

## Contribution of CT to treatment planning in patients with GIST

### *Apporto della tomografia computerizzata nella pianificazione terapeutica del paziente con GIST*

A. Rimondini<sup>1</sup> • M. Belgrano<sup>1</sup> • G. Favretto<sup>1</sup> • A. Spivach<sup>2</sup> • A. Sartori<sup>2</sup> • F. Zanconati<sup>3</sup>  
M.A. Cova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Clinico Operativa di Radiologia, <sup>2</sup>Unità Clinico Operativa di Clinica Generale e Terapia Chirurgica, Università degli Studi di Trieste, Ospedale di Cattinara, Strada di Fiume 447, I-34149 Trieste, Italy

<sup>3</sup>Unità Clinico Operativa di Anatomia Patologica Istopatologia e Citodiagnostica, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Maggiore, Via della Pietà 2, I-34100 Trieste, Italy

Correspondence to: A. Rimondini, Tel.: +39-040-3994372, e-mail: ale.rimondini@libero.it

Received: 19 April 2006 / Accepted: 11 December 2006 / Published online: 23 July 2007

#### Abstract

**Purpose.** The aim of this study was to illustrate the morphological and structural computed tomography (CT) patterns of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and to discuss the technique's role in identifying lesions at a higher risk for malignant potential, in treatment planning and in the follow-up of patients with GIST.

**Materials and methods.** We retrospectively reviewed the CT scans of 26 patients who underwent surgery for histologically confirmed GIST of the stomach (20 cases), the duodenum (1), the caecum (1), the small bowel (2), the descending colon (1) and the rectum (1). CT exams were performed with a single-slice scanner and a 5-mm collimation before and after the intravenous administration of contrast material.

**Results.** CT allowed us to correctly define the site, size and structure of lesions in all cases and to identify signs of invasion of neighbouring structures in some cases. The lesions exhibited solid density on the unenhanced scan and poor enhancement after contrast-medium administration; lesion structure was homogeneous in ten cases and inhomogeneous in 16; in one case, histology revealed microcalcification that had not been detected by CT.

**Conclusions.** CT, with its panoramic capabilities and high contrast resolution, provides essential information for treatment planning and for the follow-up of GIST patients treated with surgery or chemotherapy.

**Key words** GIST • CT • Tumours follow-up

#### Riassunto

**Obiettivo.** Lo scopo di questo lavoro è stato quello di riportare quelle che sono le caratteristiche dei tumori gastro-intestinali stromali (GIST) evidenziabili in TC ed utili nell'identificazione delle lesioni a maggior rischio di malignità e nella pianificazione della terapia e nel follow-up.

**Materiali e metodi.** Sono stati valutati retrospettivamente gli esami TC di 26 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con diagnosi istologica di GIST localizzato allo stomaco (20 casi), al duodeno (1), al cieco (1), all'intestino tenue (2), al colon discendente (1) ed al retto (1). Gli esami TC sono stati eseguiti utilizzando un'apparecchiatura TC spirale a singolo strato con collimazione di 5 mm, mediante scansioni dirette e dopo MdC per via endovenosa.

**Risultati.** La TC ha consentito sempre di individuare correttamente sede, dimensioni e struttura delle lesioni ed in alcuni casi anche segni di infiltrazione dei tessuti circostanti. Le lesioni presentavano densità solida alle scansioni dirette, uno scarso enhancement dopo MdC, struttura omogenea in 10 casi, disomogenea in 16; in un caso si sono evidenziate alcune microcalcificazioni all'esame istologico, non riscontrate all'esame TC.

**Conclusioni.** La TC in virtù della sua elevata panoramicità e risoluzione di contrasto fornisce informazioni indispensabili nella pianificazione terapeutica e nel follow-up dei pazienti trattati sia chirurgicamente sia mediante terapia farmacologica.

**Parole chiave** GIST • TC • Follow-up dei tumori

#### Introduction

Gastrointestinal stromal tumours (GIST) comprise a broad group of mesenchymal tumours affecting the digestive tract, mesentery or omentum. They are very rare (accounting for

#### Introduzione

I tumori stromali gastro-intestinali (gastro-intestinal stromal tumours, GIST) rappresentano un vasto gruppo di neoplasie mesenchimali del tratto digestivo, del mesentere o del-

approximately 1% of all malignancies) and have an incidence of 15 cases per million per year and a prevalence of 129 cases per million persons. Their peak incidence is between the fifth and sixth decade. Although they may affect any portion of the gastrointestinal tract, they are seen with different frequencies in the different portions: 60% of GISTs are located in the stomach and 30% in the small bowel [1]. They rarely arise in other locations, such as the large bowel or duodenum. Discovery of a GIST at the oropharyngeal level is extremely rare [2]. A few sporadic cases of atypical location in the gallbladder or urinary bladder have been documented [3, 4]. An uncommon association between Crohn's disease of the terminal ileum and a high risk of GIST development in this anatomical district region has also been reported [5].

Immunohistochemically, GISTs are defined as tumours that express a particular cell-surface tyrosine kinase, the CD117 antigen, whose overexpression is directly related to tumour aggressiveness. Expression of another immunological marker, CD34 [6], appears to correlate with a greater metastatic potential, as it encodes for a particular adhesion molecule. Coexpression of CD117 and CD34 is an indicator of increased metastatic risk. Symptoms are nonspecific and essentially depend on tumour size [7]: small GISTs are normally asymptomatic and discovered incidentally during diagnostic procedures or surgery performed for other purposes; these amount to approximately one third of all GIST diagnoses. The most common clinical presentation of GIST is gastrointestinal bleeding related to mucosal ulceration [7], which may be chronic with associated anaemia or acute requiring emergency treatment (approximately 40% of cases of bleeding) [8]. Vague abdominal pain or discomfort is generally associated with large tumours. Occlusion is seen in small-bowel tumours only, and perforation is always rare.

The diagnosis is often incidental and, to a small extent only, based on endoscopic procedures, given the predominantly extramucosal growth pattern of GISTs. Other diagnostic techniques include radiographic contrast studies, ultrasound (US) and computed tomography (CT) [9]. CT, with its panoramic capabilities, allows correct preoperative staging and is a necessary step in planning treatment (surgery or chemotherapy). The aim of this study was to identify the CT patterns of GIST and assess the technique's efficacy in identifying those lesions at a higher risk for malignancy, with a view to highlighting those patterns that may prove useful in treatment planning.

## Materials and methods

We retrospectively reviewed the CT studies performed between the year 2000 and 2005 in 26 patients (12 men, 14 women, mean age 67.6 years) who underwent surgery for histologically proven GIST located in the stomach (20 cases), the duodenum (1), the small bowel (2), the caecum (1), the descending colon (1) and the rectum (1). CT scans were obtained with a single-slice spiral scanner (Tomoscan AVE

*l'omento molto rare (circa l'1% di tutte le neoplasie maligne), con un'incidenza annua di 15 casi per milione per anno ed una prevalenza di 129 casi per milione di persone. La loro massima incidenza si osserva fra la quinta e la sesta decade; pur interessando tutto il tratto gastrointestinale si presentano con differente frequenza nei diversi tratti: nel 60% dei casi sono localizzati a livello dello stomaco, nel 30% al piccolo intestino [1], raramente in altri distretti quali colon o duodeno. Il loro riscontro a livello orofaringeo è estremamente raro [2]. In alcuni rari casi sono state descritte localizzazioni atipiche quali la colecisti o la vescica [3, 4]. È stata descritta una rara associazione fra il morbo di Crohn a carico del tratto terminale dell'ileo ed un elevato rischio di insorgenza di GIST in tale distretto anatomico [5].*

*Dal punto di vista immuno-istochimico vengono classificati come GIST le forme che esprimono sulla superficie cellulare una particolare tirosin-chinasi: l'antigene CD117, la cui sovra-espressione è direttamente correlabile con la malignità della patologia. L'espressione di un altro marcatore immunologico, il CD34 [6] appare essere correlato con una maggior propensione della neoplasia alla diffusione secondaria, in quanto codificante per una particolare molecola di adesione. La presenza contemporanea di CD117 e CD34 è indice di aumentato rischio di metastatizzare. La sintomatologia è aspecifica e dipende essenzialmente dalla dimensione della neoplasia [7]: i GIST di piccole dimensioni sono solitamente asintomatici e sono diagnosticati generalmente in maniera occasionale durante indagini diagnostiche od interventi chirurgici non correlati con tale patologia; tali reperti ammontano a circa un terzo del totale. La manifestazione clinica più comune del GIST è il sanguinamento causato dall'erosione della mucosa [7], che può essere cronico con associata anemia oppure acuto e richiedere un trattamento d'emergenza (in circa il 40% dei casi di sanguinamento) [8]. Dolore o senso di fastidio aspecifico sono generalmente associati a tumori di grandi dimensioni. Solamente nel caso di lesioni localizzate al piccolo intestino l'occlusione è frequente; in tutti i casi è rara la perforazione.*

*La diagnosi, spesso occasionale, si basa solo limitatamente su procedure endoscopiche, dato lo sviluppo prevalentemente extramucoso dei GIST; a queste si aggiungono le indagini contrastografiche tradizionali, l'ecografia e la tomografia computerizzata (TC) [9]. Quest'ultima, grazie alla sua panoramicità, permette una corretta stadiazione preoperatoria ed è una tappa necessaria nella scelta del trattamento (chirurgico o chemioterapico) più idoneo. Lo scopo di questo lavoro è quello di riportare gli aspetti in TC dei GIST e di valutare l'efficacia dell'indagine nell'identificazione delle lesioni a più elevato rischio di malignità con l'obiettivo di evidenziare alcuni aspetti che possano essere utili nella pianificazione della terapia.*

## Materiali e metodi

*Sono stati valutati retrospettivamente gli esami TC eseguiti dal 2000 al 2005 in 26 pazienti (12 maschi, 14 femmine, età media 67,6 anni) sottoposti ad intervento chirurgico con dia-*

1, Philips Medical Systems, The Netherlands). Images were acquired with a 5-mm slice thickness, 5-mm reconstruction interval and 7-mm table feed (pitch 1.4) after oral administration of gastrografin (nine patients) or water (17 patients), in the case of suspected gastric location, with scans obtained at baseline and 70 s and 180 s (portal and late phase) after the intravenous injection of 120–140 cc of iodinated contrast material (Iomeprolo 300 mgI/ml, Iomeron 300, Bracco, Milan, Italy). CT images were processed on a dedicated workstation (EasyVision 4.3, Philips Medical Systems, The Netherlands) where multiplanar (MPR) and three-dimensional 3D reconstructions were generated by using the virtual colonoscopy software package.

Radiographic contrast studies were obtained by using a remote-controlled X-ray system (OmniDiagnost Eleva DI 1.0, Philips Medical Systems, The Netherlands). Endoscopic US was performed with a Hitachi EUB 525 FM scanner (Hitachi Medica Systems Europe, Wiesbaden, Germany) equipped with a 7.5-MHz radial probe for endoscopic US. To identify CT patterns that could be of help in treatment planning, CT images were assessed for the following parameters:

- Site
- Size
- Density before and after i.v. administration of contrast medium
- Presence of calcification
- Presence of ulcerations
- Signs of invasion of neighbouring structures (lack of clear cleavage plane between the mass and the surrounding structures)
- Distant metastasis

Lesions were classified in accordance with the literature as benign, borderline or malignant on the basis of their size and mitotic activity: lesions smaller than 5 cm with a mitotic index less than 5/50 high-power fields are considered benign. Lesions with the same mitotic index but a size larger than 5 cm are considered borderline. Lesions with mitotic index greater than 5/50 high-power fields are always considered malignant regardless of size [9].

Pathological diagnosis of GIST was obtained by means of immunohistological staining of tissue sections and detection of antibodies against the CD117 antigen.

## Results

CT characteristics of the lesions and their histological correlations are summarised in Table 1. Overall, histological examination revealed ten benign lesions (<5 cm), six borderline lesions (based on size >5 cm) and ten malignant lesions that were infiltrating and very large (>9 cm). CT enabled correct identification of lesion site in all patients (26/26). Tumour size ranged from 2 cm to 18 cm and corresponded to the size measured at surgery in all cases (Figs. 1, 2). Lesions showed solid density on the baseline scans and poor enhancement in the portal phase in all cases, inhomogeneous structure in 10 cases (Fig. 3) and homogeneous structure in 16 cases (Fig. 4). Only one case showed microcalcification

*gnosi istologica di GIST localizzato allo stomaco (20 casi), al duodeno (1), all'intestino tenue (2), al cieco (1), al colon discendente (1) ed al retto (1). Gli esami TC sono stati eseguiti utilizzando un'apparecchiatura TC spirale a singolo strato Tomoscan AVE 1 (Philips Medical Systems, Olanda). Le immagini, sono state acquisite con spessore di scansione di 5 mm, intervallo di ricostruzione di 5 mm ed avanzamento del tavolo di 7 mm (pitch 1,4), dopo somministrazione di gastrografin (9 pazienti) o acqua per os (17 pazienti), in caso di sospetto clinico di localizzazione gastrica del tumore, con scansioni dirette e durante l'iniezione endovena di 120–140 cc di MdC organoiodato (Iomeprolo 300 mgI/ml, Iomeron 300, Bracco, Milano, Italia) a 70 s e 180 s (fase portale e tardiva) dall'inizio della iniezione del MdC. Le immagini TC sono state rielaborate mediante una workstation dedicata (EasyVision 4.3, Philips Medical Systems, Olanda) con la quale si sono effettuate ricostruzioni multiplanari (MPR) e ricostruzioni 3D mediante il pacchetto software di colonscopia virtuale.*

*Le indagini contrastografiche tradizionali sono state eseguite con un apparecchio telecomandato OmniDiagnost Eleva DI 1.0 (Philips Medical Systems, Olanda). Le indagini ecoendoscopiche sono state effettuate mediante un unità ecografica Hitachi EUB 525 fm (Hitachi Medica Systems Europe, Wiesbaden, Germania) equipaggiata con sonda per ecoendoscopia radiale da 7,5 MHz. Per evidenziare gli aspetti TC delle lesioni utili nella pianificazione terapeutica sono stati considerati i seguenti parametri:*

- sede;
- dimensioni;
- caratteristiche densitometriche prima e dopo la somministrazione di MdC ev;
- presenza di calcificazioni;
- presenza di ulcerazioni;
- segni di infiltrazione delle strutture anatomiche circostanti (mancanza di un piano di clivaggio evidente in TC fra la massa e le strutture vicine);
- metastasi a distanza.

*In accordo con la letteratura le lesioni sono state classificate come benigne, borderline o maligne sulla base delle loro dimensioni e dell'indice mitotico: lesioni al di sotto dei 5 cm con un indice mitotico minore di 5/50 campi ad alto ingrandimento sono da considerarsi benigne, sono invece da ritenere borderline lesioni con lo stesso indice mitotico ma con dimensioni maggiori di 5 cm, le lesioni con indice mitotico maggiore di 5/50 campi ad alto ingrandimento sono da ritenersi maligne qualunque sia la loro dimensione [9].*

*La diagnosi anatomopatologica di GIST è stata ottenuta mediante tipizzazione immunistologica di preparati della lesione con la dimostrazione di positività per gli anticorpi rivolti contro l'antigene CD117.*

## Risultati

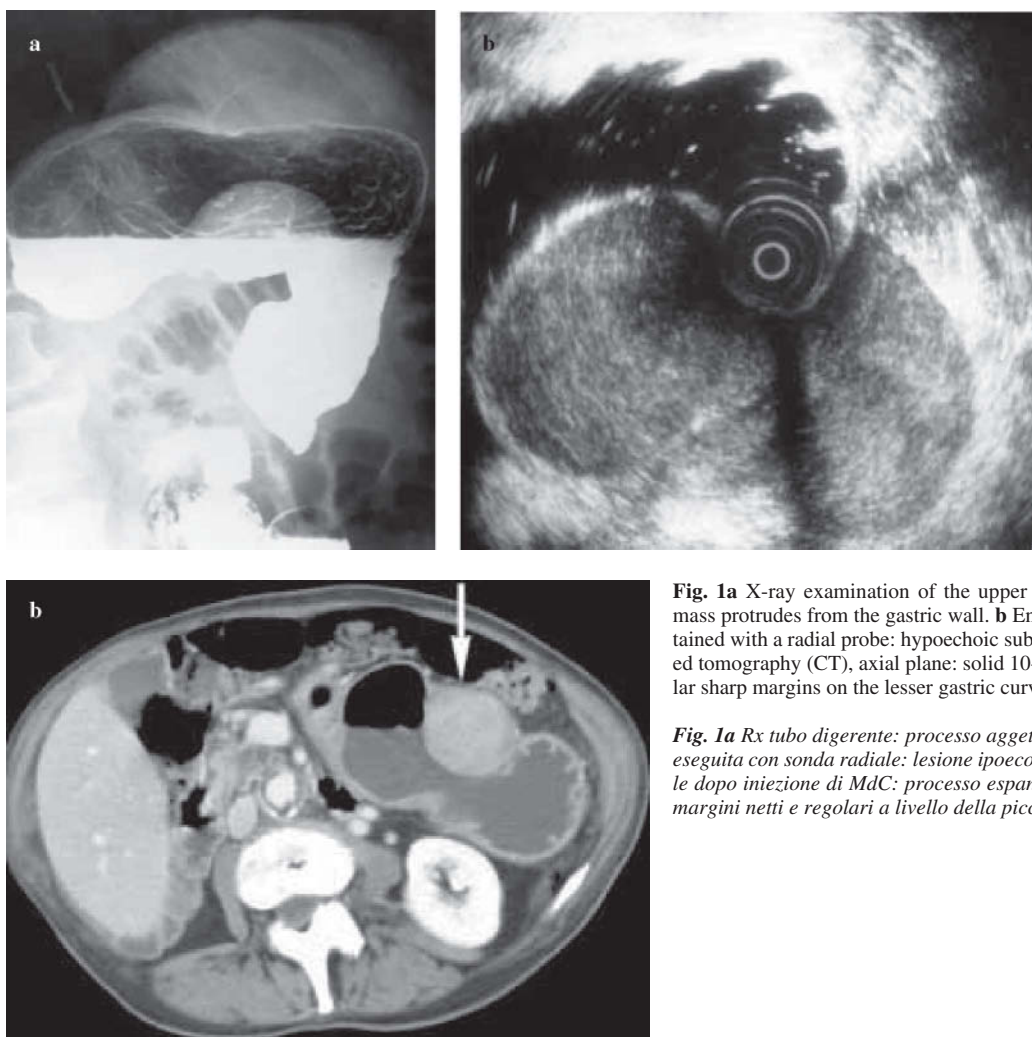
*Le caratteristiche delle lesioni osservate in TC ed i loro correlati istologici sono state riassunte nella Tabella 1. Complessivamente all'esame istologico sono state evidenziate 10*

**Table 1** Summary of the histological and computed tomography (CT) features of gastrointestinal stromal tumour (GIST) lesions seen in the 26 patients considered in the study

	Size (cm)	Lesion homogeneity	Lesion inhomogeneity	Ulceration on CT	Infiltration at histology	Infiltration on CT
Benign (10)	<5	10	0	0	0	0
Borderline (6)	>5	5	1	0	2	0
Malignant (10)	>9	1	9	2 recognised on CT 4 missed on CT	10	5 1 metastasis

**Tabella 1** Tabella riassuntiva delle caratteristiche istologiche e TC delle lesioni osservate nei 26 pazienti considerati nello studio

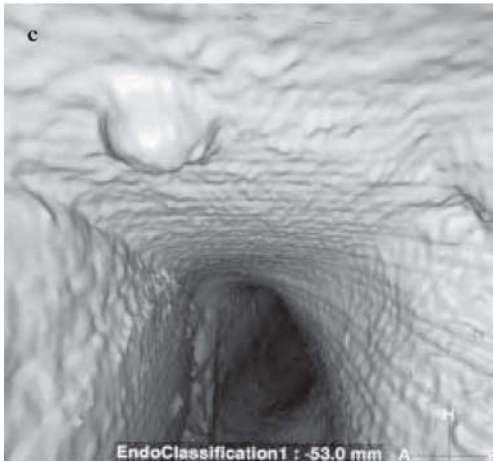
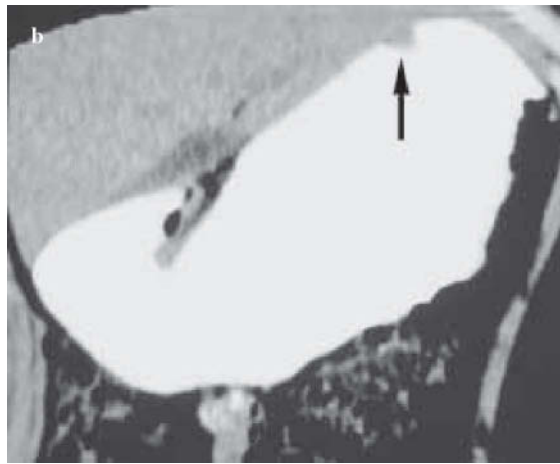
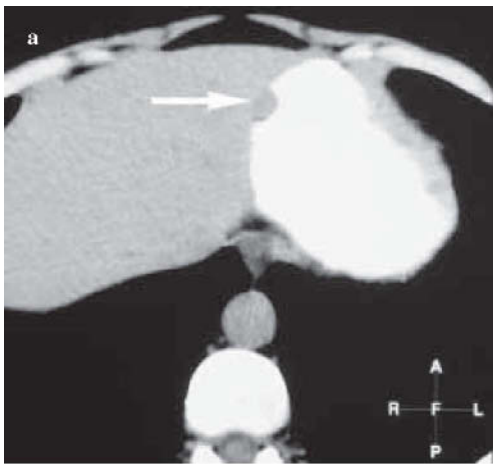
	Dimensioni (cm)	Omogeneità lesione	Disomogeneità lesione	Ulcerazione in TC	Infiltrazione all'istologia	Infiltrazione alla TC
Benigna (10)	<5	10	0	0	0	0
Borderline (6)	>5	5	1	0	2	0
Maligna (10)	>9	1	9	2 riconosciute in TC 4 non riconosciute in TC	10	5 1 metastasi



**Fig. 1a** X-ray examination of the upper gastrointestinal tract: a submucosal mass protrudes from the gastric wall. **b** Endoscopic ultrasound (US) image obtained with a radial probe: hypoechoic submucosal lesion. **c** Enhanced computed tomography (CT), axial plane: solid 10-cm inhomogeneous mass with regular sharp margins on the lesser gastric curvature.

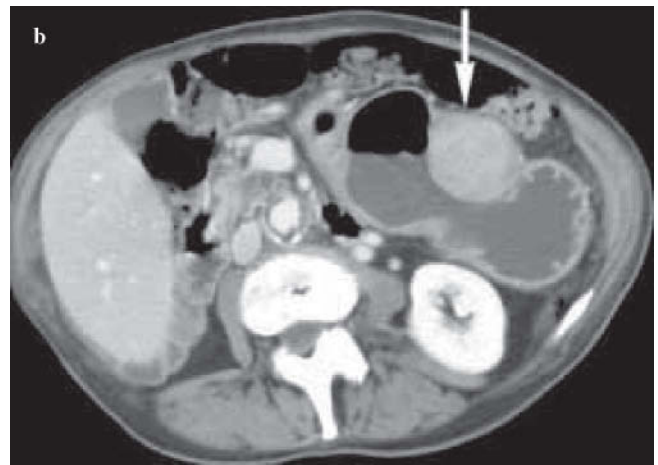
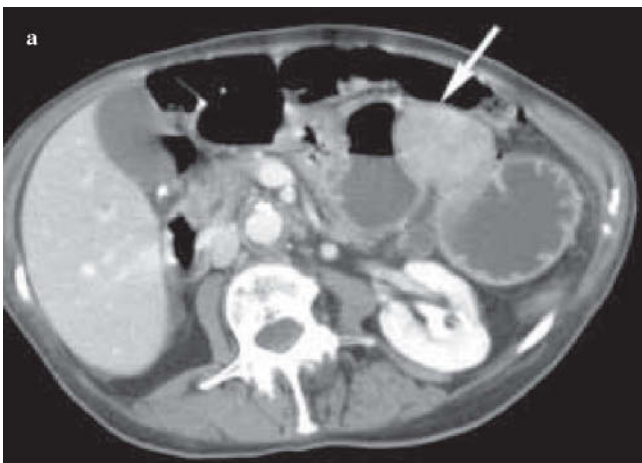
**Fig. 1a** Rx tubo digerente: processo aggettante sottomucoso. **b** Ecoendoscopia eseguita con sonda radiale: lesione ipoecogena sottomucosa. **c** TC piano assiale dopo iniezione di MdC: processo espansivo solido disomogeneo di 10 cm a margini netti e regolari a livello della piccola curvatura gastrica.





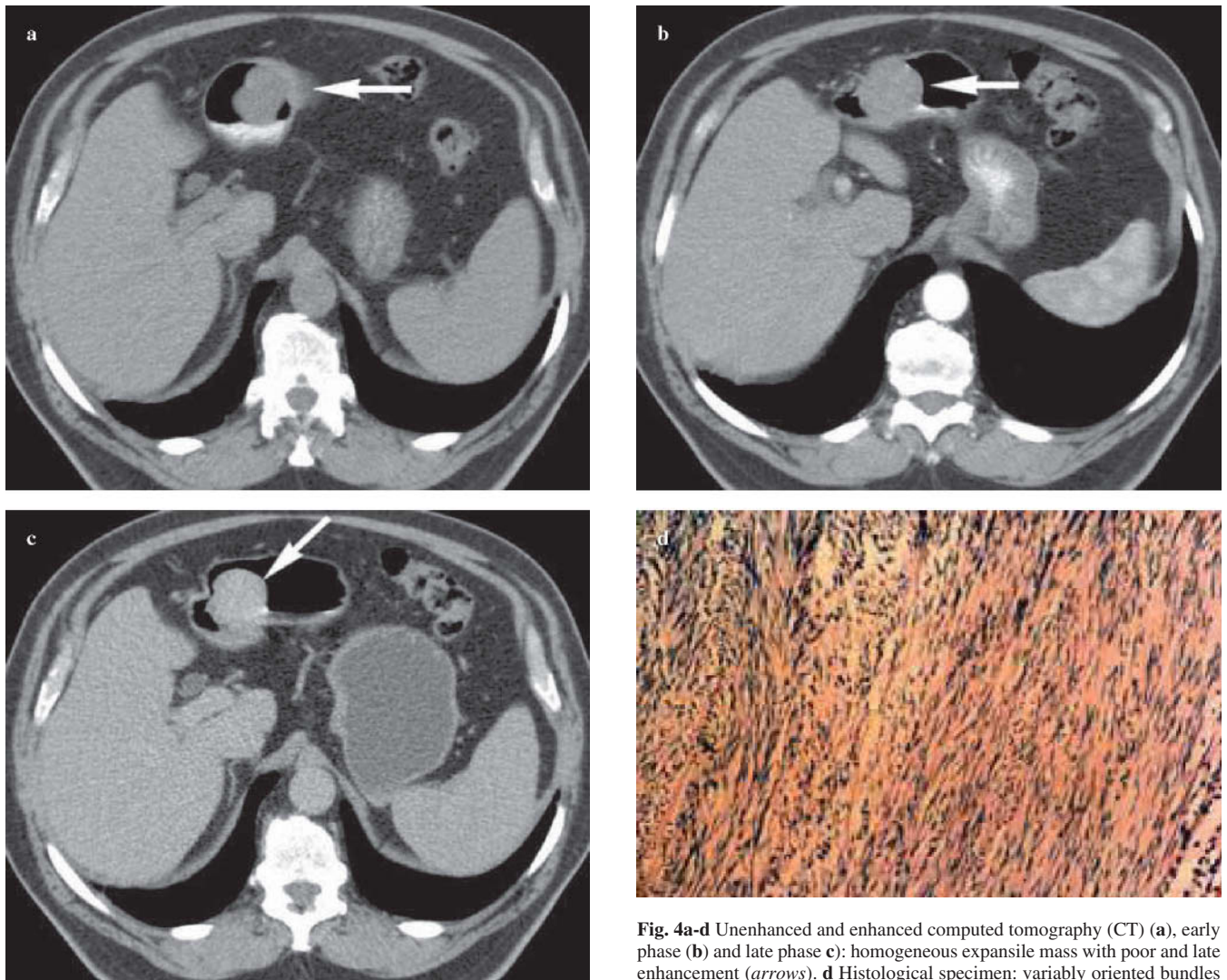
**Fig. 2a** Unenhanced computed tomography (CT): small solid homogeneous exophytic lesion in the stomach filled with gastrografin (arrow). **b** Multiplanar reconstruction in the coronal plane: same finding (arrow). **c** Virtual endoscopy: small prominent process.

**Fig. 2a** TC senza MdC: nello stomaco disteso dal gastrografin si riconosce piccolo processo espansivo solido, omogeneo (freccia). **b** Ricostruzione multiplanare coronale: stesso reperto (freccia). **c** Endoscopia virtuale: piccola formazione aggettante.



**Fig. 3a,b** Enhanced computed tomography (CT): expansile submucosal mass originating from the gastric body (arrows). **c** Histological specimen: several round cells with clear cytoplasm.

**Fig. 3a,b** Scansioni TC assiali dopo la somministrazione di MdC: processo espansivo solido disomogeneo sottomucoso a partenza del corpo gastrico (freccie). **c** Reperto istologico: numerose cellule rotondeggianti a citoplasma chiaro.



**Fig. 4a-d** Unenhanced and enhanced computed tomography (CT) (a), early phase (b) and late phase c): homogeneous expansile mass with poor and late enhancement (arrows). d Histological specimen: variably oriented bundles of spindle cells.

on histological assessment not detected on CT (probably due to small size). CT correctly visualised wall thickening, which may lead to luminal narrowing as the tumour enlarges (Fig. 5). In two cases, CT demonstrated an ulceration that was confirmed at surgery; in four cases, CT missed ulcerations that were identified at surgery. Of the ten malignant infiltrating lesions, CT visualised involvement of the perivisceral fat planes or adjacent organs in five cases (Fig. 6); in one case out of ten, there were liver metastases; in the remaining four, CT failed to demonstrate signs of infiltration.

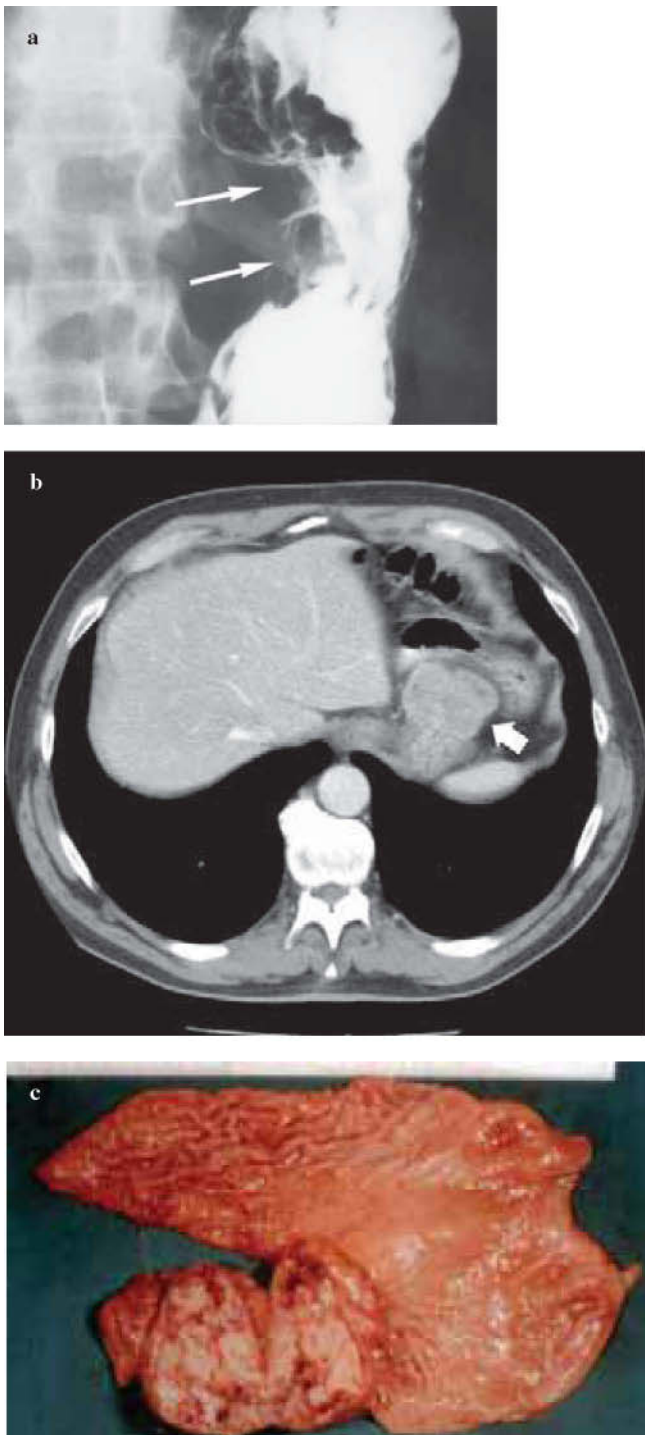
## Discussion

GISTs may arise in any portion of the gastrointestinal tract but are most common at the gastric level; in our series, 20 out of 26 cases (approximately 80%) were located in the stomach. On CT, GISTs most frequently appears as exophytic lesions that are often large (more than 10 cm) and have a lobulated contour [10]. In our experience as well, the lesions were considerably large (larger than 5 cm in 16 cases and even larger

*Fig. 4a-d* Scansioni TC assiali dirette (a) e durante iniezione di MdC, fase precoce (b) e tardiva (c): processo espansivo solido omogeneo con scarso e tardivo enhancement (freccie). d Reperto istologico: cellule fusate stipate disposte in fasci variamente orientati.

*lesioni benigne (<5 cm), 6 borderline (in relazione alle dimensioni >5 cm) e 10 maligne a carattere infiltrante e comunque, di notevoli dimensioni (>9 cm). La TC ha consentito di individuare correttamente la sede delle lesioni in tutti i pazienti (26/26). Le dimensioni delle lesioni sono risultate comprese tra 2 e 18 cm; in tutti i casi c'è stata corrispondenza con le dimensioni osservate al tavolo operatorio (Figg. 1, 2). Tutte le lesioni presentavano densità solida alle scansioni dirette, scarso enhancement in fase portale, struttura disomogenea in 10 casi (Fig. 3) e omogenea in 16 casi (Fig. 4). In un solo caso si sono evidenziate alcune microcalcificazioni all'esame istologico, non riscontrate all'e-*





**Fig. 5a** X-ray examination of the gastrointestinal tract: narrowing of the gastric body lumen (arrows). **b** Enhanced computed tomography (CT): solid inhomogeneous mass causing marked thickening of the gastric body wall. **c** Surgical specimen: muscular formation of the body.

**Fig. 5a** Rx tubo digerente: riduzione di calibro del lume gastrico (frecce). **b** Scansione TC assiale con MdC: massa solida disomogenea che provoca ispessimento marcato della parete del corpo gastrico. **c** Reperto operatorio: neoformazione muscolare del corpo.

same TC (verosimilmente a causa delle esigue dimensioni). La TC ha sempre permesso di evidenziare correttamente l'ispessimento della parete viscerale che con l'aumento delle dimensioni della lesione può provocare stenosi del viscere interessato (Fig. 5). In 2 casi in TC è stata evidenziata un'ulcerazione confermata all'intervento; in altri 4 casi la TC non ha evidenziato ulcerazioni che erano invece presenti all'intervento chirurgico. Nelle 10 forme maligne a carattere infiltrante, l'interessamento dei piani adiposi periviscerali o degli organi contigui è risultato evidente alla TC in 5 casi (Fig. 6); in un caso su 10 erano presenti metastasi epatiche, nei restanti 4 casi la TC non ha evidenziato segni di infiltrazione.

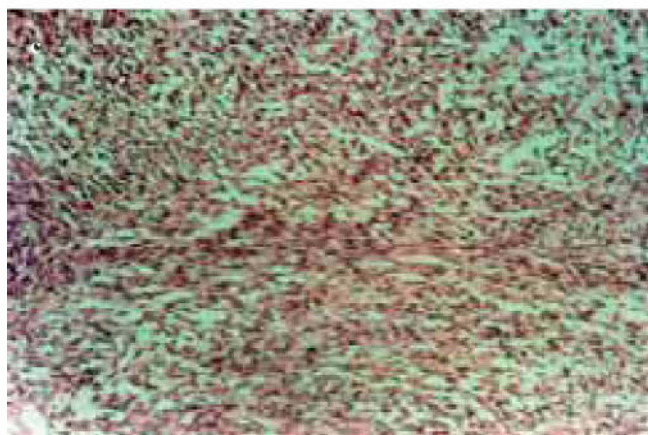
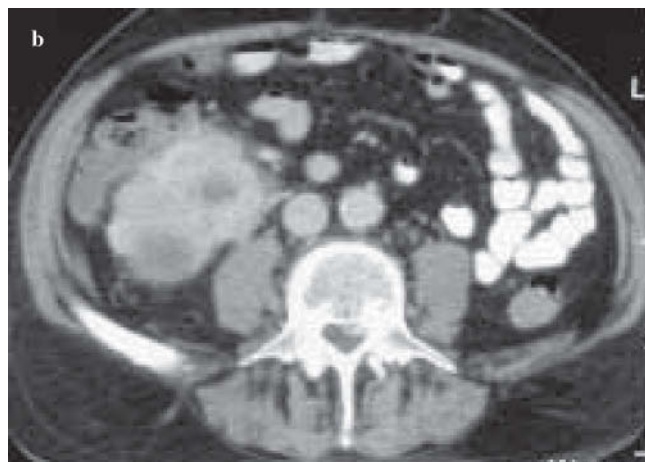
## Discussione

I GIST possono localizzarsi a qualsiasi livello del tubo digerente, ma nella maggioranza dei casi insorgono a livello gastrico; nella nostra casistica ben 20 casi su 26 (circa l'80%) erano localizzati nello stomaco. L'aspetto TC più frequente dei GIST è dato dalla presenza di una lesione esofitica, spesso di cospicue dimensioni (oltre i 10 cm), a contorni lobulati [10]. Anche nella nostra esperienza ci siamo trovati di fronte a lesioni di dimensioni notevoli (in 16 casi superiori a 5 cm ed in 10 di questi addirittura superiori ai 9 cm); questo perché queste neoplasie raramente sono stenosanti e tendono ad avere una crescita eccentrica, senza quindi manifestare una sintomatologia di tipo ostruttivo se non tardivamente. Per tale motivo a volte vengono diagnosticate in maniera occasionale [11].

Per quanto riguarda la densità, essa risulta essere spesso disomogenea in relazione alla presenza di aree emorragiche e/o necrotiche, specie nelle lesioni di maggiori dimensioni (segno di Torricelli-Bernoulli), nonché di spazi cistici [12]. Nella nostra esperienza in 16 casi su 26 le lesioni presentavano densità disomogenea alle scansioni dirette ed in maniera più evidente dopo MdC, in relazione alla presenza di componenti necrotiche l'enhancement delle aree vascolarizzate risultava globalmente scarso, quantomeno in fase tardiva. Si trattava peraltro prevalentemente di tumori di dimensioni medio-grandi, mentre nei pochi casi di lesioni piccole ed in una minima percentuale di quelle grandi si è evidenziata in TC una struttura omogenea associata ad un enhancement più intenso. In linea di massima si trattava di lesioni successivamente classificate come benigne o "borderline" all'esame istologico, prive di significative aree necrotico-emorragiche.

La presenza di calcificazioni è un reperto incostante ed aspecifico, apprezzabile più di frequente a livello delle metastasi epatiche [13, 14]. Non sempre la TC è in grado di evidenziarle, specie se si utilizza un'apparecchiatura monostrato, come nel nostro caso, in cui alcune minute calcificazioni evidenziabili al tavolo operatorio non sono state evidenziate in TC.

L'ulcerazione della lesione rappresenta un indice di malignità; non sempre però è possibile evidenziare tale reperto in TC, specie se molto superficiale, come nella nostra ca-



**Fig. 6a-c** Enhanced computed tomography (CT): expansile mass originating from the right colon and infiltrating the kidney and fat tissue (a, b). Histological specimen: spindle cells arranged in palisades with eosinophilic cytoplasm and several mitoses (c).

**Fig. 6a-c** Scansioni TC assiali dopo somministrazione di MdC: processo espansivo solido a partenza dal colon destro, infiltrazione del rene e del tessuto adiposo (a, b). Reperto istologico: cellule fusate a citoplasma eosinofilo disposte a palizzata, con scarso stroma e numerose mitosi (c).

than 9 cm in ten cases). This is because these tumours rarely cause luminal narrowing and tend to have an eccentric growth pattern, so that symptoms secondary to occlusion only arise in the advanced stages of disease. This also explains why GIST is sometimes diagnosed as an incidental finding [11].

The CT density of GISTs is often inhomogeneous owing to the presence of haemorrhagic and/or necrotic areas, especially in larger lesions (Torricelli-Bernoulli sign), and of cystic spaces [12]. In our study, 16 out of 26 lesions exhibited inhomogeneous density on the unenhanced baseline scans and more marked inhomogeneity on the contrast-enhanced scans as a result of the presence of necrotic components that made enhancement of the vascular areas generally poor, at least in the late phase. These were predominantly medium to large size tumours, whereas the few cases of small lesions and a very small proportion of large lesions exhibited homogenous density associated with brighter enhancement. Most of these lesions were histologically classified as benign or borderline and without significant areas of necrosis or haemorrhage.

The presence of calcification is an inconstant and nonspe-

*stica in cui tale reperto è stato evidenziato in soli 2 casi su 6 [15, 16].*

*L'infiltrazione della parete del viscere può dar luogo raramente a focali dilatazioni del lume, causate dalla veloce crescita della neoplasia o anche dall'infiltrazione del plesso mesenterico con conseguente ectasia da atonia causata da denervazione [12]. Qualora l'esame TC evidenzi segni di infiltrazione locoregionale, quasi certamente si tratta di lesioni ad alto potenziale di malignità. A volte però tali segni sono riconoscibili solamente all'intervento chirurgico (nella nostra casistica in 4 casi su 10 di forme infiltranti la TC non ha rilevato segni di infiltrazione locoregionale). È verosimile che l'impiego di apparecchiature multistrato consenta di evidenziare con maggior frequenza e precisione questo segno, molto importante ai fini prognostici e terapeutici.*

*In uno solo dei 26 casi valutati sono state riscontrate metastasi epatiche, ipodense alla scansione diretta e con discreto enhancement dopo l'iniezione di MdC. Le metastasi epatiche sono solitamente piccole e caratterizzate da ipo-*



cific finding, more frequently seen in liver metastases [13, 14]. CT is not always able to demonstrate calcifications, above all if a single-slice scanner is used, as was the case in our study in which some tiny calcifications seen at surgery were missed by CT.

Lesion ulceration is an indicator of malignancy. However, not always is it possible to demonstrate this finding on CT, especially if the ulceration is very superficial, as occurred in our series where CT identified this finding in only two cases out of six [15, 16].

Invasion of the bowel wall may occasionally give rise to focal luminal dilatation related to rapid tumour growth or infiltration of the mesenteric plexus, with ectasia caused by loss of tone due to denervation [12]. If CT demonstrates signs of locoregional invasion, it is almost certain that the lesions have a high malignant potential. In some cases, however, these signs are only recognised at surgery (in our series, CT failed to detect signs of locoregional invasion in four out of ten cases). It is likely that the use of multislice CT scanners will allow more frequent and better depiction of this sign, which is very important for prognostic and therapeutic purposes.

In only one case out of 26 was liver metastases detected. These were hypodense on the baseline scan and showed moderate enhancement after the injection of contrast material. Liver metastases are usually small and characterised by low density on baseline scans and intense vascularity and homogeneous enhancement in the portal phase showing complete washout in the late phase, with resultant hypodensity relative to the hepatic parenchyma. Instead, they tend to become hypovascular in all phases after chemotherapy.

Mesenteric metastases are common in disease recurrences or as a result of tumour seeding during surgery. They are difficult to detect, as they are small and sometimes located far from the primary lesion. Lymph node metastasis is not a common feature of this tumour, so the finding of satellite lymphadenopathy should lead to consideration of the possibility of an alternative diagnosis. The presence of ascites is also quite rare and more often related to the outcome of chemotherapy, in particular to the liver failure caused by the treatment [17, 18].

The definition of benign or malignant GIST is complex in that these tumours present a wide variability of malignant potential, which is established on the basis of the pathological and immunohistochemical findings. Tumours larger than 5 cm are generally considered to have the highest malignant potential.

Other CT findings that point to a diagnosis of malignancy are inhomogeneous enhancement with central low density due to tissue necrosis (in contrast to benign lesions that tend to enhance homogeneously), the presence of ulcerations or signs of locoregional infiltration and/or distant metastasis. It should, however, be noted that GISTs with a mitotic index greater than five mitoses per 50 high-power fields should be classified as malignant regardless of their size at imaging [19].

Surgery is the treatment of choice, and radical resection of the GIST is considered to be the most important prognostic factor for cure in nonmetastatic disease. The goal of surgical treatment is total excision of the mass with its capsule and leaving histologically disease-free margins. Lymphadenecto-

*dentensità delle stesse alla scansione diretta, da intensa vascolarizzazione ed omogeneo enhancement in fase portale con completo wash-out in fase tardiva risultando così nuovamente ipodense rispetto al parenchima. Esse divengono invece ipovascolarizzate in tutte le fasi dopo trattamento chemioterapico.*

*Le metastasi a livello mesenterico sono comuni in corso di recidiva della patologia od in seguito a disseminazione della massa neoplastica escissa; esse sono di difficile riconoscimento in quanto spesso di piccole dimensioni ed a volte si collocano a distanza dalla lesione primitiva. La presenza di metastasi linfonodali non è caratteristica comune della lesione, pertanto la dimostrazione di linfadenopatie satelliti deve far prendere in considerazione la presenza di una lesione di differente natura. La presenza di ascite è anch'essa piuttosto rara ed è più spesso riconducibile agli esiti dei trattamenti chemioterapici in relazione alla insufficienza epatica indotta dal trattamento [17, 18].*

*La definizione di benignità o malignità dei GIST è complessa in quanto questi tumori presentano una grande variabilità del grado di malignità, che viene stabilito sulla base dell'aspetto anatomopatologico ed immunohistochimico. Generalmente i tumori di dimensioni superiori ai 5 cm sono quelli a più alto potenziale di malignità.*

*Le altre caratteristiche TC che orientano verso una diagnosi di malignità sono rappresentate dall'enhancement disomogeneo con ipodensità centrale data dalla necrosi tissutale ove invece le forme benigne prediligono enhancement omogeneo e dalla presenza di ulcerazioni o di segni di infiltrazione locoregionale e/o metastasi a distanza. Va in ogni caso osservato come i GIST che presentino dal punto di vista istologico un indice mitotico maggiore di 5 mitosi su 50 campi ad alto ingrandimento (HPF) siano da classificare come maligni indipendentemente dalle dimensioni della neoplasia all'imaging [19].*

*La terapia chirurgica del GIST rappresenta il trattamento elettivo e la resezione totale del tumore è considerato il fattore prognostico maggiore nella guarigione dei casi non metastatici. L'obiettivo della terapia chirurgica è l'asportazione della massa in toto compresa la sua capsula, e con margine di sezione istologicamente libero da neoplasia, mentre la linfadenectomia non è indicata così come la peritonectomia, data la bassa metastatizzazione a questo livello; tuttavia la resezione chirurgica viene spesso condizionata dalla localizzazione e dalla grandezza della massa stessa [20, 21].*

*La tecnica laparoscopica nel trattamento chirurgico dei GIST è già stata utilizzata, tuttavia viene riportata in pochi studi, mentre si è dimostrata vantaggiosa nel trattamento delle lesioni sanguinanti dello stomaco, consentendo, infatti, una minima manipolazione della massa.*

*Mentre per le lesioni di piccole dimensioni o con scarsa aggressività locale il trattamento di elezione è stato ed è solo chirurgico, invece fino a poco tempo fa il trattamento adiuvante nel caso di tumori di maggiori dimensioni e di metastasi a distanza era effettuato mediante la chemioterapia e la radioterapia. Al giorno d'oggi, però, la terapia d'avanguardia si basa sull'impiego dell'Imatinib; tale molecola agisce a livello di un recettore transmembrana di una tiro-*

my and peritonectomy are not indicated, given the low rate of involvement of these structures; surgical resection is, however, often conditioned by the site and size of the tumour mass [20, 21].

Laparoscopy has already been used in the treatment of GIST, but the reports are few, whereas it has proved to be advantageous for treating bleeding gastric lesions, as it allows minimal manipulation of the tumour mass.

Whereas for small lesions or lesions with limited local aggressiveness the treatment of choice has always been and still is surgery, until recently, patients with larger lesions and those with distant metastases received adjuvant chemotherapy or radiotherapy. Nowadays, instead, the most innovative approach relies on the use of imatinib, a molecule that acts on a tyrosine-kinase transmembrane receptor to promote apoptosis and inhibit cell proliferation in GIST. The results achieved to date in the treatment of GIST with imatinib have been encouraging in terms of both tumour metastases and shrinkage of the tumour mass [22].

No specific indications exist for the use of radiotherapy as either primary or adjuvant treatment. Studies demonstrating that radiotherapy is effective in these tumours are lacking, as are specific data regarding treatment volumes or radiation doses. In principle, radiotherapy can be used to sterilise possible microscopic disease foci in all those cases at a significant risk for postoperative recurrence and in cases of macroscopic residual tumour or local relapse. However, larger studies are needed to assess the real impact of radiotherapy on local disease control and patient survival [23].

As for the use of chemotherapy, the oncological literature from the preimatinib days reports cumulative data regarding leiomyosarcomas as a single histological entity without distinguishing by site of occurrence. There are no specific publications on GIST apart from a recent retrospective study of the Italian Sarcoma Group [24]. The data on chemotherapy in GIST are therefore extrapolated from papers reporting the results of chemotherapy in soft-tissue sarcomas of the adult.

The literature shows that antineoplastic chemotherapy does not play a prominent role in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Clinical response was 10% and 5% in first-line and second-line treatment, respectively, that is, considerably lower than commonly observed in other soft-tissue sarcomas where response is 40% and approximately 30% in leiomyosarcomas. A partial explanation for this discrepancy may be related to the fact that 35% of GISTs express the MDR1 gene [25]. Today, following the demonstration of the efficacy of imatinib, chemotherapy plays no more than a marginal role in the treatment of GISTs.

In view of these issues related to treatment options, the role of CT needs to be emphasised. Our review of 26 cases of GIST examined with CT has demonstrated that the large size of these tumours and signs of locoregional infiltration are suggestive of lesions with a high malignancy potential, whereas the presence of distant metastasis is a clear indicator of malignancy, as in other neoplastic lesions. Cases presenting with large tumours and/or signs of infiltration benefit from appropriate adjuvant therapy prior to surgery to permit a more radical resection and improve prognosis. In contrast, CT evidence of secondary lesions at presentation will allow direction

*sin-chinasi, favorendo l'apoptosi e inibendo la proliferazione della popolazione cellulare dei GIST. I risultati fino ad ora ottenuti nel trattamento di questo tipo di patologia mediante l'Imatinib sono stati promettenti sia nei confronti dei tumori metastatici sia nella riduzione dimensionale delle masse [22].*

*Non esistono a tutt'oggi indicazioni specifiche circa l'utilizzo della radioterapia né come trattamento primario né come terapia adiuvante. Mancano, infatti, studi che dimostrino non solo la radiocurabilità di queste neoplasie, ma anche dati specifici sui volumi di trattamento o i dosaggi da erogare. In linea di principio la radioterapia può essere utilizzata in tutti quei casi che presentano un rischio significativo di recidiva post-chirurgica allo scopo di sterilizzare eventuali foci microscopici di malattia, e nei casi di residuo macroscopico o di recidiva locale. Tuttavia, sono necessari studi più appropriati al fine di valutare il reale impatto della radioterapia sul controllo locale della malattia e sulla sopravvivenza [23].*

*Per quanto riguarda l'impiego della chemioterapia, la letteratura oncologica nell'era pre-Imatinib riporta dati cumulativi riguardanti i leiomyosarcomi come entità istologica senza distinguerli per sede d'insorgenza, né esistono pubblicazioni specifiche sui GIST, se si esclude un recente studio retrospettivo dell'Italian Sarcoma Group [24]. I dati sul trattamento chemioterapico dei GIST sono pertanto estrapolati da pubblicazioni riportanti i risultati relativi al trattamento chemioterapico dei sarcomi delle parti molli dell'adulto.*

*Dalla letteratura emerge come la chemioterapia antitumorale non abbia avuto un ruolo determinante nel trattamento dei tumori stromali gastrointestinali. Le risposte cliniche sono state del 10% e del 5% rispettivamente in prima linea e seconda linea di trattamento, percentuali diverse da quelle comunemente osservate negli altri sarcomi dei tessuti molli in cui il tasso di risposte è del 40% e nel sottogruppo dei leiomyosarcomi, del 30% circa. Una parziale spiegazione di questa discrepanza può essere legata al fatto che nel 35% dei casi i GIST esprimono il gene MDR1 [25]. Oggi, in seguito alla dimostrata efficacia dell'Imatinib nella terapia dei GIST, la chemioterapia riveste un ruolo del tutto marginale nel trattamento di questi tumori.*

*Sulla base di queste problematiche legate alle possibilità terapeutiche va sottolineato il ruolo della TC. La revisione dei 26 casi di GIST valutati in TC ha evidenziato come le notevoli dimensioni ed i segni di infiltrazione dei tessuti locoregionali siano indicativi di lesioni con elevato potenziale di malignità, mentre la presenza di metastasi a distanza rappresenta un chiaro indicatore di malignità, come per altro in quasi tutte le forme neoplastiche. Nei casi in cui vengano evidenziati tumori di grandi dimensioni e/o segni di infiltrazione è possibile impostare una opportuna terapia adiuvante prima dell'intervento, consentendo così una maggior radicalità chirurgica al fine di migliorare la prognosi del paziente. L'evidenza alla TC di lesioni secondarie già al momento della diagnosi consente invece di indirizzare il paziente verso la terapia medica basata sull'utilizzo dell'Imatinib.*

*Le altre caratteristiche morfologiche e di enhancement*

of the patient towards medical therapy based on imatinib.

Although the other morphological and enhancement CT features of GIST do not constitute specific signs of malignancy, they may provide useful clues for preoperative staging, as, especially if simultaneously present, they contribute to a diagnosis of aggressive tumour.

## Conclusions

In conclusion, CT with its panoramic views and high contrast resolution provides crucial information for the detection and characterisation of the typical imaging patterns of GIST. It enables recognition of the distinctive features of the lesions and establishment of a correct diagnosis that can guide the clinician's judgement on disease aggressiveness. It is therefore indispensable in clinical staging and treatment planning, as well as being useful in the follow-up of patients treated with either surgery or pharmacological therapy (Imatinib).

*delle lesioni evidenziabili in TC, pur non essendo segni specifici di malignità, possono fornire indicazioni utili nell'inquadramento pre-operatorio della patologia in quanto, specie se presenti contemporaneamente, orientano verso forme aggressive.*

## Conclusioni

*In conclusione, la TC in virtù della sua elevata panoramicità e risoluzione di contrasto fornisce informazioni determinanti nel riconoscimento e nella caratterizzazione dei reperti radiologici caratteristici dei GIST. Ciò permette di riconoscere i caratteri dirimenti delle lesioni e di formulare una diagnosi adeguata in grado di orientare il clinico verso la maggiore o minore aggressività della malattia. Risulta quindi indispensabile nell'inquadramento clinico del paziente e nella pianificazione terapeutica e si dimostra altresì utile nel follow-up dei pazienti trattati sia chirurgicamente sia mediante terapia farmacologica (Imatinib).*

## References/Bibliografia

- Boraschi P, Cappelli C, Bachini R et al (2001) Integrated imaging of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the jejunum. A case report. *Radiol Med* 102:406–408
- Miettinen M, Majidi M, Lasota J (2002) Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 38[Suppl 5]: S39–S51
- Lasota J, Carlson JA, Miettinen M (2000) Spindle cell tumor of urinary bladder serosa with phenotypic and genotypic features of gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 124:894–897
- Ortiz-Hidalgo C, de Leon Bojorge B, Albores-Saavedra J (2000) Stromal tumor of the gallbladder with phenotype of interstitial cells of Cajal: a previously unrecognized neoplasm. *Am J Surg Pathol* 24:1420–1423
- Pfeffel F, Stiglbauer W, Depisch D et al (1999) Coincidence of Crohn's disease and a high-risk gastrointestinal stromal tumor of the terminal ileum. *Digestion* 60:363–366
- Miettinen M, Lasota J (2001) Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438:1–12
- Ludwig DJ, Traverso LW (1997) Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 173:390–394
- Catena F, Pasqualini E, Campione O (2000) Gastrointestinal stromal tumors: experience of an emergency surgery department. *Dig Surg* 17:503–507
- Belloni M, De Fiori E, Mazzarol G et al (2002) Endoscopic ultrasound and Computed Tomography in gastric stromal tumours. *Radiol Med (Torino)* 103:65–73
- Chun HJ, Byun JY, Chun KA et al (1998) Gastrointestinal leiomyoma and leiomyosarcoma: CT differentiation. *J Comput Assist Tomogr* 22:69–74
- Grady WM (2003) GISTs: the revolution continues. *Gastroenterology* 125:967–969
- Sandrasegaran K, Rajesh A, Rydberg J et al (2005) Gastrointestinal stromal tumors: clinical, radiologic, and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 184:803–811
- Horton KM, Juluru K, Montgomery E et al (2004) Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 28:811–817
- Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M et al (2006) Gastrointestinal stromal tumour: 40-row multislice computed tomography findings. *Radiol Med (Torino)* 111:651–660
- Kim HC, Lee JM, Son KR et al (2004) Gastrointestinal stromal tumors of the duodenum: CT and barium study findings. *AJR Am J Roentgenol* 183:415–419
- Shojaku H, Futatsuya R, Seto H et al (1997) Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiat Med* 15:189–192
- Kim HC, Lee JM, Kim SH et al (2004) Primary gastrointestinal stromal tumors in the omentum and mesentery: CT findings and pathologic correlations. *AJR Am J Roentgenol* 182:1463–1467
- Tateishi U, Hasegawa T, Satake M et al (2003) Gastrointestinal stromal tumor. Correlation of computed tomography findings with tumor grade and mortality. *J Comput Assist Tomogr* 27:792–798
- Nishida T, Hirota S (2000) Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 15:1293–1301
- Spivach A, De Simone P, Giurissa A et al (1993) Gastric muscular tumors in emergency surgery. *J Emerg Int Care* 16:109–113
- Spivach A, Zanconati F, Bonifacio Gori D et al (1999) Stromal tumors of the small intestine (GIST). Prognostic differences based on clinical, morphological and immunophenotypic features. *Minerva Chir* 54:717–724



22. Wilson J, Connock M, Song F et al (2005) Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 9:1–142
23. Blanke C (2003) Therapeutic options for gastrointestinal stromal tumors. *ASCO* 2003:266–272
24. de Pas T, Casali PG, Toma S et al (2003) Gastrointestinal stromal tumors: should they be treated with the same systemic chemotherapy as other soft tissue sarcomas? *Oncology* 64:186–188
25. Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM et al (2000) Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 18:3211–3220