

## Στρωματικά νεοπλάσματα του γαστρεντερικού σωλήνα: Μέγεθος, αποπτωτικοί δείκτες και μεταστάσεις σε ένα μαθηματικό μοντέλο για την επιβίωση

A. Κοντογιάννη<sup>3</sup>, M. Δαιμονάκου<sup>3</sup>, A. Δάλλας<sup>4</sup>, K. Λαρίου<sup>2</sup>, X. Βουρλάκου<sup>2</sup>, N. Καββαντζιάς<sup>1</sup>, Π. Δάβαρης<sup>1</sup>

### *Gastrointestinal stromal tumors: size, metastasis and bcl2 expression as prognostic factors for survival in a mathematical model*

Kontogianni E.<sup>3</sup>, Demonakou M.<sup>3</sup>, Dallas L.<sup>4</sup>, Lariou K.<sup>2</sup>, Vourlakou C.<sup>2</sup>, Kavatzas N.<sup>1</sup>, Davaris P.<sup>1</sup>

Department of Pathology, Medical School University of Athens<sup>1</sup>, Department of Pathology "Evangelismos" General Hospital<sup>2</sup>, Department of Pathology "Sismanoglion" General Hospital<sup>3</sup> and Universite' Libre de Bruxelles<sup>4</sup>

**Aim:** We examined 102 gastrointestinal stromal tumors (GIST) by conventional light microscopy, immunohistochemistry and image analysis, [66 males, 36 females; their age at diagnosis ranged from 22 to 99 years (mean 63.33; median 65)] to determine the prognostic factors for survival.

Complete clinical data were available in 72 cases. The tumor's location and size, immunophenotype, histologic grade, proliferative activity index by PCNA and Ki-67, apoptotic markers BCL2 and BAX, were considered as prognostic factors and were correlated with patient survival [0-82 months (mean 33 months; median 32 months)].

**Results:** Multivariate analysis selected: a) Tumor size > 8 cm (p=0.17), b) PCNA > 10% (p=0.09), c) mitoses > 5/10HPF (p=0.16), d) necrosis (p=0.02), e) metastasis (p=0.04), as negative prognostic markers associated with poor survival prognosis. BCL-2 protein expression > 37.42% (p=0.16) was associated with better survival. The Linear Regression Technique can predict lifetime expectation for patients with GIST, if these tumors are considered as borderline malignancies. The mathematic model for survival is:  $Y = c - 0.68 \cdot X1 + 0.25 \cdot X2 - 22.9 \cdot I3$ , (Y = lifetime, c = 49.6 months, X1 = size, X2 = % BCL2, I3 = metastasis) ( $r^2 = 0.67$  %, Prob > F = 0.0001).

**Conclusions:** Tumor size, necrosis, mitoses (>5/10HPF), PCNA > 10% are

*independent prognostic factors and are associated with poor prognosis, whereas BCL-2 protein is associated with better prognosis. The linear regression model can predict lifetime expectation in the 70% of patients with GIST.*

**Key words:** *gastrointestinal stromal tumor, immunohistochemistry, prognosis, proliferation, apoptosis, BCL2.*

**Abbreviations:** *GIST: gastrointestinal stromal tumor, HPF: high - power field, PCNA: proliferation cell nuclear antigen.*

**Έκποός:** Τα Στρωματικά Νεοπλάσματα αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία πρωτοπαδών μη επιδηλιακών νεοπλασμάτων του Γαστρεντερικού Σωλήνα. Η βιολογική τους συμπεριφορά παραμένει αδιευκρίνιστη. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται δεν διαχωρίζουν σαφώς τα όρια μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας.

**Υλικό - Μέθοδος:** Για την πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς των ΣΝΓΕΣ, μελετήθηκαν 102 ασθενείς ως προς την εντόπιση του όγκου, το μέγεθος, την παρουσία νεκρώσεως, τον ανοσοφαινότυπο, τη διάγνωση (καλοήθες, κακοήθες, οριακό), τους δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τις αποπτωτικές πρωτεΐνες BCL-2 και BAX και τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με την επιβίωση.

**Αποτελέσματα - Συμπεράσματα:** Επιβεβαιώνεται ότι ανεξάρτητες παράμετροι που συσχετίζονται αρνητικά με την πρόγνωση είναι: το μέγεθος του όγκου >8 cm, οι νεκρώσεις, ο αριθμός των μιτώσεων (>5 /10 HPF), η έκφραση >10% PCNA, και οι μεταστάσεις, ενώ η έκφραση της BCL2 πρωτεΐνης >37, 42% αποτελεί δετικό προγνωστικό παράγοντα. Στο 70% περίπου των ασθενών το μαθηματικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης προβλέπει το χρόνο επιβίωσης, εφ' όσον όλα τα ΣΝΓΕΣ δεωρηθούν οριακής κακοηθείας. Η επιβίωση των ασθενών προκύπτει από την συνάρτηση:  $Y = c - 0,68 \cdot X1 + 0,25 \cdot X2 - 22,9 \cdot I3$ , ( $r^2 = 0,67\%$ , Prob >F=0,0001), όπου Y = χρόνος επιβίωσης σε μήνες, c= 49, 6 μήνες, X1= μέγεθος, X2= % BCL2, I3= μεταστάσεις.

**Λέξεις- κλειδιά:** στρωματικά νεοπλάσματα του ΓΕΣ, ανοσοϊστοχημεία, πρόγνωση, απόπτωση, PCNA, BCL-2.

**Συντμήσεις:** ΣΝΓΕΣ: Στρωματικά Νεοπλάσματα Γαστρεντερικού Σωλήνα, HPF: high- power field, PCNA: proliferation cell nuclear antigen

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ΣΝΓΕΣ αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία των πρωτοπαδών μη επιδηλιακών νεοπλασμάτων του ΓΕΣ. Η ιστογενετική προέλευση, η διαφοροποίηση καθώς και η βιολογική συμπεριφορά των ΣΝΓΕΣ, αποτελεί πεδίο συνεχούς έρευνας, τις τελευταίες δεκαετίες. Η ταξινόμησή τους βασίζεται στα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τον ανοσοφαινότυπο και την κυτταρική διαφοροποίηση, όπως εκφράζεται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (ΗΜ). Έτσι ταξινομούνται σε ΣΝ των λείων μυϊκών ινών, ΣΝ νευρικής προελεύσεως, ΣΝ μικτής διαφοροποίησης και ΣΝ μη διαφοροποιούμενα<sup>1</sup>.

Η πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς των ΣΝΓΕΣ αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα. Τα κριτήρια που εφαρμόζονται στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων για την κατάταξή τους σε καλοήθη, κακοήθη και οριακά, όπως οι μιτώσεις και η κυτταροβρίδεια, δεν επαρκούν για να προσδιορίσουν την βιολογική συμπεριφορά των ΣΝΓΕΣ. Ο ορισμός του ορίου της μιτωτικής δραστηριότητας ποικίλλει σε διάφορες σειρές. Άλλες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές παράμετροι όπως η εντόπιση του όγκου, το μέγεδός του, η παρουσία νεκρώσεως, η διαφοροποίηση όπως καθορίζεται από τον ανοσοφαινότυπο, η βαθμοποίηση (ιστολογικό grade) και η αναζήτηση δεικτών

κυτταρικού πολλαπλασιασμού εξετάζονται σαν προγνωστικοί παράμετροι.

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν όλες οι προαναφερθείσες προγνωστικές παράμετροι σε 102 περιπτώσεις ΣΝΓΕΣ με γνωστή έκβαση της νόσου, ενώ σε 60 ΣΝΓΕΣ μελετήθηκε και η έκφραση των αποπτωτικών πρωτεϊνών bcl-2 και Bax. Για την πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών εφαρμόσθηκε το μαθηματικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### Υλικό

Μελετήσαμε εκατόν δύο (102) ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν για μη επιδηλιακά στρωματικά νεοπλασμάτα του ΓΕΣ στη περίοδο 1984-1995 στα Νοσοκομεία "Ευαγγελισμός" και

Σισμανόγλειο ΓΠΝΑ.

Από τους φακέλους των ασθενών συγκεντρώθηκαν στοιχεία που αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, την κλινική εικόνα, την χειρουργική εξαίρεση και την έκβαση της νόσου (Πίνακας 1).

Από τα παθολογοανατομικά αρχεία συλλέγησαν πληροφορίες για την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, τις νεκρώσεις, την κυτταροβρίδεια και την ταξινόμηση (καλοήθες, κακοήθες και οριακής κακοηθείας νεόπλασμα) και ανασύρθηκαν τα πλακίδια και οι κύβοι παραφίνης από κάθε νεόπλασμα

### Μέθοδοι

Μιτώσεις μετρήθηκαν από δύο παθολογοανατόμους χωριστά (Μ.Δ., Α.Κ.) σε 10 οπτικά

**Πίνακας 1**

A/a	Αρ. Πρωτ.	Φύλο	Ηλικία	Εντόπιση	Μέγεθος	Συμπτώματ.	Διάγνωση	Νέκρωση	Μετάσταση	Έκβαση νόσου	Χρόνος επιβίωσης
1	1959.84	1=άνδρας	όχι	2=στομάχι	6.00	1=ναι	1=καλοήθες	2=όχι	2=όχι	1=ζωντανός	12 μήνες
2	1837.84	1	όχι	3=λεπτό	8.50	1	1	1=ναι	2	1	24
3	28.85	1	όχι	3	4.30	1	1	2	2	3=απεθ. Άλλη αιτία	5
4	1994.86	1	όχι	3	6.00	1	1	1	2	1	0
5	2742.86	1	όχι	3	0.00	0=άγνωστο	3=οριακό	0=άγνωστ.	0=άγνωστο2=απεβίωσε από νόσο		3
6	418.87	1	όχι	3	3.00	1	2=κακοήθες	1	1=ναι	2	0
7	568.87	1	όχι	3	8.00	1	2	1	1	2	30
8	3300.87	2=γυναίκα	όχι	2	0.00	1	1	0	0	1	24
9	2043.87	1	όχι	2	0.00	0	1	1	0	99	
10	2734.87	1	60	3	0.00	1	1	1	1	1	27
11	3281.87	1	όχι	2	1.20	0	1	0	0	1	26
12	2381.88	2	77	1=οισοφάγος	12.20	1	2	1	1	2	2
13	2972.89	1	όχι	2	15.00	2=όχι	1	2	2	1	14
14	3189.89	1	76	3	11.00	1	2	1	1	2	18
15	681.89	1	64	2	4.00	1	2	1	1	2	6
16	772.89	1	όχι	2	0.00	0	2	0	0	99	
17	804.89	2	όχι	4=παχύ έντερ.	0.80	2	1	0	0	1	15
18	2213.89	1	όχι	3	11.00	1	2	1	1	2	12
19	2745.89	2	70	2	4.80	1	2	2	2	2	72
20	1604.90	1	όχι	3	7.00	1	2	0	0	2	12
21	513.91	1	42	3	0.00	1	3	2	1	2	0
22	2070.91	1	45	2	1.20	0	3	0	0	99	
23	4468.91	2	85	2	5.00	1	1	0	0	1	48
24	17.92	2	72	4	0.20	2	1	0	0	1	48
25	3914.93	1	όχι	3	1.00	2	1	0	0	1	36
26	4753.93	1	46	2	0.30	2	1	0	0	1	24
27	86.94	1	όχι	3	0.30	2	1	0	0	1	24
28	4268.94	1	όχι	4	0.00	1	2	1	1	2	12
29	1614.95	1	όχι	4	7.00	1	2	1	1	2	0
30	3824.95	2	50	3	0.60	0	1	2	2	1	12
31	5053.95	1	όχι	3	7.00	1	2	1	1	2	12
32	640.87	2	53	2	5.00	1	1	0	0	1	47
33	7547.87	1	66	2	2.50	1	1	0	0	1	38
34	9130.88	1	43	1	7.00	1	1	0	0	1	25
35	6143.86	1	53	2	7.00	1	1	0	0	99	
36	2924.87	2	82	3	0.60	2	1	0	0	3	12
37	8921.87	1	69	2	2.00	2	1	0	0	1	37
38	2972.88	2	57	3	2.50	2	1	0	0	1	32

39	4188.86	1	64	4	0.80	1	1	0	0	1	54
40	9011.86	2	78	4	2.00	1	1	0	0	99	
41	4810.87	2	53	3	3.00	1	1	0	0	1	42
42	2120.85	1	60	3	4.00	1	3	0	0	1	69
43	6964.85	1	54	2	3.50	1	3	0	0	1	62
44	1952.86	1	65	2	13.00	1	3	0	0	1	57
45	9576.86	2	83	2	2.80	1	3	0	0	99	
46	2639.87	1	62	3	8.00	1	3	0	0	1	44
47	713.85	1	68	3	0.80	2	1	0	0	99	
48	2328.86	1	72	3	1.60	1	1	0	0	1	56
49	6497.88	1	79	2	3.00	1	3	0	0	1	27
50	4482.85	2	58	2	11.00	4	2	0	0	99	
51	317.84	1	70	2	6.00	1	3	0	0	1	82
52	4842.85	1	50	3	3.50	1	3	0	0	1	66
53	5126.85	1	51	3	5.00	1	3	0	0	1	53
54	9290.86	2	43	3	3.80	1	3	0	0	1	48
55	163.88	2	74	3	3.00	1	3	0	0	1	35
56	6783.88	2	89	2	5.00	1	3	0	0	1	27
57	8605.92	1	50	2	16.00	1	2	0	1	99	
58	8556.92	2	όχι	2	28.00	1	2	1	2	2	7
59	7731.92	2	όχι	3	17.00	1	2	2	1	1	40
60	7153.92	1	52	4	1.50	0	1	0	0	1	40
61	7018.92	2	80	3	8.50	1	2	0	2	99	
62	4919.92	1	78	3	10.00	1	2	0	1	99	
63	4854.92	2	73	2	6.50	1	2	2	1	99	
64	604.91	1	61	3	2.60	1	2	2	1	2	36
65	537.91	2	όχι	2	6.00	1	2	1	1	99	
66	1993.91	1	61	2	0.40	2	1	0	0	99	
67	2822.91	2	όχι	2	6.50	1	3	2	2	1	59
68	2320.94	1	82	2	0.00	1	2	2	0	99	
69	9160.94	1	όχι	2	0.00	1	2	1	1	99	
70	9450.94	1	65	3	1.00	2	1	0	0	99	
71	8121.93	1	όχι	2	0.70	2	1	0	0	2	1
72	7904.93	2	όχι	3	4.00	2	1	2	2	1	28
73	6692.93	2	70	3	2.80	1	2	1	2	1	29
74	6418.93	2	όχι	2	2.90	1	2	0	0	1	32
75	4333.93	2	50	1	0.00	1	2	1	0	1	33
76	2292.93	1	73	2	4.50	1	2	0	0	99	
77	2214.93	1	όχι	2	0.00	0	2	2	1	1	34
78	107.93	1	όχι	2	5.50	0	3	0	0	99	
79	9739.93	2	όχι	3	1.00	2	1	0	0	99	
80	9515.86	2	37	5=ορθό	2.50	2	3	0	0	99	
81	9648.91	1	57	3	1.20	2	1	0	0	1	56
82	4535.91	1	όχι	2	6.00	1	3	2	2	1	56
83	1589.91	2	70	2	0.00	1	2	2	2	1	60
84	479.90	1	65	2	0.00	0	2	0	1	2	11
85	5140.90	2	όχι	2	0.00	0	1	0	0	99	
86	8956.90	1	38	2	2.50	2	2	0	0	99	
87	7744.90	1	62	2	0.00	0	2	0	0	1	64
88	6086.90	1	99	3	0.00	0	3	1	0	1	69
89	698.89	2	72	2	0.00	0	1	0	0	99	
90	851.89	1	35	3	0.00	0	2	0	0	99	
91	8026.89	1	26	2	0.00	0	1	0	0	1	78
92	604.91	1	61	3	2.60	1	2	2	2	2	36
93	537.91	2	όχι	2	6.00	1	2	1	2	99	
94	2822.91	2	όχι	2	6.50	1	3	2	2	1	59
95	2320.94	1	82	2	30.00	1	2	2	2	1	24
96	9160.94	1	όχι	2	7.50	1	2	1	1	99	
97	9450.94	1	65	3	3.00	1	1	2	2	99	
98	6692.93	2	70	4	2.80	1	2	1	2	1	29
99	6418.93	2	όχι	2	5.00	1	2	2	2	1	32
100	2292.93	1	73	2	4.50	1	2	2	2	99	
101	2214.93	1	όχι	2	14.00	1	3	2	1	1	34
102	107.93	1	όχι	2	5.50	1	3	2	2	99	

πεδία X 40 (HPF), καταγράφηκε ο αριθμός τους, και αυτό επαναλήφθηκε πέντε φορές. Ο μεγαλύτερος αριθμός μιώσεων (A.M.) ήταν ο AM/10HPF.

Τα ΣΝ κατετάγησαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τη βιβλιογραφία: α) AM>5/10HPF, β) AM<5/10HPF.

**Ανοσοφαινότυπος:** Για τον καθορισμό του, μια τουλάχιστον τομή από κάθε ΣΝ, χρώσθηκε με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο APAP για δεσμίνη: (NCL-DES, Novocastra Labs, Βιοδυναμική, Αθήνα, σε αραιώση 1:100), Ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (DAKO-SMA, Dako, Καλιφρονάς, Αθήνα, σε αραιώση 1:200) Ειδική των Νευρώνων Ενολάση (NCL-NSE2, Novocastra, Labs, Βιοδυναμική, Αθήνα, σε αραιώση 1:100), S-100 protein (NCL-S-100, Novocastra Labs, Βιοδυναμική, Αθήνα, σε αραιώση 1:40), και για CD34 (κλώνος QBEnd/10, 1:50).

Τα πλακίδια μελετήθηκαν ταυτόχρονα από δύο παθολογοανατόμους (Μ.Δ., Κ.Λ.) οι οποίοι χαρακτήρισαν τη χρώση θετική ή αρνητική.

**Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού:** Με τη μέθοδο APAP αναζητήθηκαν οι πυρηνικές πρωτεΐνες PCNA (NCL-PCNA, κλώνος PC10, Novocastra Labs, Βιοδυναμική, Αθήνα, σε αραιώση 1:200) και Ki-67 (NCL-Ki67-MM1, Novocastra Labs, Βιοδυναμική, Αθήνα, σε αραιώση 1:200). Η εκτίμηση τους έγινε ημιμορφομετρικά και εκφράσθηκε επί τοις %. Το φαινόμενο της απόπτωσης μελετήθηκε με την ανίχνευση της πρωτεΐνης του πρωτοογκογονιδίου bcl-2 και του ομολόγου του bax, με το μονοκλωνικό αντι-bcl-2 αντι-ανδρώπειο IgG1 αντίσωμα ποντικού (κλώνος 124, DAKO, κωδ. Μ. 0087, σε αραιώση 1:40), ενώ για το bax χρησιμοποιήθηκε το αντίστοιχο πολυκλωνικό αντίσωμα (Santa Cruze, California, USA, σε αραιώση 1:100). Χρησιμοποιήθηκαν θετικοί και αρνητικοί μάρτυρες.

Η ανοσοϊστοχημική εκτίμηση των bcl-2 και bax έγινε από ένα παθολογοανατόμο (Ν.Κ.) με τη χρήση του αναλυτή εικόνας (χρησιμοποιήθηκε ημι-αυτόματη τεχνική επεξεργασίας ψηφιακών εικόνων).

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SAS System release 6.11 σε PC Pentium II.

Η ηλικία των ασθενών και το φύλο, η εντόπιση του όγκου, το μέγεδός του, η κυτταροβρίθεια, ο ανοσοφαινότυπος, ο αριθμός των μιώσεων, η παρουσία νέκρωσης, η διάγνωση (καλόηδες, κακόηδες, οριακό), οι δείκτες κυτταρι-

κού πολλαπλασιασμού (PCNA, Ki-67) και οι αποπτωτικές πρωτεΐνες (bcl2, bax) εκτιμήθηκαν σαν προγνωστικές παράμετροι.

Οι συσχετίσεις ορίστηκαν από μέσους όρους (means) με τις δοκιμασίες: Spearman Correlation Coefficient για τακτικές (ordinal) μεταβλητές ενώ όταν τουλάχιστον μία από τις μεταβλητές ήταν ονομαστική (nominal) χρησιμοποιήθηκαν οι Lambda Asymmetric analysis και η Uncertainty Coefficient. Η σημαντική διαφορά του μέσου χρόνου επιβίωσης για διαφορετικές τιμές μίας επεξηγηματικής (explanatory) μεταβλητής δόθηκε από τις δοκιμασίες t test, Fisher test, Kruskal-Wallis και mean. (Δ.Α.)

Ο ανοσοφαινότυπος, οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, η διάγνωση (καλόηδες, κακόηδες, οριακό) και η έκφραση των αποπτωτικών πρωτεϊνών συσχετίστηκαν με την επιβίωση των ασθενών.

Η ανάπτυξη του μαθηματικού μοντέλου για την επιβίωση έγινε με την τυπική τεχνική γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Technique).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

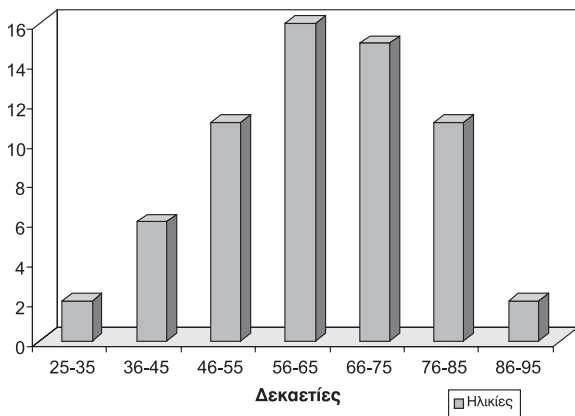
### Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Από τους ασθενείς 66 ήταν άνδρες και 36 γυναίκες, (Άνδρες/Γυναίκες: 1,83.), ηλικίας 26-99 ετών (μέση: 63,33, διάμεση: 65). Οι ηλικίες ήταν γνωστές σε 63 ασθενείς (61,76%), παρατηρήθηκε δε η εξής κατανομή: 25-35=2 (3,2%), 36-45=6 (9,5%), 46-55=11 (17,4%), 56-65=16 (25,4%), 66-75=15 (23,8%), 76-85=11 (17,4%), 86-99=2 (3,2%). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε ηλικίες από 56-75 έτη (49,2%) (Σχήμα 1).

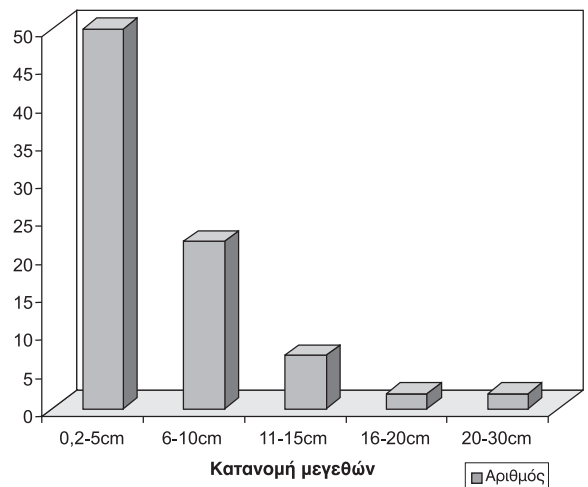
**Κλινική εικόνα:** Από τους 102 ασθενείς παρουσίασαν συμπτώματα οι 68 (66,7%), 18 (17,6%) δεν είχαν συμπτώματα μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης, για 16 (15,7%) δεν υπήρχαν στοιχεία.

### Έκβαση της νόσου

Πληροφορίες για την έκβαση της νόσου υπήρχαν σε 72 ασθενείς. Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν από 0-82 μήνες (μέση: 33, διάμεση: 32), με τελευταία ημερομηνία έκβασης νόσου Ιανουάριος 1996. Εν ζωή ήταν οι 52 ασθενείς (72,2%), ενώ απεβίωσαν από τη νόσο 18 (26%), δύο ασθενείς απεβίωσαν από άλλη



Σχήμα 1. Κατανομή ηλικιών.



Σχήμα 2. Κατανομή μεγεθών.

ατία. Μεγαλύτερη ή ίση με 5ετή επιβίωση παρατηρήθηκε στο 15% των ασθενών.

Μεταστατική διασπορά παρουσίασαν 45 ασθενείς (45/102) (44,11%). Από αυτούς, τρεις ασθενείς (6,66%), την παρουσίαζαν ήδη κατά την διάγνωση. Οι ασθενείς με μετάσταση είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης 17 μήνες (0-40 μήνες), ενώ οι υπόλοιποι το διπλάσιο χρόνο, 31 μήνες (5-82 μήνες).

## Χαρακτηριστικά των ΣΝ

### Εντόπιση

Τα ΣΝ εντοπίζονταν κυρίως στον στόμαχο και το λεπτό έντερο (88,2%). Τρεις όγκοι εντοπίζονταν στον οισοφάγο (2,9%), 51 στο στομάχο (50%), 39 στο λεπτό έντερο (38,2%), 8 στο παχύ έντερο (7,8%) και 1 στο ορθό (1%).

### Μέγεθος

Το μέγεθος του όγκου κυμαινόταν από 0,2 έως 30 cm (Μέση: 4,47 Διάμεση: 3), ενώ σε 19 περιπτώσεις (18,62%) για το μέγεθος δεν υπήρχαν πληροφορίες. Συγκεκριμένα, η κατανομή των όγκων σε σχέση με το μέγεθος ήταν η εξής: 0,2-5cm: 50 (48,98%), 6-10cm: 22 (21,6%), 11-15cm: 7 (6,9%), 16-20cm: 2 (2%), 20-30cm: 2 (2%). (Σχήμα 2)

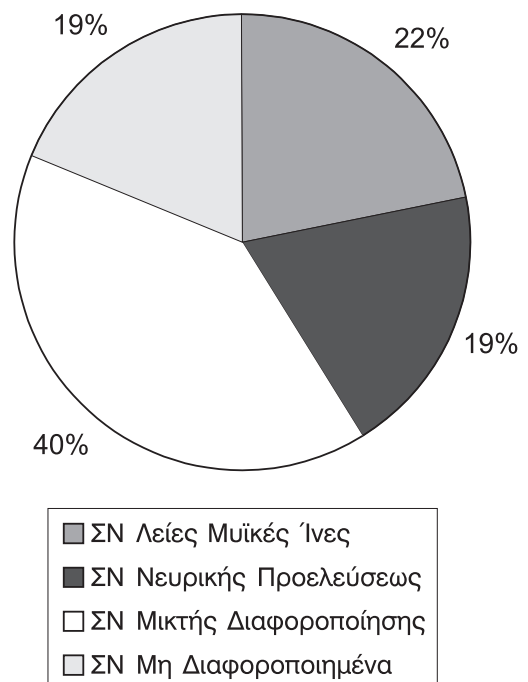
Νεκρώσεις παρουσίαζαν 22 νεοπλάσματα (21,56%).

Τα ΣΝ είχαν ταξινομηθεί σε 39 καλοήδη (38,2%), 40 σε κακοήδη (39,2%) και 23 οριακά (22,6%).

Ο αριθμός των μιτώσεων AM/10 HPF κυμάνθηκε από 0-29 (μέση τιμή: 4,25, διάμεση:

α) <5AM/10 ΟΠ είχαν 75 ασθενείς (74,3%), β) >5 AM/10HPF είχαν 27 ασθενείς (25,7%).

Σύμφωνα με τον ανοσοφαινότυπο, 20 ΣΝ προέρχονταν από λείες μυϊκές ίνες (22%), 17 ΣΝ νευρικής προελεύσεως (18,7%), 37 ΣΝ μικτής διαφοροποίησης (40,7%) και 17 ΣΝ μη διαφοροποιούμενα (18,7%). Τα στοιχεία δεν ήταν επαρκή για 11 νεοπλάσματα λόγω εξάντλησης του υλικού. (Σχήμα 3)



Σχήμα 3. Ανοσοφαινότυπος.

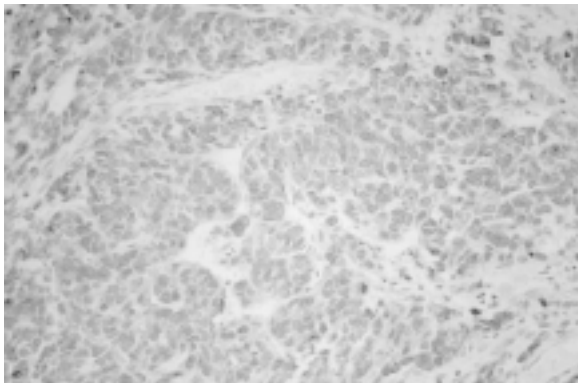
### Δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού

PCNA δετικοί πυρήνες βρέθηκαν σε 55 ΣΝ νεοπλάσματα (53,9%) και τα ποσοστά έκφρασης κυμάνθηκαν από 1-95% (μέση: 1%, Διάμεση: 10%) Βρέθηκαν 22 νεοπλάσματα με PCNA <10% (40%) και 33 ΣΝ με PCNA>10% (60%).

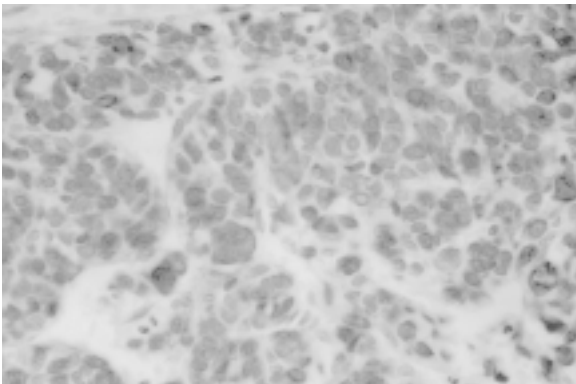
Ki-67 ανιχνεύθηκε σε 26 ΣΝ και τα ποσοστά έκφρασης κυμάνθηκαν από 1-10 (μέση: 2,61, διάμεση: 2)

Η παρουσία CD34 εξετάστηκε σε 54 νεοπλάσματα. Θετικά ήταν 29 (53,7%).

Οι αποπτωτικές πρωτεΐνες παρουσίασαν αναλυτικά τα εξής αποτελέσματα α) για την BCL2 πρωτεΐνη δετικά ήταν 26 νεοπλάσματα (43,3%) και η μέση τιμή έκφρασης επί % ήταν 51, 45 (τιμές: 0-99) (εικόνες 1 και 2), ενώ για



**Εικόνα 1:** (APAP/ bcl-2 X 250). ΣΝΓΕΣ: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης σε ποσοστό 75%.



**Εικόνα 2:** (APAP/ bcl-2 X 400). ΣΝΓΕΣ: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης σε ποσοστό 88%.

την πρωτεΐνη Bax δετικά ήταν 24 ΣΝ (80%) και η μέση τιμή έκφρασης ήταν 41,25% (τιμές: 0-98).

### Στατιστική ανάλυση

Συσχετίστηκαν με την επιβίωση:

1) αρνητικά α: το μέγεθος >8 cm (p=0,17), β: PCNA> 10% (p=0,09), γ: οι μιτώσεις >5 (p=0,16) και δ: η παρουσία νέκρωσης (p=0,02).

2) Θετική συσχέτιση με την επιβίωση είχε η έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης >37,42% (p=0,16).

3) Δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση ο ανοσοφαινότυπος (p=0,37).

### Μαθηματικό μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης

Από τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν, οι παράμετροι που έδωσαν αξιόπιστα αποτελέσματα στο σχηματισμό εξίσωσης για την πρόβλεψη της επιβίωσης Y σε μήνες ήταν: X<sub>1</sub>=το μέγεθος σε εκ, X<sub>2</sub>= έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης %, I<sub>3</sub>= η μετάσταση, όπου η ύπαρξη μετάστασης=1 και ανυπαρξία μετάστασης=0, I<sub>1</sub>= κατάταξη σε καλόηδες (=1) ή οριακό (=0), I<sub>2</sub>= κακόηδες (=1) ή οριακό (=0). Η εξίσωση που προκύπτει είναι:

$Y = 49,6 - 0,68 \cdot X_1 + 0,25 \cdot X_2 - 22,9 \cdot I_3 - 40,97 \cdot I_1 - 14,03 \cdot I_2$  (r<sup>2</sup>= 0,67%). Εάν στην ως άνω εξίσωση η παράμετρος I<sub>1</sub> ισούται με 1 (δηλαδή καλόηδες νεόπλασμα), προκύπτει ότι από την επιβίωση των ασθενών πρέπει να αφαιρεθούν 40,97 μήνες, ενώ εάν I<sub>2</sub> ισούται με 1 (δηλαδή κακόηδες νεόπλασμα), τότε από την επιβίωση αφαιρούνται 14,03 μήνες. Φαίνεται δηλαδή ότι τα καλοήδη νεοπλάσματα έχουν χειρότερη πρόγνωση από τα κακοήδη με διαφορά περίπου 30 μήνες. Εάν όμως οι παράμετροι I<sub>1</sub> και I<sub>2</sub> είναι οριακό νεόπλασμα (δηλαδή =0), το γινόμενο γίνεται 0 και η εξίσωση που προκύπτει είναι  $Y = 49,6 - 0,68 \cdot X_1 + 0,25 \cdot X_2 - 22,9 \cdot I_3$ .

Δηλαδή ο χρόνος επιβίωσης σε μήνες ενός ασθενούς με ΣΝΓΕΣ οριακής κακοηθείας ισούται με 49,6 μήνες, από τον οποίο αφαιρούνται 22,9 μήνες αν υπάρχουν μεταστάσεις, αφαιρούνται τόσοι μήνες όσο είναι το μέγεθος του όγκου σε εκ. επί 0,68 (-0,68•μέγεθος σε εκ.), ενώ προστίθενται τόσοι μήνες όσοι προκύπτουν από το γινόμενο που προκύπτει από την έκφραση επί της % bcl-2 επί 0,25 (+0,25•bcl-2%).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι μορφολογικές παράμετροι που συσχετίζονται με την κακοήθεια, δεν εφαρμόζονται στα ΣΝΓΕΣ. Νεοπλάσματα με "καλοήδη" μορφολογία έχουν κακοήδη συμπεριφορά και αντιστρόφως.

Οι προσπάθειες που γίνονται εδώ και 50 σχεδόν χρόνια έχουν εξετάσει μια σειρά από κριτήρια κανένα από τα οποία όμως, μόνο του δεν είναι επαρκές να διακρίνει τα καλοήδη από τα κακοήδη ΣΝ. Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις στην προσπάθεια κατασκευής μαθηματικού μοντέλου για την επιβίωση ήταν τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από την κατάταξη των ΣΝ σε κακοήδη και καλοήδη (χειρότερη επιβίωση των ασθενών με καλοήδη ΣΝ από ασθενείς με κακοήδη ΣΝ). Η μαθηματική επιβεβαίωση της εμπειρίας που καταγράφεται τα τελευταία χρόνια 50 χρόνια στην βιβλιογραφία ίσως οδηγή στην καδιέρωση του όρου ΣΝ με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά για όλα τα νεοπλάσματα που δεν συνοδεύονται από μεταστάσεις. Οι τελευταίες στο προτεινόμενο μοντέλο φαίνεται ότι αφαιρούν τουλάχιστον 22 μήνες από τον μέσο χρόνο επιβίωσης των ασθενών μας, ο οποίος ήταν περίπου 4 έτη (49 μήνες).

Τα ΣΝ είναι σπάνια νεοπλάσματα. Η ακριβής συχνότητά τους στον γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Η έλλειψη στοιχείων είναι αποτέλεσμα του τρόπου που τα νεοπλάσματα αυτά κατατάσσονται σε καλοήδη και κακοήδη.

Αναφέρεται ότι αποτελούν το 20% των κακοηθειών του λεπτού εντέρου, το 0,1% των κακοηθών νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και το 1-2% των κακοηθειών του στομάχου, ενώ τα ΣΝ νεοπλάσματα του οισοφάγου είναι ελάχιστα<sup>1</sup>.

Τα ΣΝ είναι κυρίως νεοπλάσματα των ενηλίκων αλλά έχουν περιγραφεί και στα παιδιά, στα οποία η συχνότητα αυξάνει στους πάσχοντες από AIDS. Είναι συχνότερα μεταξύ 5ης και 7ης δεκαετίας<sup>1-6</sup>, εύρημα που επιβεβαιώνεται και στην παρούσα μελέτη, όπου το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε ηλικίες από 56-75 έτη (49,2%).

Η συχνότητα ανάμεσα στα φύλα δεν παρουσιάζει μεγάλες διαφορές αλλά ποικίλει στις διάφορες σειρές με ελαφρά υπεροχή των γυναικών στην Αμερική<sup>2</sup> και την Αγγλία<sup>6</sup>, ενώ αντίστροφη εικόνα εμφανίζεται από τη Γερμανία<sup>7</sup> και την Ελλάδα<sup>4</sup>, εύρημα που επιβεβαιώνεται και από την παρούσα μελέτη (Άνδρες/

Γυναίκες:1.83).

Τα ΣΝ εντοπίζονται κυρίως στο στόμαχο (>50%) και το λεπτό έντερο, ενώ είναι σπάνια στο παχύ έντερο και κυρίως στο ορθό και σπανιότατα στον οισοφάγο<sup>1</sup>. Στην παρούσα σειρά εντοπίζονταν κυρίως στον στόμαχο και το λεπτό έντερο (88,2%), ως εξής: στόμαχος 50%, λεπτό έντερο 38,2%, παχύ έντερο 7,8%, οισοφάγο 2,9%, ορθό 1%.

Τα ΣΝ είναι συχνά ασυμπτωματικά και ανακαλύπτονται είτε τυχαία κατά την διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, είτε στην νεκροτομή σε ένα ποσοστό που ποικίλει και κυμαίνεται από 41%<sup>7</sup> έως 21%<sup>8</sup>. Από τους ασθενείς μας συμπτώματα παρουσίασε το 66,7%.

Τα συχνότερα συμπτώματα είναι αιμορραγία από το ανώτερο ή το κατώτερο πεπτικό, το κοιλιακό άλγος, η απόφραξη, και η ρήξη.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς των ΓΕΣ αποτελεί δυσεπίλυτο πρόβλημα και αυτό γιατί είναι γνωστό ότι οι μορφολογικές παράμετροι που συσχετίζονται με την κακοήθεια, δεν εφαρμόζονται στα νεοπλάσματα αυτά. Οι παράμετροι που εξετάζονται είναι: η εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, η παρουσία μεταστάσεων, η παρουσία νεκρώσεων, η κυτταροβρίθεια, ο αριθμός των μιτώσεων, η κυτταρική πολυμορφία, η κυτταρική διαφοροποίηση, και οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού<sup>9</sup>. Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε και η έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης ως προγνωστικού δείκτη.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι η εντόπιση ενός νεοπλάσματος δεν καθορίζει την βιολογική του συμπεριφορά, εύρημα που προκύπτει και από τις δικές μας παρατηρήσεις.

Το μέγεθος του όγκου αποτελεί μία από τις παραμέτρους που συσχετίζονται καλύτερα με την βιολογική του συμπεριφορά στις περισσότερες σειρές. Αν και τονίζεται ότι και μικρά νεοπλάσματα έχουν την δυνατότητα να μεδίστανται, έχει βρεθεί σε 241 ΣΝ, γραμμική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους και των μεταστάσεων<sup>20</sup>. Ο δε κίνδυνος μεταστάσεων για νεοπλάσματα >10εκ φθάνει το 100%.

Σε όλα τα τμήματα του ΓΕΣ, μέγεθος >5 εκ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων. Για τον λόγο αυτό νεοπλάσματα >5 εκ, προτείνεται αν όχι να δεωρούνται κακοήδη, να ταξινομούνται στα νεοπλάσματα με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά<sup>9,20</sup>. Το μέγεθος του όγκου και στην παρούσα εργασία αποδεικνύ-

εται μια από τις ανεξάρτητες μεταβλητές για την πρόγνωση της βιολογικής συμπεριφοράς. Αυτό αποδεικνύεται και από την ισχυρή συσχέτιση με την έκβαση της νόσου, όπου μέγεθος  $> 8$  cm συσχετίζεται με κακή πρόγνωση. Αποτελέσματα από την παρακολούθηση 200 ασθενών με ΣΝΓΕΣ για 16 χρόνια στο Memorial Sloan -Kettering<sup>25</sup> αναδεικνύουν σαν κύρια παράμετρο της επιβίωσης το μέγεθος του όγκου. Η σημασία του δε προκύπτει και στην παρούσα μελέτη από τη συμμετοχή του και στο μαθηματικό μοντέλο πρόβλεψης της επιβίωσης, όπου αποτελεί μια από τις τρεις παραμέτρους και αφαιρεί τόσους μήνες από την μέση επιβίωση των ασθενών όσους το γινόμενο  $0.68 \cdot X_1$  (όπου  $X_1$ =το μέγεθος του ΣΝ σε εκ.) στην εξίσωση  $Y=49.6-0.68X_1+0.25X_2-22.9I_3$ , όπου ΣΝΓΕΣ= οριακό.

Η παρουσία μεταστάσεων αποτελεί απόλυτο κριτήριο κακοηθείας. Σε αναλύσεις όμως μεγάλων σειρών κυμαίνεται από 4-47%. Στην παρούσα σειρά το ποσοστό μεταστάσεων ήταν υψηλό (45/102) 44,11%. Οι ασθενείς με μετάσταση σε όλες τις σειρές καταλήγουν από τη νόσο. Στην παρούσα μελέτη είχαν μέσο χρόνο επιβίωσης 17 μήνες, ενώ οι υπόλοιποι τουλάχιστον το διπλάσιο χρόνο (31 μήνες). Στο μαθηματικό μοντέλο για την επιβίωση η παρουσία μετάστασης  $I_3$  αφαιρεί 22.9 μήνες ( $Y=49.6-0.68 \cdot X_1+0.25 \cdot X_2-22.9 \cdot I_3$ ), ενώ φαίνεται ότι είναι το ασφαλέστερο κριτήριο για τον χαρακτηρισμό του ΣΝ σαν κακόηδες.

Η παρουσία νεκρώσεων μακριά από περιοχές επιφανειακών εξελκώσεων, έχει συσχετισθεί από μερικούς ερευνητές με κακοήδη βιολογική συμπεριφορά. Νεκρώσεις παρατηρούνται συχνότερα στα κακοήδη νεόπλασμα, αλλά σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις δεν αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη κακοήδους συμπεριφοράς. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των ευρημάτων στην παρούσα σειρά η παρουσία νέκρωσης συσχετίσθηκε με την επιβίωση ( $p=0,02$ ), αλλά στο μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης για την επιβίωση δεν έδωσε αξιολογήσιμα αποτελέσματα.

Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν την κυτταροβρίδεια σαν ένα από τους πιθανούς δείκτες που μπορούν να προβλέψουν την βιολογική συμπεριφορά των ΣΝ αλλά δεν την αναδεικνύουν σε ανεξάρτητο δείκτη πρόβλεψης, παρατήρηση που επιβεβαιώνεται και από τα δικά μας ευρήματα.

Οι μιτώσεις αποτελούν ένα από τα καλύτε-

ρα κριτήρια για την πρόβλεψη της βιολογικής συμπεριφοράς των ΣΝ στις περισσότερες μελέτες, όπου αποτελούν ανεξάρτητο δείκτη στις περισσότερες πολυπαραγοντικές αναλύσεις.

Δεν είναι όμως εύκολο να συγκριθούν τα ευρήματά των διαφόρων μελετών, γιατί ο τρόπος μέτρησης των μιτώσεων ποικίλει μεταξύ διαφορετικών ερευνητών. Οι μιτώσεις από όλους μετρώνται στην μεγάλη μεγέθυνση (HPF). Διαφορές υπάρχουν στον αριθμό των οπτικών πεδίων που μελετώνται και στον τρόπο που ανακοινώνεται το τελικό αποτέλεσμα. Οι περισσότεροι συμφωνούν στον Αριθμό Μιτώσεων/10 HPF. Λόγω όμως της ετερογένειας αυτών των αποτελεσμάτων προτείνεται η μέτρηση μιτώσεων σε 50 HPF και α) είτε η καταμέτρηση των μιτώσεων αναφέρει AM/50HPF, είτε β) αφού γίνει η μέτρηση σε 50HPF, γίνεται αναγωγή στα 10HPF ως εξής: Μετρώνται οι μιτώσεις στη μεγάλη μεγέθυνση (X40) σε 10 ΟΠ, καταγράφεται ο αριθμός τους, και αυτό επαναλαμβάνεται πέντε φορές. Ο μεγαλύτερος αριθμός που καταγράφηκε σε μία από τις πέντε μετρήσεις είναι ο AM/10HPF<sup>21</sup>. Ο τρόπος αυτός εξασφαλίζει καλύτερο υπολογισμό των μιτώσεων και καλύτερη επικοινωνία στην Ιατρική Κοινότητα<sup>9</sup>. Τη μέθοδο αυτή ακολουθήσαμε στην παρούσα μελέτη.

Οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι AM $>5/10$ HPF συσχετίζεται με κακοήδη βιολογική συμπεριφορά, ενώ ασθενείς με AM $<5/10$ HPF έχουν καλύτερη πρόγνωση<sup>21</sup>. Στην παρούσα μελέτη AM $>5/10$ HPF συσχετίσθηκαν με χειρότερη πρόγνωση ( $p=0,06$ ), στο μοντέλο όμως της γραμμικής παλινδρόμησης για την επιβίωση αυτή η τιμή δεν έδωσε αξιολογήσιμα αποτελέσματα.

Όπως ήδη έχει αναφερθεί το ΗΜ και η ανοσοϊστοχημεία έχουν βοηθήσει στην ταξινόμηση των ΣΝΓΕΣ σε διαφοροποιούμενα προς λείες μυϊκές ίνες ΣΝ, σε ΣΝ νευρικής προέλευσης, σε ΣΝ με δείκτες μικτής διαφοροποίησης και σε μη διαφοροποιούμενα ΣΝ. Πρόσφατες δημοσιεύσεις έδειξαν ότι μερικές από τις ομάδες αυτές έχουν καλοήδη βιολογική συμπεριφορά όπως τα σβαννώματα, ενώ τα νεοπλάσματα από τα αυτόνομα νευρικά κύτταρα του γαστρεντερικού έχουν κακοήδη βιολογική συμπεριφορά<sup>22</sup>. Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του ανοσοφαινότυπου με την επιβίωση.

Αρκετοί ερευνητές συσχετίζουν το ποσοστό των κυττάρων που δεν βρίσκονται στην G0

φάση, με την κακοήδη βιολογική τους συμπεριφορά, ανιχνεύοντας πυρηνικές πρωτεΐνες, όπως η PCNA και η K167. Το ποσό των PCNA δετικών πυρήνων σε αρκετές σειρές συσχετίζεται με τον αριθμό των μιτώσεων και σε άλλες ανακοινώνεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη κακοηθείας. Μεταστατικά ΣΝ είχαν >48% PCNA δετικούς πυρήνες, ενώ τα μη μεταστατικά είχαν <11% PCNA δετικούς πυρήνες. Στην παρούσα μελέτη η παρουσία >10% PCNA δετικών πυρήνων στα ΣΝ συσχετίσθηκε αρνητικά με την επιβίωση. Στο μοντέλο της γραμμικής παλινδρόμησης για την επιβίωση δεν έδωσε αξιολογήσιμα αποτελέσματα.

Η αναζήτηση της εκφράσεως της bcl-2 πρωτεΐνης στα ΣΝΓΕΣ δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στην έκφραση της πρωτεΐνης του ογκογονιδίου σε άλλα μεσεγχυματογενή νεοπλασμάτα, όπως οι καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι των μαλακών μορίων, του δέρματος, των ορογόνων και της μήτρας<sup>26</sup>.

Η δετική συσχέτιση της bcl-2 με την πρόγνωση ασθενών με ΣΝΓΕΣ δεν αναφέρεται μέχρι τώρα σε καμία ερευνητική μελέτη. Οι αναφορές που υπάρχουν τονίζουν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης είναι έντονη στα καλοήδη ΣΝ, ενώ στα κακοήδη η δετικότητα είναι μικρή και η χρώση ετερογενής<sup>26</sup>. Επίσης σε μία σειρά 47 περιπτώσεων με ΣΝΓΕΣ, τα 39 καλοήδη ΣΝ έδειξαν έντονη δετικότητα (>75%) της bcl-2 πρωτεΐνης, ενώ μόνο 4 από τα 8 κακοήδη στρωματικά σαρκώματα έδειξαν έντονη δετικότητα<sup>27</sup>. Η σημασία του παράγοντα αυτού ενισχύεται και από τη συμμετοχή του στο δικό μας μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για την πρόβλεψη της επιβίωσης σαν του μόνου δετικού παράγοντα, η παρουσία του οποίου προσθέτει 0,25 μήνες επί το ποσοστό της εκφράσεως bcl-2 (μορφομετρική εκτίμηση με αναλυτή εικόνας).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αποδεικνύεται για άλλη μία φορά ότι τα ΣΝΓΕΣ έχουν ιδιαίτερη δυσκολία στην πρόβλεψη της βιολογικής τους συμπεριφοράς. Οι μεταστάσεις αποδεικνύονται το ασφαλέστερο κριτήριο για την κατάταξη ενός νεοπλασμάτος στα κακοήδη. Υποδεικνύεται η αντικατάσταση του όρου καλοήδης από στρωματικό νεόπλασμα με αβέβαιη βιολογική συμπεριφορά. Επιβεβαιώνεται ότι το μέγεθος, ο

αριθμός των μιτώσεων και η % έκφραση του PCNA, αποτελούν ανεξάρτητες παραμέτρους που συσχετίζονται με κακή πρόγνωση, ενώ προστίδεται στη διαγνωστική μας φαρέτρα μία ακόμη παράμετρος που συσχετίζεται δετικά με την πρόγνωση, η % έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης, μορφομετρική εκτίμηση σε αναλυτή εικόνας. Τέλος η ανάδειξη ενός μαθηματικού μοντέλου πρόβλεψης της επιβίωσης διευκολύνει την επικοινωνία μας με τους κλινικούς. Η αδυναμία όμως του μοντέλου αυτού να προβλέψει την έκφραση της νόσου σε όλους τους ασθενείς μας, αποδεικνύει για άλλη μια φορά την ανάγκη περαιτέρω έρευνας στα νεοπλασμάτα αυτά.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kepson R, Hendrickson. Gastrointestinal stromal (smooth muscle) tumors. In Gastrointestinal and Esophageal Pathology ed. R Whitehead, 1995 Churchill Livingstone: pp. 729-739.
2. Raquemont D, Frierson H. Muscle Differentiation and Clinicopathologic Features of Gastrointestinal Stromal Tumors. Am J Surg Pathol 16; 947-954, 1992.
3. Shiu M, Papachristou D, Hajdu S. Myosarcomas of the Stomach: Natural History Prognostic Factors and Prognosis. Cancer 49:177-187, 1982.
4. Λαρίου Κ, Δαιμονάκου Μ, Βουρλάκου Χ και συν. Στρωματικοί Όγκοι του ΓΕΣ: Ανοσοφαινότυπος, Δείκτες Κυτταρικού Πολλαπλασιασμού και Συσχέτιση με Κλινικοπαθολογοανατομικές Παραμέτρους και την Επιβίωση. 5ο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιωάννινα 1996.
5. Spiliotis et al. Smooth Muscle Tumors of the GIT: A 10-years experience. Eur J Sur Oncol; 18:580-4, 1992.
6. Newman P, Waden C, Flechter D. Gastrointestinal Stromal Tumors: Correlation of Immunophenotype with Clinicopathological Features. J Pathol; 164:107-117, 1991.
7. Hurlimann J, Gardiol D. Gastrointestinal Stromal Tumors: an Immunohistochemical study of 165 cases. Histopathology; 19:311-320, 1991.
8. Ludwig D, Traverso W. Gut Stromal Tumors and Their Clinical Behavior. Am J Surg; 173:390-394, 1997.
9. Franquemont D. Differentiation and Risk As-

- assessment of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol*; 103:41-47, 1995.
10. Pike A, Lloyd R, Appelman H. Cell Markers in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Hum Pathol*; 19:830-834, 1988.
  11. Brent M et al. Stromal Tumors of The Gastrointestinal Tract: Myogenic or Neurogenic. *Am J Surg Pathol*; 11:383-386, 1987.
  12. Daimaru Y et al. Benign Schwannoma of the Gastrointestinal Tract: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study. *Hum Pathol*; 19:257-264, 1988.
  13. Van De Rijn, Herdrickson M, Rouse R. CD34 Expression by Gastrointestinal Tract Stromal Tumors. *Hum Pathol*; 25:766-771, 1994.
  14. Valenti M et al. Differentiation, proliferation and apoptosis levels in human leiomyoma and leiomyosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*; 124:93-105, 1998.
  15. Appelman D. Smooth Muscle Tumors of Gastrointestinal Tract. What we know that Shout Didn't Know. *Am J Surg Pathol*; Suppl 1:83-99, 1986.
  16. Sreekantaiah C, Davis J, Sandberg C. Chromosomal Abnormalities in Leiomyosarcomas. *Am J Pathol*; 142:293-305, 1993.
  17. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Kovatich A. Cell-type and tumor-type-related patterns of bcl-2 reactivity in mesenchymal cells and soft tissue tumors. *Virchows Arch*; 433:255-60, 1998.
  18. Miettinen M, Virolainen M, Rikala M. Gastrointestinal Stromal Tumors: Value of CD34 Antigen in their Identification and separation from true Leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol*; 19:207-216, 1995.
  19. Nakanishi H et al. Immunohistochemical detection of bcl-2 and p53 proteins and apoptosis in soft tissue sarcoma: their correlations with prognosis. *Oncology*; 54:238-44, 1997.
  20. Amin M et al. Prognostic Value of Proliferating Cell Nuclear Antigen Index in Gastric Stromal Tumors. *Am J Clin Pathol*; 100:428-432, 1993.
  21. Ranchord M, Kepson R. Smooth Muscle Tumors of the Gastrointestinal Tract and Retroperitoneum: A Pathologic Analysis of 100 Cases. *Cancer*; 39:255-262, 1977.
  22. Gregory Y et al. Gastrointestinal Autonomic Tumors. A Clinicopathologic Immunohistological and Ultrastructural Study *Am J Surg Pathol*; 17:887-800, 1993.
  23. Rudolfph P et al. Immunophenotype, Proliferation, DNA Ploidy, and Biological Behavior of Gastrointestinal stromal Tumors: A Multivariate Clinicopathologic Study. *Hum Pathol*; 29:791-800, 1998.
  24. Rosai J. "Stromal Tumors" *Acermann's Surgical Pathology*, Raven Press: 645-647, 1996.
  25. DeMatteo RP et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Am Surg Jan*; 231(1):51-8, 2000.
  26. Markku Miettinen et al. Cell type and tumor-type-related patterns of bcl-2 reactivity in mesenchymal cells and soft tissue tumours. *Virchows Arch*; 433:255-260, 1998.
  27. Suster S et al. Expression of bcl-2 oncoprotein in benign and malignant spindle cell tumors of soft tissue, skin, serosal surfaces, and gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol Jul*; 22(7):863-72, 1998.