

## Tumori stromali gastroenterici (GIST): due casi clinici

M. DONISI, V. SALVATI, L. SIVERO, E. ROMANO, G. MUTO, F. PATRONE, R. COMPAGNA, I. SIMEOLI,  
D. ESPOSITO, G. FORMISANO, P. CONTE, A. ANTONINO, F. GUIDA, A. RUSCIANO, U. AVALLONE

### GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: TWO CLINICAL CASES

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a mesenchymal spindle cell (70-80%) or epithelioid (20-30%) neoplasm. "GIST" is relatively new terminology, these would once have been called leiomyomas, leiomyoblastomas and/or leiomyosarcomas. GISTs occur more often in stomach (50%), followed by small bowel (30%; ileum>jejunum>duodenum), the colon-rectum and the esophagus (20%). The diagnosis is based on a positive c-kit (CD117) stain, which is a tyrosine kinase growth factor receptor. Gain of function mutations of c-kit gene are found in many GISTs and these mutations result in constitutive activation of c-kit protein that stimulates proliferation of GIST tumor cells and may inhibit apoptotic cell death. Some of these tumors respond dramatically to STI571 (Gleevec), which is highly effective in vitro in reducing c-kit tyrosine-kinase activity. The majority are benign, 10-30% are malignant. The differentiation is made according to the number of mitoses counted during histological examination. Several factors increase the likelihood of malignancy in GISTs. These include extragastric location, size greater than 5 cm, central necrosis extending into adjacent organs and metastases (occurring in liver and peritoneum much more frequently than in the lung, bone or lymph nodes). First choice treatment is still nowadays surgical excision though medical progress will probably change in the future the therapeutic approach.

**KEY WORDS:** Gastrointestinal stromal tumors - Intestine - Surgery.

Il termine tumore stromale gastrointestinale è di recente introduzione e comprende un gruppo eterogeneo di neoplasie non epiteliali che originano dalla parete del tratto gastro-intestinale, con cellule a vario grado di differenziazione.

Questi tumori pongono oggi molti interrogativi relativi a:

- 1) loro istogenesi;
- 2) difficile identificazione della natura benigna o maligna;
- 3) grading.

Pervenuto il 10 dicembre 2004.  
Accettato il 13 dicembre 2006.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. M. Donisi, Dipartimento di Chirurgia Generale, Geriatria ed Endoscopia Diagnostica ed Operativa, Università degli Studi Di Napoli "Federico II", Napoli

*Dipartimento di Chirurgia Generale  
Geriatria ed Endoscopia Diagnostica ed Operativa  
Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli*

### Casistica clinica

*Caso 1.* — Paziente di 48 anni, di sesso maschile, in apparente buona salute fino al febbraio 2002 quando, si è verificato il primo episodio di melena (feci inizialmente formate poi semiformate), a cui seguì il ricovero presso una struttura clinica, dove praticava EGDS a suo dire negativa e colonscopia non ultimata per intolleranza del paziente.

Sulla base dell'anamnesi allora fornita, lo si dimetteva con diagnosi di sanguinamento determinato da FANS.

Durante tale ricovero venivano trasfuse due unità di emazie concentrate.

Dopo circa 20 giorni, si verificava un secondo episodio di melena, associato a malessere generale, astenia e tachicardia. Ricoverato presso struttura ospedaliera, praticava EGDS, che evidenziò un'ulcera duodenale. Veniva dimesso con terapia a base di esomeprazolo. A 20 giorni circa di distanza, per un terzo episodio di melena, si ricoverava di nuovo presso la struttura ospedaliera, dove gli esami biochimici evidenziarono un'emoglobina di 7,5 g/dL. Praticò una EGDS che evidenziò solo un'ernia da scivolamento, mucosa bulbare moderatamente edematosa come da iperplasia linfoide.

La scintigrafia con emazie marcate rivelò, in fase vascolare (primo minuto), in proiezione anteriore, un'area delle dimensioni di diversi cm, con significativo aumento di attività legata ad accumulo di emazie marcate. Tale area, su un piano frontale, occupava lo spazio posto sotto e medialmente al polo inferiore del rene di dx, lateralmente al margine dx della colonna lombare, subito al di sopra della biforcazione dei grossi vasi addominali, e sopra un piano passante per l'ala iliaca dx.

Con minor evidenza si osservava un'area di moderata attività a livello dell'ipocondrio di sx, in una regione che si proietta medialmente al polo superiore del rene.

Fino al 40 minuto i rilievi rimanevano invariati.

Successivamente, nell'immagine a tre ore, accanto ad una progressiva riduzione di attività delle prime aree precedentemente descritte, si osservava per canalizzazione di materiale ematico, la comparsa di aree, con maggiore accumulo rispetto alle precedenti, poste a sx della colonna vertebrale, tra il polo inferiore del rene sx e l'ala iliaca omolaterale. Nell'immagine a 18 ore, si individuava chiaramente un quadro scintigrafico indicativo di sanguinamento intestinale in atto, che poteva essere a partenza da anse prossimali dell'intestino tenue.



Figura 1. — Anse digiunali con GIST.

Trasferita presso il nostro istituto eseguiva TC addome e pelvi con mezzo di contrasto che evidenziava: a sx, nella regione del fianco, visibilità di una grossolana (7x7 cm.) formazione espansiva, solida, che presentava lieve e disomogenea impregnazione ed appariva in stretta contiguità con la parete delle anse del tenue mesenteriale che ne risultavano dislocate senza tuttavia apprezzabili segni da riferire ad ostacolo transito intestinale. Il reperto deponiva per processo espansivo a prevalente estrinsecazione extra-luminale (GIST?).

All'esame obiettivo locale dell'addome si apprezzava una massa in corrispondenza del fianco sinistro dolente. All'esplorazione rettale: presenza di sangue rosso scuro e feci di odore fetido. Per il continuo anemizzarsi il paziente venne sottoposto ad intervento chirurgico di urgenza dove previa incisione xifo-ombelicale venne praticata una resezione intestinale (ileo) di cm 80.

A cm 35 da uno dei margini di resezione si repertava una lesione di cm 7x5x4 tenacemente adesa alla parete esterna del viscere, in corrispondenza della quale la mucosa appariva ulcerata. Al taglio la massa appariva di aspetto fascicolato e di colore bianco grigiastro con aree emorragiche. Dal grasso periviscerale si isolavano 14 linfonodi.

All'esame microscopico il referto istologico dimostrava una popolazione costituita prevalentemente da cellule fusate con moderato pleomorfismo nucleare e talvolta nucleolate. Tali cellule erano organizzate in fasci, talvolta intersecantesi.

Frammisti alla componente cellulare are descritta si osservavano stravasi emorragici e cellule infiammatorie prevalentemente di tipo cronico. Il ritmo mitotico era appena apprezzabile ( $=1 \times 10$ HPF).

La mucosa del viscere presentava delle aree di ulcerazione. I margini di resezione ed i 14 linfonodi isolati erano liberi da neoplasia.

L'indagine immunohistochimica risultò positiva a vimentina e CD 117 (KIT), e con blanda positività ad S-100 ed actina.

Tali reperti confortavano la diagnosi di tumore stromale del tratto gastrointestinale (GIST).

Il paziente veniva dimesso dopo 15 giorni con notevole miglioramento della sintomatologia, e avviato presso il centro Oncologico per iniziare trattamento con Gleevec.

**Caso 2.** — Paziente di 61 anni, di sesso maschile, in abs fino al mese di dicembre 2002, quando in seguito ad astenia e senso di malessere generalizzato ed aspecifico, praticò esami ematochimici che evidenziarono anemia sideropenica. Per tale motivo si ricoverò presso una struttura clinica dove praticava TC dell'addome con e senza m.d.c che evidenziò al fianco sinistro la presenza di marcato ed asimmetrico ispessimento produttivo delle pareti di ansa digiunale medio-distale, caratterizzato da disomogeneo enhancement dopo contrasto in vena e determinante severa riduzione di ampiezza del calibro del lume.

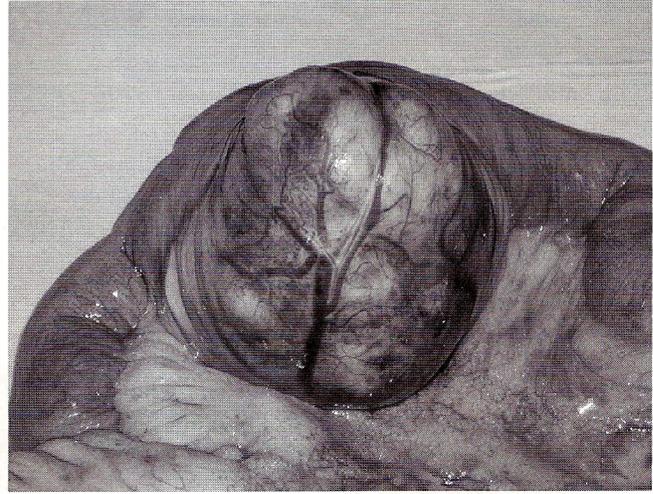


Figura 2. — Particolare ingrandito (GIST del digiuno).

I piani adiposi periviscerali, in particolare nei confronti del segmento colico discendente, apparivano addensati e parzialmente cancellati. In data 7-0 1-2003 il paziente si ricoverava presso la nostra struttura dove gli venivano praticati: Esami biochimici che evidenziarono Hg 6,60; Hct 23,10; RBC 3.000.000. Per tali valori si procedeva alla trasfusione di due sacche di emazie concentrate e successiva colonscopia la quale, non evidenziava masse vegetanti nel lume del colon ascendente e del cieco, con esame non completato per una non perfetta toilette intestinale.

Il reperto deponiva per un processo espansivo a prevalente estrinsecazione extra-luminale (GIST?).

All'esame obiettivo locale dell'addome si riscontrava una voluminosa massa a livello della fossa iliaca e del fianco sinistro dolente. Per il continuo anemizzarsi il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico d'urgenza dove previa laparotomia xifo-ombelicale veniva praticata una resezione in blocco comprendente una neoformazione di pertinenza di alcune anse digiuno-ileali di 71 cm e la parte del colon-discendente sigma infiltrato di 11 cm. Al taglio a 25 cm da uno dei margini di resezione chirurgica si repertava una lesione ulcero-vegetante di 10 cm di diametro, stenotomica, diffusamente infiltrante il grasso periviscerale ed il tratto di sigma adeso. Dal grasso periviscerale si isolarono 8 linfonodi. All'esame microscopico il referto istologico mostrava una neoplasia costituita da cellule fusate ed epitelioidi organizzate. Erano presenti alcune cellule giganti multinucleate ed alcune cellule con spiccato pleomorfismo. Elevato l'indice mitotico e scarsa la necrosi intratumorale. L'indagine immunohistochimica mostrò positività per Actina, Vimentina e c-Kit, parziale positività per NSE e S-100, negativi la desmina e la PAN-Citocheratina. Tutti i linfonodi isolati erano liberi da neoplasia. Gli aspetti descritti deponivano per una neoplasia stromale del tratto gastrointestinale (GIST) maligna che infiltrava diffusamente il grasso periviscerale del sigma.

Il paziente veniva dimesso dopo 15 giorni con notevole miglioramento della sintomatologia e avviato presso il centro oncologico per iniziare il trattamento con Gleevec.

## Discussione

I GIST possono verificarsi in tutto il tratto del tubo digerente dall'esofago all'ano. Hanno origine dallo stroma, il tessuto connettivo che sostiene gli organi. In particolare, sono legati alle cellule di tipo muscolare chiamate "cellule interstiziali di Cajal", le quali coordinano le contrazioni

automatiche dell'intestino. Circa il 50% di tutti i GIST si sviluppa nello stomaco, mentre il 30% interessa l'intestino tenue; meno del 20% si sviluppa nell'esofago, nel colon e nel retto. Talvolta questi tumori si sviluppano al di fuori del tubo digerente e cioè nella cavità addominale.

Fattori di rischio possono essere l'anamnesi familiare positiva per orticaria pigmentosa, dermatosi e soprattutto neurofibromatosi. Non esiste familiarità anche se, in rari casi, diversi membri della stessa famiglia possono risultare affetti da tale patologia.

Nei GIST è presente una mutazione del gene *c-kit* che codifica un recettore con attività enzimatica del tipo tirosinasi, svolta dalla proteina KIT visualizzata con tecniche immunostochimiche e chiamata CD117. Il *c-kit* è un proto-oncogene, cioè un oncogene che, in condizioni normali non è attivato, ma che se attivato determina proliferazione cellulare incontrollata.

Il recettore tirosinchinasico è inibito dall'Imatinib (Gleevec), farmaco che fin dai primi casi di GIST in cui è stato utilizzato, ha dimostrato un'elevata attività antitumorale. Questa attività è stata preliminarmente confermata dagli studi clinici attivati in pazienti che esprimevano il recettore di membrana KIT.

Conoscere il modo in cui un GIST si sviluppa, cioè la sua fisiopatologia, può contribuire ad una diagnosi precoce ed all'identificazione di nuovi approcci terapeutici. Sfortunatamente allo stato attuale non esiste un test di screening che consenta la diagnosi precoce.

Nel 70% dei casi tali tumori sono sintomatici e determinano dolore, sanguinamento, sintomi ostruttivi, disturbi funzionali, massa addominale palpabile. Nel 30% dei casi decorrono asintomatici, e nel 15% sono accompagnati da metastasi.

La diagnosi di GIST, oltre che dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, si avvale delle indagini strumentali. L'ecografia e la TC permettono di vedere la massa e di studiarne i rapporti, senza però dare informazioni precise circa l'origine parietale di tale massa. L'esame endoscopico mostra, nella maggior parte dei casi, una deformazione della parete viscerale, che fa sospettare una lesione sottomucosa, talora ulcerata e sanguinante.

L'ecoendoscopia dimostra la sede parietale della lesione, mostrando una massa sottomucosa disomogenea o iperecogena, con estensione nella tonaca muscolare. La RMN non ha sensibilità e specificità maggiori della TC.

L'agobiopsia guidata in corso di ecoendoscopia ha indicazioni limitate a causa della scarsa sensibilità diagnostica (60% circa). È giustificata solo in caso di dubbio diagnostico con un altro tumore come un linfoma, oppure un tumore non operabile. La biopsia incisionale o escissionale potrebbe contribuire alla diagnosi in maniera più significativa per la maggior quantità di tessuto prelevato. L'esame del campione biotico prevede l'identificazione dell'antigene CD117, che dimostra la produzione da parte di quel tessuto dell'enzima *c-kit*; questo procedimento permette di fare diagnosi di GIST.

Una volta identificato il GIST, il trattamento rimane primariamente chirurgico. Bisogna ottenere una resezione completa di tutta la massa microscopicamente evidenziabile, anche se ciò può comportare la rimozione degli organi adiacenti. È essenziale evitare la fuoriuscita del tumore (tumore spillage) o la sua rottura in addome, per l'incremento del

TABELLA I. — *Categorie di rischio.*

Categorie di rischio	Dimensioni (cm)	Indice mitotico (HPF)
Molto basso	< 2	<5×50
Basso	2-5	<5×50
Intermedio	< 5	6-10×50
	5-10	<5×50
Alto	>5	>5×50
	>10	Qualunque indice mitotico
	Qualunque diametro	>10×50

rischio di recidiva peritoneale.

Un'exeresi completa con margini di resezione sani risulta possibile in oltre l'85% dei casi che non presentano metastasi, solo nel 30% dei casi con lesioni secondarie e nel 46% dei casi di recidiva neoplastica.

Sono fattori prognostici significativi la resezione completa della neoplasia, le sue dimensioni (maggiori di 5 cm) e l'indice mitotico. Il rischio di propagazione del tumore può variare molto: GIST molto piccoli (minori di 1 cm) non metastatizzano mai, mentre GIST di dimensioni maggiori di 15 cm si propagano sempre. Il 30-50% dei GIST ha un'alta probabilità di metastatizzare e di mostrare un comportamento maligno (Tabella I).

Distinguere un tumore maligno da uno benigno può risultare difficile: oltre alla grandezza, anche la localizzazione sembra influire sul suo comportamento. I GIST dell'intestino tenue hanno un'alta tendenza alla propagazione.

Le metastasi da GIST si hanno per lo più a livello del fegato e del peritoneo. Le recidive sono in genere intraaddominali e possono aversi anche dopo anni, per cui è indicato un follow-up oltre i 5 anni, anche se il 60% di tutte le recidive si verificano entro i due anni dall'intervento.

Solo nel caso di tumore recidivo non resecabile che trovano indicazione i trattamenti chemio- e radioterapici o altri trattamenti innovativi come il Gleevec e gli anticorpi monoclonali.

Mentre occorrerà un più lungo follow-up per apprezzare l'impatto a medio-lungo termine del trattamento, nel breve-medio termine il Gleevec ha già modificato la prognosi del GIST in fase avanzata, per i quali la chemioterapia convenzionale ha un'efficacia particolarmente limitata.

Gli effetti collaterali del trattamento sono stati tutti di grado lieve-moderato, ed erano rappresentati da edema (74% nella maggior parte dei casi periorbitale), diarrea (45%), algie muscolo-scheletriche (35%), dermatite (31%), cefalea (26%), dolore addominale (26%). Attualmente è attivo uno studio clinico italiano, coinvolgente circa 30 centri nel territorio nazionale, esteso anche ad altri paesi del sud Europa, che si propone l'obiettivo di perfezionare la metodologia clinica di utilizzo del Gleevec nei GIST in fase avanzata.

## Conclusioni

I GIST pongono diversi interrogativi relativi alla loro istogenesi e alla difficoltà di definirne la natura maligna o benigna. Allo stato attuale purtroppo non esistono test di screening per una diagnosi precoce, che ne consentirebbe l'escissione chirurgica radicale.

Il trattamento di elezione rimane chirurgico sia nel caso del tumore primitivo, che nella metastasi unica epatica e nelle complicanze. I trattamenti con Gleevec ed anticorpi monoclonali anche se ancora in fase sperimentale apriranno nuove strade nella strategia di trattamento dei GIST.

### Riassunto

I GIST (tumori stromali gastrointestinali) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie non epiteliali che originano dallo stroma del tubo digerente, che può essere interessato dall'esofago all'ano. La sede più frequentemente colpita è lo stomaco (50%) seguita dal tenue (30%) e da esofago, colon e retto (20%). I fattori di rischio che possono essere chiamati in causa sono orticaria pigmentosa, dermatosi e soprattutto neurofibromatosi mentre non esiste familiarità.

Nei GIST è presente una mutazione in un proto-oncogene (c-kit) che codifica per un recettore con attività enzimatica tipo tirosin-chinasi (CD117) inibito dall' Imatinib (Gleevec). Il gene c-kit in condizioni normali è inattivo: la sua attivazione determina proliferazione incontrollata. I GIST per il 70% dei casi sono sintomatici e determinano dolore, sanguinamento, disturbi funzionali, sintomi ostruttivi, massa addominale palpabile; nel 30% dei casi sono asintomatici. Nel 15% dei casi essi si accompagnano a metastasi che si localizzano di preferenza al fegato ed al peritoneo.

La diagnosi di questi tumori si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo e sulle indagini strumentali. Tra queste ultime un ruolo di primo piano spetta all'ecoendoscopia che permette, a differenza di ecografia e TC, di precisare il grado di interessamento parietale della lesione. L'esame endoscopico mostra la deformazione della parete del

viscere e la diagnosi di certezza si basa sull'identificazione dell'antigene CD117 sul campione bioptico.

La terapia dei GIST rimane primariamente chirurgica e si concentra sull'exeresi completa della massa macroscopicamente evidenziabile mentre i trattamenti chemio- e radioterapici o quelli innovativi come il Gleevec e gli anticorpi monoclonali trovano indicazione solo nel caso di tumore non resecabile. I fattori prognostici più significativi sono la resezione completa della neoplasia, le sue dimensioni e l'indice mitotico.

I più importanti interrogativi che i GIST pongono sono relativi alla loro istogenesi e alla difficoltà di discriminare tra la natura benigna o maligna della lesione.

Parole chiave: Tumori stromali gastrointestinali - Intestino - Chirurgia.

### Bibliografia

1. Boudet MJ, De Mestier PH. Les tumeurs stromales du tube digestif. *J Chir* 2001;138:104-8.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors ; a consensus approach. *Hum Pathol* 2001;33:459-65.
3. Balaton A, Coindre JM, Cvitkovic F. Tumeurs stromales digestives. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:473-82.
4. Gibson PC, Cooper K, CD 117(Kit): a diverse protein with selective applications in Surgical Pathology. *Adv Anat Pathol* 2002;9:65-9.
5. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ *et al.* Inhibition of Kit tyrosine Kinase activity: a novel molecular approach. *J Clin Oncol* 2002;20:1692-703.