

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**TRATAMENTUL MULTIMODAL AL TUMORILOR STROMALE  
GASTROINTESTINALE**

**Doctorand:** Obreja Mugurel Ionuț

**Conducător științific:** Prof. Dr. Mircea Cazacu, Prof. Dr. Grigore Damian

**A. Cuvinte cheie:** tumori stromale gastrointestinale, GIST, tratament multimodal, imatinib

**B. Cuprins:**

Introducere	11
Stadiul actual al cunoașterii	
1. Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) – un tip particular de tumori digestive	15
1.1. Introducere	15
1.2. Epidemiologie	15
1.3. Etiologie	16
1.4. Patogeneză	16
1.5. Diagnosticul pozitiv al GIST	19
1.6. Diagnosticul paraclinic al GIST	22
1.7. Căile de diseminare ale GIST	24
1.8. Diagnosticul anatomo-patologic al GIST	25
1.9. Diagnosticul diferențial al GIST	29
1.10. Stadializarea GIST	31
1.11. Factori prognostici	32
1.12. Tratamentul	35
Contribuția personală	
2. Ipoteza	49
3. Analiza factorilor de prognostic și a tratamentului la 65 de pacienți cu tumori stromale gastrointestinale	51
3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza	53
3.3. Material și metode	54
3.4. Rezultate	56
3.5. Discuții	112
3.6. Concluzii	125
4. Concluzii generale	127
5. Originalitatea și contribuțiile tezei	129
Referințe	131

## C. Introducere

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt cele mai frecvente (80%) tumori mezenchimale ale tractului gastrointestinal. Au fost formal clasificate în 1998 după ce Hirota a descoperit că aceste tumori exprimă mutații ale genelor c-Kit sau PDGFRA.

Incidența GIST înainte de anul 2000 nu este cunoscută, dar în prezent aceasta este de 10-15 cazuri la 1 milion, cu o prevalență de 10-20 cazuri la un milion.

GIST alcătuiesc un grup distinct de tumori gastrointestinale cu originea în celulele interstițiale Cajal, care controlează activitatea peristaltică a tractului intestinal și exprimă normal CD117. CD117 reprezintă cea mai bine definită trăsătură a GIST din punct de vedere imunohistochimic. Un număr mai mic de GIST arată mutații ale unor gene care codifică receptorul factorului de creștere plachetar (PDGFRA).

CD117 (proteina protooncogenei c-KIT) este un receptor transmembranar pentru factorul de creștere SCF (stem cell growth factor). Legarea factorului de creștere SCF de porțiunea extramembranară a receptorului duce la dimerizarea sa și activarea unei tirozin-kinaze; această tirozin-kinază activează căi de semnalizare care intervin în proliferare, adeziunea și diferențierea celulară. Un alt factor de creștere implicat este PDGF (factor de creștere plachetar) care acționează asupra PDGFRA, de asemenea un receptor transmembranar tirozin-kinazic.

Receptorii mutați formează în mod spontan dimeri, ceea ce conduce la o activitate continuă a tirozin kinazei, iar aceasta conduce la diviziunea și supraviețuirea celulară în absența factorilor de creștere și lipsa răspunsului la apoptoză. La pacienții cu GIST s-au înregistrat mutații ale genei cKIT în 80-85% din cazuri și mutații ale PDGFRA în 5-10% din cazuri. Mutațiile genei cKIT sunt la nivelul exonilor 11, 9, 13 sau 17, iar ale genei PDGFRA la nivelul exonilor 18, 12 sau 14.

Simptomatologia GIST depinde de mărimea tumorii și de localizarea acesteia. Testele de laborator sunt nespecifice pentru GIST. Ecografia poate pune în evidență tumora primară (doar în formele avansate) sau poate evidenția metastazele hepatice sau adenopatiile. Endoscopia digestivă permite vizualizarea directă a leziunilor, dar tumorile mici pot trece neobservate. Biopsia GIST prin această metodă este dificilă din cauza localizării submucoase a acestora. Ecografia endoscopică este utilă pentru aprecierea profunzimii invaziei tumorale, pentru evidențierea metastazelor ganglionare perigastrice și pentru ghidarea puncției în vederea examenului citologic/histopatologic. Tomografia computerizată reprezintă modalitatea inițială de explorare imagistică pentru tumorile abdominale sau a simptomatologiei abdominale nespecifice. În mod obișnuit GIST apare ca o masă solidă hiperdensă la CT. Cele de dimensiuni mari (peste 10 cm) prezintă un aspect mai complex datorat hemoragiei, necrozei și degenerescenței tumorale. Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este superioară CT în aprecierea invaziei straturilor peretelui, dar pentru aprecierea metastazelor limfonodulare rezultatele sunt comparabile. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) este utilizată cel mai frecvent în monitorizarea evoluției bolii la pacienții tratați cu imatinib.

GIST se pot dezvolta în orice segment al tubului digestiv, dar cel mai frecvent acestea survin în stomac (peste 70%) și intestinul subțire (20-30%); pot apare la nivelul rectului (5%), esofagului (2%) și în alte localizări (5%). Metastazele sunt frecvente în GIST (50% din pacienți); ficatul este sediul cel mai frecvent al metastazelor (65%), urmat de peritoneu (21%).

GIST se prezintă sub unul din următoarele tipuri histologice: fusiform (70%), epitelioid (20%) și mixt (10%). În tipul fusiform celulele sunt alungite, cu nuclei uniformi, aplatizati și citoplasmă bazofilă sau eozinofilă; pot simula tumori de mușchi neted sau tumori de teacă neurală. GIST epitelioid sunt compuse din celule rotunde sau poligonale, cu nuclei rotunzi centrali sau excentrici; pot prezenta mitoze, dar tipic prezintă o evoluție mai benignă decât varianta cu celule fusiforme. Cel de-al treilea tip histologic de GIST este tipul mixt.

GIST prezintă un profil histochimic specific, util pentru confirmarea diagnosticului. 95% dintre aceste tumori sunt pozitive pentru CD117. În general colorația KIT în GIST este puternic pozitivă, dar nu este în mod obligatoriu uniformă în diferite regiuni ale aceiași tumori.

Diagnosticul diferențial al GIST include tumorile cu origine musculară (leiomiomul și leiomiosarcomul), tumorile cu origine neurală (schwanomul), tumorile fibroblastice (fibromatoza – tumora desmoidă, tumora inflamatorie miofibroblastică, tumora fibroasă solitară), melanomul malign, carcinomul sarcomatoid, neuroendocrin și angiosarcomul. Aceste tumori au fost raportate ca fiind KIT negative și prezentând, markeri distinctivi care nu sunt exprimați în GIST.

Chirurgia este pilonul principal în tratamentul pacienților cu GIST primar fără metastaze și ar trebui să reprezinte tratamentul inițial al tumorilor tehnic rezecabile. Intraoperator GIST trebuie manevrat cu grijă pentru a evita ruptura tumorală. Scopul este a completa rezecția prezervând în întregime pseudocapsula tumorală și având margini de rezecție negative. Rolul laparoscopiei în rezecția GIST este în continuă creștere; se aplică aceleași principii de rezecție completă macroscopică și de evitare a rupturii tumorale.

Imatinib mesilat este un inhibitor al diferitelor tirozinkinaze și este în prezent tratamentul standard pentru formele avansate, inoperabile de GIST. Doza optimă de imatinib nu este standardizată, dar uzual doza de atac variază între 400 și 1000 mg/zi.

## **D. Analiza factorilor de prognostic și a tratamentului la 65 de pacienți cu tumori stromale gastrointestinale**

### **Ipoteza**

Diagnosticarea tumorilor stromale gastrointestinale parcurge în general etapele obișnuite de diagnostic ale tumorilor digestive, în funcție de localizarea specifică a tumorii primare. Diagnosticul definitiv se bazează pe evidențierea CD 117. Există indicii că anumite trăsături tumorale ar putea sugera natura stromală a tumorii. Creșterea exofitică a tumorii este o trăsătură excepțională în cazul tumorilor epiteliale, dar pare să fie frecventă la tumorile mezenchimale; această particularitate s-ar putea dovedi utilă pentru diagnostic și pentru indicarea colorațiilor imunohistochimice necesare în urma efectuării biopsiei.

Uneori chiar și diagnosticul anatomopatologic al tumorilor stromale gastrointestinale poate ridica probleme. Cele mai multe dintre aceste tumori poartă mutația genei c-KIT și exprimă antigenul specific CD 117; prin urmare diagnosticul histopatologic nu ar trebui să ridice dificultăți. Dar antigenul CD 117 este exprimat diferit în diferite porțiuni ale tumorii și ar putea să fie chiar absent în mostra tisulară recoltată la biopsie. Mai mult decât atât: există tumori care nu au mutații ale genei c-KIT, ci mutații ale genei PDGFRA. Aceste tumori ridică serioase probleme de diagnostic diferențial.

Sunt însă sensibile la tratamentul cu imatinib și de aceea diagnosticarea lor corectă este în mod particular importantă. Având în vedere originea mezenchimală e de așteptat ca o serie de colorații specifice tumorilor mezenchimale să fie pozitive în cazul GIST. Prin combinarea lor diagnosticul pozitiv al GIST ar putea fi totuși stabilit chiar și în situația în care colorația pentru CD 117 este negativă.

Tumorile gastrointestinale stromale sunt însă un grup heterogen de tumori, care diferă între ele prin numeroase trăsături clinice și anatomopatologice: localizarea pe tractul digestiv (organul de origine), mărimea, tipul histologic, activitatea mitotică, manifestările clinice. În același timp tumorile stromale gastrointestinale sunt heterogene și dacă le privim din punctul de vedere al prognosticului și rezultatelor terapeutice. Se pune problema identificării factorilor clinici și anatomo-patologici asociați cu un prognostic mai bun sau dimpotrivă nefavorabil, cât și cu sensibilitatea, respectiv rezistența la imatinib. Identificarea acestor factori ar putea contribui la individualizarea tratamentului în așa fel încât pacienții având factori de prognostic negativi să beneficieze cât mai precoce de un tratament mai agresiv. Localizarea, vârsta, tipul histologic, activitatea mitotică, stadiul tumoral, tipul rezecției ar putea fi factorii semnificativi pentru prognosticul pacienților cu GIST.

Introducerea tratamentului cu imatinib a schimbat radical prognosticul pacienților cu tumori stromale gastrointestinale. Rezeția completă a tumorii continuă să fie considerată un element cheie al tratamentului, dar la pacienții cu boală metastatică sau la care rezeția R0 nu este posibilă tratamentul cu imatinib devine elementul principal al tratamentului. Ne-am propus să evaluăm eficiența acestor două principale modalități de tratament și posibilitatea de combinare a acestora pentru diferite stadii tumorale.

### **Material și metode**

Pentru verificarea ipotezelor expuse mai sus am făcut un studiu retrospectiv în care am urmărit 65 de pacienți tratați pentru tumori stromale gastrointestinale confirmate histopatologic în 2 instituții medicale din Cluj-Napoca (Institutul Oncologic “Ion Chiricuță” și Spitalul Universitar CFR) într-o perioadă de 10 ani.

Pacienții incluși în studiu au fost pacienți operați pentru o tumoră stromală gastrointestinală diagnosticată preoperator și la care examenul anatomo-patologic al piesei de rezecție a confirmat diagnosticul de GIST, pacienți operați pentru o altă patologie, la care s-a descoperit intraoperator o tumoră care a fost rezecată și care s-a dovedit a fi GIST și pacienți investigați pentru altă patologie, la care s-a descoperit și o tumoră digestivă care s-a dovedit a fi GIST.

Pentru pacienții selectați s-au urmărit vârsta, sexul, mediul de proveniență, trăsăturile morfopatologice ale tumorii, data diagnosticului, operației și recidivei (dacă era cazul), tipul operației (atât tipul chirurgical, cât și tipul oncologic R0, R1 sau R2), tratamentul cu imatinib (dacă s-a făcut, data când s-a început, doza, reacțiile adverse), evaluările postoperatorii, supraviețuirea, intervalul liber de boală. Pe baza datelor colectate s-au urmărit dacă există asocieri statistic semnificative între diferiți factori cu posibilă valoare prognostică pentru a identifica factorii care pot fi considerați predictorii prognostici independenți.

Am analizat distribuția colorațiilor imunohistochimice pozitive folosite pentru diagnostic. În primul rând am identificat pacienții la care colorația pentru CD 117 a fost pozitivă, respectiv negativă. Am urmărit în continuare distribuția colorațiilor pozitive

pentru CD 34, vimentină, actină, Ki 67, proteina S100, desmina în special la pacienții la care colorația pentru CD 117 a fost negativă.

Compararea supraviețuirii în funcție de diferiți factori (tipul rezecției, stadiul bolii, tipul histologic, numărul de mitoze, mărimea tumorii, localizarea tumorii, tratamentul cu imatinib) cu ajutorul curbilor de supraviețuire s-a făcut pentru a aprecia rolul acestor parametrii în definirea prognosticului pacienților cu GIST.

Pentru variabilele numerice au fost calculați indici de dispersie și centralitate. Pentru variabilele de tip calitativ s-au calculat tabele simple de frecvență, tabele de contingență, iar pentru ilustrarea concluziilor diverselor analize s-au utilizat grafice conforme cu rezultatele și tipul analizei. Pentru compararea diferitelor proporții și frecvențe ale variabilelor calitative s-a utilizat testul  $\chi^2$  și testul Fischer. Pentru compararea variabilelor cantitative și a diferențelor dintre mediile acestora s-a utilizat testul Student (testul t). Pentru analiza supraviețuirii s-a utilizat metoda Kaplan-Meier cu ilustrarea analizelor prin intermediul graficului funcției de supraviețuire. Pragul de semnificație a fost considerat mai mic de 0,05.

### **Rezultate**

Un număr de 65 de pacienți au fost tratați pentru diferite tipuri de GIST în perioada ianuarie 2002 – decembrie 2011, în cele 2 instituții menționate.

Repartiția pe grupe de vârstă pacienților arată cea mai mare proporție de pacienți în decada a 6-a de viață (30,8%) și a 7-a (27,7%). Raportul între cele 2 sexe (bărbați / femei) a fost 30 / 35 (0,85). Distribuția între mediul rural și urban arată o proporție mai mare pentru mediul urban.

Localizarea tumorii primare la 65 de cazuri de GIST a fost: stomac (32), esofag (1), duoden (2), jejun și ileon (17), colon și rect (13).

Mărimea tumorilor primare a variat între 0,8 și 24 cm diametru; 8 tumori au fost de până la 2 cm diametru, 25 între 2 și 5 cm, 26 între 5 și 10cm, iar 6 peste 10; cele mai multe tumori de mari dimensiuni se dezvoltă la nivelul stomacului. Localizarea cea mai frecventă a tumorilor gastrice acestora a fost la nivelul corpului gastric: 22 (68,8%).

Cele mai multe dintre cele 65 de GIST au fost exofitice (90,8%); doar 6 (9,2%) aveau dezvoltare endofitică. Cel mai frecvent tip histologic a fost cel fusiform (58,5%), urmat de tipul epitelioid (18,8%) și cel mixt (13,8%). Nu au existat diferențe semnificative între distribuția celor 3 tipuri histologice în funcție de localizarea tumorii ( $p = 0,11-0,80$ ), vârstă ( $p = 0,74-0,91$ ) sau sex ( $p=0,11$ ).

Colorațiile imunohistochemice au fost pozitive după cum urmează: CD 117 în 62 cazuri (95,38%); CD 34 în 43 cazuri (66,15%); vimentina în 52 cazuri (80%); actina în 23 cazuri (35,34%); KI 67 în 22 cazuri (33,84%); proteina S100 în 5 cazuri (7,69%); desmina în 4 cazuri (6,15%). Statusul pozitiv sau negativ al acestor colorații nu s-a corelat semnificativ cu nici unul din ceilalți parametrii cercetați (localizarea tumorii, mărimea tumorii, tipul histologic). Colorația pozitivă pentru CD 117 s-a corelat însă semnificativ cu cea pentru CD 34 ( $p = 0,03$ ) și cu cea pentru vimentină ( $p = 0,05$ ).

Simptomele la prezentare în grupul studiat au fost: durere epigastrică (15,2%), hemoragie digestivă superioară (37,87%), tumoră abdominală palpabilă (7,57%), scăderea ponderală (24,24%), manifestări ocluzive (19,69%), hepatomegalia tumorală (4,54%), rectoragia (4,54%), icter (3%), dureri lombare (3%), hemoragie digestivă inferioară (1,5%). Simptomatologia se corelează cu localizarea și dimensiunea tumorii.

Pentru descoperirea tumorii s-au dovedit utile endoscopia digestivă, ecografia abdominală, computer-tomografia. Pentru stadializare utilitatea cea mai mare a avut-o computer-tomografia, urmată de ecografie. Diagnosticul preoperator a stabilit categoric diagnosticul de GIST la 20 de cazuri, iar la 45 de cazuri diagnosticul a fost stabilit postoperator

Dintre cei 65 de pacienți 15 (23,1%) aveau la momentul diagnosticului boala în stadiu metastatic, în timp ce restul de 50 (76,9%) aveau boala loco-regională. Conform stadializării TNM pacienții au fost grupați în stadiul IA, 13 cazuri (20%), stadiul IB 16 cazuri (24,6%), stadiul II 3 cazuri (4,6%), stadiul IIIA 14 cazuri (21,5%), stadiul IIIB 4 cazuri (6,2%) și stadiul IV 15 cazuri (23,1%).

Din punct de vedere al radicalității actului operator tratamentul chirurgical la cei 65 de pacienți a fost: R0 45 de pacienți (69,2%), R1 5 pacienți (7,7%) și R2 15 pacienți (23,1%).

Operațiile practicate la cei 65 de pacienți au fost o esofagectomie, 11 rezecții gastrice subtotale, 20 gastrectomii totale, o duodenopancreatectomie cefalică, 19 enterectomii, 3 hemicolectomii drepte, o rezecție segmentară de colon transvers, 3 hemicolectomii stângi, 3 rezecții sigmoidiene, 3 rezecții rectale

Numărul de mitoze a fost: 48 cazuri  $\leq 5$  mitoze/HPF, 10 cazuri 6-10 mitoze/HPF și 7 cazuri:  $\geq 11$  mitoze/HPF. Acest parametru a fost independent de mărimea tumorii, tipul histologic, localizarea tumorii sau stadiul acesteia.

Tratamentul cu imatinib a fost instituit la 36 de pacienți.

Studiul supraviețuirii la 3 ani a arătat:

-diferențe ne semnificative în ce privește supraviețuirea în funcție de tipul histologic ( $p = 0,45$  – global și  $p=0,62$  la analiza celor cu rezecție R0)

-o supraviețuire semnificativ mai bună la pacienții la care s-a practicat rezecția R0 comparativ cu pacienții la care s-a practicat rezecție R1 sau R2 ( $p = 0,02$ )

-supraviețuirea scade semnificativ la stadiile avansate ( $p = 0,04$ )

-o supraviețuire semnificativ mai bună la pacienții cu tumori gastrice față de cei cu tumori intestinale sau colice ( $p = 0,05$ )

-o diferență semnificativă în funcție de mărimea tumorii la pacienții care au beneficiat de rezecție potențial curativă, tumorile de dimensiuni mai mari având un prognostic mai prost ( $p = 0,03$ )

-o supraviețuire mai bună la pacienții la care numărul de mitoze era mai mic ( $p = 0,04$ )

-diferențe ne semnificative în ce privește frecvența recidivei și intervalul liber de boală la pacienții cu rezecție R0 în funcție de tipul histologic ( $p = 0,44$ )

-o proporție mai mare de apariție a recidivei la pacienții cu rezecție R0 având tumori mari comparativ cu pacienții cu rezecție R0 având tumori de mici dimensiuni ( $p = 0,02$ )

-o supraviețuirea semnificativ mai bună la pacienții tratați cu imatinib comparativ cu cei fără tratament cu imatinib, atât la cei care au beneficiat de rezecții R0, cât și la cei cu rezecții paliative ( $p = 0,03 - 0,04$ )

În cazul pacienților cu metastaze tratați cu imatinib urmărirea evoluției sub tratament s-a făcut prin măsurarea leziunilor decelabile cu ajutorul ecografiei și computer-tomografiei. Răspunsul favorabil la tratamentul cu imatinib s-a constatat după primele 6 luni la toți pacienții și s-a obiectivat prin reducerea diametrului leziunilor

utilizate ca reper sau stagnarea acestora. La computer-tomografia cu substanță de contrast s-au mai înregistrat și alte modificări asociate cu scăderea volumului tumoral (trecerea de la un aspect inhomogen cu hiperatenuare la un aspect mai omogen cu hiperatenuare și scăderea vascularizației tumorale; necroza și hemoragia intratumorală, uneori cu aspect chistic). La un număr de 6 pacienți s-a obiectivat la intervale variabile de timp (între 12 și 24 de luni) creșterea volumului metastazelor (6 prin computer-tomografie, 4 și prin ecografie), traducând instalarea rezistenței la imatinib.

Reacțiile adverse consemnate la cei 36 de pacienți care au urmat tratamentul cu imatinib au fost minore; nici una din aceste reacții adverse nu a impus însă întreruperea tratamentului.

### **Discuții**

În seria prezentată principala localizare a GIST a fost la nivelul stomacului (53,8%), urmată de localizarea intestinală (26,2%) și cea colorectală (15,4%). Clasificarea tumorilor primare după dimensiune arată proporția cea mai mare a tumorilor cu dimensiuni între 5 și 10 cm (40%), urmată de tumorile între 2 și 5 cm (38,5%). Dincolo de semnificația prognostică analiza dimensiunilor tumorii sugerează că pentru a deveni simptomatice (și implicit a fi diagnosticate) tumorile stromale gastrointestinale trebuie să atingă o anumită dimensiune – care duce la fenomene compresive / obstructive sau complicații.

Se observă o tendință de dezvoltare exofitică a GIST: 59 (90,8%) exofitice și 6 (9,2%) endofitice. Printre cele 60 de cazuri de carcinom gastric sau colic luate de noi pentru comparație nu a existat nici un caz de tumoră cu dezvoltare exofitică. Observația este utilă în cursul stabilirii diagnosticului: evidențierea imagistică a unei tumori cu tendință de dezvoltare exofitică sau predominant exofitică pledează pentru o tumoră cu origine în musculatura netedă a tubului digestiv.

Dintre markerii imunohistochimici testați CD 117 a fost pozitiv în majoritatea cazurilor (95,4%). O proporție de 4,6% dintre GIST-urile studiate au fost CD 117 negative. Aceste cazuri excepționale de GIST KIT-negativ pot fi explicate prin 4 scenarii: tumora este inertă din punct de vedere imunohistochimic datorită unor erori de tehnică; tumora apare ca fiind KIT-negativă datorită unor erori de recoltare la tumori cu expresie focală a mutației KIT; în evoluția clonală a tumorii au devenit predominante celulele care au pierdut gena KIT mutantă; tumora, deși are trăsăturile specifice ale unei tumori stromale gastrointestinale, nu are mutația genei KIT.

De cele mai multe ori trăsăturile morfologice ale acestor tumori sunt caracteristice, iar diagnosticul este ușor de stabilit chiar și în când această colorație e negativă. Uneori (predominant cele de la nivelul intestinului subțire) însă aceste tumori au aspect mixoid, carcinoid, de paragangliom și (rar) aspect pleiomorfic. Este important ca aceste tumori să fie corect diagnosticate ca GIST, cu cât cele mai multe dintre ele răspund la tratamentul cu imatinib. CD34 și vimentina apar în seria noastră ca fiind semnificativ asociate cu CD 117 și pot fi utilizate în contextul datelor clinice pt. susținerea diagnosticului de GIST.

Analiza simptomatologiei evidențiate la cei 65 de pacienți arată o relație cu localizarea, dimensiunea și stadiul tumorii. Stabilirea diagnosticului se face pe baza explorărilor comune pentru tumorile tubului digestiv. Endoscopia este investigația principală pentru obiectivarea tumorii, dar nu există semne endoscopice specifice care sa

certifice diagnosticul de GIST. Computer-tomografia și rezonanța magnetică nucleară sunt esențiale pentru stadializarea tumorii, aprecierea rezecabilității și aprecierea extensiei rezecției preconizate. Nu există semne computer-tomografice care să certifice tipul stromal al tumorii, cu toate că tumora primară este adesea voluminoasă și inomogenă datorită necrozei, hemoragiei și degenerării chistice; observarea tendinței de dezvoltare exofitică a tumorii ridică suspiciunea de GIST.

Datele obținute sugerează că au semnificație prognostică stadiul tumorii, numărul de mitoze, mărimea tumorii, tipul rezecției (radicală sau nu), localizarea tumorii, tratamentul cu imatinib.

Încercând o sinteză a opțiunilor terapeutice în funcție de observațiile de mai sus consider următoarele:

-dacă la evaluarea inițială se constată că pacientul este purtător al unei tumori stromale localizate, opțiunea terapeutică este reprezentată de chirurgie. Rezecțiile trebuie să îndeparteze în întregime tumora și o atenție particulară trebuie acordată prevenirii diseminării prin manipularea tumorii; limfadenectomia nu este necesară. Postoperator decizia terapeutică se va lua în funcție de calitatea rezecției, numărul de mitoze, localizarea tumorii, mărimea tumorii. În cazul în care acești factori de risc sunt absenți (prognostic favorabil) este necesară evaluarea trimestrială a pacientului prin examen clinic, ecografic și CT (sau RMN). În cazul în care factorii enumerați arată un prognostic nefavorabil este necesară instituirea tratamentului cu imatinib și evaluarea trimestrială.

-dacă la evaluarea inițială pacientul este diagnosticat cu o boală locală, dar tumora este nerezecabilă, atunci este potrivit tratamentul la imatinib. Conduita ulterioară se stabilește în funcție de răspunsul la acest tratament. Dacă sub tratament tumora este convertită la un status rezecabil, atunci se indică operația, urmată de reluarea tratamentului cu imatinib. Dacă sub tratament tumora rămâne la aceeași dimensiune, se continuă tratamentul cu imatinib atâta timp cât tumora este responsabilă.

-dacă la evaluarea inițială tumora este în stadiu metastatic opțiunea terapeutică se va face între imatinib și tratamentul chirurgical. Rezecția chirurgicală a tumorii primare trebuie avută în vedere la toate cazurile la care tumora este simptomatică și rezecabilă. Dacă răspunsul la imatinib este favorabil (boală stabilă) tratamentul va fi continuat până la instalarea rezistenței, după care se va institui tratamentul cu sunitinib. Dacă răspunsul la imatinib este nefavorabil (progresia bolii) se instituie tratamentul cu sunitinib.

## **Concluzii**

1. Diagnosticul GIST reprezintă o problemă de șansă – atunci când sunt descoperite întâmplător cu ocazia investigațiilor de rutină sau în timpul unei intervenții chirurgicale pentru altă patologie, stadiul tumoral este de obicei unul incipient, intervenția chirurgicală este radicală, iar prognosticul pacientului pe termen lung este unul favorabil. Atunci când apar manifestările clinice care atrag atenția asupra tubului digestiv – HDS, obstrucția, compresiunea – manifestări nespecifice pentru tipul tumoral – investigațiile paraclinice confirmă de obicei prezența tumorii, și, în rare cazuri, endoscopia sau CT ridică suspiciunea de GIST pe baza particularităților enunțate anterior.

2. Examenul histopatologic-imunohistochimic este obligatoriu pentru stadializarea cazului și justificarea tratamentului adjuvant cu Imatinib. Dificultăți majore apar la cazurile cu tumori CD 117-negative, unde diversificarea paletelor de markeri utilizați pentru diagnostic este costisitoare.



3. Elementele care influențează semnificativ prognosticul sunt localizarea și mărimea tumorii, agresivitatea exprimată prin indexul mitotic, caracterul radical sau paliativ al operației și gradul de responsivitate la terapia adjuvantă cu Imatinib. Elementul de care depinde în cel mai înalt grad prognosticul favorabil al pacientului este reprezentat de radicalitatea intervenției chirurgicale, aceasta la rândul ei depinzând liniar de stadiul evolutiv, respectiv de diagnosticul precoce al bolii.

4. Monitorizarea post-terapeutică implică utilizarea a cel puțin două metode imagistice – ecografia și CT.

5. Tratamentul GIST nu mai poate fi conceput astăzi decât sub forma combinației „Chirurgie-Imatinib”

## **E. Concluzii generale**

1. GIST reprezintă un grup particular de tumori ale tractului digestiv, cu origine mezenchimală și dezvoltare predominant exofitică, ce evoluează silențios perioade lungi de timp, fiind descoperite fie întâmplător, fie după apariția unei complicații.

2. În etiopatogeneza GIST sunt implicate modificări moleculare ce duc la mutația unor gene implicate, prin activarea tirozin-kinazelor, în proliferarea și diferențierea celulară. Este vorba despre genele KIT și PDGFRA

3. Aceste modificări moleculare par să fie cauza formelor de GIST sincrone sau metacrone și a cazurilor cu tumori maligne asociate – carcinoame, carcinoide, tumori neuro-endocrine. Deși sunt cazuri rare, sub 10% (7,6% în cazuistica noastră) problemele de diagnostic și tratament pe care le ridică sunt adesea insurmontabile, acești pacienți având de la început un prognostic nefavorabil.

4. Aproximativ jumătate din GIST au fost localizate la nivelul stomacului și aproape jumătate au avut dimensiuni mari, restul fiind distribuite la nivelul intestinului, de la duoden, intestin subțire și colo-rectal. Acest lucru ar trebui să faciliteze diagnosticul prin utilizarea extensivă a endoscopiei digestive superioare și inferioare și utilizarea eco-endoscopiei capabile să deceleze tumorile acoperite de mucoasa aparent normală și să ghideze biopsia.

5. Studiul efectuat de noi evidențiază categoric necesitatea utilizării metodelor moderne pentru creșterea semnificativă a ratei diagnosticului pozitiv preoperator – eco-endoscopia, laparoscopia diagnostică cu biopsie, PET-scan, vor contribui la stabilirea diagnosticului pozitiv pe biopsiile recoltate, la aplicarea tratamentului cu Imatinib după noile protocoale, după care intervenția chirurgicală are șanse mult sporite de a asigura radicalitatea oncologică și un prognostic mai bun.

7. Deși tratamentul chirurgical este considerat etapa terapeutică cea mai importantă la pacienții cu GIST, realitatea a demonstrat că prognosticul depinde în ultimă instanță de administrarea chimioterapiei adjuvante. Chiar la cazurile la care evaluarea primară a evidențiat (indexul mitotic) o agresivitate medie sau mică, evoluția ulterioară cu apariția mutațiilor secundare succesive a condus la apariția recidivelor, reluarea evoluției și agravarea consecutivă a prognosticului.

8. Terapia cu Imatinib a avut efecte semnificativ superioare asupra prognosticului pe termen lung, dar perioada de monitorizare postoperatorie este încă insuficientă pentru a ne putea pronunța cu privire la rezultatele definitive. Că acestea rămân în continuare sub semnul întrebării o demonstrează eforturile susținute pentru diversificarea agenților terapeutici moleculari de complexitate progresivă – Sunitinibul a intrat deja în practica

curentă ca linia a II-a de chimioterapie, urmat de Sorafenib, Dasatinib, Nilotinib și multe altele, fiecare cu avantajele și dezavantajele lui între care costurile materiale nu sunt pe ultimul loc.

9. Ca și concluzie finală, individualizarea protocolului de diagnostic și tratament de către o echipă multidisciplinară care se sprijină pe trepedul “chirurg – anatomopatolog – oncolog” are cele mai mare șanse de a optimiza prognosticul pacienților cu GIST.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY IULIU HAȚIEGANU CLUJ-NAPOCA

**SUMMARY OF THE PHD.D THESIS  
MULTIMODAL TREATMENT OF GASTROINTESTINAL STROMAL  
TUMORS**

**Ph.D. Student:** Obreja Mugurel Ionuț

**Ph.D. Coordinator:** Prof. Dr. Mircea Cazacu, Prof. Dr. Grigore Damian

**A. Key words:** gastrointestinal stromal tumors, GIST, multimodal treatment, imatinib

**B. Summary:**

Introduction	11
Current state of knowledge	
1. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – a particular type of digestive tumors	15
1.1. Introduction	15
1.2. Epidemiology	15
1.3. Etiology	16
1.4. Pathogenesis	16
1.5. Pozitiv diagnose of GIST	19
1.6. Paraclinical diagnose of GIST	22
1.7. GIST ways of disseminating	24
1.8. Anatomico-pathological diagnose of GIST	25
1.9. Differential diagnose of GIST	29
1.10. GIST staging	31
1.11. Prognostic factors	32
1.12. Treatment	35
Personal contribution	
2. Hypothesis	49
3. Analysis of prognostic factors and treatment in 65 patients with gastrointestinal stromal tumors	51
3.1. Introduction	51
3.2. Hypothesis	53
3.3. Material and methods	54
3.4. Rezults	56
3.5. Discussions	112
3.6. Conclusions	125
4. General conclusions	127
5. Originality and contributions of the thesis	129
References	131

## C. Introduction

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common (80%) mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Were formally classified in 1998 after Hirota found that these tumors express c-kit gene mutations or PDGFRA.

The incidence of GIST before 2000 is not known, but now it is 10-15 cases per 1 million, with a prevalence of 10-20 cases per million.

GIST form a distinct group of gastrointestinal tumors with the origin in the Cajal interstitial cell that control peristaltic activity of the intestinal tract and normally express CD117. CD117 is the best feature of GIST defined in terms of immunohistochemistry. A smaller number indicates GIST mutations of genes encoding platelet growth factor receptor (PDGFR).

CD117 (c-KIT protooncogene protein) is a transmembrane receptor for the growth factor SCF (stem cell growth factor). The SCF binding growth factor receptor cause the dimerization of its extramembranar portion and activation of tyrosine kinases, the tyrosine kinase activates signaling pathways involved in proliferation, adhesion and cell differentiation. Another growth factor involved is PDGF (platelet growth factor) acting on PDGFRA, also a transmembrane receptor tyrosine kinase.

Mutant receptors spontaneously form dimers, leading to a continuous activity of tyrosine kinase, and this leads to division and cell survival in the absence of growth factors and lack of response to apoptosis. In patients with GIST were recorded cKIT mutations in 80-85% of cases and PDGFRA mutations in 5-10% of cases. CKIT gene mutations in the exons are 11, 9, 13 or 17, and the PDGFR gene exons 18, 12 or 14.

Symptoms of GIST depends on tumor size and its location. Laboratory tests are not specific for GIST. Ultrasound may reveal the primary tumor (only advanced forms) or may reveal liver metastases or lymphadenopathy. Endoscopy allows direct visualization of lesions, but small tumors may go unnoticed. GIST biopsy by this method is difficult because of their submucosal location. Endoscopic ultrasonography is useful for assessing the depth of tumor invasion, perigastric lymph node metastasis and to guide the puncture for cytological / histological exam. CT is the initial imaging modality for abdominal tumors or nonspecific abdominal symptoms. GIST usually appears as a solid hiperdens mass on CT. The large (over 10 cm) presents a more complex aspect due to hemorrhage, necrosis and tumor degeneration. Magnetic resonance imaging (MRI) is superior to CT in assessing invasion of the wall layers, but to assess lymph metastasis results are comparable. Positron emission tomography (PET) is used most frequently in monitoring disease progression in patients treated with imatinib.

GIST may develop in any part of the digestive tract, but most commonly they occur in the stomach (70%) and small intestine (20-30%) may occur in the rectum (5%), esophagus (2%) and in other locations (5%). Metastases are common in GIST (50% of patients), liver is the most frequent seat of metastases (65%), followed by the peritoneum (21%).

GIST is presented as one of the following histological types: fusiform (70%), epithelioid (20%) and mixed (10%). In the fusiform type the cells are elongated with uniform and flattened nuclei, basophilic or eosinophilic cytoplasm, can simulate tumors of smooth muscle or neural sheath tumors. Epithelioid GIST are composed of round or

polygonal cells with round central or excentric nuclei, may present mitoses, but typically have a more benign evolution than spindle cell variant. The third type is the type GIST mixed histology GIST. In general coloration KIT in GIST is highly positive, but not necessarily uniform in different regions of the same tumor.

The differential diagnosis of GIST include muscle origin tumors (leiomyoma and leiomyosarcoma) neural origin tumors (schwannoma), fibroblast tumors (fibromatosis - desmoid tumors, inflammatory miofibroblastic tumor, solitary fibrous tumor), malignant melanoma, sarcomatoid carcinoma, neuroendocrine and angiosarcoma. These tumors have been reported as negative KIT and presenting distinctive markers that are not expressed in GIST.

Surgery is the mainstay in the treatment of patients with primary non-metastatic GIST and should be the initial treatment of technically resectable tumors. Intraoperative GIST should be handled with care to avoid tumor rupture. The goal is complete resection preserving the tumor pseudocapsule entirely with negative resection margins. The role of laparoscopy in resection of GIST is increasing, the same principles apply macroscopic complete resection and to avoid tumor rupture.

Imatinib mesylate is an inhibitor of various tyrosine kinase and is currently the standard treatment for advanced forms, inoperable GIST. Optimal dose of imatinib is not standardized, but usually loading dose varies between 400 and 1000 mg / day.

#### **D. Analysis of prognostic factors and treatment in 65 patients with gastrointestinal stromal tumors**

##### **Hypothesis**

Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors generally goes through the usual stages of diagnosis of gastrointestinal tumors, depending on the particular location of the primary tumor. Definitive diagnosis is based on highlighting CD 117. There are indications that certain features may suggest the nature of the stromal tumor. Exofitic tumor growth is a exceptional feature in epithelial tumors, but seems to be common in mesenchymal tumors, this feature might be useful for diagnosis and immunohistochemical staining indicating the need of performing a biopsy.

Sometimes even pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumors can be problematic. Most of these tumors bearing c-KIT gene mutation express specific antigen CD 117, therefore histopathological diagnosis should not pose problems. But CD 117 antigen is expressed differently in different parts of the tumor and may be even absent in harvested tissue biopsy sample. Moreover: there are tumors that dont have mutations in c-KIT gene, but PDGFRA mutations. These tumors raises serious problems of differential diagnosis. However, are sensitive to imatinib and that is why the correct diagnosis is particularly important. Given mesenchymal origin is expected that a number of mesenchymal tumors to be specific stains positive in GIST. By combining them the positive diagnosis of GIST may still be established even if the staining for CD 117 is negative.

Gastrointestinal stromal tumors are a heterogeneous group of tumors but which differ in many clinical and pathological features: location of the digestive tract (the organ of origin), size, histological type, mitotic activity, clinical manifestations. Meanwhile gastrointestinal stromal tumors are heterogeneous and if you look from the prognosis and

therapeutic results also. The question of identifying clinical and pathological factors associated with a better prognosis and unfavorable contrast and sensitivity, or resistance to imatinib is put. Identification of these factors may contribute to individualization of treatment so that patients with negative prognostic factors benefit from early aggressive treatment. Location, age, histological type, mitotic activity, tumor stage, type of resection could be significant factors for prognosis of patients with GIST.

Introduction of imatinib therapy has radically changed the prognosis of patients with gastrointestinal stromal tumors. Complete tumor resection is still considered a key element of treatment, but in patients with metastatic or R0 resection is possible that imatinib treatment is the main element. We aimed to evaluate the effectiveness of the two main treatment modalities and the possibility of combining them for different tumor stages.

### **Material and methods**

To verify the above assumptions we made a retrospective study in which we followed 65 patients treated for histologically confirmed gastrointestinal stromal tumors in two medical institutions in Cluj-Napoca ( Oncologic Institute "Ion Chiricuța" and University Hospital CFR) in a period 10 years.

Patients included in the study were patients operated for gastrointestinal stromal tumor diagnosed preoperatively and where the pathological examination of the resected piece confirmed the diagnosis of GIST, patients operated for another pathology, in which a tumor was found intraoperatively which was resected and proved GIST and patients investigated for other pathology, where was discovered a digestive tumor which proved GIST.

For selected patients were followed age, sex, place of origin, pathological features of the tumor, date of diagnosis, surgery and recurrence (if appropriate), type of operation (such as surgical and oncological type R0, R1 or R2) imatinib (if made when time began, dosage, side effects), postoperative assessments, survival, disease-free interval. Based on data collected we searched if there were statistically significant associations pursued among various possible prognostic factors and to identify factors that may be considered independent prognostic predictors.

We analyzed the distribution of positive immunohistochemical staining used for diagnosis. First we identified patients who staining for CD 117 was positive or negative. We followed the distribution of positive staining for CD 34, vimentin, actin, Ki 67, S100 protein, desmin especially in patients who staining for CD 117 was negative.

Comparison of survival depending on various factors (type of resection, stage of disease, histological type, number of mitoses, tumor size, tumor location, treatment with imatinib) with survival curves was to assess the role of these parameters in defining the prognosis of patients with GIST .

For numeric variables were calculated dispersion and centrality indices. For qualitative variables were calculated simple frequency tables, contingency tables, and to illustrate the conclusions of various graphical analyzes were used according to the results and type of analysis. For comparison of different proportions and frequencies of qualitative variables we used  $\chi^2$  test and Fisher test. To compare quantitative variables and differences between these environments we use student test (t test). For survival analysis was used Kaplan-Meier analysis to illustrate the survival through the graph

function. Materiality was considered less than 0.05.

## Results

A total of 65 patients were treated for various types of GIST in January 2002 - December 2011, in the two institutions mentioned.

Distribution of patients by age group shows the highest proportion of patients in the 6th decade of life (30.8%) and 7th (27.7%). Relationship between the two sexes (male / female) was 30/35 (0.85). Distribution between rural and urban areas show a higher proportion in urban areas.

Primary tumor in 65 cases of GIST was: stomach (32), esophagus (1), duodenum (2), jejunum and ileum (17), colon and rectum (13).

Primary tumor size ranged between 0.8 and 24 cm diameter, 8 tumors were up to 2 cm diameter, 25 between 2 and 5 cm, 26 between 5 and 10 cm, and 6 over 10, most large tumors develop in the stomach. The most frequent location of their gastric tumors was in the gastric body: 22 (68.8%).

Most of the 65 GIST were exofitic (90.8%), only 6 (9.2%) had endofitic development. The most common histological type was the fusiform (58.5%), followed by the epithelioid type (18.8%) and mixed (13.8%). There were no significant differences in the distribution of the 3 types according to tumor histology ( $p = 0.11$  to  $0.80$ ), age ( $p = 0.74$  to  $0.91$ ) or sex ( $p = 0.11$ ).

Immunohistochemical stains were positive as follows: CD 117 in 62 cases (95.38%), CD 34 in 43 cases (66.15%), vimentin in 52 cases (80%); actin in 23 cases (35.34 %), KI-67 in 22 cases (33.84%), protein S100 in 5 cases (7.69%) desmina in 4 cases (6.15%). That positive or negative status of these stains did not correlate significantly with any of the other investigated parameters (tumor location, tumor size, histological type). Positive staining for CD 117 was significantly correlated with the CD 34 ( $p = 0.03$ ) and that for vimentin ( $p = 0.05$ ).

Symptoms at presentation in the study group were epigastric pain (15.2%), upper GI bleeding (37.87%), palpable abdominal tumor (7.57%), weight loss (24.24%), occlusive events ( 19.69%), hepatomegaly tumor (4.54%), rectal bleeding (4.54%), jaundice (3%), back pain (3%), lower GI bleeding (1.5%). Symptoms correlate with tumor location and size.

For tumor detection proved useful endoscopy, abdominal ultrasound, computer tomography. For staging the largest utility had a computer tomography, followed by ultrasound. Preoperative diagnosis of GIST diagnosis definitely established in 20 cases, and in 45 cases the diagnosis was established postoperative.

Of the 65 patients 15 (23.1%) had metastatic disease at diagnosis, while the remaining 50 (76.9%) had loco-regional disease. Under the TNM staging patients were divided into stage IA, 13 cases (20%), stage IB in 16 cases (24.6%), stage II 3 cases (4.6%), stage IIIA 14 cases (21.5%) stage IIIB 4 cases (6.2%) and stage IV in 15 cases (23.1%).

The situation from the radical surgery point of view in the 65 patients was: R0 45 patients (69.2%), R1 5 patients (7.7%) and R2 15 patients (23.1%).

Operations applied to the 65 patients were an esophagectomy, 11 subtotal gastric resection, 20 total gastrectomy, a cephalic duodenopancreatotomy, 19 enterectomy, 3

right hemicolectomy, one straight segmental transvers colon resection, 3 left hemicolectomy, 3 sigmoid resections, 3 rectal resections.

The number of mitoses was: 48 cases  $\leq 5$  mitoses / HPF, 10 cases 6-10 mitoses / HPF and 7 cases:  $\geq 11$  mitoses / HPF. This parameter was independent of tumor size, histological type, tumor location or stage.

Treatment with imatinib was initiated in 36 patients.

3-year survival study showed:

-unsignificant differences in survival according to histology ( $p = 0.45$  -  $p = 0.62$  overall and in those with resection R0 )

-a significantly better survival in patients who underwent R0 resection compared with patients who underwent R1 or R2 resection ( $p = 0.02$ )

- a significantly reduced survival for advanced stages of disease ( $p = 0.04$ )

-a significantly better survival in patients with gastric tumors than those with colic or intestinal tumors ( $p = 0.05$ )

-a significant difference according to the size tumor in patients who received potentially curative resection, larger tumors with a worse prognosis ( $p = 0.03$ )

-a better survival in patients with mitosis number was lower ( $p = 0.04$ )

-significant differences in the frequency of relapse and disease-free interval in patients with R0 resection according to histological type ( $p = 0.44$ )

-a higher proportion of occurrence of relapse in patients with R0 resection with large tumors compared with R0 resection patients with small tumors ( $p = 0.02$ )

-a significantly better survival in patients treated with imatinib compared with those without treatment with imatinib, both in those who received R0 resection and those with palliative resection ( $p = 0.03$  to  $0.04$ )

In patients with metastases treated with imatinib the evolution under treatment was done by measuring the detectable lesions with ultrasound and computer tomography. Favorable response to imatinib was found after 6 months in all patients and objectified by reducing the diameter of the lesions or their stagnation. In computer tomography with contrast agent were also made other changes associated with decreased tumor volume (moving from one aspect inhomogeneous with hyperattenuation to a more homogeneous with hyperattenuation and decreased tumor vascularization, necrosis and intratumoral hemorrhage, sometimes looking cyst). A total of 6 patients were objectified at varying intervals of time (from 12 to 24 months) growth of metastases (6 through computer-tomography, 4 and ultrasound), translating installing imatinib resistance.

Adverse reactions reported in 36 patients who were treated with imatinib were minor, none of these side effects but did not require discontinuation of therapy.

## Discussion

In the present series the main location of GIST was in the stomach (53.8%), followed by intestinal location (26.2%) and colorectal (15.4%). Classification of primary tumors by size shows the highest proportion of tumors with sizes between 5 and 10 cm (40%), followed by tumors between 2 and 5 cm (38.5%). Prognostic significance beyond tumor size analysis suggests that to become symptomatic (and therefore being diagnosed) gastrointestinal stromal tumors must reach a certain size - which occurs on compression / or obstructive complications.



There is a developing exofitic trend of GIST: 59 (90.8%) exofitic and 6 (9.2%) endofitic. Among the 60 cases of gastric carcinoma or colic taken by us for comparison there was no case of tumor with exofitic development. Observation is useful in the diagnosis: imaging which reveals a exofitic trend of developing or predominantly exofitic advocates a smooth muscle tumor originating in the digestive tract.

Of immunohistochemical markers CD 117 test was positive in most cases (95.4%). A proportion of 4.6% of GIST study sites were negative CD 117. These exceptional cases of KIT-negative GIST may be explained by the 4 scenarios: the tumor is inert in immunohistochemical terms due to technical errors, the tumor appears as KIT-negative due to error sampling expression in tumors with KIT mutation length; the clonal evolution of tumor cells that have become prevalent mutant KIT gene lost; tumor, although it has specific features of gastrointestinal stromal tumors, no KIT gene mutation.

Most of these morphologic tumors features are characteristic, and the diagnosis is easily established even when the stain is negative. Sometimes (mostly those from the small intestine) but these look myxoid tumors, carcinoid, the paragangliom and (rarely) pleiomorfic. It is important that these tumors are correctly diagnosed as GIST, how most of them respond to treatment with imatinib. CD34 and vimentin in our series appear to be significantly associated with CD 117 and can be used in the context of clinical data for support the diagnosis of GIST.

Analysis of the symptoms from the 65 patients showed a relationship to location, size and stage of the tumor. Diagnosis is based on common exploration for tumors of the digestive tract. Endoscopy is the main investigation to objectify tumor, but there are no specific endoscopic signs to certify the diagnosis of GIST. Computer tomography and magnetic resonance imaging are essential for tumor staging, assessing resectability and expected appreciation of the resection extension. There are computer-tomographic signs certifying stromal tumor type, although the primary tumor is often bulky and inomogen because necrosis, hemorrhage and cystic degeneration, observing development of the exofitic trend is a suspicion of GIST tumor.

The data suggest that prognostic significance have the tumor stage, number of mitoses, tumor size, type of resection (radical or not), tumor localization, treatment with imatinib.

Trying a summary of treatment options based on the above observations consider the following:

-If the initial assessment shows that the patient is a carrier of a localized stromal tumors the treatment option is the surgery. Resections should remove all tumor and particular attention should be given to prevent tumor dissemination through manipulation, lymphadenectomy is not necessary. Postoperative therapeutic decision will be taken depending on the quality of resection, number of mitoses, tumor location, tumor size. If these risk factors are absent (favorable prognosis) is required quarterly assessment of the patient by clinical examination, ultrasound and CT (or MRI). If the factors listed indicates a poor prognosis imatinib treatment is necessary and quarterly evaluation.

-If the initial assessment of the patient diagnose local disease, but the tumor is unresectable, treatment with imatininb is appropriate. Subsequent behavior is determined by the response to this treatment. If treated tumor is converted to a resectable status, then surgery is indicated, followed by re-treatment with imatinib. If treated tumor remains the same size, continue treatment with imatinib as long as the tumor is responsive.

-If the initial assessment shows metastatic tumor the treatment option will be between imatinib and surgery. Surgical resection of the primary tumor should be considered in all cases where the tumor is symptomatic and resected. If the answer to imatinib is favorable (stable disease), treatment should be continued until the resistance, after which sunitinib treatment should be instituted. If the answer is negative with imatinib (progression) sunitinib therapy should be instituted.

### **Conclusions**

1. GIST diagnosis is a matter of chance - when discovered incidentally during routine investigations or during surgery for other pathology, tumor stage is usually an earlier one, surgery is radical and long-term patient prognosis is favorable . Upon the occurrence of clinical events that highlight the digestive tract - HDS, obstruction, compression - type tumor-specific events - laboratory investigations usually confirms the presence of tumor, and, in rare cases, endoscopy or CT suspicion of GIST can be made based on features contained above.
2. Histopathology, immunohistochemistry is mandatory for staging case and justify adjuvant treatment with Imatinib. Difficulties arise in cases with CD 117-negative tumors, where the range is used for diagnostic markers is costly.
3. Items which appreciably affect prognosis are tumor location and size, aggressiveness expressed by mitotic index, radical or palliative nature of the operation and the degree of responsiveness to adjuvant therapy with Imatinib. Element on which the highest degree favorable prognosis of the patient is represented by radical surgery, which in turn depends linearly on evolutionary stage, in early diagnosis of the disease.
4. Post-treatment monitoring involves the use of at least two imaging modalities - ultrasound and CT.
5. GIST treatment today can not be conceived than the combination as "Surgery-Imatinib"

### **E. Overall conclusions**

1. GIST represents a particular group of tumors of the digestive tract with mesenchymal origin and development predominantly exofitic, evolving silent for long periods, being found either incidentally or after the occurrence of a complication.
2. GIST are involved in the etiopathogenesis of molecular changes that lead to mutation of genes involved in activation of tyrosine kinases in cell proliferation and differentiation. It's about KIT and PDGFRA genes
3. These changes appear to be due to molecular forms of GIST synchronous or metacrone and cases associated with malignant tumors - carcinoma, carcinoid, neuro-endocrine tumors. Although rare, less than 10% (7.6% in our study) problems of diagnosis and treatment are often posed insurmountable, these patients have a poor prognosis from the beginning.
4. About half of GIST were located in the stomach and almost half were large, the rest being distributed in the intestine, the duodenum, small intestine and colorectal. This should facilitate diagnosis by extensive use of upper and lower gastrointestinal endoscopy and endoscopic able to use eco-detecting tumors covered by apparently normal mucosa and to guide biopsy.
5. New study shows definitely need to use modern methods for strong increases positive

preoperative diagnosis - eco-endoscopy, diagnostic laparoscopy with biopsy, PET scan, will contribute to a positive diagnosis on biopsies harvested after treatment with Imatinib after new protocols , then surgery is likely much greater oncological radicality and to ensure a better prognosis.

7. Although surgery is considered the most important therapeutic step in patients with GIST, reality has shown that prognosis depends ultimately on adjuvant chemotherapy. Even in cases where the preliminary assessment has shown (mitotic index) medium or low aggression, further progress with the development of secondary mutations led to successive relapses, resume development and worsening of prognosis.

8. Imatinib therapy had significantly better effects on long-term outcome, but postoperative monitoring period is still insufficient to enable us to decide on the final results. They remain questionable demonstrated efforts to diversify the progressive complexity of molecular therapeutic agents - sunitinib already in practice as the second line of chemotherapy, followed by Sorafenib, Dasatinib, Nilotinib and more, each with advantages and disadvantages of including material costs not last.

9. As a final conclusion, individualization of diagnosis and treatment protocol by a multidisciplinary team that relies on tripod "Surgeon - Pathologist - Oncology" has the greatest chance of optimizing the prognosis of patients with GIST.