδροβλαστικό οστεοσάρκωμα η χημειοθεραπεία κρίνεται αμφίβολη για την αποτελεσματικότητά της. Η γνώση πάνω στο μοριακό υπόβαθρο των μεσεγγυματογενών νεοπλασμάτων είναι αυξανόμενη (MDM2/CDK4 στον άτυπο λιπωματώδη όγκο, EWSR1/FLI1 στο σάρκωμα Ewing, SS18 – SSX (SSX1,SSX2,SSX4) στο συνοβιακό σάρκωμα). Απαιτείται συνεργασία μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων, καθώς στους όγκους των οστών δεν εννοείται ιστολογική διάγνωση χωρίς απεικονιστική συνεκτίμηση. Ο χειρουργός υποθέτει τη διάγνωση, ο απεικονιστής προτείνει διαφορική διάγνωση και ο παθολογοανατόμος θέτει τη διάγνωση [4].

Βαθμονόμηση βιολογικής συμπεριφοράς μεσεγγυματογενών νεοπλασμάτων:

Χωρίζονται σε:

-Καλοήθη

-Ενδιάμεση (Τοπικά επιθετικό νεόπλασμα ή σπάνιες μεταστάσεις – «εμφυτεύσεις»)

-Κακοήθη

Ιστολογική ταυτοποίηση

Για την ιστολογική τους ταυτοποίηση-διάγνωση απαιτείται ακριβές ιστορικό (προέλευση του ιστού, ηλικία, φύλο), απεικονιστικά ευρήματα, ιστοχημεία, ανοσοϊστοχημεία, αξιόπιστη βιβλιογραφία.

Από τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά, μορφολογικά χαρακτηριστικά υπερ καλοήθειας συνηγορούν οι περιγράφτες αλλοιώσεις που συχνά περιβάλλονται απο ινώδη κάψα και απωθούν τον παρακείμενο

συνδετικό ιστό.Μορφολογικά χαρακτηριστικά υπέρ κακοήθειας αποτελούν τα ασαφή όρια, με απουσία κάψας, διήθηση παρακείμενων δομών και παρουσία νεκρώσεων.

Όσο ευκολότερος είναι ο προσδιορισμός του ιστού προέλευσης, τόσο καλύτερη είναι η διαφοροποίηση. Η ανοσοϊστοχημεία επίσης συμβάλλει καθοριστικά σε κάποιες περιπτώσεις (πχ. SMA, desmin, Myf-4, MDM2).

Υπάρχει ολόκληρη κατηγορία νεοπλασμάτων όπου τελικά ο ιστός προέλευσης παραμένει άγνωστος ακόμα και μετά από μοριακές τεχνικές. Ο τρόπος που διατάσσεται το νεόπλασμα και πώς αυτό φαίνεται στο μικροσκόπιο ονομάζεται πρότυπο ανάπτυξης. Με βάση το πρότυπο ανάπτυξης χωρίζονται σε:

δεσμιδωτό, στροβιλοειδές, διάχυτο, οζώδες, πασσαλοειδές και διφασικό. Τα διαφορετικά πρότυπα ανάπτυξης μπορεί να συνυπάρχουν. Με βάση την περιγραφή του σχήματος των πυρήνων οι μεσεγχυματικοί όγκοι χωρίζονται σε ατρακτόμορφοι, επιθηλιοειδείς, στρογγυλοί και πλειόμορφοι. Το πόσο ομοιόμορφοι ή όχι είναι συγκρινόμενοι μεταξύ τους οι πυρήνες προσδιορίζεται με τον όρο ατυπία. Όσο πιο διαφορετικοί-άτυποι είναι, τόσο πιο κακοήθεις είναι. Ενώ στα καρκινώματα ο βαθμός της ατυπίας είναι πιο προσδιορισμένος, στους μεσεγχυματικούς όγκους ο βαθμός ατυπίας είναι πιο συγκεκριμένος και υπάρχουν σοβαρές εξαιρέσεις. Οι μιτώσεις εκτιμώνται στις πιο δραστήριες μιτωτικά περιοχές, οι άτυπες μιτώσεις λαμβάνονται σοβαρά υπόψη, και η νέκρωση αποτελεί σημείο κακοήθειας καθώς δηλώνει ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στους κακοήθεις μεσεγχυματογενείς όγκους υπάρχουν επίσης και κριτήρια ανάλογα με την ιστολογική προέλευση του ιστού (πχ. διαφορετικό το λίπωμα με τον άτυπο λιπωματώδη όγκο). Εάν ιστολογικά υπάρχει ένα κακόηθες μεσεγχυματογενές νεόπλασμα-σάρκωμα, ακολουθεί η βαθμονόμηση (grading), δηλαδή η πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς με βάση τις παραμέτρους που ήδη αναφέρθηκαν (διαφοροποίηση, μιτώσεις, νέκρωση). Γνωρίζοντας το grading δίνεται η δυνατότητα στους κλινικούς ιατρούς να αναγνωρίσουν το πόσο γρήγορα επεκτείνεται ο όγκος και την πιθανότητα αυτός να εξαπλωθεί. Χρησιμοποιείται επίσης για τη σταδιοποίηση του όγκου που παίζει καθοριστικό ρόλο στο θεραπευτικό πλάνο και την τελική αντιμετώπιση. Τέλος, βοηθάει στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Πλήρης ομοφωνία δεν υπάρχει για το ποια κριτήρια θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στο grading και αρκετοί τύποι σαρκωμάτων δεν εμπίπτουν σε κάποιο καθορισμένο σύστημα grading κάνοντας δύσκολη τη σύγκριση θεραπευτικών επιλογών μεταξύ διαφορετικών κέντρων σε κλινικές μελέτες. [4]

Βαθμονόμηση (grading) κατά WHO 2013

[4]

4. ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΚΤΟΣ ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GIST)

Οι μεσεγχυματικοί όγκοι του πεπτικού (εκτός των GIST- στρωματικών όγκων γαστρεντερικού) είναι σπάνιοι

αλλά πολλές φορές μπαίνουν στην διαφορική διάγνωση πιο κοινών βλαβών του πεπτικού. Επίσης, πρέπει να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των στρωματικών όγκων καθώς πολλοί ομοιάζουν με αυτούς. Μερικοί απο αυτούς τους μεσεγχυματικούς όγκους έχουν καλά κατανοητή και γνωστή μοριακή παθολογία καθώς έχουν ερευνηθεί εκτενώς, όπως οι δεσμοειδείς όγκοι, οι φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι, το σάρκωμα απο διαυγή κύτταρα, οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες και το αρθρικό σάρκωμα. Η μοριακή παθολογία που εξελίσσεται ταχύτατα γίνεται ολοένα και πιο σημαντική και απαραίτητη στη διάγνωση αυτών των όγκων, στην ταξινόμησή τους, στην πρόγνωση και τη θεραπεία τους. Το μέλλον της μοριακής παθολογίας είναι στην πρόβλεψη αυτών των όγκων και των ασθενών για την εύρεση και την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπείας. Η θεραπεία πρέπει να εμπίπτει σε ευρύτερα πλαίσια με εξατομικευμένη όμως θεραπεία για τον κάθε ασθενή. Πολλοί από αυτούς τους όγκους χαρακτηρίζονται όχι τόσο από μεταλλάξεις γονιδίων, όσο απο μεταθέσεις. Σε αυτή την ενότητα θα αναφερθούν κάποια από τα μελετημένα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα του πεπτικού. Τα πιο εκτενώς μελετημένα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα πεπτικού είναι οι στρωματικοί όγκοι του πεπτικού (GIST) που έχουν και τη μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των υπολοίπων. Ωστόσο αυτά θα αναλυθούν εκτενέστερα στις επόμενες ενότητες. [5]

Δεσμοειδείς όγκοι

Οι δεσμοειδείς όγκοι βρίσκονται κυρίως στο μεσεντέριο ή στο οπισθοπεριτόναιο, σε νεαρά κυρίως άτομα. Στο 10% των ατόμων που εμφανίζονται εμφανίζονται ως μια εξωεντερική εκδήλωση του συνδρόμου Gardner σε ασθενείς με σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης (FAP). Δεν τείνουν να μεθίστανται, αλλά έχουν υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής. Έχουν ιδιαίτερα ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως μικρή κυτταροβρίθεια, ομοιόμορφα ατρακτοειδή κύτταρα με μικρό διακριτό πυρήνα διατεταγμένους σε δέσμες. Η αγγείωσή τους περιλαμβάνει μικρές αρτηρίες με φλέβες με ήπια περιαγγειακή λεμφική διήθηση. Το στρώμα τους είναι κολλαγονώδες [6]. Η κυτταρική πυκνότητα, η ατυπία και οι άτυπες μιτώσεις που είναι στοιχεία που υποδηλώνουν κακοήθεια δεν υπάρχουν. Οι περισσότεροι δεσμοειδείς όγκοι οφείλονται σε διαταραχές στο μονοπάτι WNT. Στο σύνδρομο FAP οφείλονται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο APC που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q21-22 το οποίο κωδικοποιεί μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη με πολύπλοκη και σύνθετη δράση. Απενεργοποίηση του APC οδηγεί σε αυξημένη μετάφραση και κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι περισσότερες μεταλλάξεις του APC που σχετίζονται με δεσμοειδείς όγκους βρίσκονται στο άκρο 3' του κωδικονίου 1400 [7]. Μερικοί σποραδικοί δεσμοειδείς όγκοι προέρχονται απο απενεργοποίηση του APC αλλά πάνω απο το 80% είναι APC wild-type με μεταλλάξεις στο γονίδιο CTNNB1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13p22-p21.3. Το CTNNB1 κωδικοποιεί τη β-κατενίνη. Συνήθως δεν είναι απαραίτητη η ανάλυση των μεταλλάξεων του CTNNB1 αλλά σε κάποιες περιπτώσεις βοηθάει για τη διάκριση υποτροπής δεσμοειδούς όγκου από ουλή. Το αν συγκεκριμένες μεταλλάξεις του CTNNB1 βοηθούν στην πρόβλεψη υποτροπής δεσμοειδούς όγκου μετά απο χειρουργική εκτομή δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, αλλά ένα άρθρο από τους Domont et al. έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση ανάμεσα σε άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο CTNNB1, όμως έδειξε χειρότερο αποτέλεσμα ανάμεσα σε όγκους με μεταλλάξεις και wild-type [8].

Το κοινό τελικό μονοπάτι είναι η ενεργοποίηση της β-κατενίνης και παρόλο που η ανοσοϊστοχημεία δεν

είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, η πυρηνική χρώση της β-κατενίνης χαρακτηρίζει πάνω από το 90% των δεσμοειδών όγκων [6]. Η ανοσοϊστοχημεία της β-κατενίνης είναι λιγότερο αξιόπιστη όταν το υλικό έχει παρθεί με λεπτή βελόνη βιοψίας (FNA). Ανοσοαντίδραση με CD117 έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, όμως όταν χρησιμοποιούνται κατάλληλες συνθήκες και μέθοδοι δεν υπάρχει θετικότητα του CD117 [9]. Υπάρχει αντιπαράθεση όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία με ιματινίμη με άλλους να είναι υπέρ και άλλους να δείχνουν ότι έχει τα χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης συγκριτικά με τα υπόλοιπα χημειοθεραπευτικά της συστηματικής θεραπείας [10-11]. Η χειρουργική εξαίρεση παραμένει η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά η πλήρης εκτομή είναι πολλές φορές αδύνατη, λόγω μεγάλης διήθησης του δεσμοειδούς όγκου που επιφέρει υποτροπές που αγγίζουν το 38%. Σε αυτούς τους ασθενείς συστηματικές θεραπείες όπως αντιφλεγμονώδη, ορμονική θεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοβολία μπορούν να χορηγηθούν. Σε ασθενείς με FAP, επεμβάσεις με rouch τελικού ειλεού μπορούν να καλύψουν την εμφάνιση κάποιου δεσμοειδούς όγκου [5].

Φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι

Οι φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι τείνουν να εμφανίζονται κυρίως σε παιδιά και νέους ενήλικες. Το επίπλουν και το μεσεντέριο συνήθως είναι τα πιο κοινά σημεία εμφάνισης μετά τους πνεύμονες και αυτοί τείνουν να είναι πιο επιθετικοί με περισσότερες υποτροπές. Έχουν ετερογενή εμφάνιση στο μικροσκόπιο σε συνδυασμούς που ομοιάζουν με οζώδεις απονευρωσικές περιοχές, συμπαγείς ατρακτοειδείς πολλαπλασιασμούς κυττάρων, και περιοχές με λίγα κύτταρα που ομοιάζουν με ουλώδη ιστό κάνοντας τη διάγνωση πρόκληση. Τα φλεγμονώδη κύτταρα είναι χαρακτηριστικό του όγκου. Η ALK (κινάση αναπλαστικού λεμφώματος) ανοσοαντίδραση ή η μετατόπιση του ALK αποτελεί διαγνωστικό εύρημα (αν και σε ορισμένα εργαστήρια η ALK είναι πάντα αρνητική), και σχετίζεται με νεαρότερη ηλικία. Περίπου 60% των περιπτώσεων εκφράζουν την ALK πρωτεΐνη με ανοσοϊστοχημεία. Οι όγκοι με μετατόπιση της ALK είναι λιγότερο επιθετικοί [12].

Η έκφραση της ALK μπορεί να βρεθεί και σε άλλους όγκους εκτός από τους φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικούς όγκους, οπότε γενετική επιβεβαίωση της μετατόπισης της ALK μπορεί να χρειαστεί σε ορισμένες περιπτώσεις. Η τεχνική FISH μπορεί να δώσει πολύτιμη βοήθεια σε αυτό. Οι διαταραχές της ALK συμβαίνουν μέσω σύντηξης της περιοχής της C-τελικής κινάσης που βρίσκεται στο γονίδιο 2p23. Το γονίδιο της ALK κωδικοποιεί έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης που κανονικά εκφράζεται στο νευρικό σύστημα. Αυτό που κινεί την σύντηξη του γονιδίου της ALK είναι η τροπομοσύνη 3 ή η τροπομοσύνη 4 που οδηγούν σε ενεργοποίηση του γονιδίου της ALK. Άλλοι τέτοιοι παράγοντες είναι οι CLTC, ATIC, RANBP2, CARS, και SEC31L1. Η ALK μαζί με τον παράγοντά της τείνει να βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Η λειτουργία της ALK δεν είναι καλά μελετημένη οπότε είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε την ακριβή λειτουργία ογκογένεσης, πράγμα που ούτως ή άλλως ξεφεύγει από το σκοπό αυτής της μελέτης [13].

Φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες

Οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες βρίσκονται πιο συχνά στο στομάχι και συγκεκριμένα στο άντρο, αλλά

μπορούν να βρεθούν σε όλα τα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα. Τείνουν να εμφανίζονται στον υποβλεννογόνο και συχνά επεκτείνονται στον υπερκείμενο βλεννογόνο. Αυτοί οι όγκοι συνιστώνται από ήπια ατρακτοειδή κύτταρα που συχνά σχηματίζουν περιαγγειακές δέσμες. Τα κύτταρα του όγκου είναι ενσωματωμένα σε ένα διακριτό, κοκκώδες ή ινομυξοειδές στρώμα με άφθονα τριχοειδικά αγγεία. Χαρακτηριστικά οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες χαρακτηρίζονται από ηωσινοφιλική διήθηση, ωστόσο άλλα φλεγμονώδη κύτταρα όπως λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μαστικά κύτταρα και ιστιοκύτταρα μπορούν να βρεθούν [6]. Εξαιτίας της εντόπισής τους στον πεπτικό σωλήνα, των σύνθετων μοριακών προτύπων και της χαρακτηριστικής CD34 ανοσοαντίδρασης, μπορούν εύκολα να συγχέονται με τα GISTs [14]. Η διαφορά είναι ότι αυτοί δεν εκφράζουν άλλους δείκτες χαρακτηριστικούς των GISTs όπως KIT ή DOG-1. Λίγοι ασθενείς με PDGFRA μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Αυτοί οι ασθενείς τείνουν να συμπεριλαμβάνονται στο πεδίο των οικογενών GIST και παρουσιάζονται με ποικιλία όγκων συμπεριλαμβανομένων των GIST, το νευρίνωμα πεπτικού, τα λιπώματα και τους φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες, μερικοί από τους οποίους έχουν λιποματώδες στρώμα [5].

Είναι σπάνιοι καλοήθεις όγκοι αβέβαιης ιστογένεσης και θεωρούνταν αντιδραστικοί, αλλά πρόσφατα μεταλλάξεις στον PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha- χρωμόσωμα 4q12) βρέθηκαν σε όγκους ανωτέρου πεπτικού. Στο στομάχι, 70% αυτών υπέκρυπταν μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο. Στο λεπτό έντερο το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 55%. Οι περισσότεροι προκαλούν τουλάχιστον in vitro-συνδεσμοανεξάρτητη αντίδραση. Επίσης, 100% των γαστρικών και 95% των όγκων του λεπτού εντέρου, εκφράζουν τον PDGFRA στην ανοσοϊστοχημεία, οδηγώντας στην υπόθεση ότι το κύτταρο προέλευσης είναι ένα PDGFRA-θετικό μεσεγχυματογενές κύτταρο [15].

Ο PDGFRA είναι ένας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης που είναι ομόλογος στο KIT. Η ενεργοποίησή του είναι κανονικά συνδεσμοεξαρτώμενη, αλλά μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν επίσης σε ενεργοποίηση του. Η αλληλεπίδραση του PDGFRA με διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια όπως αυτά των RAS/MAPK, PI3K και JAK/STAT, επιτρέπουν την απόκτηση πολλών ογκογενετικών κυτταρικών μηχανισμών όπως τον κυταρικό πολλαπλασιασμό, την μετανάστευση, την παρεμπόδιση της απόπτωσης και την αγγειογένεση, όταν ο υποδοχέας είναι συνεχώς ενεργοποιημένος. Η χρησιμότητα του τεστ PDGFRA μεταλλάξεων για επιβεβαίωση της διάγνωσης των φλεγμονωδών ινώδων πολυπόδων είναι μικρή, αλλά σημαντική για την κατανόηση ότι τα PDGFRA-μεταλλαγμένα μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα δεν είναι όλα GISTs [5].

Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα

Το πρωτοπαθές διαυγοκυτταρικό σάρκωμα του γαστρεντερικού είναι μια πολύ σπάνια οντότητα με περίπου 20 περιστατικά στη βιβλιογραφία. Το εύρος ηλικίας της πάθησης είναι μεγάλο, με το μικρότερο διαγνωσμένο ασθενή στην ηλικία των 13 και τον μεγαλύτερο στην ηλικία των 85. Το λεπτό έντερο είναι το πιο συχνό σημείο εύρεσης του συγκεκριμένου όγκου, όμως διαυγοκυτταρικά σαρκώματα στομάχου, παχέος εντέρου και μεσεντερίου έχουν αναφερθεί. Αυτοί οι όγκοι έχουν ήδη δώσει πολύ συχνά μεταστάσεις στο περιτόναιο, στους λεμφαδένες και στο ήπαρ κατά τη διάγνωση. Η πιθανότητα για τοπική υποτροπή μετά από χειρουργική εξαίρεση είναι μεγάλη. Μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά φαίνεται ότι υπάρχουν δύο

διαυγοκυτταρικού τύπου σαρκώματα στο γαστρεντερικό σωλήνα [16].

Το πρώτο, αποτελείται από εκείνους τους όγκους που είναι μορφολογικά, υπερηχογραφικά και ανοσοϊστοχημικά ίδιοι με τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα των μαλακών ιστών. Τυπικά αυτοί οι όγκοι συντίθενται από φωλιές και δέσμες άχρωμων ατρακτοειδών έως επιθηλιοειδών κυττάρων που χωρίζονται από ινώδη διαφραγμάτια και σχηματίζουν ένα λοβωτό σχήμα ανάπτυξης. Ο κυτταρικός πλειομορφισμός δεν είναι συνήθης, όμως πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα μπορούν να βρεθούν. Ανοσοϊστοχημικά αυτοί οι όγκοι δεν μπορούν να διακριθούν από το μελάνωμα, αφού η πρωτεΐνη S-100, το HMB-45 και η Melan-A χρώση είναι θετικά στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Στους μαλακούς ιστούς αυτοί οι όγκοι αναφέρονται ως 'μελανώματα των μαλακών ιστών' εξαιτίας της μορφολογικής και ανοσοϊστοχημικής ομοιότητας με τα κακοήγη μελανώματα. Δυστυχώς η ανοσοϊστοχημεία δεν προσφέρει στην διάκριση αυτών των δύο νεοπλασιών, αλλά το χαρακτηριστικό πρότυπο ανάπτυξης και τα κυτταρικά στοιχεία με το άχρωμο κυτταρόπλασμα είναι χρήσιμα σημεία στη διάγνωση. Ανακατατάξεις στο EWSR1 γονίδιο συμβαίνουν στο διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, όχι στο μελάνωμα, και μπορεί να είναι χρήσιμο στοιχείο για το διαχωρισμό τους. Το δεύτερο, χαρακτηρίζεται κυρίως από επιθηλιοειδή κύτταρα με άχρωμα κυτταροπλάσματα χωρίς τη χαρακτηριστική διαμερισματοποίηση. Βρίσκονται πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα που ομοιάζουν με οστεοκλάστες αναμειγμένα με κύτταρα του όγκου. Τα κύτταρα του όγκου εκφράζουν την πρωτεΐνη S-100 αλλά τα δομικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του μελανώματος εκλείπουν. Άλλες σημαντικές μορφολογικές διαφορές με τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα των μαλακών ιστών είναι οι ασαφείς πυρηνίσκοι, η μεγαλύτερη μιτωτική δραστηριότητα και ο προεξέχων κυτταρικός πλειομορφισμός. Πάνω από το 90% των διαυγοκυτταρικών σαρκωμάτων των μαλακών ιστών σχετίζεται με την αμοιβαία μετάθεση t(12;22)(q13;q12) που έχει ως αποτέλεσμα την σύντηξη του γονιδίου EWSR1 με το ATF1. Η πιο συχνή σύντηξη και η μοναδική που βρίσκεται και στο διαυγοκυτταρικό σάρκωμα του γαστρεντερικού είναι η σύντηξη του εξωνίου 8 του γονιδίου EWSR1 με το εξώνιο 4 του ATF1.

Στα μελανοκύτταρα ο CREB και ο ATF1 συμπεριλαμβάνονται στη μελανοκυτταρική διαφοροποίηση. Η EWSR1/ATF1 και η EWSR1/CREB1 σύντηξη μεταφράζει μια περιοχή που κινεί την σύνδεση και το διμερισμό του DNA. Στην EWSR1/ATF1 μετάθεση η ενεργή περιοχή του EWSR1 αντικαθιστά μια κινάση του ATF1 και το πρωτεϊνικό παράγωγο συνδέεται με το μεταφραστικό παράγοντα που με τη σειρά του ενεργοποιεί την μελανοκυτταρική ορμόνη. Υπερέκφραση του CREB συμβάλλει στη μεταστατική δυναμικότητα στα μελανοκυτταρικά καρκινώματα.

Εξαιτίας της σπανιότητας των διαυγοκυτταρικών σαρκωμάτων, η διάγνωσή τους αποτελεί πρόκληση. Η RT-PCR και η FISH είναι απαραίτητα διαγνωστικά μέσα λόγω της μεγάλης μορφολογικής και ανοσοφαινοτυπικής ομοιότητας που υπάρχει με το μελάνωμα. Μένει να διευκρινιστεί το αν αυτοί οι όγκοι που εκφράζουν την πρωτεΐνη S-100 και υποκρύπτουν EWSR1 μετάθεση αντιπροσωπεύουν μια κλινική, μορφολογική και ανοσοφαινοτυπική οντότητα, ή είναι δύο διακριτοί όγκοι [16].

Αρθρικό σάρκωμα

Το πρωτοπαθές αρθρικό σάρκωμα του γαστρεντερικού είναι αρκετά σπάνιο με πολύ λίγα περιστατικά δημοσιευμένα στη διεθνή βιβλιογραφία. Τα περισσότερα από αυτά βρίσκονται στον οισοφάγο, λίγα στο

στόμαχο και ακόμα λιγότερα στο υπόλοιπο γαστρεντερικό. Το εύρος ηλικίας του συγκεκριμένου μεσεγχοματογενούς όγκου είναι από 29-68 ετών. Είναι αρκετά επιθετικό με θνητότητα που αγγίζει το 25% και πιθανότητα τοπικής υποτροπής με επίσης 25%. Οι περισσότεροι όγκοι σχηματίζουν μια πλακώδη βλεννογόνια μάζα με ομοιόμορφα ατρακτοειδή κύτταρα σε τυχαία διάταξη με κολλαγονώδες πλαίσιο. Ασβεστοποίηση και οστεώδης μεταπλασία μπορεί επίσης να διακρίνεται. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι ποικίλη. Η σύντηξη SYT/SSX βρίσκεται σε όλα αυτά τα σαρκώματα.

Η χαρακτηριστική μοριακή μεταβολή είναι η t(X;18)(p11;q11)μετατόπιση που συνήθως συγχωνεύει το SYT στο χρωμόσωμα 18 με το SSX1 ή το SSX2 στο χρωμόσωμα X. Άλλες λιγότερο κοινές μεταλλάξεις περιλαμβάνουν το SSX4 στο χρωμόσωμα X. Ένα ομόλογο του SYT, το SS18L1 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20 έχει επίσης αναφερθεί ως πιθανή μετάλλαξη. Οι λειτουργίες αυτών των γονιδιακών προϊόντων είναι άγνωστες με τα ογκογενετικά αποτελέσματα της πρωτεϊνικής σύντηξης του SYT/SSX να μην έχουν διευκρινιστεί. Άλλα γενετικά γεγονότα μπορεί να είναι απαραίτητα για τη γένεση των σαρκωμάτων, όπως η έκφραση του ERBB2, η IGF2 αυξορρυθμική, η απενεργοποίηση του PTEN, η καταστολή του CD44 και οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με το σηματοδοτικό μονοπάτι του wnt. Η τεχνική FISH είναι περιορισμένης αξίας για τη διάγνωση, ωστόσο η PCR μπορεί να βοηθήσει σημαντικά [17].

Όγκοι λείων μυϊκών ινών

Τα λειομύωμα του γαστρεντερικού σωλήνα ξεπερνούν κατά πολύ το ποσοστό των GISTs, ιδιαίτερα στο κόλον και στο ορθό όπου βρίσκονται και πιο συχνά. Είναι συχνότερα στους άντρες με την πλειοψηφία αυτών των όγκων να είναι κυρίως καλοήθειες που εξορμούνται από τη μυϊκή στιβάδα του εντέρου, δίνοντας μια πολυποειδή ενδοσκοπική εμφάνιση. Σπάνια μπορεί να βρίσκεται κυτταρική ατυπία και ακόμη πιο σπάνια μιτωτική δραστηριότητα. Η δεύτερη πιο συχνή θέση εύρεσης των συγκεκριμένων νεοπλασιών είναι ο άνω οισοφάγος όπου η συχνότητά τους επίσης ξεπερνάει την αντίστοιχη των GISTs. Τα οισοφαγικά λειομύωμα είναι συνήθως ενδοαυλικά που εξορμούνται από την υποβλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Έχουν ασαφή όρια και το μέγεθός τους κυμαίνεται από <1mm έως και >10cm. Διάφορες χρωμοσωμικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος X περιλαμβάνοντας το κολλαγόνο τύπου IV alpha 5 και alpha 6 έχουν ενοχοποιηθεί. Τα λειομύωμα του γαστρεντερικού εύκολα συγχέονται με τα GISTs, με την ανοσοϊστοχημεία να έχει καθοριστικό ρόλο στη διαφοροδιάγνυσή τους. Τα λειομύωμα έχουν θετική χρώση για δεσμίνη ενώ είναι αρνητικά στη χρώση CD117. Μαστικά κύτταρα θετικά στη χρώση CD117 που βρίσκονται ανάμεσα σε λεία μυϊκά κύτταρα από αληθή ανοσοαντίδραση σε CD117 δεν πρέπει να συγχέονται.

Τα λειομυοσαρκώματα του γαστρεντερικού είναι αρκετά σπάνια. Είναι μεγάλες μάζες οι οποίες χαρακτηρίζονται από κυτταρική ατυπία, υψηλό μιτωτικό ρυθμό και νέκρωση. Τα εξωεντερικά λειομυοσαρκώματα μπορεί να έχουν πολύπλοκες κυτταρογενετικές ανωμαλίες και πιθανόν έλλειψη των χρωμοσωμάτων 10q και 13q μαζί με ενίσχυση του 17p13.1 σε 11.2, αλλά για τα λειομυοσαρκώματα του γαστρεντερικού ο ακριβής μοριακός μηχανισμός είναι άγνωστος [5].

Σβάνωμα

Τα σβανώματα είναι πιο κοινά στο στόμαχο αλλά μπορούν να βρεθούν σε ολόκληρο το γαστρεντερικό

σωλήνα. Μπορούν να βρεθούν είτε ως πολύποδες είτε ως ενδοαυλικές μάζες. Η ιστολογική τους εμφάνιση είναι διαφορετική από τα σβαννώματα των εξωεντερικών θέσεων. Στα σβαννώματα του γαστρεντερικού συνήθως εκλείπει η καλά διαμορφωμένη πυρηνική στιβάδωση, τα αγγειακά τοιχώματα με υαλίνη και η κάψα. Σπάνια τα χαρακτηριστικά Antoni A και B είναι καλά διαμορφωμένα. Απαιτείται παρατηρητικότητα στους τυπικούς κυματοειδείς πυρήνες με κωνικά άκρα για το διαχωρισμό των σβαννωμάτων όμως μια μειονότητα μπορεί να επιδεικνύει επιθηλιοειδή μορφολογία. Ανεξαρτήτως μορφολογίας όλοι αυτοί οι όγκοι παρουσιάζουν διάχυτη ανοσοαντίδραση με την πρωτεΐνη S-100 ενώ είναι αρνητικά στη χρώση με CD117. Ένα άλλο χαρακτηριστικό σημείο των σβαννωμάτων του πεπτικού είναι η κυρίαρχη λεμφοκυτταρική διήθηση στην περιφέρεια του όγκου. Τα σβαννώματα του γαστρεντερικού είναι καλοήθη και δεν έχουν μετάλλαξη του NF2 και είναι διαφορετικά από τα αντίστοιχα σβαννώματα των μαλακών μορίων. Σβαννώματα που έχουν ελεγχθεί για μεταλλάξεις KIT ήταν wild type [18].

Μεσεγχυματικοί πολύποδες

Πολλές μεσεγχυματικές βλάβες παρουσιάζονται ως τυχαία ευρισκόμενοι πολύποδες κατά τη διάρκεια ενδοσκοπήσεων του πεπτικού (κυρίως μετά από κολονοσκοπήσεις), όπως το περινευρίωμα, οι ινοβλαστικοί πολύποδες, τα λειομύωματα, τα αμαρτώματα από κύτταρα Schwann, οι κοκκιοκυτταρικοί όγκοι, οι ινοελαστώδεις πολύποδες και τα γαγγλιονευρώματα. Τα περινευρίωματα του παχέος συγχέονται συχνά με υπερπλαστικούς πολύποδες με οδοντωτές επιθηλιοειδείς κρύπτες. Οι μεταλλάξεις του BRAF ανιχνεύονται στο 63% αυτών των πολυπόδων. Συμπεραίνεται ότι αυτοί είναι μικτά επιθηλιοειδή-μεσεγχυματογενή νεοπλάσματα. Τα γαγγλιονευρώματα είναι καλοήθεις όγκοι που συντίθενται από γαγγλιονικά κύτταρα, νευρικές ίνες, κύτταρα Schwann, που συχνά εξορμούνται στο πλαίσιο κληρονομικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο Cowden (μεταλλάξεις PTEN), το MEN2B και το NF1. Τα συμπαγή γαγγλιονευρώματα δεν θεωρούνται απαραίτητα δείκτες κληρονομικού συνδρόμου. Η μοριακή παθολογία αυτών των καλοήθων μεσεγχυματικών πολυπόδων δεν είναι διευκρινισμένη [5].

Λιποκυτταρικοί όγκοι

Τα λιπώματα είναι πολύ συχνά στο δεξιό κόλον και συνήθως αναγνωρίζονται ως ενδοαυλικές πολυποειδείς μάζες. Είναι κυρίως υποβλενογόννιες και αποτελούνται από ομοιόμορφου σχήματος ώριμα λιποκύτταρα, ενώ εκλείπει η κυτταρική ατυπία. Το 'pillow sign' κατά την ενδοσκόπηση θέτει την υποψία για πιθανό λίπωμα. Μοριακή ταυτοποίηση των λιπωμάτων του γαστρεντερικού δεν υπάρχει. Τα λιπώματα των μαλακών μορίων έχουν ανώμαλους καρυότυπους στο 60% των περιπτώσεων με πιο συχνή την αναδιάταξη του χρωμοσώματος 12q13~15 που περιλαμβάνει το γονίδιο HGMA2.

Τα πρωτοπαθή λιποσαρκώματα του γαστρεντερικού είναι εξαιρετικά σπάνιοι όγκοι. Τα περισσότερα εξορμούνται από το οπισθοπεριτόναιο, πράγμα που είναι και το πιο κοινό αίτιο για το σάρκωμα να εμφανίζεται ως μάζα γαστρεντερικού. Τα τυπικά καλώς διαφοροποιημένα λιποσαρκώματα είναι λιπώδεις όγκοι που έχουν μεγάλα άτυπα κύτταρα ανάμεσα σε ινώδη ιστό ή σε λιποκύτταρα και επίσης μορφολογίες όπως η ίνωση και η σκλήρυνση υπάρχουν. Τα υπόλοιπα λιποσαρκώματα μπορεί να είναι αδιαφοροποίητα

και να χάνουν το τυπικό καλώς διαφοροποιημένο στοιχείο τους. Περίπου το 80% από τα καλώς διαφοροποιημένα λιποσαρκώματα χαρακτηρίζονται από αλλαγές σε χρωμοσώματα όπως το 12q13-q15, που περιλαμβάνουν το *MDM2*, *HGMA2* και άλλα γονίδια. Ενίσχυση του *MDM2* ανιχνεύεται σε πάνω από 95% αυτών των όγκων με τεχνικές όπως η FISH, η PCR και η ανοσοϊστοχημεία. Η ενίσχυση του *MDM2* με αυτές τις τεχνικές αποτελεί ένα ισχυρό διαγνωστικό εργαλείο για αυτές τις νεοπλασίες που δευτεροπαθώς περιλαμβάνουν το γαστρεντερικό σωλήνα [5].

Όγκοι glomus

Αυτοί οι όγκοι είναι μορφολογικά ίδιοι με αυτούς της αντίστοιχης κατηγορίας στα κάτω άκρα. Οι περισσότεροι από αυτούς έχουν καταγραφεί στο στομάχι. Χαρακτηρίζονται από κυτταρικό πολλαπλασιασμό καλά οριοθετημένων λείων μυϊκών κυττάρων που βρίσκονται ανάμεσα σε διατεταμένα αγγεία. Τα κύτταρα περιέχουν κυκλικό πυρήνα με άχρωμο κυτταρόπλασμα και χαμηλή μιτωτική δραστηριότητα. Εστιακή ατυπία και αγγειακή διήθηση βρίσκεται συχνά. Η μοριακή παθολογία αυτών των όγκων είναι άγνωστη [19].

5. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GISTs πεπτικού)

5.1 Εισαγωγή

Οι στρωματικοί όγκοι του πεπτικού συστήματος, γνωστοί ως GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors), είναι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι. Αποτελούν την πλειονότητα των μεσεγχυματογενών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Είναι σπάνιοι γενικά. Αναπτύσσονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal ή τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Ταξινομούνται στα σαρκώματα των μαλακών μορίων, των οποίων αποτελούν περίπου το 18%. Αντιπροσωπεύουν το 80% των σαρκωμάτων και το 1% (0,1%–3%) όλων των νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού συστήματος [20]. Η ιστορία τους ξεκινά από το 1980, όπου με την ανάπτυξη της ανοσοϊστοχημείας διαγνώστηκαν και διαφοροποιήθηκαν τα σαρκώματα των μαλακών μορίων. Η χρήση του όρου στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού έγινε για πρώτη φορά το 1983. Το 1988 θεωρήθηκαν τα κύτταρα του Cajal ως κύτταρα προέλευσης αυτών των σπάνιων όγκων, ενώ το 1998-2000 η έκφραση και οι μεταλλάξεις του KIT γονιδίου θεσπίστηκαν ως ένας δείκτης διάγνωσης των GISTs. Από τότε μέχρι και σήμερα η συνεχόμενη έρευνα και μελέτη των συγκεκριμένων σπάνιων όγκων έχουν κάνει κάνει

γνωστά στοιχεία που αφορούν την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα, τη διάγνωση, μοριακή και βιολογική συμπεριφορά του όγκου, την πρόγνωση και τη θεραπεία τους. Αποτελούν πεδίο μελέτης μέχρι και σήμερα με την συνεχιζόμενη έρευνα να κάνει προοδευτικά βήματα για καλύτερη κατανόηση αυτών των όγκων και για τη βέλτιστη αντιμετώπισή τους.

5.2 Επιδημιολογία

Η εκτίμηση της συχνότητας των GISTs είναι δυσχερής μιας και δεν υπάρχει ένα παγκόσμιο ενιαίο σύστημα καταγραφής τους. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ οι νέες περιπτώσεις των GISTs είναι 7-20/1000000/έτος δηλαδή περίπου 4000-6000 νέες περιπτώσεις/έτος. Στην Ευρώπη ένας αναδρομικός έλεγχος έδειξε ότι οι νέες περιπτώσεις GISTs είναι 6,5-14,5/1000000/έτος. Μεγαλύτερη είναι η συχνότητα των μικροσκοπικών GIST (<1cm). Στην πλειονότητά τους εμφανίζονται σε ενήλικες άνω των 40 ετών. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης υπολογίζεται στα 63 έτη στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη στα 66-69 έτη, με άνδρες και γυναίκες να έχουν την ίδια επίπτωση. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ελαφρά υπεροχή των ανδρών. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη διαφορά της επίπτωσης των όγκων αυτών μεταξύ διάφορων γεωγραφικών περιοχών, εθνικοτήτων ή επαγγελμάτων [21].

5.3 Εντόπιση

Μπορούν να εμφανιστούν σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, όμως η πιο κοινή τους θέση είναι ο στόμαχος (60%-70%). Άλλες θέσεις εντόπισης αποτελούν:

- Λεπτό έντερο (20%-35%)
- Δωδεκαδάκτυλο (4%-5%)
- Ορθό (4%)
- Παχύ έντερο-σκωληκοειδής (1%-2%)
- Οισοφάγος (<1%)
- Μεσεντέριο, επίπλουν, περιτόναιο (σπάνια)
- Χοληδόχος κύστη, πάγκρεας, ήπαρ, ουροδόχος κύστη (σπανιότερα) [20]

Αυτοί οι όγκοι, οι οποίοι εμφανίζονται εκτός του γαστρεντερικού συστήματος ονομάζονται εξωγαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (Extra-gastrointestinal stromal tumor- E-GIST).

Οι στρωματικοί όγκοι πολύ σπάνια δίνουν λεμφογενείς μεταστάσεις. Συνήθως μεθίστανται αιματογενώς και οι συνήθεις θέσεις μετάστασης είναι:

- Ήπαρ, περιτόναιο, επίπλουν, πνεύμονες
- Οστά, λεμφαδένες (σπανιότερα)

Εικόνα 1: Συχνότερες θέσεις εντόπισης των GIST

5.4 Κλινική εικόνα

Οι στρωματικοί όγκοι δίνουν συμπτώματα στο 70% των περιπτώσεων. Τα συμπτώματα και τα σημεία δεν είναι ειδικά της νόσου και γι'αυτό το 50% των ασθενών έχει ήδη προχωρημένη νόσο την στιγμή της διάγνωσης. Τα συμπτώματα σχετίζονται με την ύπαρξη μιας μάζας ή με αιμορραγία.

1. Η αιμορραγία αποτελεί συχνό σύμπτωμα και σχετίζεται με τη διάσπαση του επιθηλίου του γαστρεντερικού σωλήνα, εμφανιζόμενη ως μέλαινα, αιματέμεση ή αναιμία. Εάν ο όγκος αναπτύσσεται εξωαυλικά, τότε η αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί ως ενδοκοιλιακή αιμορραγία (οξεία κοιλία)
2. Εμφάνιση ψηλαφητής μάζας στην κοιλιά

Η πλειονότητα των ασθενών προσέρχονται με άτυπα συμπτώματα όπως:

1. Κοιλιακό άλγος
2. Ναυτία
3. Έμετος
4. Πρώιμο αίσθημα κορεσμού
5. Απώλεια βάρους
6. Μετεωρισμός
7. Καταβολή

8. Ρήξη του όγκου-Διάτρηση
9. Εντερική απόφραξη
10. Πόνος μμούμενος σκωληκοειδίτιδα
11. Ασυμπτωματικοί-τυχαίο εύρημα

Ανάλογα με την εντόπιση του όγκου υπάρχουν και πιο ειδικά συμπτώματα όπως δυσφαγία εάν ο όγκος εντοπίζεται στον οισοφάγο, απόφραξη χοληφόρων εάν εμφανίζεται κοντα στο φύμα του Vater ή ακόμα και συμπτώματα εγκολεασμού εάν εμφανίζεται στο λεπτό έντερο [22]

5.5 Διάγνωση

Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές και δεν υπάρχουν ειδικοί καρκινικοί δείκτες στο αίμα για τους στρωματικούς όγκους. Οπότε στις περισσότερες περιπτώσεις σε ασυμπτωματικό έλεγχο ρουτίνας, εάν δεν υπάρχει μικρή έστω αιμορραγία του όγκου με αναιμία χρόνιας νόσου, οι εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές και η διάγνωση να καθυστερήσει ώσπου να δώσει συμπτώματα ο όγκος και το στάδιο να είναι προχωρημένο [23-24]. Απεικονιστικές και λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις περιλαμβάνουν:

- Οισοφαγογαστροσκόπηση

Είναι συνήθως η πρώτη εξέταση που εκτελείται στους ασθενείς που προσέρχονται με συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Ο όγκος εμφανίζεται ως μια λεία, γκριζωπή, υποβλεννογόνια μάζα, η οποία μπορεί να είναι και εξελκωμένη (πιο σπάνια). Ο υπερκείμενος βλενογόννος συνήθως είναι φυσιολογικός. Η μάζα έχει ομαλά όρια και προβάλλει ενδοαυτικά. Εφόσον υπάρχει η υποψία του στρωματικού όγκου και η βλάβη είναι εξαιρεσίμη, δεν υπάρχει σαφής άποψη για το εάν χρειάζεται να ληφθεί βιοψία από την βλάβη κατα τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Με τη λαβίδα βιοψίας οι βιοψίες είναι συνήθως αρνητικές, ενώ με τον βρόχο βιοψίας υπάρχει σημαντικός κίνδυνος διάτρησης. Η βιοψία ενός στρωματικού όγκου μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία ή ακόμα και σε ρήξη αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα διασποράς του όγκου. Η βιοψία είναι πάντως εξαιρετικής σημασίας στις περιπτώσεις που η νόσος είναι μεταστατική ή όταν υπάρχει η σκέψη για προεγχειρητική χημειοθεραπεία ενός οριακά εξαιρεσίμου όγκου [23-24].

Εικόνα 2: Ενδοσκοπική εικόνα GIST 2ης μοίρας δωδεκαδακτύλου.[24]

- Αξονική τομογραφία κοιλιάς με ή χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό (CT) /Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Βοηθούν στην αξιολόγηση της βλάβης καθώς μπορεί να αποκαλύψουν από που εξορμά η βλάβη ή εάν έρχεται σε επαφή ή διηθεί γειτονικές δομές, καθώς επίσης και εάν υπάρχουν μεταστάσεις. Η CT είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής με καλύτερη ευαισθησία και διαγνωστική ακρίβεια από την MRI για τα GIST. Η MRI χρησιμοποιείται περισσότερο για τα GIST του ορθού και τα μεταστατικά GIST στο ήπαρ. Η CT συμβάλλει στην αρχική διάγνωση, εκτιμά την ενδοκοιλιακή μάζα οσον αφορά την έκταση και τις μεταστάσεις, διερευνά την άτυπη συμπτωματολογία και είναι η αμέσως επόμενη εξέταση μετά από ένα τυχαίο ενδοσκοπικό εύρημα. Στην CT τα GIST απεικονίζονται ως συμπαγές υπέρπυκνες μάζες με ομαλά όρια, ενώ οι μεγάλες μάζες άνω των 15 εκατοστών διερευνούνται εύκολα επίσης και για νεκρωτικά, αιμορραγικά και εκφυλιστικά στοιχεία. Η CT συμβάλλει επίσης στην μετεγχειρητική παρακολούθηση των GIST με επαναλαμβανόμενες εξετάσεις ανά 3-6 μήνες, καθώς και στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με λήψεις ανά 1-3 μήνες [23-24].

Εικόνα 3: Μεταστατικό GIST ήπατος σε CT. [24]

- Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) + βιοψία δια λεπτής βελόνης (FNA)

Δεν συμπεριλαμβάνεται συνήθως στον προεγχειρητικό έλεγχο ρουτίνας, είναι όμως μια βοηθητική εξέταση στις περιπτώσεις όπου είναι αμφίβολη η ακριβής τοποθεσία της βλάβης ή το ακριβές μέγεθος της βλάβης. Μέσα από αυτήν την εξέταση δίνεται η εναλλακτική για την ιστολογική διάγνωση του όγκου μέσω της βιοψίας με λεπτή βελόνη (Fine Needle Aspiration- FNA). Η FNA σύμφωνα με πολλές μελέτες, έχει μια ακρίβεια της τάξης του 80-85% [23-24].

Εικόνα 4: GIST στομάχου σε EUS [24]

- PET CT (Positron emission Tomography)

Είναι μια μη ειδική εξέταση που διακρίνει μεταβολές σε κυτταρικό επίπεδο. Ανιχνεύει την αλλαγή της μεταβολικής δραστηριότητας σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα και αποτελεί μια λειτουργική απεικόνιση. Ανιχνεύει τα αυξημένα επίπεδα γλυκόλυσης των καρκινικών κυττάρων. Χρησιμοποιείται το 18 FDG (fluoro-deoxy-glucose), ένα ανάλογο γλυκόζης που δεν μεταβολίζεται και έχει αυξημένη συγκέντρωση στα καρκινικά κύτταρα. Παράγεται γ-ακτινοβολία. Ειδικά για τα GISTs το PET έχει πολύ καλή ευαισθησία αλλά

χαμηλότερη διαγνωστική ακρίβεια από τη CT (ευαισθησία 86-100%). Μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση, αλλά κυρίως συμβάλλει στη σταδιοποίηση, στην επανασταδιοποίηση, στην απάντηση στη θεραπεία και στην παρακολούθηση-υποτροπή. Εντοπίζει την πρωτοπαθή εστία, μεταστάσεις που μπορεί να μην είναι εμφανείς σε CT, εκτιμά τον όγκο πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας, εκτιμά το αποτέλεσμα της neoadjuvant θεραπείας και την αντίσταση στη θεραπεία με Imatinib, και βοηθά στην απόφαση για χειρουργική θεραπεία οριακά εξαιρεσιμων όγκων [23-24].

Εικόνα 5: Μεταστατικό GIST σε PET-CT πριν και μετά από θεραπεία με Imatinib.[24]

5.6 Ιστολογία και ανοσοϊστοχημεία

Οι στρωματικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκφραση του c-KIT (CD 117) στο 85-95% των περιπτώσεων. Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor receptor). Το KIT είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης με συνδέτη τον SCF (stem cell factor). Κωδικοποιείται από το πρωτοογκογονίδιο KIT και έχει δομική συγγένεια με το PDGFR-a και το Bcr-Abl. Συμβάλλει στην ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης που μεταδίδει σήμα για κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων. Σε ένα 10% δεν υπάρχει καμία μετάλλαξη. Οι μεταλλάξεις συμβαίνουν συνήθως στις θέσεις που φαίνονται στην εικόνα 6. Όλοι οι στρωματικοί όγκοι δεν είναι αναγκαστικά κακοήθεις, αν και θεωρούνται ως δυνητικά κακοήθεις. Συγκεκριμένα όγκοι μεγέθους <2 εκ. θεωρούνται ότι συμπεριφέρονται ως καλοήθεις όγκοι, ενώ πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι όγκοι με μέγεθος >5εκ. συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια. Συνήθως εμφανίζονται ως μονήρεις βλάβες.

Ιστολογικά οι στρωματικοί όγκοι κατατάσσονται είτε ως όγκοι από ατρακτοειδή κύτταρα (70%), είτε ως επιθηλιοειδείς όγκοι (20%) ή πολύμορφοι όγκοι. Αυτή η κατάταξη δεν έχει σαφή προγνωστική σημασία. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης χρειάζονται οι παρακάτω ανοσοϊστοχημικοί δείκτες: CD 117 (θετικό στο

85-95%) και CD34 (θετικό στο 60-70%). Άλλοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες είναι η νεστίνη, η βιμεντίνη, η δεσμίνη, το S100 και το ACAT2 (Εικόνα 7). Η DOG1 επίσης είναι μια πρωτεΐνη με έντονη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια των GIST και συναντάται σπάνια σε άλλους όγκους μαλακών μορίων. Είναι χρήσιμη στη διάγνωση KIT-αρνητικών GIST [25].

Μία μελέτη των Campanella et al. έδειξαν ότι οι PDGFRA μεταλλάξεις σχετίζονται με εντόπιση όγκου στον στόμαχο και χαμηλότερο μιτωτικό δείκτη συγκριτικά με τις μεταλλάξεις στο KIT πρωτοογκογονίδιο και ότι αυτοί οι ασθενείς ήταν περισσότερο πιθανό να ζήσουν και είχαν μικρότερο ποσοστό κακοήθειας. Η ανάλυση της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) έδειξε ότι τα GIST είναι MSI-stable. Το καταληκτικό αποτέλεσμα ήταν ότι το MSI δεν συμπεριλαμβάνεται στην ογκογένεση των GIST και για αυτό το λόγο η κατάσταση του MSI δεν μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία [26].

Εικόνα 6: Συνήθεις θέσεις μεταλλάξεων

Εικόνα 7: Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες στα GISTs και διαφοροποίησή τους από άλλους μεσεγγυματογενείς όγκους.

Εικόνα 8: Ανοσοϊστοχημεία στα GIST [24].

5.7 Σταδιοποίηση

Σύμφωνα με τα νέα AJCC κριτήρια που ισχύουν πλέον, η σταδιοποίηση κατά AJCC (2018) είναι οι εξής [27]:

Πρωτοπαθής όγκος pT

Tx: Δεν μπορεί να διευκρινιστεί

T0: Χωρίς παρουσία πρωτοπαθούς όγκου

T1: Όγκος ≤ 2 εκ

T2: Όγκος >2 εκ αλλά ≤ 5 εκ

T3: Όγκος >5 εκ αλλά ≤ 10 εκ

T4: Όγκος > 10 εκ

Τοπικοί λεμφαδένες pN

N0: Χωρίς μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένη μετάσταση pM

M0: Χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση

M1: Απομακρυσμένη μετάσταση

Μιτωτικός ρυθμός

Low: 5 ή λιγότερες μιτώσεις ανά 5 χιλ.

High: Πάνω από 5 μιτώσεις ανά 5 χιλ.

GIST στομάχου

Stage IA:	T1 - 2	N0	M0	Low mitotic rate
Stage IB:	T3	N0	M0	Low mitotic rate
Stage II:	T1 - 2	N0	M0	High mitotic rate
	T4	N0	M0	Low mitotic rate
Stage IIIA:	T3	N0	M0	High mitotic rate
Stage IIIB:	T4	N0	M0	High mitotic rate
Stage IVA:	Any T	N1	M0	Any mitotic rate
	Any T	Any N	M1	Any mitotic rate

Οισοφαγικά, λεπτού εντέρου, κολοορθικά, μεσεντερικά και περιτοναϊκά GIST

Stage I:	T1 - 2	N0	M0	Low mitotic rate
Stage II:	T3	N0	M0	Low mitotic rate
Stage IIIA:	T4	N0	M0	Low mitotic rate
	T1	N0	M0	High mitotic rate
Stage IIIB:	T2 - 4	N0	M0	High mitotic rate
Stage IVA:	Any T	N1	M0	Any mitotic rate
	Any T	Any N	M1	Any mitotic rate

5.8 Θεραπεία

1. Ο ρόλος της χειρουργικής

Η χειρουργική καλείται να αντιμετωπίσει την πρωτοπαθή εστία, την υποτροπή και επιλεγμένες περιπτώσεις μεταστατικής νόσου του ήπατος και του περιτοναίου. Επίσης συμμετέχει στη αντιμετώπιση με εμβολισμό, χημειοεμβολισμό και καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες μη εξαιρέσιμων και ανθεκτικών στη χορήγηση ιματινίμπης ηπατικών μεταστάσεων. [28]

2. Γενικές αρχές χειρουργικής θεραπείας των στρωματικών όγκων του πεπτικού συστήματος

1. Η εκτομή επί μικροσκοπικά υγιών ορίων με ακέραια την περιβάλλουσα τον όγκο ψευδοκάψα (R0 εκτομή) αποτελεί θεραπεία εκλογής των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Από τον κανόνα εξαιρούνται ασθενείς με:

- Μεταστατική νόσο
- Μη εξαιρέσιμη τοπική νόσο
- Οριακά εξαιρέσιμη τοπική νόσο. Απαιτείται
 - α. εκτεταμένη εκτομή του πάσχοντος οργάνου για να επιτευχθούν υγιή όρια εκτομής
 - β. εκτομή πολλών οργάνων
 - γ. σύνθετη εκτομή
- Όγκοι <2cm, ασυμπτωματικοί, του στομάχου ή του οισοφάγου
- Ασθενείς υψηλού κινδύνου

2. Δεν απαιτείται προεγχειρητική βιοψία σε ισχυρή υποψία στρωματικού όγκου, εξαιρέσιμους όγκους, χαμηλή οφειλόμενη στην επέμβαση νοσηρότητα, ασθενείς χαμηλού χειρουργικού κινδύνου.

Προεγχειρητική ιστολογική τεκμηρίωση απαιτείται σε μεταστατική νόσο, προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης (μη εξαιρέσιμοι, ή οριακής εξαιρεσιμότητας όγκοι), αμφίβολη διάγνωση, πιθανή τροποποίηση της θεραπείας (λέμφωμα, σκληρυντική μεσεντερίτις, όγκος βλαστικών κυττάρων).

3. Πλήρης εκτομή επί υγιών ορίων (1–2 cm μακροσκοπικά υγιούς ιστού).

4. Εκτομή ακέραιου του όγκου με ακέραια την ψευδοκάψα. Η ρήξη του όγκου αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής).

5. Μείζων εκτομή του περιβάλλοντος τον όγκο υγιούς ιστού δεν προσφέρει στην επιβίωση.

6. Τμηματική εκτομή (μερική γαστρεκτομή, τμηματική εντερεκτομή, κολεκτομή) εκτελείται για να εξασφαλισθούν υγιή όρια εκτομής. Η τμηματική υπερέχει της τοπικής εκτομής διότι μειώνει την πιθανότητα υποτροπής.

7. Δεν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός.

8. Δεν απαιτείται μονοπαγής (en bloc) εκτομή των συμφορομένων με τον όγκο οργάνων, παρά μόνο επί στερεών συμφύσεων, διότι οι στρωματικοί όγκοι απωθούν και δεν διηθούν τους πέριξ αυτών ιστούς.

9. Έρευνα όλης της περιτοναϊκής κοιλότητας, ιδιαίτερα επισταμένη στα τοιχώματα και στο ήπαρ, όπου συνήθως εντοπίζονται οι μεταστάσεις. [28]

3. Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο οισοφάγου

Η εγχειρητική του οισοφάγου παρουσιάζει δύο σημαντικές τεχνικές δυσκολίες: την απουσία ορογόνου και τις ιδιαιτερότητες στην αιμάτωση που δεν επιτρέπουν την τμηματική οισοφαγεκτομή. Όγκοι μικροί εντοπιζόμενοι στον περιφερικό οισοφάγο αντιμετωπίζονται με τοπική εκτομή εφόσον είναι δυνατή η

επίτευξη υγιών ορίων εκτομής. Όγκοι > 2cm της ΚΟΣ αντιμετωπίζονται με οισοφαγογαστρεκτομή, με τη μικρότερη δυνατή εκτομή οισοφάγου. Όγκοι < 2cm σύμφωνα με τις προηγούμενες οδηγίες της ESMO γινόταν σύσταση για παρακολούθηση και εκτομή επί αύξησης του μεγέθους ή/και εκδήλωσης συμπτωμάτων, ενώ με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Καναδά γινόταν σύσταση για εκτομή ακόμη και των < 1cm. [28]

4. Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο στομάχου

Για τους στρωματικούς όγκους ≥ 2 cm γίνεται σύσταση για εκτομή με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία, τοπική εκτομή αν είναι δυνατή η επίτευξη υγιών ορίων ή τμηματική γαστρεκτομή αν απαιτείται προκειμένου να εξασφαλισθούν τα υγιή όρια εκτομής. Ενδοσκοπική εκτομή συστήνεται για εκτομή όγκων 0,5 – 1cm με κίνδυνο τη διάτρηση και την αιμορραγία. Οι στρωματικοί όγκοι είναι δυνητικά κακοήθης νόσος η οποία δεν μπορεί να αξιολογηθεί προεγχειρητικά. Για στρωματικούς όγκους < 2cm με καλοήθεις χαρακτήρες στο EUS, γίνεται σύσταση για ενδοσκοπική παρακολούθηση ανά 6 – 12 μήνες (με τη σύμφωνη γνώμη του ασθενούς), ενώ με “κακοήθεις” χαρακτήρες (ακανόνιστα, ασαφή όρια, κυστική εκφύλιση, εξελκώσεις, υπερηχογενείς εστίες, ανομοιογένεια στην εμφάνιση) γίνεται σύσταση για χειρουργική εκτομή. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του Καναδά συστήνουν εκτομή ανεξάρτητα του μεγέθους. [28]

5. Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο λεπτού εντέρου

Συστήνεται τμηματική εντερεκτομή, χωρίς να απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός. Η τοπική ή η περιογική εκτομή δεν συνιστάται λόγω της υψηλής πιθανότητας υποτροπής. [28]

6. Διαχείριση ασθενών με στρωματικό όγκο δωδεκαδακτύλου

Η χειρουργική θεραπεία είναι ουσιαστικά η τοπική εκτομή. Δωδεκαδακτυλοπαγκρεατεκτομή εκτελείται μόνο επί αδυναμίας επίτευξης υγιών ορίων με τοπική εκτομή του όγκου. Σε όγκους οριακής εξαιρεσιμότητας χορηγείται προεγχειρητικά ιματινίμη με στόχο την συρρίκνωση του όγκου. [28]

7. Προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμης

Στόχος είναι η μετατροπή ενός μη εξαιρεσιμου ή οριακά εξαιρεσιμου όγκου σε εξαιρεσιμο που οδηγεί στη διευκόλυνση της εγχειρητικής τακτικής, στις συντηρητικές εκτομές και τη διατήρηση της λειτουργικότητας του πάσχοντος οργάνου. Ενδείξεις προεγχειρητικής χορήγησης ιματινίμης είναι η μη εξαιρεσιμη ή οριακά εξαιρεσιμότητας τοπικά προχωρημένη νόσος, ένας δυνητικά εξαιρεσιμος όγκος για την εκτομή του οποίου απαιτείται εκτεταμένη ή σύνθετη εκτομή οργάνων και οι ευμεγέθεις όγκοι του οισοφάγου, ΚΟΣ, δωδεκαδακτύλου, περιφερικού ορθού ώστε να επιτευχθεί ριζική (R0) εκτομή με συντηρητικές επεμβάσεις. Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα είναι η χορήγηση ιματινίμης για 6–12 μήνες (λιγότερους αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι στάσιμο) με συχνή απεικονιστική μελέτη και περιοδική επανεκτίμηση της εξαιρεσιμότητας. [28]

8. Χειρουργική στη μεταστατική νόσο

Η ιματινίμη ελέγχει τη νόσο στο 80% των ασθενών αλλά σπάνια επιτυγχάνει πλήρη ύφεση. Επίσης υπάρχει ανάπτυξη αντοχής στην ιματινίμη λόγω μεταλλάξεων στο KIT (διάμεσος χρόνος προόδου της νόσου τα 2 χρόνια). Τα 2ης (Sunitinib) και 3ης (Regorafenib) γραμμής φάρμακα έχουν χαμηλότερη και λιγότερο σταθερή ανταπόκριση. Η εκτομή της υπολειμματικής νόσου ενδεχομένως καθυστερεί ή αποτρέπει την εμφάνιση ανθεκτικών κλώνων μειώνοντας το φορτίο του όγκου και πιθανόν επιμηκώνει το ελεύθερο προόδου της νόσου χρονικό διάστημα. Το ήπαρ και το περιτόναιο που είναι οι συχνότερες θέσεις μεταστάσεων σε 25%–30% των ασθενών οι μεταστάσεις είναι εξαιρεσιμες. [28]

9. Ενδείξεις μεταστασεκτομής

Μεταστασεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη χορήγηση ιματινίμπης και συγκεκριμένα σε ασθενείς με μερική ανταπόκριση, στάσιμη νόσο, εστιακή πρόοδο νόσου και απομονωμένες εστίες προόδου της νόσου. Η μεταστασεκτομή δεν ενδείκνυται σε γενικευμένη νόσο και μη ανταπόκριση στην ιματινίμπη. [28]

10. Επιλογή χρόνου επέμβασης

Η καλύτερη ανταπόκριση στην ιματινίμπη συμβαίνει 3-5 μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Μετά τους 9 μήνες θεραπείας παρατηρείται οριακή μεταβολή του όγκου. Αν και δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία, συστήνεται η χορήγηση ιματινίμπης για 6 – 9 μήνες, απεικονιστικός έλεγχος ανά 3 μήνες και αν ο όγκος χαρακτηριστεί εξαιρέσιμος η εκτομή. Απαιτείται διακοπή της χορήγησης ιματινίμπης τουλάχιστον μία (1) εβδομάδα πριν την επέμβαση. [28]

11. Ηπατικές μεταστάσεις

Στο ήπαρ εντοπίζεται το 67% των μεταστάσεων των στρωματικών όγκων του πεπτικού. Αν η μεταστατική νόσος εντοπίζεται μόνο στο ήπαρ συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης, η ηπατεκτομή και η μετεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης. Η προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμπης αποσκοπεί στη βιολογική επιλογή και τη μείωση της έκτασης της ηπατεκτομής. Πρέπει να υπάρχει περιοδικός έλεγχος της ανταπόκρισης στη θεραπεία (αλλαγή στην πυκνότητα, μείωση της αγγείωσης, μείωση πρόσληψης στο PET-scan). Η πλήρης εκτομή της μεταστατικής νόσου ή της υποτροπής δεν απαλείφει την ανάγκη χορήγησης ιματινίμπης. Φαίνεται ότι η ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς που διέκοψαν την αγωγή με ιματινίμπη μετά την μεταστασεκτομή. Η ιματινίμπη επίσης μπορεί να χορηγηθεί για απροσδιόριστο χρονικό διάστημα. Ασθενείς με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους που αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση ιματινίμπης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική επιβίωση, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από άλλα σαρκώματα ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του σαρκώματος και την χορήγηση χημειοθεραπείας. Ο εμβολισμός και ο χημειοεμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας είναι δυνατόν να εφαρμοσθεί σε μη εξαιρέσιμη και ανθεκτική στην ιματινίμπη ηπατική νόσο. Η πλειονότητα των ασθενών εκδηλώνει το σύνδρομο μετά εμβολισμό: κοιλιακό άλγος, πυρετός, ναυτία, έμετος. Σοβαρές επιπλοκές εκδηλώνονται στο 23% των ασθενών: θάνατος, αναπνευστική δυσχέρεια, καταστολή μυελού, χολοκυστίτιδα, σήψη, πνευμονική εμβολή, πλευριτική συλλογή, σπασμοί από υπονατριαιμία. Μερική ανταπόκριση έχουν το 14% των ασθενών, στάσιμη νόσο το 74%, η ελεύθερη πρόοδος νόσου επιβίωση είναι 7-8,2 μήνες και η συνολική επιβίωση 10-17,2 μήνες. [28]

Νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO (2018) για τη διάγνωση και την θεραπεία των GIST [29]

Διάγνωση και μοριακή παθολογία

- Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος και το συστηματικό follow-up συστήνεται για ασθενείς με οισοφαγογαστρικό ή δωδεκαδακτυλικό όγκο <2εκ. (IV,C)
- Βιοψία/εκτομή συστήνεται για όγκους >2 εκ (IV,C)
- Ανάλυση των μεταλλάξεων πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο διαγνωστικό πλάνο όλων των GIST

(με πιθανή εξαίρεση σε όγκους μη εντοπισμένους στο ορθό <2εκ) (IIA)

Θεραπεία τοπικού/τοποπεριοχικού όγκου

- Η gold-standard θεραπεία τοπικής νόσου είναι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του όγκου, χωρίς εξαίρεση των κλινικά αρνητικών λεμφαδενών (IIIA)
- Εάν σχεδιάζεται η λαπαροσκοπική εκτομή, τότε αυτή πρέπει να ακολουθεί τις ογκολογικές αρχές (IIIA)
- Εάν η R0 εκτομή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα λειτουργικά προβλήματα, και η προεγχειρητική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική, τότε η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τον ασθενή να δέχεται πιθανή R1 εκτομή. (IV,B)
- Μετεγχειρητική θεραπεία με ιματινίμη για 3 χρόνια συστήνεται σε ασθενείς με μεγάλο ρίσκο υποτροπής. (I,A)
- GIST με PDGFRA D842V μεταλλάξεις δεν πρέπει να λαμβάνουν μετεγχειρητική ιματινίμη. (IV,D)
- Μετεγχειρητική θεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε NF1-σχετιζόμενους και SDH άρνητικά GISTs (IV, D)
- Ασθενείς με μεγάλο ρίσκο περιτοναϊκής υποτροπής, όπως αυτοί που υπήρχε ρήξη του όγκου διεγχειρητικά, πρέπει να λαμβάνουν μετεγχειρητική θεραπεία με ιματινίμη. (IV,A)
- Εάν η R0 εκτομή χωρίς κύριες λειτουργικές συνέπειες δεν είναι εφικτή, τότε πρέπει να δοθεί προεγχειρητικά ιματινίμη. (III,A)

Θεραπεία τοπικά προχωρημένων/μεταστατικών GIST

- Η ιματινίμη είναι η θεραπεία των τοπικά προχωρημένων ανεγχειρητων όγκων και της μεταστατικής νόσου (IA)
- Η ιματινίμη είναι επίσης η θεραπεία για ασθενείς με μεταστατική νόσο, που έχουν εξαίρεσει όλες τις εστίες, παρ'όλο που το χειρουργείο δεν είναι η πρώτη επιλογή στη μεταστατική νόσο. Η δόση της ιματινίμης είναι 400 mg ημερησίως. (I,A)
- Η δόση της ιματινίμης για ασθενείς με μετάλλαξη του KIT στο εξόνιο 9 είναι 800 mg ημερησίως. (III,B)
- Στη μεταστατική νόσο, η θεραπεία με ιματινίμη πρέπει να συνεχίζεται επ'αόριστον, εκτός και αν ο ασθενής δεν την ανέχεται ή επιθυμεί να την διακόψει. (I,A)
- Το χειρουργείο υπολειμματικής μεταστατικής νόσου σε περιπτώσεις αβεβαιότητας πρέπει να εξατομικεύεται, με τον ασθενή να έχει ενεργό ρόλο. (III,C)
- Η χειρουργική εκτομή προοδευτικής νόσου πρέπει να συζητάται, όταν η επέκταση είναι ακόμα περιορισμένη, συνεχίζοντας ταυτόχρονα την ιματινίμη. (IV,C)
- Σε επέκταση του όγκου με δόση ιματινίμης 400 mg, η δόση της πρέπει να αυξάνεται στα 800mg ημερησίως. (III,B)
- Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης επέκτασης ή σπάνιας μη ανοχής στην ιματινίμη, το δεύτερης γραμμής φάρμακο είναι η σουνιτινίμη. (I,A)
- Η ρεγοραφενίμη στη δόση των 160 mg ημερησίως για 3 εβδομάδες ανά μήνα, είναι η τρίτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς που έχουν πρόοδο νόσου ή αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στη

θεραπεία με ιματινίμπη και σουνιτινίμπη (I,A)

- Η συνέχιση της θεραπείας με ιματινίμπη παρόλη την επέκταση του όγκου ή την αποτυχία ανταπόκρισης σε αυτή, είναι μια επιλογή. (II,B) [29]

5.9 Πρόγνωση

Τα χαρακτηριστικά τα οποία μελετώνται για την αξιολόγηση της επιθετικότητας ενός στρωματικού όγκου είναι: η συχνότητα των μιτώσεων (περισσότερες από 5 ανά 50 οπτικά πεδία), το μέγεθος (όγκοι μεγαλύτεροι των 5 εκ. θεωρούνται κακοήθεις, ενώ όγκοι μικρότεροι των 5 εκ. Θεωρούνται ότι έχουν καλόηθη συμπεριφορά), η εντόπιση του όγκου (τα GIST του στομάχου έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά του λεπτού εντέρου και του ορθού), η πληρότητα της εκτομής, ο ιστολογικός τύπος, το βάθος διήθησης, το grade, η παρουσία μετάλλαξης του KIT, η ηλικία, το εάν είναι πρωτοπαθής εστία ή υποτροπή, το TP53, και το Ki-67 [29]. Πριν από την εισαγωγή της ιματινίμπης στη θεραπεία των στρωματικών όγκων, η 5ετής επιβίωση μετά την χειρουργική εξαίρεση ήταν από 40-70%, ενώ η μέση επιβίωση μετά από υποτροπή ήταν 15 μήνες. Η πρόγνωση των χαμηλού κινδύνου στρωματικών όγκων ήταν αρκετά καλή, όμως δεν ίσχυε το ίδιο και για τους υψηλού κινδύνου όγκους, οι οποίοι είχαν ποσοστό υποτροπής έως και 30%. Η ελεύθερη υποτροπής επιβίωση ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και τις μιτώσεις φαίνεται στο διάγραμμα 1, ενώ η ολική

επιβίωση με προεγχειρητική λήψη ιματινίμπης σε τοπικά προχωρημένα GIST φαίνεται στο διάγραμμα 2.

Διαγραμμα 1: Ελεύθερη υποτροπής επιβίωση ανάλογα με το μέγεθος του όγκου και τις μιτώσεις.[24]

Διάγραμμα 2: Ολική επιβίωση μετά την προεγχειρητική λήψη ιματινίμπης σε τοπικά προχωρημένα GIST.[24]

5.10 Παρακολούθηση

Η παρακολούθηση είναι απαραίτητη, καθώς οι στρωματικοί όγκοι έχουν έναν απρόβλεπτο χαρακτήρα. Επειδή η πλειοψηφία τείνει να υποτροπιάζει μέσα στην 5ετία, η παρακολούθηση τουλάχιστον για αυτό το διάστημα είναι αναγκαία και θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Κλινική εξέταση κάθε 3-4 μήνες για 2 χρόνια, κάθε 6 μήνες για τα επόμενα 2 χρόνια, και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο.
- Οισοφαγογαστροσκόπηση στους 6 μήνες και 1 χρόνο μετά την επέμβαση και στη συνέχεια μία φορά στα 2 χρόνια.
- Αξονική τομογραφία κοιλίας και πυέλου κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 3-5 έτη, και στη συνέχεια κάθε χρόνο.
- Ακτινογραφία θώρακος και εξετάσεις αίματος μία φορά το χρόνο. [28]

6. GISTs ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Οι στρωματικοί όγκοι του πεπτικού συστήματος, γνωστοί ως GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumors), είναι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι. Αποτελούν την πλειονότητα των μεσεγχυματογενών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος. Αναπτύσσονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal ή τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Τα GISTs είναι αρκετά σπάνιοι όγκοι και αποτελούν λιγότερο από το 1% όλων των γαστρεντερικών κακοηθειών. Αυτοί οι όγκοι είναι ακόμα πιο ασυνήθεις ανάμεσα στους διάφορους όγκους του κατώτερου πεπτικού αποτελώντας μόλις το 0.1% των κολοορθικών όγκων. Τα GIST του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελούν περίπου το 5% των περιπτώσεων GIST. Η πρώτη περιγραφή τους έγινε μόλις το 1962 από τον Stout που θεώρησε ότι προέρχονται από λεία μυϊκά κύτταρα. Μετέπειτα μελέτες κατέρριψαν αυτή τη θεωρία αφού το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκάλυψε ότι αυτοί οι όγκοι δεν μοιράζονται κοινά δομικά χαρακτηριστικά με τις λείες μυϊκές ίνες. Οι διαφορές στις ανοσοϊστοχημικές χρώσεις μεταξύ των GIST και των λείων μυϊκών κυττάρων περιγράφηκαν το 1983 από τους Mazur και Clark που πρότειναν ότι αυτοί οι όγκοι προσομοιάζουν με κύτταρα προερχόμενα από νευρικά έλυτρα. Εκείνη περίπου την εποχή ήταν που και ο όρος 'στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού- GISTs' συστάθηκε για πρώτη φορά. Μέχρι τότε πολλά από τα GIST αναφέρονταν ως λειομύωματα, λειομυοβλαστώματα και λειομυοσαρκώματα. Μάλιστα, σε μια μελέτη που είχε καταγράψει πάνω από 200 GIST σε 20 περίπου χρόνια, αποδείχθηκε τελικά ότι πάνω από τα 2/3 των περιστατικών, είχαν περιγραφεί αρχικά ως όγκοι λείων μυϊκών ινών. Τα διάμεσα κύτταρα του Cajal έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτιο των GIST, με μια τυροσινική κινάση, το CD117 να έχει τον κύριο ρόλο στην παθογένεση των GIST. Το 2001 το Παγκόσμιο Ινστιτούτο Υγείας δημιούργησε ένα GIST Workshop για να δημιουργήσει κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τη διάγνωση αυτών των όγκων. Ένα από τα βασικά καταληκτικά σημεία ήταν ότι η θετική έκφραση για CD117 θα αποτελούσε στο εξής ένα κύριο διαγνωστικό κριτήριο για τα GIST γιατί δείχνει την παρουσία αυτής της τυροσινικής κινάσης. Πολλές ομάδες έκτοτε άρχισαν να ερευνούν τους προηγούμενα διαγνωσμένους μεσεγχυματικούς όγκους για παρουσία του CD117. Το 2001 οι Miettinen et al. βρήκαν σε 144 ορθοπρωκτικούς όγκους που στην αρχή είχαν διαγνωστεί ως λειομύωματα, θετική έκφραση στο CD117, και επομένως μπήκε η τελική διάγνωση ως ορθοπρωκτικά GIST. Τα μοριακά μονοπάτια αυτών των όγκων έχουν πλέον μελετηθεί εκτενώς και συνεχίζουν να αποτελούν σημείο έρευνας καθώς η στοχευμένη μοριακή θεραπεία, όπως η ιματινίμπη, συμβάλλει αποτελεσματικά στη θεραπεία των GIST. [30]

Παρόλο που τα GIST του παχέος εντέρου και του ορθού μπορεί να είναι μικρά και να ανιχνευθούν τυχαία, η πλειονότητα αυτών τείνει να είναι υψηλού κινδύνου-ρίσκου και να έχει μια αρκετά μεγάλη πιθανότητα υποτροπής και μετάστασης. Η χειρουργική εκτομή παραμένει η κυρίως θεραπεία για τους πρωτοπαθείς όγκους. Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον αυτή τη στιγμή έχουν οι στοχευμένες μοριακές θεραπείες (ιδιαίτερα οι αποκλειστές τυροσινικής κινάσης) που σε συνεργασία με τη χειρουργική εκτομή, μπορεί να προσφέρουν αρκετά καλά ποσοστά επιβίωσης και διάστηματα ελεύθερης νόσου και υποτροπής. Ένα ογκολογικό συμβούλιο -multidisciplinary team (MDT) αποτελούμενο από χειρουργούς, ογκολόγους, παθολογοανατόμους και ακτινολόγους είναι απαραίτητο για την ορθή αρχική εκτίμηση, την αντιμετώπιση

και το follow-up αυτών των όγκων. Αυτή η προσέγγιση των πολλών ειδικοτήτων συμβάλλει στον αυξανόμενο αριθμό χειρουργήσιμων περιπτώσεων, στην διατήρηση των παρακείμενων οργάνων, στη σωστή απόφαση για το πότε θα πρέπει να χειρουργηθεί ο ασθενής, στη μειωμένη υποτροπή και χειρουργική νοσηρότητα, αυξάνοντας έτσι το ποσοστό και το χρονικό διάστημα επιβίωσης αυτών των ασθενών. [31]

6.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Τα GISTs φαίνεται ότι προέρχονται από μια μετάλλαξη στο c-KIT της τυροσινικής κινάσης των διαμέσων κυττάρων του Cajal που έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχόμενη ενεργοποίηση του c-KIT. Οι στρωματικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκφραση του c-KIT (CD 117) στο 85-95% των περιπτώσεων. Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor receptor). Το KIT είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης με συνδέτη τον SCF (stem cell factor). Κωδικοποιείται από το πρωτοογκογονίδιο KIT και έχει δομική συγγένεια με το PDGFR-a και το Bcr-Abl. Συμβάλλει στην ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης που μεταδίδει σήμα για κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων. Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν ως αποτέλεσμα την συνεχόμενη ενεργοποίηση του γονιδίου, τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την δημιουργία όγκου. [31]

Οι περισσότερες μεταλλάξεις του γονιδίου KIT συμβαίνουν στο εξόνιο 11. Άλλες μεταλλάξεις του συγκεκριμένου γονιδίου κατά σειρά συχνότητας περιλαμβάνουν το εξόνιο 9, το 13 και το 17. Η προγνωστική αξία των μεταλλάξεων του εξωνίου 11 είναι αμφιλεγόμενη. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι σχετίζονται με μεγάλους, υψηλού μιτωτικού δείκτη και κακοήθειας όγκους. Άλλες μελέτες πάλι έχουν δείξει ότι μπορεί να βρεθούν τόσο σε καλοήθεις όσο και σε κακοήθεις στρωματικούς όγκους. Οι μεταλλάξεις του εξωνίου 11 είναι ετερογενείς και ο τύπος της μετάλλαξης μπορεί να σχετίζεται με το κλινικό αποτέλεσμα. [31]

Τα περισσότερα GIST με μετάλλαξη στο KIT είναι ευαίσθητα στην ιματινίμη, έναν αποκλειστή τυροσινικής κινάσης που προκαλεί μεγάλη υποστροφή των CD117-θετικών GIST. Οι μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 συμβαίνουν κυρίως σε στρωματικούς όγκους λεπτού εντέρου και είναι λιγότερα ευαίσθητοι στην ιματινίμη. Τα GIST με δευτεροπαθείς μεταλλάξεις στα εξόνια 13 και 17 είναι συνήθως ευαίσθητα στη σουνιτινίμη, έναν άλλο αποκλειστή τυροσινικής κινάσης. Τα GIST με PDGFR-a μετάλλαξη στο εξόνιο 18 συνήθως είναι ανθεκτικά στην ιματινίμη. Αυτή η μετάλλαξη βρίσκεται κυρίως σε GIST στομάχου. Οπότε, όπως φαίνεται, είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε τη μετάλλαξη και το συγκεκριμένο εξόνιο για την πρόγνωση και τον σχεδιασμό της μοριακής θεραπείας. Η ανάλυση των μεταλλάξεων συστήνεται κυρίως σε τοπικά εκτεταμένα και μεταστατικά GIST. [31]

Όσον αφορά τα GIST κατώτερου πεπτικού, ένα 17% δεν εμφανίζει ανιχνεύσιμη έκφραση του KIT και για τα GIST του ορθού το αντίστοιχο ποσοστό είναι 9% [32]. Μία μελέτη των Zhou et al. βρήκε ότι το 93% των κολοορθικών GIST είναι CD117-θετικά, με μόλις 9% των μεταλλάξεων στο PDGFR-a [33]. Στη μελέτη των Feng et al. το ποσοστό των CD 117-θετικών GIST άγγιζε το 82.8% [34].

6.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού είναι από 6.8 έως 14.5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο. Το 71% των ασθενών είναι λευκοί και το 14% μαύροι, ενώ το υπόλοιπο 15% δεν διευκρινίζεται. Η ηλικία εμφάνισης κυμαίνεται από την ηλικία των 16 χρονών έως την ηλικία των 94 με τον μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης να είναι η ηλικία των 60. Η ηλικία εμφάνισης των GIST του ορθού κυμαίνεται ανάμεσα στις ηλικίες 17 και 90 με ένα μέσο όρο την ηλικία των 59 ετών. Ελαφρώς μεγαλύτερες είναι οι αντίστοιχες ηλικίες για τα GIST του παχέος εντέρου (28-82 έτη) με τον μέσο όρο να βρίσκεται στην ηλικία των 62 ετών. [31,35] Τα GIST του πρωκτού εμφανίζονται συνήθως σε ανθρώπους ηλικίας 50.7-77 έτη. [36] Το μέγεθός τους ποικίλει αλλά σε 2 αρκετά μεγάλες μελέτες των GIST κατωτέρου πεπτικού αυτό φάνηκε να είναι από 0.5εκ- 29εκ. σε μέγιστη διάμετρο με ένα μέσο όρο μεγέθους στο 5.7-6.5εκ. [33-34] Τα GIST του ορθού είναι λιγότερο πιθανό από τα GIST του στομάχου και του παχέος να εμφανιστούν με μέγεθος >10εκ (12.2% vs. 20.6% vs. 20.4% αντίστοιχα). [37]

Το ποσοστό ανδρών/γυναικών είναι 1/1 με κάποιες μελέτες να δείχνουν μια μικρή υπεροχή των ανδρών έως 2/1. [30] Όσον αφορά τα GIST του παχέος εντέρου η μελέτη των Feng et al. αποκάλυψε μια υπεροχή των γυναικών έναντι των ανδρών με ποσοστά 57% και 43% αντίστοιχα. [34] Για τα GIST του ορθού, φαίνεται ότι υπάρχει μια υπεροχή των ανδρών με ποσοστό 62.1%, όπως επίσης υπεροχή των ανδρών φαίνεται ότι υπάρχει και για τα GIST του πρωκτικού σωλήνα. [36-37]

Μπορούν να εμφανιστούν σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, όμως η πιο κοινή τους θέση είναι ο στόμαχος (60%-70%). Άλλες θέσεις εντόπισης αποτελούν το λεπτό έντερο (20%-35%), το δωδεκαδάκτυλο (4%-5%), ο οισοφάγος (<1%), το μεσεντέριο, το επίπλου και το περιτόναιο (σπάνια), η χοληδόχος κύστη, το πάγκρεας, το ήπαρ και η ουροδόχος κύστη (σπανιότερα). Τα ποσοστά των GIST του κατώτερου πεπτικού είναι περίπου 5%. Η εμφάνισή τους στο ορθό αγγίζει το 4% με το παχύ έντερο και τη σκωληκοειδή να έχουν μόλις το 1%-2% του συνόλου. [20] Ιδιαίτερα για τα GIST του παχέος εντέρου το πιο κοινό σημείο ανεύρεσής τους είναι το σιγμοειδές (45.8%). Ακολουθεί το εγκάρσιο κόλον με 19.5%, το κατιόν με 12.5%, το ανιόν με 11.1% και το τυφλό με 11.1% επίσης. [34] Τα GIST του πρωκτού αποτελούν μόλις το 0.1%-0.4% όλων των GIST. [36] Η σπανιότητά τους τα έχει καταστήσει να τα μελετούν συνήθως μαζί με τα GIST του ορθού και όχι ως ξεχωριστές οντότητες.

Οι στρωματικοί όγκοι πολύ σπάνια δίνουν λεμφογενείς μεταστάσεις. Συνήθως μεθίστανται αιματογενώς και οι συνήθεις θέσεις μετάστασης είναι το ήπαρ, το περιτόναιο, το επίπλου και οι πνεύμονες. Τα οστά και οι λεμφαδένες είναι σπανιότερα σημεία μετάστασης. Τα GIST του στομάχου δίνουν σπανιότερα μεταστάσεις από τα GIST του παχέος εντέρου και του ορθού (ποσοστά : 4.6%, 8.3%, και 6.1% αντίστοιχα). [37-38] Σε μία μελέτη, μελετήθηκαν 20 GIST του παχέος εντέρου προοπτικά για 30 έως 240 μήνες και βρέθηκε ότι τα μισά από αυτά έδωσαν τελικά μετάσταση. Η πλειοψηφία των όγκων που έδωσαν τελικά μετάσταση βρισκόταν στο ανιόν κόλον, ενώ τα GIST του κατιόντος έδιναν μεταστάσεις σπανιότερα. Από τους 10 ασθενείς με μεταστάσεις, 4 από αυτές υπήρχαν κατά την αρχική εκτίμηση, οι άλλες 2 βρέθηκαν σε μεσοδιάστημα 1-4 μήνες μετά από τη χειρουργική επέμβαση, ενώ για τις υπόλοιπες χρειάστηκε ένα

μεσοδιάστημα 17-80 μηνών από την εκτομή. Τα σημεία των μεταστάσεων ήταν κυρίως το ήπαρ (6 ασθενείς), το περιτόναιο (4 ασθενείς), οι λεμφαδένες (4 ασθενείς), ο σπλήνας (2 ασθενείς), πάγκρεας (1 ασθενής), πνεύμονες (1 ασθενής). 6 από τους 10 ασθενείς είχαν πολλαπλά σημεία μεταστάσεων. [39]

6.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα GIST μπορούν να εμφανιστούν με ποικίλη κλινική εικόνα που περιλαμβάνει τον πρώιμο κορεσμό, την εύκολη κόπωση, την καταβολή, την αναιμία, την κοιλιακή δυσφορία, το κοιλιακό άλγος, τον μετεωρισμό, την ρήξη του όγκου – διάτρηση, την αιμορραγία πεπτικού, την ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία, την εντερική απόφραξη και τον πόνο μιμούμενο σκωληκοειδίτιδα. Επίσης πορεί να είναι ασυμπτωματικοί και να ανευρίσκονται σε τυχαίο έλεγχο. [22]

Τα περισσότερα από τα GIST κατώτερου πεπτικού εμφανίζονται με συμπτώματα αιμορραγίας ή απόφραξης. Αιμορραγία, δυσκοιλιότητα, ορθικό και πυελικό άλγος, απόφραξη και ψηλάφηση μάζας κατά την κλινική εξέταση αποτελούν τα συχνότερα αρχικά συμπτώματα. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την αναιμία και την απώλεια βάρους ενώ 21% των όγκων μπορούν να βρεθούν σε τυχαίο προσυμπτωματικό έλεγχο για άλλο λόγο. [30]

Τα GIST του ορθού είναι κυρίως ενδοαυλικοί όγκοι και μπορούν να εμφανιστούν είτε ως μικροί ασυμπτωματικοί ενδοαυλικοί όγκοι, είτε ως μεγάλες μάζες που καταλαμβάνουν την πύελο και προκαλούν άλγος, αιμορραγία από το ορθό, απόφραξη και συμπτώματα προστατίτιδας. [40]

Τα GIST του παχέος εντέρου είναι κυρίως διατοιχωματικοί όγκοι με συχνά ενδοαυλικά και εξωαυλικά συμπτώματα λόγω διόγκωσης και επέκτασης. Οι μικροί όγκοι του παχέος μπορούν να ανευρεθούν σε τυχαίο έλεγχο, ενώ οι μεγαλύτεροι εμφανίζονται με αιμορραγία κατώτερου πεπτικού, κοιλιακό άλγος, διάτρηση, απόφραξη και ψηλάφηση κοιλιακής ή πυελικής μάζας κατά την κλινική εξέταση. [41] Με κοιλιακό άλγος μπορούν να πρωτοεμφανιστούν το 34% αυτών των όγκων, με απόφραξη το 23%, με αιμορραγία το 11%, με διάτρηση το 13.9%, και με κοιλιακή μάζα το 12.8%. [34]

Τα μισά από τα GIST του ορθοπρωκτικού σωλήνα είναι ασυμπτωματικά. Οι συμπτωματικοί ασθενείς εμφανίζονται με πρωκτική αιμορραγία, περιπρωκτικό άλγος, αλλαγή των συνηθειών του εντέρου και απόφραξη. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία και ασθενείς με περιπρωκτικά GIST με ανώδυνη περιπρωκτική μάζα. [36]

6.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι συνηθισμένες εξετάσεις για τη διάγνωση των GIST κατώτερου πεπτικού είναι η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI), η κολonosκόπηση και ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS).

Η CT είναι μια πολύ καλή εξέταση για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και τον καθορισμό του χειρουργικού πλάνου. Διακρίνει το μέγεθος, το σχήμα, την τοπική διήθηση και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι μικρότεροι όγκοι (<6 εκ.) είναι συνήθως ομοιογενείς, ενώ οι μεγαλύτεροι τείνουν να είναι ετερογενείς με κεντρικές περιοχές νέκρωσης. Τυπικά τα GIST του κατώτερου πεπτικού στην CT και την MRI φαίνονται ως

συμπαγείς, υπέρπυκνες, με ενίσχυση σήματος μάζας. Πολυφασική αξονική χρειάζεται για τη διάγνωση των υπεραγγειούμενων ηπατικών μεταστάσεων που μπορεί να μην ανιχνευθούν στην κλασσική πυλαία φάση. Οι εστίες του παχέος εντέρου μπορεί να αναπτύσσονται κυκλοτερώς και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε διάταση του εγγύς κόλου. Τα GIST του ορθού είναι συνήθως καλώς περιγεγραμμένες ετερογενείς μάζες με περιοχές αιμορραγίας ή νέκρωσης. [42-43]

Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τον ίδιο τρόπο για διάγνωση αυτών των όγκων. Στις ακολουθίες T1 τα ορθικά GIST έχουν χαμηλή-μέτρια ένταση σήματος. Στις T2 ακολουθίες απεικονίζονται με υψηλή ένταση σήματος. [31]

Η κολονοσκόπηση μπορεί να χρησιμεύσει όταν ο όγκος είναι μικρός και πολυποειδής, αφού επιτρέπει την ενδοσκοπική εξαίρεσή του, όμως για μεγάλα GIST αυτό δεν συστήνεται διότι υπάρχει μεγάλο ρίσκο αιμορραγίας και μπορεί να γίνει εμφύτευση του όγκου σε άλλο σημείο κατά τη διάρκεια της βιοψίας. [30] Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος (EUS) με την βιοψία διά λεπτής βελόνης (FNA) έρχεται να λύσει αυτό το πρόβλημα με την ασφάλεια και την καλή διαγνωστική ικανότητα που παρέχει. Η υποψία για GIST μπορεί να τεθεί με το EUS. Το EUS μπορεί να αναδειξει την προέλευση ενός όγκου από τη μυϊκή στιβάδα. Υπάρχει αντιπαράθεση όσον αφορά την προεγχειρητική βιοψία πιθανού GIST γιατί αυτοί τείνουν να είναι μαλακοί και εύθρυπτοι. Η βιοψία μπορεί να μην είναι απαραίτητη εάν ο όγκος είναι εξαιρεσίμος. Αντίθετα, εάν ο όγκος είναι οριακά εξαιρεσίμος ή υπάρχει η σκέψη για προεγχειρητική θεραπεία τότε η βιοψία κρίνεται απαραίτητη. [30,31,44,45]

Η ενδοσκοπική κάψουλα την σύγχρονη εποχή είναι ένα ακόμα μέσο που μπορεί να αναδειξει ένα GIST του κατώτερου πεπτικού σε περιπτώσεις που ακόμα και η κολονοσκόπηση έχει αποτύχει. [46]

6.6 ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Ιστολογικά οι στρωματικοί όγκοι κατατάσσονται είτε ως όγκοι από ατρακτοειδή κύτταρα (70%) , είτε ως επιθηλιοειδείς όγκοι (20%) ή πολύμορφοι όγκοι. Η πλειοψηφία των στρωματικών όγκων κατώτερου πεπτικού επίσης είναι όγκοι από ατρακτοειδή κύτταρα. [40]

Η οριστική διάγνωση των GIST βασίζεται στην θετική έκφραση του όγκου στην τυροσινική κινάση c-KIT ή αλλιώς CD117. Το CD34 ήταν ένας δείκτης ανίχνευσης των GIST αλλά η έκφρασή του ποικίλει ανάμεσα σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές με τα GIST του στομάχου να το εκφράζουν σε ποσοστό 46% και τα ορθικά σε ποσοστό έως και 100%. [47] Η έκφραση του CD117 είναι θετική σε τουλάχιστον 85% των GISTs καθιστώντας τον χρησιμότερο δείκτη από το CD34 στην διάγνωση των GIST. Επίσης δεν εκφράζεται συνήθως σε άλλους μεσεγχοματογενείς όγκους κάνοντάς τον χρήσιμο και για τη διαφοροδιάγνωσή τους. [48]

Η δεσμίνη, το S-100 και η β-κατενίνη (μειωμένη η έκφρασή τους στα GIST) μπορεί να χρησιμοποιηθούν στη διαφοροδιάγνωση των GIST από τους συμπαγείς ινώδεις όγκους, τα σβαννώματα και τα ινώματα αντίστοιχα. Ιστολογικά ίδιοι όγκοι με τα GIST είναι οι όγκοι λείων μυϊκών ινών, οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες, τα ινώματα, τα σβαννώματα, οι φλεγμονώδεις μυοϊνοελαστικοί όγκοι και οι συμπαγείς ινώδεις όγκοι. [5] Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor recepton). Άλλοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες είναι η

νεστίνη, η βιμεντίνη, η δεσμίνη, το S100 και το ACAT2. Η DOG1 επίσης είναι μια πρωτεΐνη με έντονη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια των GIST και συναντάται σπάνια σε άλλους όγκους μαλακών μορίων. Είναι χρήσιμη στη διάγνωση KIT-αρνητικών GIST. [25] Το grade επίσης καθορίζεται από τη μιτωτική δραστηριότητα με τα low-grade GISTs να παρουσιάζουν ένα μιτωτικό ρυθμό της τάξης των 5 ανά 50 HPF και τα high-grade GISTs να έχουν ένα μιτωτικό ρυθμό μεγαλύτερο από 5 ανά 50 HPF. [49]

Οι Miettinen et al. είδαν ότι τα ορθοπρωκτικά GISTs ήταν θετικά στο 100% για CD117, στο 94% για CD34, στο 8% θετικά για SMA και στο 1% θετικά για δεσμίνη. [40] Στα GIST του παχέος εντέρου βρήκαν ότι το 76% των περιπτώσεων ήταν θετικά για CD117, 59% για CD34, 23% για SMA, κανένα δεν ήταν θετικό για δεσμίνη. [41]

Τα GIST του πρωκτού σχεδόν πάντα εκφράζουν CD34 και CD117 και λιγότερο συχνά SMA, δεσμίνη, S-100 και κερατίνη 18. [36] Η μελέτη των Tsai et al. έδειξε ότι τα GIST του ορθού είναι θετικά στο 83.6% για CD34, στο 28.5% θετικά για SMA, 4.1% θετικά για S-100, 16.3% θετικά για δεσμίνη, 30.6% θετικά για Ki67 και 34.5% θετικά για p53. [50] Η μελέτη των Feng et al. έδειξε ότι τα GIST του παχέος εντέρου είναι θετικά για CD117 στο 82.8%, για CD34 στο 68.2% και για DOG-1 στο 66.7%. [34] Η έκφραση της SMA είναι πιο συχνή στα GIST του λεπτού εντέρου (50%) και πιο σπάνια στα GIST του ορθού (<10%). [47] Η δεσμίνη και το S-100 σπάνια βρίσκονται θετικά, η νεστίνη όμως έχει αναφερθεί ότι είναι θετική στο 90-100% των GIST. [38] Στη μελέτη των Zhou, et al. που μελέτησαν τα GIST του κατώτερου πεπτικού, το 93% ήταν θετικό για CD117, το 79% για CD34, το 9% για PDGFR-a, το 22% για SMA, το 8% για S-100 και το 58% για βιμεντίνη. [33]

6.7 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Σύμφωνα με τα νέα AJCC κριτήρια που ισχύουν πλέον από το 2018, η σταδιοποίηση κατά AJCC (2018) είναι η εξής: [27]

Πρωτοπαθής όγκος pT

Tx: Δεν μπορεί να διευκρινιστεί

T0: Χωρίς παρουσία πρωτοπαθούς όγκου

T1: Όγκος ≤ 2 εκ

T2: Όγκος >2 εκ αλλά ≤ 5 εκ

T3: Όγκος >5 εκ αλλά ≤ 10 εκ

T4: Όγκος > 10 εκ

Τοπικοί λεμφαδένες pN

N0: Χωρίς μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένη μετάσταση pM

M0: Χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση

M1: Απομακρυσμένη μετάσταση

Μιτωτικός ρυθμός

Low: 5 ή λιγότερες μιτώσεις ανά 5 χιλ.

High: Πάνω από 5 μιτώσεις ανά 5 χιλ.

Έτσι η σταδιοποίηση των GIST του κατώτερου πεπτικού διαμορφώνεται ως εξής:

Stage I:	T1 - 2	N0	M0	Low mitotic rate
Stage II:	T3	N0	M0	Low mitotic rate
Stage IIIA:	T4	N0	M0	Low mitotic rate
	T1	N0	M0	High mitotic rate
Stage IIIB:	T2 - 4	N0	M0	High mitotic rate
Stage IVA:	Any T	N1	M0	Any mitotic rate
	Any T	Any N	M1	Any mitotic rate

6.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργική θεραπεία

Η θεραπεία των μη μεταστατικών GIST κατώτερου πεπτικού είναι κατά κύριο λόγο η χειρουργική εξαίρεσή τους επί υγιών ορίων. Δεν υπάρχει σαφές πλεονέκτημα από την επίτευξη συηγκεκριμένων παρασκευασμάτων και συγκεκριμένων υγιών ορίων. [30] Επίσης η διήθηση γειτονικών οργάνων αποτελεί ένδειξη για καθαρισμό έως την επίτευξη υγιών ορίων και των γειτονικών οργάνων.

Πιο συγκεκριμένα, για τους στρωματικούς όγκους του παχέος εντέρου με χαρακτηρισες κακοήθειας ή που δεν μπορεί να αποκλεισθεί η κακοήθεια, συνιστάται η εκτομή ανεξάρτητα του μεγέθους τους. Γενικά συστήνεται η τυπική εκτομή ως επί καρκίνου, χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό. Η μετεγχειρητική νοσηρότητα είναι η ίδια για τοπική εκτομή και κολεκτομή.

Για τους στρωματικούς όγκους της σκωληκοειδούς απόφυσης, η σκωληκοειδεκτομή αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία.

Για τους στρωματικούς όγκους του ορθού, η τοπική εκτομή αποτελεί επαρκής θεραπευτική μέθοδος. Η ολική εκτομή του μεσοορθού δεν κρίνεται απαραίτητη. Αν λόγω μεγέθους και θέσης απαιτείται μείζων επέμβαση για την επίτευξη υγιών ορίων, όπως η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, συνιστάται η προεγχειρητική χορήγηση ιματινίμης με την προοπτική συρρίκνωσης ή εκφύλισης του όγκου με το ενδεχόμενο να επιτευχθεί μια τεχνική διάσωσης των σφιγκτήρων. Τα διηθημένα όρια εκτομής είναι σημαντικός παράγοντας κακής πρόγνωσης για GIST του ορθού. Γενικά, προεγχειρητικά η ιματινίμη χορηγείται σε ασθενείς με όγκο >5cm. [31,45,51,52]

Η μελέτη των Zhu et. al. έδειξε ότι τα GIST του ορθού ήταν λιγότερο πιθανό να υποβληθούν σε πρωταρχική εκτομή έναντι των GIST του στομάχου και του παχέος εντέρου (71.8% vs 82.1% vs 83.7% αντίστοιχα). Σε

ασθενείς με GIST<2 εκ. που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή, η σχετική με τη νόσο θνητότητα είναι η ίδια με αυτούς που δεν υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση. Η πιθανότητα των GIST του ορθού να υποβληθούν σε τοπική εκτομή είναι επίσης μεγαλύτερη σε αντίθεση με αυτή των GIST του παχέος εντέρου (51.1% vs 8.4%). [37] Πιθανόν αυτό να εξηγείται και λόγω της εισαγωγής των νέων διαπρωκτικών ενδοσκοπικών χειρουργικών μεθόδων που επιτρέπουν την πλήρη, ασφαλή και αποτελεσματική εξαίρεση των GIST του ορθού με ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές όπως το TAMIS (transanal minimal invasive surgery), οι ενδοσκοπικές ολικού πάχους εκτομές (endoscopic full-thickness resection) κ.α. [53,54,55] Από την άλλη μεριά όμως, η πιθανότητα για R0 ή R1 εκτομή είναι μικρότερη στα GIST του ορθού από αυτή των GIST του στομάχου ή του παχέος (77.7% vs. 90.5% vs. 83.5% αντίστοιχα). [37]

Στην σύγχρονη εποχή οι λαπαροσκοπικές τεχνικές είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές προσφέροντας τα πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής επέμβασης και της επίτευξης των υγιών ορίων ακόμα και σε πιο δύσκολες περιπτώσεις. [56]

Όσον αφορά τα GIST του κατώτερου ορθού-πρωκτού, η τοπική εκτομή αν και μπορεί να αποδειχθεί επαρκής χειρουργική θεραπεία, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών η τοπική υποτροπή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα. Ίσως, τελικά, ένας πιο επιθετικός χειρουργικός καθαρισμός χωρίς όμως απαραίτητα λεμφαδενικό καθαρισμό να βοηθούσε (όπως πχ. κοιλιοπερινεϊκή εκτομή για την επίτευξη υγιών ορίων). Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση θεραπείας πιθανόν να προσφέρει σε αυτές τις περιπτώσεις λόγω του υψηλού ρίσκου υποτροπής παρά την επίτευξη υγιών ορίων. [36]

Θεραπεία με TKIs

Ο στόχος των αναστολέων τυροσινικής κινάσης είναι η μετατροπή ενός μη εξαιρεσίμου ή οριακά εξαιρεσίμου όγκου σε εξαιρεσίμο που οδηγεί στη διευκόλυνση της εγχειρητικής τακτικής, στις συντηρητικές εκτομές και τη διατήρηση της λειτουργικότητας του πάσχοντος οργάνου. Ενδείξεις προεγχειρητικής χορήγησης ιματινίμης είναι η μη εξαιρεσίμη ή οριακής εξαιρεσιμότητας τοπικά προχωρημένη νόσος, ένας δυνητικά εξαιρεσίμος όγκος για την εκτομή του οποίου απαιτείται εκτεταμένη ή σύνθετη εκτομή οργάνων και οι ευμεγέθεις όγκοι του οισοφάγου, ΚΟΣ, δωδεκαδακτύλου, περιφερικού ορθού ώστε να επιτευχθεί ριζική (R0) εκτομή με συντηρητικές επεμβάσεις. Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα είναι η χορήγηση ιματινίμης για 6–12 μήνες (λιγότερους αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι στάσιμο) με συχνή απεικονιστική μελέτη και περιοδική επανεκτίμηση της εξαιρεσιμότητας. [31,45,51,57] Σύμφωνα με νέες κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO η ιματινίμη είναι η θεραπεία των τοπικά προχωρημένων ανεγχείρητων όγκων και της μεταστατικής νόσου. Η ιματινίμη είναι επίσης η θεραπεία για ασθενείς με μεταστατική νόσο, που έχουν εξαιρέσει όλες τις εστίες, παρ'όλο που το χειρουργείο δεν είναι η πρώτη επιλογή στη μεταστατική νόσο. Στη μεταστατική νόσο, η θεραπεία με ιματινίμη πρέπει να συνεχίζεται επ'αόριστον, εκτός και αν ο ασθενής δεν την ανέχεται ή επιθυμεί να την διακόψει. Σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης επέκτασης ή σπάνιας μη ανοχής στην ιματινίμη, το δεύτερης γραμμής φάρμακο είναι η σουνιτινίμη. Η ρεγοραφενίμη είναι η τρίτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς που έχουν πρόοδο νόσου ή αποτυγχάνουν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με ιματινίμη και σουνιτινίμη. [29]

Για τα GIST του κατώτερου πεπτικού, τα GIST του ορθού είναι πιο πιθανό να λάβουν προεγχειρητική

θεραπεία με TKIs από αυτά του στομάχου και του ορθού (55.2% vs. 34.0% vs. 34.2% αντίστοιχα) καθώς επίσης και να λάβουν συστηματική θεραπεία σε συνδυασμό με χειρουργείο (34.4% vs. 24.6% vs. 25.1% αντίστοιχα) ανεξαρτήτως μεγέθους. Με την προσθήκη επικουρικής συστηματικής θεραπείας μετά απο χειρουργείο, μόνο τα GIST του ορθού δείχνουν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Τα GIST του παχέος εντέρου δεν δείχνουν πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση, αντίθετα έχουν χειρότερη συνολική επιβίωση με την προσθήκη επικουρικής θεραπείας σε όγκους <5εκ. Εμφανίζουν καλύτερη συνολική επιβίωση με την προσθήκη θεραπείας σε όγκους >10εκ. Η καθιερωμένη συστηματική θεραπεία φαίνεται ότι δεν είναι αποτελεσματική στα GIST του παχέος εντέρου, υποδεικνύοντας βιολογικές διαφορές των GIST αναλόγως του πρωτοπαθούς σημείου εμφάνισης. Προεγχειρητική και μετεγχειρητική θεραπεία επίσης δεν δείχνουν σημαντική αύξηση της επιβίωσης ούτε στα GIST του παχέος, ούτε στα GIST του ορθού. [37]

6.9 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Τα χαρακτηριστικά τα οποία μελετώνται για την αξιολόγηση της επιθετικότητας ενός στρωματικού όγκου είναι: η συχνότητα των μιτώσεων (περισσότερες από 5 ανά 50 οπτικά πεδία), το μέγεθος (όγκοι μεγαλύτεροι των 5 εκ. θεωρούνται κακοήθεις, ενώ όγκοι μικρότεροι των 5 εκ. θεωρούνται ότι έχουν καλόηθη συμπεριφορά), η εντόπιση του όγκου (τα GIST του στομάχου έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά του λεπτού εντέρου και του ορθού), η πληρότητα της εκτομής, ο ιστολογικός τύπος, το βάθος διήθησης, το grade, η παρουσία μετάλλαξης του KIT, η ηλικία, το εάν είναι πρωτοπαθής εστία ή υποτροπή, το TP53, και το Ki-67. [29]

Για τα GIST του κατώτερου πεπτικού στη μελέτη των Zhu et al. η μέση επιβίωση των GIST του ορθού ήταν καλύτερη σε σύγκριση με τα GIST του παχέος εντέρου (85.7 vs 71.3 μήνες αντίστοιχα) ενώ η ολική επιβίωση ήταν παρόμοια με αυτή των GIST του στομάχου. Επίσης η πιθανότητα να εμφανιστούν τα GIST του ορθού με μετάσταση ήταν μικρότερη από αυτή των GIST του παχέος εντέρου (6.1% vs 8.3%). [37]

Στη μελέτη των Kukar et al. η 5ετής επιβίωση σχετιζόμενη με τη νόσο όλων των ασθενών με GIST του παχέος ήταν 60 μήνες και μετά απο χειρουργική εκτομή έφτανε τους 78 μήνες. Η εντόπιση στο παχύ ήταν ανεξάρτητος παράγοντας πτωχής πρόγνωσης. Στα GIST του ορθού η 5ετής επιβίωση σχετιζόμενη με τη νόσο όλων των ασθενών ήταν 83 μήνες και μετά από χειρουργική εκτομή 90 μήνες (διάγραμμα 3). [58]

Το ποσοστό της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης των ασθενών με GIST του ορθού με μέγεθος όγκου <2 εκ και ρυθμό μιτώσεων <5/50 είναι 100% και φτάνει το 29% σε ασθενείς με όγκους >10εκ. και ρυθμό μιτώσεων >5/50. [20]

Η μελέτη των Tworek et al. πάνω στα ορθοπρωκτικά GIST έδειξε ότι μπορεί να έχουν μακρύ δυνητικά χρόνο πιθανής υποτροπής (έως και πάνω από 4 έτη μετά από την αρχική εκτομή), υποδεικνύοντας ότι απαιτείται ένα μακροχρόνιο follow-up άνω των 5 ετών σε ασθενείς με GIST του κατώτερου πεπτικού.[59]

Αυτές οι διαφορές στην πρόγνωση μεταξύ των πρωτοπαθών σημείων εμφάνισης των GIST υποδυκνείουν επίσης πιθανές βιολογικές διαφορές των GIST αναλόγως του σημείου εντόπισης.

Figure: Disease specific survival of each anatomic location for the entire population (b) and surgical resection group.

Διάγραμμα 3: Επιβίωση σχετική με τη νόσο ανάλογα με το πρωτοπαθές σημείο εμφάνισης και β)μετά από χειρουργική εκτομή

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα GIST κατώτερου πεπτικού αποτελούν μια μικρή υποομάδα των όγκων κατώτερου πεπτικού με ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά, επίπτωση, συχνότητα, επιθετικότητα, πρόγνωση και χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης από αυτήν των υπολοίπων όγκων του κατώτερου πεπτικού. Παρουσιάζουν επίσης διαφορές

στη βιολογική συμπεριφορά και στην πρόγνωση τόσο μεταξύ των υπολοίπων GIST αλλά και μεταξύ τους ανάλογα με το σημείο εντόπισής τους. Η έρευνα τόσο σε μοριακό επίπεδο όσο και η καταγραφή τους σε μεγάλες αναδρομικές, προοπτικές αλλά και τυχαιοποιημένες μελέτες θα πρέπει να συνεχιστεί με στόχο την κατανόηση της βιολογίας αυτών των σπάνιων όγκων αλλά και την καταλληλότερη αντιμετώπισή τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Abrams Gerald. «Neoplasia I»
<https://open.umich.edu/sites/default/files/downloads/082508.gabrums.neoplasiai.pdf> Ανακτήθηκε στις 14/10/18
- [2] Willis RA. *The Spread of Tumors in the Human Body*. London, Butterworth & Co, 1952
- [3] WHO Classification of tumours of the colon and rectum 4th edition.https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Docs/P28_S3_05 Ανακτήθηκε στις 15/11/18.
- [4] file:///C:/Users/nh_re/Desktop/phges%20diplwmatikh/s/ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΟΓΕΝΗ%20ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ_ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ%20ΑΣΚΗΣΗ.pdf) Ανακτήθηκε στις 10/10/18.
- [5] Plesec TP. Gastrointestinal Mesenchymal Neoplasms other than Gastrointestinal Stromal Tumors: Focusing on Their Molecular Aspects. *Patholog Res Int*. 2011;2011:952569. Published 2011 Feb 16. doi:10.4061/2011/952569
- [6] S. C. Abraham, “Distinguishing gastrointestinal stromal tumors from their mimics: an update,” *Advances in Anatomic Pathology*, vol. 14, no. 3, pp. 178–188, 2007

- [7] R. Caspari, S. Olschwang, W. Friedl et al., “Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444,” *Human Molecular Genetics*, vol. 4, no. 3, pp. 337–340, 1995.
- [8] J. Dômont, S. Salas, L. Lacroix et al., “High frequency of β -catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management,” *British Journal of Cancer*, vol. 102, no. 6, pp. 1032–1036, 2010.
- [9] M. C. Heinrich, H. Joensuu, G. D. Demetri et al., “Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases,” *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no. 9, pp. 2717–2725, 2008.
- [10] R. Chugh, J. K. Wathen, S. R. Patel et al., “Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial,” *Clinical Cancer Research*, vol. 16, no. 19, pp. 4884–4891, 2010.
- [11] V. P. De Camargo, M. L. Keohan, D. R. D'Adamo et al., “Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor),” *Cancer*, vol. 116, no. 9, pp. 2258–2265, 2010.
- [12] C. M. Coffin, J. L. Hornick, and C. D. M. Fletcher, “Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 31, no. 4, pp. 509–520, 2007.
- [13] B. P. Rubin, A. J. Lazar, and A. M. Oliviera, “Molecular pathology of bone and soft tissue tumors,” in *Cell and Tissue Based Molecular Pathology*, R. T. Tubbs and M. H. Stoler, Eds., pp. 325–359, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, USA, 2009.
- [14] J. K. Greenson, “Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut,” *Modern Pathology*, vol. 16, no. 4, pp. 366–375, 2003
- [15] J. Lasota, Z. F. Wang, L. H. Sobin, and M. Miettinen, “Gain-of-function PDGFRA mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps. A study of 60 cases,” *Modern Pathology*, vol. 22, no. 8, pp. 1049–1056, 2009.
- [16] K. Kosemehmetoglu and A. L. Folpe, “Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses, and osteoclast-rich tumour of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: a review and update,” *Journal of Clinical Pathology*, vol. 63, no. 5, pp. 416–423, 2010.
- [17] H. R. Makhlof, W. Ahrens, B. Agarwal et al., “Synovial sarcoma of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 32, no. 2, pp. 275–281, 2008.
- [18] M. Miettinen, K. M. Shekitka, and L. H. Sobin, “Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 25, no. 7, pp. 846–855, 2001
- [19] M. Miettinen, E. Paal, J. Lasota, and L. H. Sobin, “Gastrointestinal glomus tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases,” *American Journal of Surgical Pathology*, vol. 26, no. 3, pp. 301–311, 2002.
- [20] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*. 2006; 23:70–83
- [21] UpToDate 2013
- [22] Patil DT, Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumor: advances in diagnosis and management. *Arch*

[23] Raut CR, Pawlik TM. Gastrointestinal stromal tumors in Cameron JL, Cameron AM (ed) Current Surgical Therapy, Saunders an imprint of Elsevier, China 2014, pp 96 – 103. Available in www.clinicalkey.com

[24] Τζιλβές Δ. Στρωματικοί Όγκοι Πεπτικού Συστήματος: Σύγχρονες Διαγνωστικές και Θεραπευτικές Προσεγγίσεις. http://www1.med.auth.gr/depts/bpp/lessons/2012-2013/Tzilves_20-3-2013.pdf Ανακτήθηκε στις 10/10/18

[25] 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(1):107-13.

[26] Campanella NC, Scapulatempo-Neto C, Abrahão-Machado LF, Torres De Oliveira AT, Berardinelli GN, Guimarães DP, Reis RM. Lack of microsatellite instability in gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Lett.* 2017 Nov;14(5):5221-5228. doi: 10.3892/ol.2017.6884. Epub 2017 Sep 4.

[27] Gonzalez, R.S. TNM staging of gastrointestinal stromal tumors (AJCC 8th edition). PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/stomachgiststaging.html>. Accessed October 31st, 2018.

[28] Στυλιαννίδης Γ. Στρωματικοί όγκοι πεπτικού (GIST) <https://www.exe1928.gr/seminars/2015/B1.GIST.pdf> Ανακτήθηκε στις 10/10/18.

[29] P G Casali, N Abecassis, H T Aro, S Bauer, R Biagini, S Bielack, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue Supplement_4, 1 October 2018, Pages iv267, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy320>

[30] Reddy RM, Fleshman JW. Colorectal gastrointestinal stromal tumors: a brief review. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(2):69-77.

[31] Theodoropoulos DG. Gastrointestinal tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(3):161-70.

[32] Hassan I, You YN, Dozois EJ, Shayyan R, Smyrk TC, Okuno SH, Donohue JH. Clinical, pathologic, and immunohistochemical characteristics of gastrointestinal stromal tumors of the colon and rectum: implications for surgical management and adjuvant therapies. *Dis Colon Rectum.* 2006 May; 49(5):609-15.

[33] Zhou Z, Chen Z, Chen M, Wang R, Yin Y, Yao Y. Clinicopathologic factors predicting outcomes in patients with gastrointestinal stromal tumors of the rectum and colon. *Tumour Biol.* 2014 May;35(5):4357-62. doi: 10.1007/s13277-013-1572-7. Epub 2013 Dec 28.

[34] Feng F, Tian Y, Liu Z, et al. Clinicopathological features and prognosis of colonic gastrointestinal stromal tumors: evaluation of a pooled case series. *Oncotarget.* 2016;7(26):40735-40745.

[35] 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 Jan; 100(1):162-8.

[36] Tan GY, Chong CK, Eu KW, Tan PH. Gastrointestinal stromal tumor of the anus. *Tech Coloproctol.* 2003;7:169–172.

[37] Zhu R, Liu F, Grisotti G, et al. Distinctive features of gastrointestinal stromal tumors arising from the colon and rectum. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(2):231-240.

[38] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis, and molecular genetics. *Pol J Pathol.* 2003; 54:3–24.

- [39] Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the abdominal colon: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999 Aug;23(8):937-45.
- [40] Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001 Sep; 25(9):1121-33.
- [41] 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 Oct; 24(10):1339-52.
- [42] Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2004 Nov-Dec; 28(6):811-7.
- [43] Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: CT and MR imaging features with clinical and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Jun; 180(6):1607-12.
- [44] Orosz Z, Tornóczky T, Sápi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res*. 2005; 11(1):11-21.
- [45] Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr; 8 Suppl 2():S1-41; quiz S42-4.
- [46] **Stemate A, Filimon AM, Tomescu M, Negreanu L. Colon capsule endoscopy leading to gastrointestinal stromal tumor (GIST) diagnosis after colonoscopy failure. BMC Res Notes. 2015;8:558. Published 2015 Oct 12. doi:10.1186/s13104-015-1444-x**
- [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 Oct; 13(10):1134-42.
- [48] Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol*. 1998 Aug; 11(8):728-34.
- [49] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Oct; 130(10):1466-78.
- [50] Tsai MC, Lin JW, Lin SE, Chen HH, Lee CM, Hu TH. Prognostic analysis of rectal stromal tumors by reference of National Institutes of Health risk categories and immunohistochemical studies. *Dis Colon Rectum*. 2008 Oct;51(10):1535-43. doi: 10.1007/s10350-008-9370-9. Epub 2008 Jul 17.
- [51] Morgan J, Raut CP. Local treatment for gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, leiomyosarcomas of the gastrointestinal tract. Available in <https://www.uptodate.com/contents/local-treatment-for-gastrointestinal-stromal-tumors-leiomyomas-and-leiomyosarcomas-of-the-gastrointestinal-tract>. Accessed 23/12/18

- [52] Huang CC, Yang CY, Lai IR, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a clinicopathologic study of 70 cases in the postimatinib era. *World J Surg.* 2009; 33: 828–34
- [53] Aghayeva A, Bayraktar O, Atasoy D, Ozben V, Baca B. Excision of a Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor Using the Transanal Minimal Invasive Surgery Technique. *Dis Colon Rectum.* 2015 Nov;58(11):1108. doi: 10.1097/DCR.0000000000000464.
- [54] Sotiropoulos GC, Stamopoulos P, Kykalos S, Machairas N. Conventional transanal excision for a very low gastrointestinal stromal tumour. *BMJ Case Rep.* 2017 Apr 21;2017. pii: bcr-2016-217424. doi: 10.1136/bcr-2016-217424.
- [55] Probst A, Schaller T, Messmann H. Gastrointestinal stromal tumor of the colon - endoscopic treatment by full-thickness resection. *Endoscopy.* 2015;47 Suppl 1 UCTN:E460-1. doi: 10.1055/s-0034-1392862. Epub 2015 Oct 14.
- [56] Akiyoshi T1, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H. Laparoscopic local excision and rectoanal anastomosis for rectal gastrointestinal stromal tumor: modified laparoscopic intersphincteric resection technique. *Dis Colon Rectum.* 2014 Jul;57(7):900-4. doi: 10.1097/DCR.0000000000000146.
- [57] Jakob J, Mussi C, Ronellenfitsch U, et al. Gastrointestinal stromal tumor of the rectum: results of surgical and multimodality therapy in the era of imatinib. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20:586–92
- [58] Kukar M, Kapil A, Papenfuss W, Groman A, Grobmyer SR, Hochwald SN. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) at uncommon locations: a large population based analysis. *J Surg Oncol.* 2015 May;111(6):696-701. doi: 10.1002/jso.23873. Epub 2015 Jan 5.
- [59] Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, Appelman HD. Stromal tumors of the anorectum: a clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol.* 1999 Aug; 23(8):946-54.