

## MORFOLOŠKE I IMUNOCITOHEMIJSKE KARAKTERISTIKE GASTROINTESTINALNIH STROMALNIH TUMORA

Vuka Katić<sup>1</sup>, Boris Đinđić<sup>2</sup>, Vesna Živković<sup>3</sup>, Danica Marković<sup>4</sup>, Bojana Marković-Živković<sup>4</sup>, Ivan Ilić<sup>3</sup> i Dušan Mihajlović<sup>4</sup>

Gastrointestinalni stromalni tumori (GISTomi) su najčešći mezenhimni tumori gastrointestinalnog trakta i karakterišu se izuzetnim šarenilom u kliničkim, histopatološkim i genetskim osobinama. Smatra se da svi GISTomi imaju maligni potencijal. Etiološki faktori koji izazivaju GISTome nisu jasno izdvojeni, a genetsku osnovu je teško odrediti jer su uglavnom sporadični. Međutim, otkrivene su izvesne genetske i citogenetske aberacije koje se mogu smatrati odgovornim za nastanak GISToma. Makroskopska slika je polimorfna, ali se najčešće javljaju u vidu velike, pečurkaste intraluminalne, jasno ograničene pseudoinkapsulisane submukozne mase. Histomorfologija ovih tumora pokazuje širok spektar strukturnih i celularnih varijacija. Najčešće su građeni od vretenastih ćelija (60-70% slučajeva), ređe od epiteloidnih (oko 30% slučajeva), i veoma retko od mešovityh i prelaznih (intermedijarnih). Stroma je pretežno sastavljena od rastresitog ili slabo kolagenizovanog veziva sa neoangiogenezom, upadljivom kod GISToma sa većim malignim potencijalom. Većina GISToma (95%) eksprimira transmembranske receptore KIT (CD 117), CD34, vimentin, specifične neurogene i glatko-mišićne markere. Najuspešnije terapije GISToma su: hirurška resekcija, terapija imatinibom i sunitinibom (blokatori tirozin kinaznih receptora). Širom sveta se sprovode istraživanja koja bi omogućila pronalaženje novih i efikasnijih lekova koji bi sprečavali rezistentnost. *Acta Medica Medianae* 2010;49(3):58-64.

**Ključne reči:** gastrointestinalni stromalni tumor, GIST, c-kit protein, imatinib, morfologija

Profesor patologije u penziji<sup>1</sup>  
Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu<sup>2</sup>  
Institut za patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu<sup>3</sup>  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu<sup>4</sup>

Kontakt: Vuka Katić  
Bulevar Nemanjića 74/13  
18000 Niš, Srbija  
E-mail: vuka.katic@gmail.com

### Uvod

Gastrointestinalni stromalni tumori (GISTomi) su najčešći mezenhimni tumori gastrointestinalnog trakta. Njihova pojava je karakteristična za mušku populaciju. Iako se mogu naći kod bolesnika svih starosnih doba, bolesnici kod kojih je ovaj tumor dijagnostikovao su starosti između 40 i 80 godina. GISTomi su uz pomoć istraživanja od loše definisanih tumora, rezistentnih na lečenje, postali dobro definisani tumori koje je moguće lečiti. Karakteriše ih izuzetno šarenilo u kliničkim, histopatološkim i genetskim osobinama. Poslednjih godina su dobili na značaju jer predstavljaju model uspešne molekularne terapije tumora (1). Spadaju u veoma retke tumore, jer je frekvencija javljanja od 10 do 20 slučajeva na milion stanovnika u zapadnim zemljama, međutim, GISTomi

predstavljaju čak 1-3% ukupnog broja gastrointestinalnih neoplazmi i oko 5% sarkoma svih mekih tkiva organizma (2,3,4). Smatra se da svi GISTomi imaju maligni potencijal, mada su GISTomi malih dimenzija (do 1cm) u velikom procentu benignog biološkog potencijala i mikromorfologije (5,6). Oko 60-70% GISToma se javlja u želucu, 20-30% u tankom crevu i 5% u kolonu i rektumu, pa čak i ezofagusu. Retko se GISTomi mogu razviti u omentumu, mezenterijumu ili retroperitonealno (1,7).

### Etiologija GISToma

Etiološki faktori koji izazivaju GISTome nisu jasno izdvojeni, a genetsku osnovu je teško odrediti jer su uglavnom sporadični. Samo je nekoliko slučajeva u kojima su se GISTomi pojavili kod više članova jedne porodice. Oko 85% stromalnih tumora ekspimiraju mutaciju u egzonu 9, 11, 13 i 17 u KIT proto-onkogenu koji kodira c-Kit (CD117), receptor za tirozin kinazu, dok 3-18% eksprimira mutaciju u egzonima 12, 14 i 18 na genu za *platelet derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA) koji kodira PDGFRA. Smatra se da intersticijalne Kahalove ćelije (ICC) jako ekspimiraju KIT i da gubitak KIT receptora za posledicu ima gubitak funkcije ICC. U 5% slučajeva ovih tumora mutacije nisu pronađene,

pa je sugerisano da mutacije nisu uvek odgovorne za histogenezu GISToma (2,3,8).

Istaknuto je da su, pored genetskih aberacija, za nastajanje GISToma odgovorne i citogenetske aberacije koje podrazumevaju gubitak 1p, 13q, 14q ili 15q, gubitak heterozigotnosti 22q, numeričke hromozomske aberacije (monozomija 14 hromozoma, monozomija 22 hromozoma) i nestabilnost nuklearnih i mitohondrijalnih mikrosatelita. Molekularne genetske aberacije podrazumevaju gubitak heterozigotnosti p16 (INK4A) i p14 (ARF), metilaciju p15 (INK4B), homozigotni gubitak Hox 11L1 gena i amplifikaciju CMYC, MDM2, EGFR1 i CCND1 (9,10,11).

Prema najnovijim israživanjima, vrsta mutacije je od ključnog značaja za nastanak, razvoj i progresiju bolesti, a specifične mutacije na KIT genu doprinose lošijoj prognozi GISToma (12,13). Mutacije u c-kit genu mogu dovesti do sindroma familijarnog GISToma, kada se GISTomi javljaju u mnogo ranijem životnom dobu nego obično. Razlika između ovog sindroma i sporadičnih GISToma je u tome što je u slučaju nasledene mutacije ona prisutna u svim ćelijama organizma a ne samo u kancerskim ćelijama. Retko se u osnovi ovog sindroma može naći mutacija u genu za PDGFRA. U slučaju familijarnog GIST sindroma se na koži bolesnika mogu uočiti mrlje nalik onim karakterističnim za neurofibromatozu (*cafee-au-lait*), pa su ovakvi bolesnici pre otkrića tumorskih markera za GIST trpeli posledice pogrešne dijagnoze. Primećen je povećani rizik za razvijanje GISToma u slučaju bolesnika obolelih od neurofibromatoze koja je posledica mutacije u NF-1 genu. Takođe je primećena pojava ovog tumora u okviru Karnejeve trijade (gastrični GIST, paragangliom i plućni hondrom) (1). GISTomi nastaju iz ICC koje se nalaze oko mijenteričnog plexusa, između cirkularnog i longitudinalnog mišićnog sloja. One funkcionišu kao intestinalne pejsmejker ćelije koje regulišu motilitet creva. Vretenastog su ili zvezdastog oblika, a u slučaju postojanja tumora su veće, sa obilnijom citoplazmom i hiperhromatskim velikim jedrom sa prominentnim nukleolusom (14,15).

#### Makroskopski izgled GISToma

Makroskopska slika GISToma je polimorfna: najčešće su to velike, pečurkaste intraluminalne, jasno ograničene pseudoinkapsulisane submukozne mase. Mukoza je intaktna ili sa brojnim erozijama i ulceracijama (Slika 1a). Na preseku je upadljiva solidna nodularna sarkomatoidna građa, bele ili belo-žućkaste boje i mekane konzistencije, sa poljima hemoragije, nekroze ili sa pseudocistama različite veličine dajući im donekle specifičan i u isti mah, prepoznatljiv izgled (Slika 1b). Retko su to velike tumorske mase koje pune čitav lumen želuca, zadobijajući njegov oblik i pretvarajući njegov zid u cističnu divertikuloidnu strukturu, bez infiltracije, sem u predelu izranjanja iz dubine, kada su masivni, nekrotično-hemoragični

i sarkomatoidni (Slika 2a). Velike dimenzije i veliki želudačni lumen im dopuštaju reljefan skulpturalni izgled mermerno-bele boje, kada se brojne loptaste i trakaste premostujuće strukture prepliću (Slika 2b). Ponekad imitiraju leiomiome zbog intramuralne lokalizacije, nodularnog izgleda i izrazite čvrstine, pogotovu ako su manjih dimenzija (Slika 2c). A oni, ređi, subserozne lokalizacije se okreću ka trbušnoj duplji dosežući ponekad i dimenzije veće od 20 cm. Oni najmanji (do 1 cm u prečniku), asimptomatski, intramuralne ili subserozne lokalizacije, se slučajno otkrivaju u toku hirurške intervencije, ultrazvučne endoskopije ili obdukcije. U tankom crevu se makroskopski ne razlikuju od želudačnih GISToma, sem čestog lokalnog proširenja zida, podsećajući na divertikule. U kolonu su retki, polipoidni, submukozni i čvršće konzistencije, sa retkim poljima nekroze i hemoragije.



Slika 1. a) Pečurkasti izgled sa pseudokapsulom u donjoj polovini i multipnim ulceracijama sluzokože (strelice). b) Karakteristike GISToma na preseku. Nodularna kompaktna građa sa poljima hemoragije (strelica udesno), nekroze (strelica ulevo) i sa stvaranjem pseudocisti (strelice nagore).

#### Mikroskopske karakteristike

Histomorfologija ovih tumora pokazuje širok spektar strukturnih i celularnih varijacija. Najčešće su građeni od vretenastih ćelija (60-70% slučajeva), ređe od epiteloidnih (oko 30% slučajeva), mešoviti i prelaznih (intermedijarnih).



Slika 2. a) Kompresivna atrofija čitavog želudačnog zida sa semisesilnim GIST-omom.  
 b) Nepravilan reljefni izgled GISToma, bele boje.  
 c) Intraoperativni nalaz. Intramuralna lokalizacija GIST-oma sa hemoragičnim poljima na preseku

Raspored ćelija može biti palisadni, fascikularni, vijugavi, u vidu gnezda, rozete ili čak kompaktni i bez ikakve šeme i pravila rasporeda. Patohistološki se zapažaju ovalne ili džinovske ćelije a značajna infiltracija mononuklearima je retko prisutna (16). U svojoj takozvanoj klasičnoj prezentaciji sa vretenastim ćelijama GIST se

odlikuje relativno monomorfnom i homogenom distribucijom ćelija čije su granice nejasne i čija je citoplazma bledo eozinofilna. Jedra su vretenasta ili ovoidna, jasnih kontura sa nejednakom distribucijom hromatina. Ponekad se zapažaju zasečena ili lobulirana jedra. Pleomorfizam, multinuklearnost i periferni položaj jedra su retki, a moguće je uočiti vakuolizaciju, nukleolizu ili hiperhromaziju. Nekada su nukleusi palisadno raspoređeni, a ponekada je prisutan semiorganoidni raspored tumorskih ćelija. Kolagenozni matriks i polja kalcifikacije su ređi nalaz (6,17-20). U slučaju maligne prezentacije dominira visok stepen celularnosti sa pleomorfnim citološkim i nuklearnim karakteristikama (19,21). Epiteloidni tip GISTom se odlikuje nepravilnom gnezdastom organizacijom ćelija, češćim promenama u stroma i varijabilnom celularnošću (Slika 3a). Ćelije pokazuju manju uniformnost, to jest, moguće je videti niz prelaznih formi – od malih okruglastih, poligonalnih, nepravilnih, izduženih do velikih pleomorfnih formi. Citoplazma je eozinofilna do tamnoeozinofilna i granulirana. Svetloćelijski epiteloidni tip je obično posledica vakuolizacije u citoplazmi, pa ćelije često dobijaju oblik pečatnog prstena, što stvara probleme u dijagnostici. Budući da se ova pojava ne uočava na smrznutim preparatima, pretpostavlja se da je to artefakt nastao kao posledica formalinske fiksacije (19, 22,23). Retki citomorfološki tipovi su određeni oblikom i veličinom ćelija te tako dobijaju imena. Iako se ovi tipovi javljaju izuzetno retko, oni predstavljaju najveće dijagnostičke dileme zbog širokog spektra histopatoloških prezentacija (19). Stroma je pretežno sastavljena od rastresitog ili slabo kolagenizovanog veziva sa neoangiogene- nezom, upadljivom kod GISToma sa većim malignim potencijalom. U progresiji tumora često dolazi do akumulacije intersticijske tečnosti, edema i pseudocistične degeneracije. Ukoliko pseudocistična degeneracija dominira u tumoru (više od 50% tumorske mase) ona uslovljava makroskopsku "cističnu" sliku tumora. Fibrozno hijaline promene, mikroidne promene strome, hemoragija, nekroza i pseudocistična degeneracija se mogu uočiti sa rastom GISToma. Posebna vrsta fibrozno-hijaline promene određuje specijalni tip "GIST sa skenoidnim vlaknima", što je bitna karakteristika intestinalnih GISToma. Takozvana skenoidna vlakna su ekstracelularna, debela, amorfna, tamnoeozinofilna, nepravilna vlakna, koja podsećaju na smotuljke prediva ili na grane drveta (19,21).

#### Imunohistoheмија

Na membrani ICC ćelija se eksprimiraju KIT protein (Slika 3b), a nešto ređe CD34 protein, tako da je imunohistoheмиjska detekcija ovih receptora ključna tačka u dijagnostici GISToma. CD34 je istovremeno i verodostojan marker za stromalnu neoangiogenezu GISToma, bitne karike u progresiji malignih tumora (Slike 3c). KIT se eksprimira na diferentovanim ICC, mast ćelijama

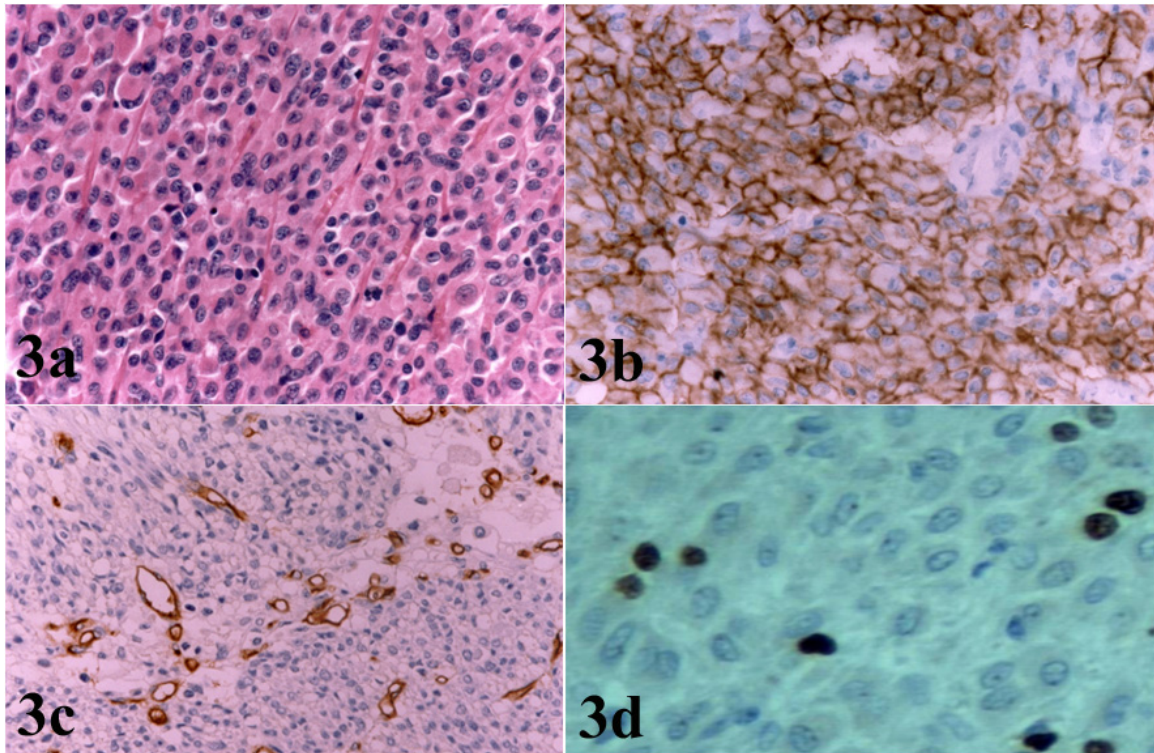


i melanocitima kao i u toku razvoja od strane hematopoetskih stem ćelija, pro-B i pro-T limfocita, kao i od strane dendritskih progenitornih ćelija, eritroidnih ćelija, megakariocita i mijeloidne loze (5,15,24). U prilog malignitetu GISToma govori intenzivna nuklearna ekspresija ki-67 antigena, koji detektuje sve mitotske faze sem faze mirovanja (Slika 3d) (25). Metoda koja se najčešće koristi u imunohistohemiji je ABC metoda (A-avidin, B-biotin, C-complex), koja se zasniva na jakom afinitetu avidina prema biotinu, kao i na mogućnosti vezivanja biotina za sekundarno antitelo, čime se omogućava vizuelizacija željenih enzima (Slika 3b, 3c, 3d). Istraživanja u oblasti alteracije gena se sprovodi sa ciljem da se pronađu adekvatni markeri koji će omogućiti ranu detekciju GISToma kao i da pravovremeno upozore na recidiv. Za sada je poznato da većina GISToma (95%) ekspirira transmembranske receptore KIT (CD 117), CD34, vimentin, specifične neurogene i glatko mišićne markere. Skorija

istraživanja su pokazala da CD26 ima izuzetno važnu ulogu kao tumorski marker pored C-kit i CD34 markera koji se već koriste u praksi (26).

### Dijagnoza i terapija

Dijagnoza GISToma se najčešće postavlja nakon laparotomije i formalnih patoloških pregleda, a najsigurnije metode za dijagnostiku predstavljaju CT i MRI zbog mogućnosti istovremenog pregleda jetre i peritoneuma. Na GIST se retko sumnja pre operacije, stoga postavljanje dijagnoze zahteva visoku obazrivost kao i poznavanje načina njegove vizuelizacije na radiološkom snimku. U studiji koja je obuhvatila veliki broj bolesnika pokazalo se da je najveći broj imao simptome (sa tim da su GISTomi u ovoj grupi bili prosečne veličine 6cm), 20% nije imalo simptome (prosečna veličina tumora 2cm) a 10% GISToma (prosečne veličine 1.5cm) se pokazalo tek na autopsiji.



Slika 3. a) Epiteloidno-ćelijski tip: mikromorfoloske karakteristike. HEx250  
 b) Epiteloidnoćelijski tip GIST-oma sa intenzivnom mebranskom aktivnošću. ABC: CD117x250.  
 c) Markantna angiogeneza u stromi. ABC: CD34x200.  
 d) Intenzivna nuklearna ekspresija ki-67 u retkim ćelijama. ABC: ki-67x300.

Tabela 1. Podela GIST-oma po veličini tumora i mitotskom indeksu (Ma CK i sar, 2000)

Rizična grupa	Veličina	Mitoze/50hpf
1. Veoma- niska rizična grupa	<2 cm	<5
2. Nisko - rizična grupa	2 - 5 cm	<5
3. Intermedijarno - rizična grupa	<5 cm	6 - 10 cm
Ili	5 - 10 cm	<5
4. Visoko - rizična grupa	>5 cm	>5
Ili	>10 cm	Bilo koja aktivnost
5. Sigurno maligna grupa: pacijenti sa dokazanim metastazama u vreme dijagnoze.		

GISTomi mogu dostići izuzetne veličine pre pojave simptoma, kao što su krvarenje i anemija. Simptomi uglavnom zavise od mesta gde nastaju i rastu i mogu biti: disfagija (ezofagus), bilijarna opstrukcija (Vaterova ampula), intususcepcija tankog creva, smrtonosno krvarenje ukoliko rupturiraju u peritoneum itd. Treba izbegavati perkutanu biopsiju GISToma čak i u slučaju kada je ona moguća, jer se može izazvati ruptura tumora sa posledičnom hemoragijom i diseminacijom (1,4). GISTomi se klasifikuju prema veličini tumora i broju mitozama: veoma nisko rizičnu grupu, nisko rizičnu grupu, intermedijarno rizičnu grupu, visoko rizičnu grupu i sigurno malignu grupu (Tabela 1) (19).

Najčešće primenjivana terapija u slučaju GISToma je resekcija i većina ovih tumora se može tretirati na pomenuti način, međutim, kod velikog procenta (20-40%) se javljaju recidivi. Najčešća komplikacija nakon operacije je distalna metastaza u jetri (3,27,28). Nakon otkrića alteracije gena koje se nalaze u etiologiji GISToma, u terapiju rekurentnih i neresektibilnih GISToma je uvedeni imatinib koji selektivno inhibiše grupu tirozinkinaznih receptora, uključujući KIT i PDGFRA. Adjuvantna i neoadjuvantna terapija imatinibom je za sada u praksi najprihvaćenija i ona koja poboljšava prognozu ove bolesti i može se koristiti u slučaju odmaklog, rekurentnog i/ili metastatskog GISToma. I pored velike efektivnosti ove terapije i velike bezbednosti njene primene, u nekoliko slučajeva su se pojavljivala gastrointestinalna i intraabdominalna krvarenja. Takođe,

efektivnost ovog leka zavisi od genotipa koji leži u osnovi GISToma kao i posledične promene funkcije pomenutih receptora (29). Sunitinib ima efekata na imatinib rezistentne GISTome (15% slučajeva), ali je takođe pokazao rezistentnost prema određenim genotipovima GISToma (12,30). Trenutno se sprovode studije o uticaju sunitiniba na početne stadijume bolesti (12). Naučnici se nadaju da će se uskoro doći do otkrića novih lekova koji neće pokazivati rezistentnost (31). Dok farmaceutska industrija teži pronalaženju novih target molekula radi bezbednijeg načina lečenja, teži se takođe i začetku genetske terapije (3,4,28,32,33). Imatinib i sunitinib dobijaju na značaju posebno zbog činjenice da su otkriveni mikroskopski stadijumi tumora kao i inoperativni stadijumi kod kojih je terapija ovim preparatima za sada jedini izbor (24).

### Zaključak

GISTomi su heterogena grupa mezenhimalnih tumora, sa ćudljivim kliničkim tokom. Zbog heterogene celularnosti, histološke građe, mitotske aktivnosti i polimorfne neoangiogeneze, unutar jednog tumora, neophodno je analizirati brojne isečke iz samog tumora, kao i iz resekcionih ivica. Histološka metoda je "zlatni standard" dijagnoze GISToma. Za definitivnu dijagnozu, neophodna su imunohistohemijska ispitivanja: CD117 i/ili CD34, glatkomišićni aktini, desmin, S-100 protein, vimentin i Ki-67.

### Literatura

1. Gold JS, DeMatteo RP. Combined Surgical and Molecular Therapy: The Gastrointestinal Stromal Tumor Model. *Ann Surg* 2006; 244:176-84.
2. Stilidi IS, Arkhiri PP, Anurova OA, Mazurenko NN. Gastrointestinal stromal tumours: clinico-morphological features, pathogenesis and modern treatment strategies. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2010; 2:46-52.
3. Yamaguchi U, Nakayama R, Honda K, Ichikawa H, Hasegawa T, Shitashiqe M, Ono M, Shoji A, Sakuma T, Kuwabara H, Shimada Y, Sasako M, Shimoda T, Kawai A, Hirohashi S, Yamada T. Distinct gene expression- defined classes of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26(25):4100-8.
4. Liegl-Atzwanger B, Fletcher JA, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumors. *Virchows Arch* 2010; 456(2):111-27.
5. Terada T. Gastrointestinal stromal tumor of the digestive organs: a histopathologic study of 31 cases in a single Japanese institute. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3(2):162-8.
6. Micev M, Todorović V, Boričić I, Katić V. Gastrointestinal stromal tumors: A review and considerations on histogenesis and differential diagnosis. *Arcive of Oncology* 2004; 12(Suppl 1): 7-8.
7. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
8. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33:484-95.
9. Yang J, Du X, Lazar AJF, Pollock R, Hunt K, Chen K, Hao X, Trent J, Zhang W. Genetic Aberrations of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Cancer* 2008; 113(7):1532-43.
10. Silva M, Veiga I, Ribeiro FR, Vieira J, Pinto C, Pinheiro M, Mesquita B, Santos C, Soares M, Dinic J, Santos L, Lopes P, Afonso M, Lopes C, Teixeira MR. Chromosome copy number changes carry prognostic information independent of KIT/PDGFR $\alpha$  point mutations in gastrointestinal stromal tumors. *BMC Med* 2010; 8:26.
11. Debiec- Rychter M, Sciot R, Pauwels P, Scoenmakers E, Dal Cin P, Hagemeyer A. Molecular cytogenetic definition of three distinct chromosome arm 14q deletion intervals in gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 32:26-32.
12. Papaetis GS, Syrigos KN. Targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors: current status and future perspectives. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(1):151-70.
13. Braggio E, Braggio D, Small IA, Lopes LF, Valadao M, Gouveia ME, Moreira Ados S, Linhares E, Romano S, Bacchi CE, Renault IZ, Guimaraes DP, Ferreira CG. Prognostic relevance of KIT and

- PDGRFA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Anticancer Res* 2010; 30(6):2407-14.
14. Meittinen M, Sarlomo-Rikala M, Sorbin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcoma in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(10):1339-52.
  15. Katić V, Hattori T, Micev M, Nagorni A, Živković V, Gligorijević J, Karanikolić A. Microscopic features and immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors. *Archive of Oncology* 2004; 12(Suppl 1): 49-50.
  16. Al-Nafussi A, Wong NA. Intra abdominal spindle cell lesions: a review and practical aids to diagnosis. *Histopathology* 2001; 38: 387-402.
  17. Wiczorek TJ, Faquin WC, Rubin BP, Cibas ES. Cytologic diagnosis of gastrointestinal stromal tumor with emphasis on the differential diagnosis with leiomyosarcoma. *Cancer Cytopathology* 2001; 93(4):276-87.
  18. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
  19. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistochemical characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Modern Pathology* 2000; 6(2): 132-8.
  20. Dow N, Giblen G, Sobin JM, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:111-9.
  21. Živković V, Katić V, Nagorni A, Veličković LJ et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features, and predictors of malignant potential and differential diagnosis. *Arch Oncol* 2002; 10(4): 267-71.
  22. Cholovitsh R, Micev M, Zogovitsh S, Cholovitsh N, Stojkovic M. Giant gastric epitheloid leiomyosarcoma (report of case). *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128:104-9.
  23. Ferrer MD, Lloreta J, Corominas JM, Ribalta T, Iglesias M, Serrano S. Signet ring epitheloid stromal tumor of the small intestine. *Ultrasound Pathol* 1999; 23:45-50.
  24. Bonvalot S, Rimareix F, Bouzaïene H. Surgical news of soft tissue sarcomas, fibromatosis and GIST. *Bull Cancer* 2010; 97(6):645-56.
  25. Rančić G, Katić V, Janković-Veličković LJ, Rančić M. Gastrointestinal stromal tumors: Microscopic and immunohistochemical features. *Vojnosan Pregl* 2007; 64(9):597-603.
  26. Yan H, Marchettini P, Acherman YI, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH. Prognostic assesment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(3):221-8.
  27. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-58.
  28. Reynoso D, Trent JC. Neoadjuvant and adjuvant imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent developments. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4):330-5.
  29. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005; 103(4):821-9.
  30. Al-Nafussi A, Wong NA. Intra abdominal spindle cell lesions: a review and practical aids to diagnosis. *Histopathology* 2001; 38: 387-402.
  31. Nishida T, Takahashi T, Mivazaki Y. Gastrointestinal stromal tumor: a bridge between bench and bedside. *Gastric Cancer* 2009; 12(4):175-88.
  32. Garcia de Polavieia Carrasco M, de Juan Ferre A, Mayorga Fernandez M. Gastrointestinal stromal tumours at present: an approach to burning questions. *Clin Transl Oncol* 2010; 12(2):100-12.
  33. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006; 244(2):176-84.
  34. Petrović B, Radulović S, Janković S. Side effects of sunitinib manifested on skin of patients diagnosed with renal cell carcinoma: case-control study. *Acta Medica Medianae* 2009; 48(4):5-8.

## MORPHOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF STROMAL GASTROINTESTINAL TUMORS

Vuka Katić, Boris Đinđić, Vesna Živković, Danica Marković, Bojana Marković- Živković, Ivan Ilić and Dušan Mihajlović

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most frequent mesenchymal tumors of gastrointestinal system and they are characterised by extreme variability in clinical, histopathological and genetic features. It is considered that all GISToms have a malignant potential. Etiological factors which cause GISToms have not been clarified yet, and genetic basis is not easy to be determined since GISToms are mostly sporadic. However, certain genetic and cytogenetic aberrations which have been determined can be considered to have an impact on the onset of GISToms. Macroscopic picture is polymorphic, but they can most frequently be seen as large, mushroom-like, intraluminal, clearly limited pseudo-encapsulated submucosal masses. Histomorphology of these tumors shows a high specter of structural and cellular variations. They are most frequently built out of spindle cells (60-70% of cases), rarely of epitheloid (about 30% of cases) and very rarely of mixed and transitional type (intermedial). Stroma is predominantly loose or poorly collagenized with neoangiogenesis, which is markedly in GISToms with a higher malignant potential. Most of GISToms (95%) express transmembrane receptors KIT (CD 117), CD 34, vimentine, specific neurogenic and smooth muscle cells markers. The most successful therapies are: surgical resection, imatinib and sunitinib (in case of imatinib resistance) therapy (tyrosine kinase receptor blockers). Research are being conducted all over the world with the aim of finding new and more efficient drug therapies that would not manifest resistency. *Acta Medica Medianae* 2010;49(3):58-64.

**Key words:** *gastrointestinal stromal tumors, GIST, c-kit protein, imatinib, morphology*