

# Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

<b>Dokumentnamn:</b> Gastrointestinal patologi – GIST			<b>Dok.nr:</b> GE10
<b>Framtagen av:</b> GE-KVAST/Béla Veress	<b>Utgåva:</b> 1.0	<b>Fastställt:</b> 2002-11-27	<b>Sida:</b> 1(9)

## Gastrointestinala stromatumörer

Definition, molekyलगenetik, histologiska och immunfenotypiska egenskaper samt prognostik

Béla Veress

Avdelning för klinisk patologi och cytologi, Universitetssjukhuset MAS,  
Malmö

### Inledning

Sedan 1940-talet ansåg man att spolcelliga och epitelioidcelliga tumörer i gastrointestinal kanalen utgick från glatta muskelceller. Således fick de namnen leiomyom, leiomyoblastom, bisarrt leiomyom och leiomyosarkom. Redan termen "bizarrt leiomyom" antydde att åtminstone vissa inte var sedvanliga muskeltumörer. Elektronmikroskopiska studier under 60-talet bekräftade deras särdrag genom att visa att endast få mesenkymala GI-tumörer visade glatta muskelcellers ultrastrukturella egenskaper.

Efter immunhistokemins intåg i histopatologi blev det klart att många saknade även immunfenotypiska drag av såväl glatta muskelceller som Schwann celler. Detta var anledning till att Mazur och Clark 1983 introducerade termen "gastrointestinala stromatumörer" av Mazur och Clark. Samtidigt kunde man påvisa att några tumörer var NSE/S100 positiva och hade neuroaxonal differentiering ultrastrukturellt varför de fick namnet gastrointestinala autonoma nervtumörer (GANT).

Under första hälften av 90-talet rådde ganska stor förvirring eftersom en del GIST trots allt visade tecken på myogen, neurogen eller dubbelriktad differentiering eller var sk "noll-fenotypiska". Läget började klarna när Mikhael et al 1995 visade att en stor del av såväl spolcelliga som epitelioidcelliga GIST var immunreaktiva för CD34, vilket är ett antigen av haematopoetiska progenitor celler och kan påvisas bla på endotelceller. Snart blev det dock klart att endast ca 60-70% av samtliga GIST var CD34+ , men också att även Schwannom och leiomyogena tumörer kunde vara CD34+. Patologerna kunde delas i två grupper p g a tolkningen av dessa fynd:

(a) de som ansåg att samtliga mesenkymala tumörer var GIST dvs inkluderade både Schwannom och leiomyom/sarkom eller (b) de som betraktade endast äkta spol/epitelioidcelliga tumörer som inte visade neurogen (S100) eller myogen (desmin, aktin) differentiering som GIST.

Ganska fort kom upptäckter som visade stark och generell infärgning av GIST-tumörceller för CD117 vilket är en antikropp mot KIT-protein, en transmembranös tyrosin-kinas receptor. Dessutom visade en ansevärd del av GIST mutation på KIT-genen (Hirota et al., 1998; Kindblom et al., 1998; Sarlomo-Rikala et al., 1998;). Dessa upptäckter ledde till att man har börjat testa effektiv, specifikt inriktad terapi med ett ämne som hämmar tyrosin-kinas. De första resultaten är mycket uppmuntrande och därmed har patologer fått en extremt viktig roll i fastställandet av diagnosen GIST.

April 2001 hölls ett möte organiserat av NIH i Washington med de främsta experterna om GIST som utmynnade i konsensus beträffande diagnostik, immunfenotyp och prognos.

Man kom överens om att KIT immunpositiva mesenkymala tumörer är GIST. Endast i följande fall får man ange misstanke på GIST trots negativ KIT-immunreaktivitet (CD117 infärgning) :

- (a) ej adekvat immunhistokemisk metod (ej optimal fixering, för hög temperatur under färgningsprocessen, för lång lagring av ofärgade snitt),
- (b) ej optimal provtagning (nålbiopsi),
- (c) KIT+ försvann pga klonal proliferation
- (d) de extremt sällsynta (<2%) genuint KIT immunnegativa tumörer.

I dessa fall skall diagnosen enligt förslaget vara : "spol/epiteloidcellig stromal tumör förenlig med ("most consistent with") GIST".

Utan CD117 färgning får man således inte ställa definitiv GIST-diagnos. Patologer med stor erfarenhet på området kan möjligen diagnostisera GIST utan immunfärgning men även i dessa fall bör man utföra färgningen för bekräftelse av diagnosen.

### **Epidemiologi**

Gastrointestinala mesenkymala tumörer utgör c:a 3% av samtliga gastrointestinala maligna neoplasier (Gloeckner et al. 1998). En överväldigande majoritet av dessa är gastrointestinala stromatumörer (GIST) vilka motsvarar 2.2% av maligna magsäckstumörer , 13.9% av tunntarmens maligniteter och 0.1% av kolorektala maligniteter i USA (Thomas, 1995). I Södra Finland uppskattas incidenten av GIST vara 10-20/million invånare/år , dvs 1-2 fall / 105 invånare/år (Miettinen & Lasota, 2001). Författarna anser dock att dessa siffror är i underkant. I Malmö diagnostiseras c:a 6 fall årligen vilket motsvarar 1.5-2 fall / 105 invånare/år.

Tumören drabbar äldre ; median åldern är 55 - 65 år. Könsfördelningen visar lätt manlig övervikt. GIST är ovanlig under 40 år och ytterst sällsynt hos barn (de flesta av de sistnämnda är inflammatoriska myofibroblast tumörer).

### **Kliniska symtom och anatomisk lokalisation.**

GIST kan vara subklinisk. C:a 30% av samtliga GIST är <2cm och påvisas som bifynd vid operation/obduktion. Symptombgivande GIST (i magsäck) ger oftast buksmärta (40-50%), melena/haematemes (20-50%) eller palpabel tumör (25-40%).

Vid GIST i tunntarm förekommer smärta (85%), melena (60%) och palpabel tumör (60-70%) Ikterus kan förekomma vid duodenal tumör och gynekologiska symtom i samband med tumör i ileum eller rektum.

Magsäck är det vanligaste utgångsorgan (50-60%) åtföljd av tunntarmen (20-30%).

Kolorektal tumör påträffas i 10% ; esofagus i 5% samt 5% i mesenterium/oment. GIST i gallblåsa resp. urinblåsa finns också rapporterade. Lokalisationen har prognostiskt betydelse (se nedan). Det finns också ett samband mellan anatomisk lokalisation och tumörhistologi: epiteloidcellig GIST utvecklas nästan uteslutande i magsäck medan nästan alla tunntarm-GIST är spolcelliga.

### **Makroskopisk morfologi**

GIST är oftast en välavgränsad men ej avkapslad tumör. Storleken varierar från mindre än 1 cm stora tumörer till större än 10-15 cm i diameter. De består vanligen av bollformade eller avlånga noduli. Snittytan är jämn och slät till skillnad från typiska leiomyomatösa tumörer. Nekroser, blödningar eller cystisk degenerativ omvandling förekommer. Flera separata tumörhärdar är säkra tecken på malignitet. Lymfkörtelmetastaser utvecklas inte, däremot är spridning till lever och peritoneum regel.

### Histologiskt spektrum och immunfenotyp

Två huvudtyper kan åtskiljas, medan den tredje varianten är en blandning av dessa två. Den spolcelliga typen är vanligast (60-70%). Denna diagnostiserades tidigare som leiomyom eller leiomyosarkom. Cellerna är monomorfa, avlånga, spolformiga och växer vanligen i solida mattor. Cytoplasmat är mindre eosinofilt än i leiomyom och man kan se perinukleär uppklarning eller vakuolisering pga glykogen-ansamling i c:a 5% av fallen. Ibland förekommer cellerna i syncytie-lik formationer med fibrillärt utseende orsakad av oskarpt plasmamembran. Kärnorna är kortare och mer ovoida än hos leiomyom och kromatinet är ofta vesikulärt. Schwannom-lik palisadering eller oskarpt avgränsade cellgrupper kan förekomma. Lymfocytanhopningar i stromat är ganska typiskt liksom mikrocystisk degeneration. Mängden av kollagen är minimal, däremot kan tunnväggiga kärl finnas i rikligt antal och blödning är ganska vanlig.

Den epiteloidcelliga typen (20-30%) karakteriseras av rundade, relativt stora, epitel-liknande celler och betraktades tidigare som epiteloidcelligt leiomyom/leiomyoblastom. Cytoplasmat kan vara klart eller "vakuoliserat" pga retraktionsfenomen men kvarvarande cytoplasmarest kan ses som eosinofil inklusions-lik globulus bredvid cellkärnan. Plasmamembranet är väl definierat och pga cytoplasma-vakuoliseringen liknar cellerna "stekt ägg". Kärnorna är monomorfa, rundade med vesikulärt kromatin. I denna variant ser man ganska ofta "näst-likna grupper" som ibland kan ge association till endokrin-tumör, epitelial tumör eller melanom. Den blandade varianten utgör c:a 10% av GIST och visar en blandning av ovannämnda typernas egenskaper.

Immunfenotypen karakteriseras av KIT (CD117) positivitet vilket är sine qua non-egenskap av GIST bortsett från ovannämnda 4 undantag. Infärgningen är cytoplasmatisk, diffus men ofta med granulärt "dot-like" mönster (sk "Golgi-mönster"). Undantagsvis kan dock det sistnämnda dominera. Drygt 90% av GIST visar stark KIT+ och fokal infärgning ses endast i <10% av tumörer med 5-20% positiva celler. Epiteloida GIST-celler är svagare positiva än spolcellerna. Man bör vara medveten om att olika "batches" av CD117-antikroppen inte alltid är av samma kvalitet och att man alltid måste testa nya leveranser. Först och främst bör man leta efter mastceller i snitten, eftersom de är de bästa interna kontrollerna för denna antikropp. Tumörerna visar i övrigt positivitet för CD34 i c:a 60-70% av fallen, för glatt muskel-aktin (alfa-aktin) i 30-40% och för S100 i <5%. Det finns dock betydande variation beroende på tumörens lokalisation (Tabell 1). Omvänd relation finns mellan CD34 och alfa-aktin. Desmin-infärgning ses i <2% av fallen ; den är svag, fokal och endast fåtal tumörceller färgas in.

Tabell 1. Lokalisation och immunpositivitet av GIST

N : 292 ; andel positiva celler i %

	CD34	SMA	Desmin	S100
Esofagus	100	13	19	0
Magsäck "benign"	91	28	5	0
Magsäck "malign"	88	34	0	6
Tunntarm "benign"	47	47	3	17
Tunntarm "malign"	55	27	0	13
Kolon	65	30	0	0
Rektum	96	10	1	0
Oment/mesenterium	64	57	14	0

Miettinen et al. Mod Pathol 13:1134, 2000

Mycket sällan kan epiteloïdcelliga GIST visa fokal keratin-infärgning. Neurofilament och glial fibrillary protein är alltid negativa medan däremot vimentin alltid är starkt positiv.

### **Histogenes**

Hirota et al (1998) publicerade först att det finns såväl KIT(CD117)-infärgning i GIST och att det finns gain-of-function mutation på exon 11 av KIT-genen. Dessa upptäckter är grunden för såväl exakt histogenetisk klassifikation av GIST som den specifika terapin som håller på att testas i större skala.

KIT receptorn finns normalt i mast celler, GI-kanalens interstitiella Cajal-celler (ICC), melanocyter, haemopoetiska stamceller, germceller, basala epiteliäla-celler (hud, adnexa, bröst), fetala endotelceller och en subset av gliaceller. En del av dessa celler visar också CD34 immunreaktivitet.

KIT receptorn tillhör tillväxtfaktor-familjen tillsammans med PDGF, colony stimulering factor och EGF. Den är transmembranös med en intracellulär tyrosin-kinas och en extracellulär immunglobulin-lik komponent. Liganden är stem cell factor (SCF) och efter sammankopplingen med receptorn bildas en dimer, tyrosin-kinas aktiveras och cellproliferation initieras. Förutom delaktighet i kontroll av cellproliferation är KIT sannolikt viktig i apoptos-kontroll och celldifferentiering. SCF-bindning och tyrosin-kinas aktivering behövs t ex för normal utveckling av ICC.

På KIT-immunreaktivitet såväl i dessa mesenkymala tumörer i GI-kanalen som i ICC ansåg Hirota et al (1998) och Kindblom et al (1998) att GIST utgår från ICC. ICC är GI-kanalens pace-maker-celler och är ansvariga för den långsamma peristaltiken och har således en viktig funktion i GI-kanalens motorik. Ultrastrukturellt har de vissa egenskaper av glatta muskelceller liknande de som finns i hjärtats autonoma retningsystem.

Senare (1999) kom dock uppgifter om att GIST kan utvecklas primärt i omentvävnad eller i mesenteriet (Miettinen et al.,1999). Därför reviderades ICC-teorin och man framkastade att GIST-celler kan härstamma antingen från ICC eller från CD117+ stamceller. CD34 infärgning/avsaknad av detsamma ger ingen säker vägledning eftersom det kan förklaras antingen genom att en del av ICC är CD34+ eller genom att stamceller är dubbelpositiva för båda antigenen. Myogen-differentiering i GIST kan ge stöd både till stamcell-hypotesen eftersom stamceller kan differentieras till både ICC och glatta muskelceller och till ICC-hypotesen på Cajal-cellernas "modifierade muskelcells-karaktär".

### **GIST-molekylärbiologi**

Hirota et al (1998) visade att mutationerna på KIT-genen, som finns på kromosom 4q och består av 21 exoner, drabbar exon 11 som kodar för en kort juxtamembranös-segment av KIT-receptorn mellan tyrosin-kinas och den transmembranösa delen. Mutationerna drabbar endast den ena allelen eftersom de fanns i c:a 50% av undersökta DNA-kloner. Resultatet av mutationer blir ligand-oberoende aktivering av tyrosin-kinas med cellproliferation utan inblandning av SCF.

Senare undersökningar bl a av L-G Kindbloms forskargrupp inte endast bekräftade detta utan visade att förändringarna är mer komplicerade på molekylär nivå. För närvarande kan dessa indelas i två grupper: (a) KIT-gen mutationer och (b) kromosomala förändringar.

(a) Gain-of-function mutation på exon 11 är ett tidigt fenomen och betraktas som "gate of tumour development"-förändring. Förutom detta förekommer andra mutationer på andra exoner av KIT-genen. Dessa finns på exon 9 (kodning för den extracellulära delen av receptorn) och på exon 13 representerande en del av kinas-receptorn. Exon 11 mutationer

påvisades i c:a hälften av de undersökta tumörerna medan exon 9 och 13 drabbas i c:a 10%. Mutationerna har ingen prognostiskt betydelse för närvarande.

(b) Kromosomala förändringar är framför allt "loss of heterozygosity" (LOH) på kromosom 14q eller 22q som kan tyda på bortfall av tumör suppressor gener. Deletion hittades på 9p, 1p, 15, 3p, 13q, 10q och 19. Amplifikation konstaterades på 5p, 8q, 17q och 20q. Enligt Gunawan et al (2002) är LOH på 14q och 22q tidiga förändringar och de "sekundära aberrationerna" är ansvariga för malignisering. De mest aggressiva tumörerna i deras material hade alla deletion på 9p, 1p och 15.

Det pågår mycket intensiv forskning på detta område och i en nära framtid kan man säkert komplettera vår kunskap med andra, kanske även prognostiskt betydelsefulla molekylärbiologiska upptäckter.

### Differentialdiagnostik

För att man någorlunda säkert ska kunna avskilja GIST från andra spol/epiteloidcelliga tumörer i bukhålans organ måste man utföra immunhistokemiska färgningar. Diagnosen kan inte ställas med säkerhet på basen av klassiska ljusmikroskopiska färgningar. De viktigaste antikropparna är CD117, CD34 och dessutom S100, A-aktin och desmin. Eftersom GIST är nästan 100%-ig CD117+ är det av yttersta vikt att patologer känner till andra tumörer som kan vara positiva för CD117. Dessa redovisas i Tabell 2. Dessutom är det också viktigt att känna till andra CD34+ tumörer än GIST. Dessa redovisas i Tabell 3. Litteratur-referenser i dessa avseenden är Miettinen et al (2000), Miettinen & Lasota (2000), Graadt van Roggen et al (2001) och Fletcher et al (2002).

#### Tabell 2. KIT (CD117) immunreaktiva tumörer (efter Chan, 1999)

Gastrointestinala tumörer  
GIST  
Tumörer primärt utanför GI-kanalen  
Melanom  
Klarcells-sarkom  
Endometrialt carcinom  
Småcellig lungcancer  
Ewing's sarkom  
Anaplastiskt storcelligt NHML  
R-S celler i Hodgkin's lymfom  
Mastcellstumörer  
Seminom/dysgerminom  
Gliom  
Akut myeloisk leukemi

#### Tabell 3. CD34 immunreaktiva tumörer (modifierad efter Graadt van Roggen et al. 2001)

Gastrointestinala tumörer  
GIST  
Tumörer primärt utanför GI-kanalen  
Extraintestinala glatta muskelcellstumörer  
Solitär fibrös tumör  
Dermatofibrosarkoma protuberans  
Kaposi sarkom  
Lipom/angioliipom/atypiskt lipom/spolcelligt lipom  
Neurofibrom

Kärltumörer  
Epiteloitt sarkom

Inflammatorisk myofibroblastisk tumör  
Inflammatorisk fibroid tumör

Leiomyom/sarkom är ofta luminalt/polypöst växande tumörer. De består av spolceller som visar större poly/pleomorfism och cytoplasmat är mer eosinofilt, ej vakuoliserat som i GIST. Cellkärnorna är cigarrformade och inte så spolformiga. Dessa tumörer är alltid CD117- med undantag av retroperitonealt leiomyosarkom som kan visa svag fokal CD117+. A-aktin och desmin är positiva. KIT-genen är icke muterad i myogena tumörer.

Schwannom är mycket ovanligare än GIST (1:50-100) och består av S100+ smala spolceller som utformar buntar i S100- bakgrund. Dessutom ses ofta lymfocytära infiltrat, ibland med reaktionscentra. Tumören är KIT-, CD34-.

Om tumörcellerna är KIT+ är det viktigt att tänka på malignt melanom metastas, extraskeletalt Ewing-sarkom och angiosarkom som kan vara CD117 infärgade i upptill 70% av fallen. I motsats till GIST är immunpositiviteten som regel fokal och svagare samt visar dominerande "Golgi-pattern". Vidare bör det påpekas att det kan bli mycket problematiskt att differentiera de extremt sällsynta KIT- GIST från leiomyom/sarkom med dagens teknik. Likaledes kan man få svårigheter att skilja S100+ epitheloidcellig GIST från KIT+ metastas av malignt melanom om man inte känner till primärtumören. I den sistnämnda situationen kan dock mönstret av S100-infärgningen (stark, diffus i melanom; negativ eller svag, fokal i GIST) vara till hjälp.

Andra tumörer som bör differentieras från GIST är retroperitonealt liposarkom, intraabdominal desmoid tumör (fibromatos) och spolcellig variant av carcinoid tumör. I dessa fall hjälper KIT-immunhistokemi att ställa rätt diagnos.

### **Prognostik av GIST**

Bedömningen av sjukdomsförloppet hos patienter med GIST vid tidpunkten för PAD-undersökningen var tidigare omöjlig och är fortfarande mycket problematisk. Tyvärr ger dagens prognostiska parametrar inte heller säker information om hur tumören utvecklas hos den enskilde patienten. Trots att man hittar beskrivningar av benigna och maligna GIST i litteraturen fastställde deltagarna på NIH-symposiet att man bör avstå från att klassa tumören som benign eller malign möjligen med undantag av <1 cm stora bifyndmässigt upptäckta tumörer.

Istället rekommenderas riskbedömning baserad på två klassiska morfologiska parametrar: antalet mitoser och tumörens storlek. Båda har visat sig vara oberoende variabler som har prediktiv signifikans. Dessutom är båda relativt enkelt mätbara. Beträffande mitos-räkning måste alltid 50 HPF undersökas från mitosrikaste områden och antalet bör anges som antal mitoser per 50 HPF. På symposiet behandlade man inte eventuell osäkerhet på olika objektiva hos olika mikroskopstillverkare som påverkar synfältets area i detta sammanhang. Vid makrobeskrivningen av GIST måste eran av storleksangivelse typ "mandarinstor" vara ett avslutat kapitel och fortsatt användning bör diskvalificera patologen från att delta i undersökning av dessa tumörer. Likaledes bör man uppmärksamma kirurger på att "laparoskopisk bortplockning" av intraabdominala tumörer som kan vara GIST omöjliggör riskbedömning eftersom exakt mätning av den största diametern inte är genomförbar.

**NIH-symposiet kom överens om följande rekommendation:**

Riskgrupp Storlek Mitos-antal  
Mycket låg risk <2 cm < 5 / 50 HPF  
Låg risk <5 cm < 5 / 50 HPF  
Intermediär risk < 5 cm 6-10 / 50 HPF  
5-10 cm < 5 / 50 HPF  
Hög risk > 5 cm > 5 / 50 HPF  
> 10 cm oavsett mitosantal  
oavsett storlek > 10 / 50 HPF

Bortsett från dessa två parametrar kan både åldern och tumörens anatomiska lokalisering ge viss information om prognosen. Beträffande åldern är prognosen bättre hos yngre. Vad gäller lokalisering har GIST från magsäck bättre prognos än tumör utgående från tunntarm. Tumören måste dessutom vara radikalt borttagen eftersom icke radikal kirurgi har negativ prognostisk betydelse.

Vidare har man undersökt andra faktorer och forskningen är mycket intensiv i dag. I dagsläget har dock ingen av dessa andra faktorer visat sig vara bättre än mitosfrekvens och storlek även om enskilda rapporter beskriver deras värde. Man kan hoppas på att i en nära framtid molekylärbiologiska egenskaper kan vara till hjälp i prognostisk bedömning.

**Sammanfattning**

Patologer har mycket viktig funktion vid behandlingen av patienter med GIST eftersom rätt diagnos och riskbedömning är avgörande med hänsyn till tyrosin-kinas hämmande behandling. Därför rekommenderas starkt att patologer gör följande i samband med undersökningen av intraabdominala sannolikt icke epiteliära tumörer:

1. mäter exakt tumörens största diameter
2. utför CD117 färgning om misstanke på GIST väcks på en ljusmikroskopisk tumörmorfologi
3. räknar antalet mitoser i 50 HPF
4. icke använder beteckningen benign eller malign på GIST utan ger riskbedömning enligt NIH-rekommendationen istället.

**Litteratur**

Andersson J, Sjögren H, Meis-Kindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal (pacemaker cell) tumors. *Am J Pathol* 2002;160:15-22.

Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998;28:498-504.

Chan JK. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract: a paradise for acronyms (STUMP, GIST, GANT and now GIPACT), implication of c-kit in genesis, and yet another of the many emerging roles of the interstitial cells of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal diseases? *Advances Anat Pathol* 1999 Jan;6(1):19-40.

Corless CL, McGreevy L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimetre or less in size. *Am J Pathol* 2002;160:1567-72.

Cunningham RE, Abbondanzo SL, Chu WS et al. Apoptosis, bcl-2 expression, and p53 expression in gastrointestinal stromal /smooth muscle tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001; 9:19-23.

- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung DL, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002;10:81-9.
- Gloeckner K, Rudolph P, Feller AC. Prognostic factors for gastrointestinal stromal tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998;82:253-60.
- Graadt van Roggen, Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001;54:96-103.
- Gunawan B, Bergman F, Hoer J. et al. Biological and clinical significance of cytogenetic abnormalities in low-risk and high-risk gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 2002; 33:316-21.
- Herrera GA, Cerezo L, Jones JE, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: "plexosarcomas". *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:846-53.
- Hillemanns M, Pasold S, Bottcher K, et al. Prognostic factors of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998;82:261-6.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80.
- Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumours: an immunohistochemical study of 165 cases. *Histopathology* 1991;19:311-320.
- Kindblom LG, Remotti H, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, et al. Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999; 154:53-60.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Caspers ES, et al. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:887-97.
- Lehnert T, Schwartzbach M, Willeke F, et al. Gastrointestinal stromal tumors - a special entity with unique radicality principles. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:356-8.
- Mazur MT, Clark HB. Gastric stroma tumors: Reappraisal and histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:507-19.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-16.
- Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M, et al. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GIST) primary in the omentum and mesentery. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:1109-18.
- 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; 13:1134-42.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
- Mikami T, Terada T, Nakamura K, Okayasu I. The gastric hypercellular microleiomyoma as a precursor lesion for clinical gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 1997;28:1355-1360.
- Mikhael AI, Bacchi CE, Zarbo RJ, et al. CD34 expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract. *Appl Immunohistochem* 1994; 2:89-93.

---

Muro-Cacho CA, Cantor AB, Morgan M. Prognostic factors in malignant gastrointestinal stromal tumors. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30:239-47.

Sarlomo-Rikala M, El-Rifai W, Lahtinen T, et al. Different patterns of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and Schwannomas. *Hum Pathol* 1998;29:476-481.

Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999 Apr;23(4):377-89.

Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer: Incidence and prognosis by histologic type. SEER population-based data: 1973-1987. *Cancer* 1995; 75:154-70.

Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors. A study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1471-5.