

Tumori stromali gastrointestinali



Ann. Ital. Chir., 2011 82: 97-109

Marco Pericoli Ridolfini*, Alessandra Cassano**, Riccardo Ricci***, Fabio Rotondi*, Stefano Berardi*, Giacomo Cusumano*, Fabio Pacelli*, Giovanni Battista Doglietto****

*Dipartimento di Chirurgia Oncologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche "Giovanni Paolo II", Campobasso.

**Istituto di Medicina Interna e Scienze Specialistiche, Dipartimento di Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico "A. Gemelli", Roma.

***Istituto di Anatomia e Istologia Patologica, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico "A. Gemelli", Roma.

****Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Unità di Chirurgia Digestiva, Università Cattolica del Sacro Cuore Policlinico "A. Gemelli", Roma

Gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) account for 1% of all gastrointestinal neoplasms and are the most common mesenchymal tumor of gastrointestinal tract. There are considered to originate from the intestinal cell of Cajal, an intestinal pacemaker cell, characterized usually express the KIT protein on immunohistochemistry. The stomach (40-60%) and small intestine (30-40%) are the most common locations. Diagnosis of these tumors is difficult to establish, because symptoms are vague and traditional diagnostic tests are not specific. GISTs shows a wide variety of clinical behaviour ranging from benign to frankly malignant, making the outcome totally unpredictable. Surgery is the standard treatment of local GIST while Imatinib (tyrosine kinase inhibitor) is considered as the standard treatment of metastatic disease. Resistance to Imatinib is also becoming a major clinical problem but new tyrosine kinase inhibitors are being studied to improve the treatment and survival. The present paper is a review of the salient features of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, therapy and prognostic factors of GIST.

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumor, GIST

Introduzione

I GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumors) rappresentano l'1% di tutti i tumori dell'apparato gastrointestinale; in passato si pensava che la maggior parte delle neoplasie mesenchimali del tubo digerente prendesse origine dalle

cellule muscolari lisce; successivamente invece venne evidenziato che solamente una piccola parte di questi tumori presentava caratteristiche simili a quelle riscontrabili nelle cellule muscolari lisce. Nel 1962 Stout descrisse neoplasie della muscolatura liscia dello stomaco caratterizzate da cellule rotonde ed epitelioidi coniando il termine "leiomioblastoma", nella convinzione che derivassero da cellule muscolari lisce primitive o immature ¹. Nel 1983 Mazur e Clark evidenziarono con l'immunoistochimica l'assenza di marcatori muscolari e l'inaspettata presenza di marcatori neurali in alcune di queste forme neoplastiche, postulando differenti linee di differenziazione, riflettenti vari elementi della parete intestinale, coniando il termine "tumori stromali". Con questo termine si identificarono quindi le neoplasie che originavano dalle cellule mesenchimali immature ². Successivamente fu aggiunto il termine

Pervenuto in Redazione Dicembre 2010. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2011.

Per corrispondenza: Dott. Marco Pericoli Ridolfini, Dipartimento di Oncologia, Unità di Chirurgia Oncologica, Centro di ricerca e formazione ad alta tecnologia nelle scienze biomediche "Giovanni Paolo II", Università Cattolica del Sacro Cuore, Largo A. Gemelli 1, 86100 Campobasso (mail: marco.pericoliridolfini@rm.unicatt.it).

“gastrointestinali” per poterli distinguere da neoplasie stromali di altre sedi anatomiche come mammella ed utero. I GIST sono tumori mesenchimali che si sviluppano nel contesto della parete di un qualunque tratto dell'apparato gastrointestinale e che originano da un gruppo di cellule interstiziali, dette cellule di Cajal, definite cellule “pacemaker” della muscolatura intestinale perché in grado di coordinarne l'attività peristaltica³. Queste formano una rete complessa che funziona da intermediario fra sistema nervoso periferico e muscolatura liscia intestinale. La possibile origine dalle cellule di Cajal ha fatto proporre nel 1998 il termine di GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor), ma tale denominazione non è stata accolta dalla comunità scientifica e si è preferito definire questi tumori con il termine di “gastrointestinal stromal tumor” GIST³.

Solo 10 anni fa Hirota et al con l'identificazione nei GIST di mutazioni del protooncogene KIT, ha consentito di modificare l'inquadramento eziologico e nosografico di queste neoplasie^{4,5}, stravolgendo radicalmente le strategie terapeutiche e di conseguenza la prognosi e la sopravvivenza dei pazienti affetti da GIST, fino a quel momento estremamente deludenti.

Strettamente correlato all'identificazione e caratterizzazione dei GIST come entità nosologica autonoma, è lo sviluppo clinico del farmaco che ha cambiato la storia naturale di questi tumori. L'Imatinib, inibitore della tirosin-chinasi di KIT, inizialmente testato nella leucemia mieloide cronica (LMC), è in grado di determinare una regressione della neoplasia nel 50% - 70% dei pazienti con beneficio clinico nell'85% - 90% dei casi, con conseguente prolungamento della sopravvivenza che attualmente raggiunge i 5 anni, in netto contrasto con quella osservata in era pre-Imatinib che era di circa 12 mesi⁶.

L'interesse suscitato da questi risultati è stato talmente grande che, nell'arco di pochi anni, i GIST sono passati dall'anonimato ad una condizione di grande notorietà, divenendo nel contempo un modello di riferimento per le terapie a bersaglio molecolare. La caratterizzazione molecolare di cui parleremo nei prossimi paragrafi costituisce la base per una classificazione molecolare dei GIST che rappresenta uno dei primi esempi di come la genetica possa trasformare l'approccio generale ai tumori.

Epidemiologia e caratteristiche cliniche

Non esistono dati attendibili sulla reale incidenza dei GIST. Il motivo è senz'altro riconducibile al recente inquadramento classificativo di queste neoplasie che negli anni passati sono state attribuite ad altre entità patologiche. Approssimativamente i GIST rappresentano meno dell'1% delle neoplasie maligne gastrointestinali con un'incidenza di circa 10-20 milioni di casi ogni anno⁷⁻⁹. L'EORTC ha ricavato i dati di incidenza su 14 nazioni diverse ed il valore medio ottenuto è di 4-5 nuovi casi all'anno per milione di abitanti.

Non è stato descritto in letteratura alcun particolare fattore di rischio e vi è una uguale distribuzione tra maschi e femmine¹⁰. Insorgono prevalentemente tra i 40 e gli 80 anni con un maggiore picco di incidenza tra i 66 e i 69 anni^{6,8,11,12}. Solamente il 3% dei GIST colpisce al di sotto dei 21 anni e sono rari i casi in età pediatrica^{13,14}. Possono interessare qualsiasi tratto dell'apparato gastrointestinale ma con una maggiore incidenza a livello gastrico (40-60%) e dell'intestino tenue (30-40%)^{7,15,16,17}. Meno frequente la localizzazione colo-rettale (12%) ed esofagea (1-3%)^{8,11,18}. Nel 5% dei casi si riscontrano tumori stromali extra-gastrointestinali che originano dai tessuti molli dell'addome (80%) e del retroperitoneo (20%).

Queste neoplasie allo stato iniziale sono generalmente asintomatiche; i GIST di piccole dimensioni vengono pertanto diagnosticati accidentalmente in seguito ad esami endoscopici, radiografici o interventi chirurgici eseguiti per altre patologie¹⁹. I GIST infatti hanno una crescita extraluminale con uno sviluppo tra le anse intestinali che permette loro di raggiungere notevoli dimensioni fino ad essere palpabili o rendersi evidenti al semplice esame ispettivo addominale (Fig. 1a-1b). La neoplasia può causare un'erosione della parete intestinale



Fig. 1a: Voluminoso GIST del colon traverso che occupa quasi interamente la cavità peritoneale-



Fig. 1b: Intraoperatoria di voluminoso GIST del colon traverso.

manifestandosi con un'anemizzazione da sanguinamento cronico. Non rari sono però episodi acuti di ematemesi, melena, ematochezia¹⁰. Altri sintomi, più rari, dipendono dalla sede della neoplasia. I GIST gastrici possono manifestarsi con nausea, vomito, dolori addominali^{10,13,19,20}, i GIST esofagei con disfagia, odinofagia, dolore retrosternale ed ematemesi^{10,20}, i GIST tenuali con melena o sintomi subocclusivi^{10,19}, mentre un GIST a localizzazione duodenale con interessamento ampollare può manifestarsi con la comparsa di ittero ingravescente⁸. Ancora più rara, ma da non sottovalutare, la possibilità di una rottura intraperitoneale della neoplasia con il conseguente emoperitoneo⁸. Il 10-25% dei pazienti presenta alla diagnosi malattia metastatica^{6,7,11}. La metastatizzazione è generalmente intraddominale a livello peritoneale, del mesentere e dell'omento per sfaldamento della neoplasia stessa e adesione delle cellule neoplastiche alle strutture contigue (21%), ed epatica per diffusione ematogena (65%). Le metastasi agli organi extraddominali, più frequentemente polmonari ed ossee, sono rare così come quelle linfonodali^{7,19,20}; l'interessamento linfonodale si può osservare infatti per la presenza di "drop metastases" con invasione del tessuto linfatico, piuttosto che per una vera diffusione per via linfatica della neoplasia.

Anatomia patologica

CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE

I GIST hanno dimensioni estremamente variabili, da pochi centimetri a oltre 50 cm^{6,10,21}. Nella maggior parte dei casi si sviluppano nello strato muscolare con una crescita intraperitoneale che gli permette di raggiungere notevoli dimensioni. Il tipico aspetto intraoperatorio è quello di una neoformazione tenacemente adesa alla parete del viscere e che protrude nella cavità addominale. Sono generalmente ben circoscritti con una pseudocapsula a superficie liscia, al taglio hanno un colorito biancastro e nel 50% dei casi è presente una ulcerazione sulla superficie mucosa^{8,22}. Nelle neoplasie di maggiori dimensioni è spesso presente all'interno una zona di degenerazione pseudocistica con necrosi ed emorragia. I GIST sono estremamente fragili e friabili derivando da ciò un rischio di rottura durante la manipolazione chirurgica con conseguente disseminazione peritoneale. Possono coesistere inoltre noduli satelliti variabili per numero e dimensioni.

CARATTERISTICHE MICROSCOPICHE

I GIST differenziano verso le cellule interstiziali di Cajal²³, definite cellule "pacemaker" per la loro attività di coordinamento della peristalsi, che costituiscono una complessa rete cellulare interposta tra il plesso di

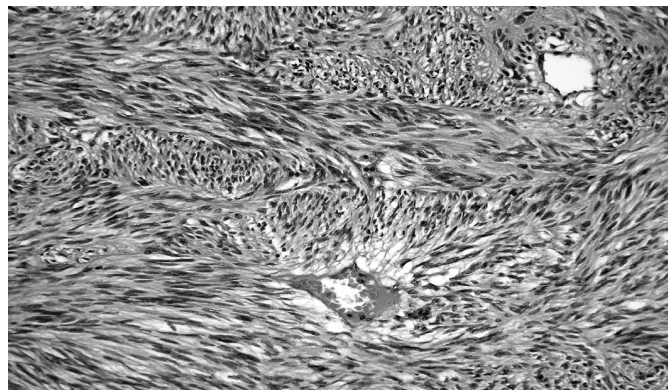


Fig. 2: GIST a cellule fusate (HE 40 X).

Auerbach e le cellule muscolari lisce della parete del tratto gastrointestinale^{3,24,25}.

Morfologicamente i GIST son costituiti da cellule fusate nel 70% dei casi e da cellule epitelioidi nel 20% dei casi; nel rimanente 10% dei casi si osserva una commistione di cellule fusate ed epitelioidi o peculiari pattern quali ad esempio quello simil-emangiopericitomatoso^{10,26}.

I GIST a cellule fusate sono caratterizzati dalla presenza di cellule di forma allungata con citoplasma eosinofilo e nuclei rotondo-ovalari (Fig. 2). Queste cellule possono disporsi in fasci mostrando un aspetto simile a quello osservabile nelle neoplasie della muscolatura liscia. I GIST a cellule epitelioidi sono costituiti da cellule di forma poligonale o rotonda, con nucleo centrale o eccentrico, con tendenza ad aggregarsi a formare nidi o cordoni (Fig. 3). Nella forma mista è possibile osservare sia un intreccio mal definito delle due componenti sia un'improvvisa transizione di aree a cellule fusate e aree a cellule epitelioidi (Fig. 4). La porzione stromale del tumore può mostrare una vasta ialinizzazione perivascolare o mixoide^{9,26}. Si può riscontrare materiale extracellulare eosinofilo PAS positivo, cosiddette fibre skenoidi, particolarmente nelle forme del piccolo intestino.

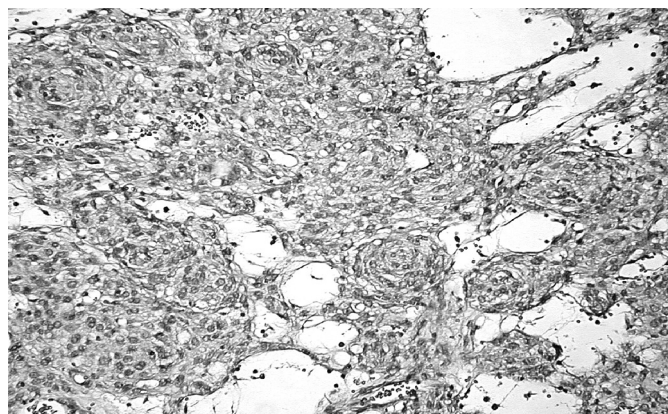


Fig. 3: GIST a cellule epitelioidi (HE 40 X).

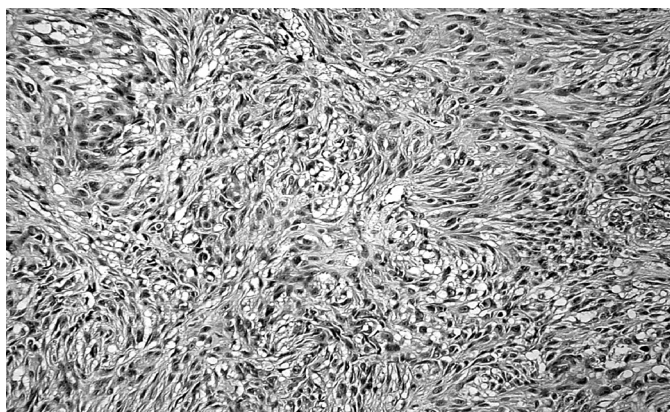


Fig. 4: GIST forma mista (HE 40X).

Recentemente Miettinen ha proposto per i GIST ad insorgenza gastrica otto categorie, di cui quattro a cellule fusate e quattro a cellule epitelioidei¹³. Il 95% dei GIST localizzati nel piccolo intestino presenta aspetto fusocellulare.

La diagnosi istologica dei GIST si basa sulla morfologia, sull'immunoistochimica e, in alcuni casi, sull'analisi mutazionale. Il marcatore immunoistochimico più usato è il CD117; la sua positività è diffusa e citoplasmatica, talora con una immunoreazione più marcata a livello della membrana o a livello dell'apparato del Golgi^{16,24,25}. Questa caratteristica, comune anche alle cellule di Cajal, non è condivisa con le neoplasie che originano dalla muscolatura liscia e dalle cellule di Schwann dell'apparato gastrointestinale che, risultano CD117 negative. I GIST potrebbero avere origine da cellule mesenchimali multipotenti, progenitrici delle cellule di Cajal, come suggerito dai casi insorti in siti ove queste ultime sono assenti, come il mesentere e l'omento^{27,28}.

Il recettore KIT è una glicoproteina transmembrana di 145 kDa con attività tirosinchinasica codificata dal protooncogene *c-kit*, localizzato sul cromosoma 4q12, strettamente correlato ai recettori PDGF, M-CSF e al ligando FLT3 e normalmente espresso dalle cellule staminali emopoietiche, germinali, mastcellule, melanociti e dalle cellule del plesso mioenterico^{15,29-32}. Avrebbe pertanto non solo una funzione nello sviluppo delle cellule di Cajal ma anche nei processi di gametogenesi, emopoiesi e melanogenesi.

Il recettore KIT è costituito da tre porzioni principali: una porzione extracellulare contenente i siti per il legame con il ligando, una porzione transmembrana ed una intracellulare contenente l'attività tirosinchinasica (Fig. 5)³³. La proteina KIT normale è un monomero la cui attività è autoinibita da fattori intrinseci. Il suo ligando è rappresentato da una proteina dimerica, un fattore di crescita emopoietico e tissutale, chiamata Stem-Cell Factor (SCF). L'attivazione normale di KIT si verifica quando si ha l'interazione di due recettori adiacenti con il ligando SCF (bivalente) (Fig. 5). Questa interazione detta omodimerizzazione comporta la fosforilazione ed

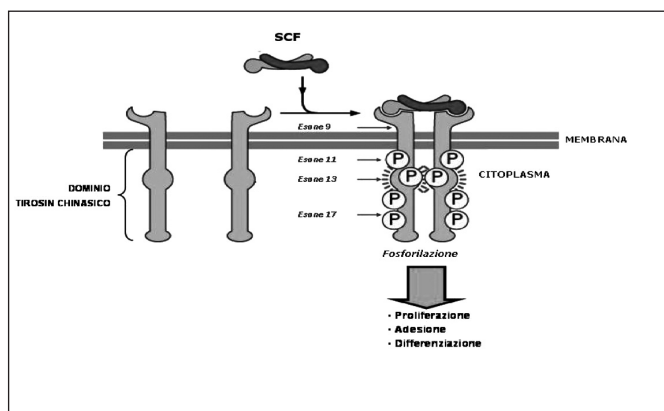


Fig. 5: Schema struttura recettore KIT, sua attivazione e siti delle più frequenti mutazioni.

una serie di segnali a cascata il cui risultato finale è rappresentato dall'attivazione di funzioni cellulari fondamentali nella cancerogenesi come la proliferazione, l'adesione, la differenziazione e l'apoptosi. L'attivazione di KIT però, oltre ad essere regolata dal ligando (meccanismo estrinseco) può essere regolata anche da modificazioni strutturali della proteina stessa che ne permettono l'attivazione anche in assenza del ligando (meccanismo intrinseco). Nei GIST, l'attivazione del KIT è spesso la conseguenza di un'alterazione strutturale della proteina conseguenza di mutazioni oncogene delle sequenze che codificano per il gene KIT.

Le mutazioni del gene KIT sono presenti in circa l'80-90% dei GIST coinvolgendo gli esoni 8, 9, 11, 13 e 17^{4,34,35,36}. Le mutazioni dell'esone 11 e dell'esone 9 sono le più frequenti verificandosi rispettivamente nel 60-70% e nel 5-15% dei casi. Le mutazioni dell'esone 13 e 17, mostrano un'incidenza più bassa (2-3%). Le mutazioni a carico dell'esone 8 sono molto rare con una incidenza < 1%^{6,37}.

Circa il 3-7% dei GIST che risulta negativo o con una espressione molto bassa del recettore KIT, evidenzia una mutazione a carico del PDGFRA (*Platelet Derived Growth Factor*), recettore tirosinchinasico implicato anch'esso in numerose funzioni fisiologiche come la crescita, la sopravvivenza e la trasformazione cellulare, localizzato sul cromosoma 4q12 in posizione adiacente a KIT³⁸ (Tab. I). Analogamente al gene KIT, anche le mutazioni di PDGFRA possono essere a carico del dominio regolatorio (5% a livello dell'esone 12) o del dominio enzimatico (esone 14 e più frequente esone 18).

Il tipo di mutazione di KIT o di PDGFRA è correlato alla risposta alla terapia con inibitori dell'attività tirosinchinasica: a) mutazione KIT esone 11 risposta buona, esone 9 risposta intermedia, esone 13 e 17 scarsa risposta; b) mutazioni PDGFRA esone 12 possibile risposta, esone 18 sensibile al farmaco, tuttavia la mutazione del codone D842V, la più frequente in questo esone, è associata a resistenza e cattiva risposta. (Tab. II).

Va sottolineato che in circa il 10% dei casi di GIST non sono state evidenziate mutazioni né di KIT né di

TABELLA I - Mutazioni dei GIST

Sito mutazione	Frequenza	Dominio
c-KIT	80-90%	
Esone 11	60-70%	Juxtamembrana
Esone 9	5-15%	Extracellulare
Esone 13	1-3%	Intracellulare tyrosin kinasi 1
Esone 17	1%	Intracellulare tyrosin kinasi 2
Esone 8	<1%	Extracellulare, juxtamembrana
PDGFR α	3-7%	

TABELLA II - Relazione fra genotipo KIT e PDGFRA e risposta clinica nello studio di fase II B2222.

Genotipo	Risposta Parziale		Stazionarietà		Progressione		Non valutabile	
	N° Pz	%	N° Pz	%	N° Pz	%	N° Pz	%
KIT esone 11 n° 85	71	83.5	7	8.2	4	4.7	3	3.5
KIT esone 9 n° 23	11	47.8	6	26.1	4	17.4	2	8.7
No mut PDGFRFA o KIT n° 9	0	0.0	3	33.3	5	55.6	1	11.1
PDGFRFA sens n° 3	2	66.7	0	0.0	1	33.3	0	0.0
PDGFRFA res D842V n° 3	0	0.0	0	0.0	2	66.7	1	33.3
KIT esone 13 n° 2	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
KIT esone 17 n° 2	1	50.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0

PDGFRFA: questi casi, definiti GIST wild type, sono associati a sindromi cliniche come la neurofibromatosi di tipo I (malattia di Von-Recklinghausen), la triade di Carmey e i GIST ad insorgenza pediatrica³⁹. Inoltre le mutazioni KIT possono essere presenti anche in altre neoplasie come la fibromatosi, glioma, melanoma, mastocitosi e alcune forme di sarcoma (rhabdomyosarcoma, angiosarcoma)^{40,41}.

I casi senza mutazioni di KIT PDGFRFA hanno in genere scarsa risposta alla terapia.

La perdita del numero di copie del DNA a livello del cromosoma 14q è l'alterazione citogenetica più frequente nei GIST, ma è stato documentato anche il coinvolgimento dei cromosomi 22, 1, 8, 11, 9, 17. Le suddette alterazioni coinvolgono solo una quota delle cellule neoplastiche, indicando che possono avere un ruolo rilevante nella progressione tumorale e probabilmente nei meccanismi di resistenza alla terapia.

Integrando i dati molecolari e di citogenetica, è stato proposto un modello semplificato per la progressione neoplastica dei GIST: mutazioni attivanti di KIT → delezione 14q → delezione 22q → delezione 1p → amplificazione 8q, delezione 11p → delezione 9p → amplificazione 17q.

Mentre la relazione fra mutazioni e risposta alla terapia è abbastanza definita, il significato prognostico delle mutazioni di KIT e PDGFRFA è ancora controverso ed è legato più al tipo di mutazioni più che alla loro localizzazione. Ad esempio, i GIST gastrici con delezione dell'esone 11 di KIT hanno un'evoluzione più sfavorevole rispetto a quelli con mutazioni puntiformi allo stes-

so livello. Inoltre, è possibile una sovrapposizione tra parametri prognostici patologici e mutazioni, ad esempio i GIST PDGFR α mutati hanno un'evoluzione più favorevole ma anche un basso indice mitotico.

I markers immunoistochimici attualmente utilizzati nella diagnosi dei GIST comprendono, oltre al CD117, positivo nel 95% dei casi, anche il CD34 (glicoproteina transmembrana presente anche nelle cellule progenitrici emopoietiche ed endoteliali, positiva nel 60-70%), la SMA (smooth muscle actin, positiva nel 30-40%), la proteina S-100 (marcatore tipico dei tumori a differenziazione neurale, positiva nel 5%) e la Desmina (proteina che costituisce i filamenti intermedi del tessuto muscolare, positiva nel 2-5%), DOG 1 (discovered on GIST), PKC α ed il PDGFR α . Strumento importantissimo nei casi controversi o, a volte, ai fini di impostare la terapia è l'analisi mutazionale^{7,42}.

Va ricordato comunque che l'espressione immunoistochimica di KIT non è esclusiva dei GIST, ma è riscontrabile in altre neoplasie come il carcinoma polmonare a piccole cellule, il seminoma e il melanoma; pertanto, è fondamentale non prescindere dal dato morfologico, abbinando lo stesso ad un pannello di anticorpi appropriato.

Sebbene i GIST rappresentino oltre il 90% delle neoplasie mesenchimali primitive del tratto gastroenterico, la diagnosi differenziale si pone con altre neoplasie con aspetti morfologici simili che possono coinvolgere il medesimo tratto; tra queste vanno annoverati i leiomiomi, gli schwannomi, la fibromatosi mesenterica, la mesenterite sclerosante, il polipo infiammatorio fibroide,

il tumore miofibroblastico infiammatorio, il tumore fibroso solitario, l'angiosarcoma, il liposarcoma dedifferenziato, il melanoma, il sarcoma a cellule chiare, le metastasi di carcinomi primitivi del rene o del polmone.

Diagnosi

Le procedure diagnostiche, che variano a seconda della presentazione clinica, comprendono esami endoscopici, ecografia, TC e RMN anche se, come precedentemente detto, va sempre ricercata e valutata l'espressione del CD117.

La radiografia diretta dell'addome così come l'RX con mezzo di contrasto per os, non sono di grande aiuto nella diagnosi. La prima può mostrare delle piccole calcificazioni presenti peraltro solo in rarissimi casi, mentre la seconda può consentire di individuare lesioni intraluminali o restringimenti ab estrinseco ma non certo permettere una diagnosi di GIST¹⁰.

L'EGDS pur essendo un esame limitato alle prime vie digerenti fino alla seconda ansa digiunale, può mettere in evidenza una neoformazione a sviluppo sottomucoso con mucosa intatta, talora anche con ulcerazioni sanguinanti^{16,43,44}.

Ad integrazione delle procedure endoscopiche vengono recentemente utilizzate l'ecoendoscopia che, nonostante sia anch'essa limitata ai primi tratti delle vie digerenti endoscopicamente esplorabili, consente di studiare i singoli strati della parete del viscere e la contiguità della massa con la muscolare propria, e l'esame endo-video-capsulare, utile però nei casi di emorragia cronica tenue da causa indeterminata^{43,45,46}. Con l'ecoendoscopia è possibile inoltre eseguire un'agobiopsia ma non è da sottovalutare la teorica possibilità della diffusione peritoneale o di una complicanza emorragica.

La TC è di notevole aiuto permettendo di valutare la sede e le dimensioni della neoformazione, i suoi rapporti con gli organi contigui e l'eventuale presenza di lesioni secondarie^{15,17}. Con l'iniezione di mezzo di contrasto si evidenzia in più del 90% dei pazienti un enhancement periferico mentre una maggiore ipodensità centrale suggerisce la presenza della caratteristica area cistica o nerco-emorragica, tipica dei GIST di grandi dimensioni^{10,47}. La RMN può migliorare l'accuratezza diagnostica della TC nel definire con precisione le caratteristiche della neoplasia^{45,48}. La PET-TC, sfruttando la capacità delle cellule neoplastiche di captazione del ¹⁸F-2-deossi-glucosio (FDG), è in grado di evidenziare focolai neoplastici primitivi e metastatici molto piccoli e più precocemente rispetto alla TC. Può essere pertanto una metodica da preferire sia nella fase diagnostica che nella valutazione dell'efficacia dei trattamenti. La biopsia percutanea andrebbe riservata ai GIST considerati non resecabili considerato l'alto rischio di disseminazione neoplastica¹⁷.

Fattori prognostici

I GIST hanno un comportamento clinico estremamente imprevedibile rendendo praticamente impossibile la distinzione tra forme maligne e benigne. Le categorie di rischio individuate dall'iniziale classificazione di Fletcher sulle base delle dimensioni e dell'indice mitotico, sono state successivamente integrate da Miettinen che ha preso in considerazione anche la sede del tumore²¹ (Tab. III).

Attualmente pertanto gli anatomopatologi tendono a prendere in considerazione molte caratteristiche per valutarne il potenziale aggressivo come la sede, dimensioni, attività mitotica, morfologia cellulare, mutazioni geniche⁴⁰.

I GIST extragastrici (tenuali, colici, peritoneali), ad esempio, vengono considerati a prognosi peggiore rispetto a quelli gastrici con l'eccezione dei rari casi a partenza appendicolare, generalmente di piccole dimensioni e a decorso benigno. I GIST omentali sono inoltre meno aggressivi delle forme mesenteriche⁴⁹. Il retto ha una elevata tendenza alla recidiva post-chirurgica, che insorge in circa l'80% dei casi in corso di lunghi follow-up. Per quanto riguarda l'attività mitotica, oltre ad essere stato riportato un valore soglia diverso da sede a sede, è stato sottolineato come se da una parte un alto indice sia un chiaro segnale di malignità, al contrario un basso indice mitotico non sempre garantisca la benignità della neoplasia, come dimostra lo sviluppo, anche in questi casi di metastasi a distanza.^{50,51}

Altri fattori che si associano a prognosi sfavorevole sono l'invasione degli organi limitrofi, la presenza di lesioni ripetitive, la necrosi, una morfologia cellulare di tipo epitelioide e l'invasione della mucosa, evento raro e che non deve essere erroneamente confuso con l'ulcerazione. Quest'ultima infatti, di frequente riscontro, non ha alcun significato prognostico e non deve essere considerata un segno di infiltrazione^{6,50}. Ancora controverso è il significato prognostico del tipo di mutazione del gene c-kit. Molti autori sostengono però che una mutazione dell'esone 11 sia correlata ad un'evoluzione clinica più aggressiva con una sopravvivenza a 5 anni del 49% ed una ripresa di malattia nel 36.6% dei casi, rispetto ad una sopravvivenza a 5 anni dell'86% ed una ripresa di malattia nell'11.3% dei pazienti che non presenta questa mutazione^{52,53}.

Una ulteriore modifica alle classificazioni più utilizzate è stata introdotta da Joensuu che ha valorizzato anche il ruolo dell'eventuale rottura della neoplasia sia spontanea che in corso di chirurgia^{7,54}. Non esiste al momento un accordo unanime sulla classificazione da utilizzare, anche se nel 2010 saranno presentati gli aggiornamenti relativi alla classificazione di Miettinen.^{54,55}

È necessario sottolineare, inoltre, l'importanza dell'integrazione dei fattori prognostici ad oggi considerati fondamentali e la ricerca di ulteriori parametri prognostici e predittivi di risposta al trattamento, al fine di individualizzare il rischio di recidiva e di personalizzare il trattamento.

TABELLA III - Sistemi di stadiazione per l'assegnazione del potenziale di rischio dei GIST.

NIH Fletcher	
Molto basso	<2 cm e indice mitotico < 5/50HPF
Basso	2 – 5 cm e indice mitotico < 5/50HPF
Intermedio	5 – 10 cm e indice mitotico < 5/50HPF oppure < 5 cm e indice mitotico 6 - 10/50HPF
Alto	5 indice mitotico < 5/50HPF oppure > 10 cm e qualunque indice mitotico oppure qualunque dimensione e indice mitotico > 10/50 HPF
NIH – Miettinen	
Probabilmente benigno	Gastrico: ≤ 5 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF Intestinale: ≤ 2 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF
A incerto o basso potenziale maligno	Gastrico: > 5 cm, ≤ 10 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF Intestinale: > 2 cm, ≤ 5 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF
Probabilmente maligno	Gastrico: > 10 cm oppure e indice mitotico > 5/50 HPF Intestinale: > 5 cm oppure indice mitotico > 5/50 HPF
AFIP - Miettinen	
Potenziale maligno molto basso	≤ 2 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF
Potenziale maligno basso	Gastrico: > 2 cm e ≤ 10 cm, e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF; ≤ 2 cm e indice mitotico > 5/50 HPF. Intestinale: > 2 cm e ≤ 5 cm, e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF
Potenziale maligno intermedio	Gastrico: > 10 cm e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF; > 2 cm e < 5 cm, e indice mitotico > 5/50 HPF. Intestinale: > 5 cm e ≤ 10 cm, e indice mitotico $\leq 5/50$ HPF
Potenziale maligno alto	Gastrico: > 5 cm e indice mitotico > 5/50 HPF; Intestinale: > 10 cm oppure indice mitotico > 5/50 HPF

Trattamento

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La terapia chirurgica, possibile nel 70-85% dei casi, rappresenta l'atto terapeutico principale nelle forme reseccabili radicalmente con una sopravvivenza globale a 5 anni che passa dal 22-35% per i pazienti che non hanno subito un trattamento resettivo al 30-60% per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. La manipolazione di queste neoplasie deve essere particolarmente accurata in considerazione della loro estrema fragilità e della tendenza alla facile adesione delle cellule neoplastiche libere nel peritoneo, caratteristica comune a tutti i tumori di origine mesenchimale. La rottura delle neoplasie è infatti considerata un importante fattore prognostico negativo¹⁷. Il tipo di resezione va valutato sia in rapporto alle dimensioni sia all'estensione del tumore. Considerando sempre come obiettivo l'asportazione radicale della neoplasia, per GIST di piccole dimensioni può essere indicata segmentarla (wedge resection) dell'organo o del viscere interessato, quando tecnicamente possibile, senza necessariamente essere demolitivi, dal momento che queste neoplasie tendono alla crescita esofitica ma non all'infiltrazione diffusa dell'organo di origine (Fig. 6). Diverso è il discorso dei GIST di grandi dimensioni e con coinvolgimento di organi limitrofi in cui spesso è necessario un intervento demo-

litivo con resezioni allargate per garantire un'asportazione completa del tumore primitivo (Fig. 7). La chirurgia laparoscopica non è controindicata nei GIST purchè venga sempre preservata l'integrità del tumore, che risulta tecnicamente più difficile, e limitata a neoplasie di piccole dimensioni (< 2 cm)⁵⁶. Le recidive, che possono presentarsi anche oltre i 20 anni dalla prima resezione chirurgica, si sviluppano nel 40-60% dei pazienti^{8,57}. I più comuni siti addominali di recidiva sono il fegato (50%) ed il peritoneo (50%), coinvolti nel 20% dei casi simultaneamente.^{8,17}. Più rare e tardive sono



Fig. 6: GIST ileale.



Fig. 7: Voluminoso GIST che coinvolge diverse anse ileali.

le metastasi polmonari ed ossee (7%)¹⁹. La terapia chirurgica delle recidive ha esclusivamente finalità palliative. Nelle recidive peritoneali il trattamento chirurgico più adeguato è senz'altro la peritonectomia con citoreduzione completa combinata ad un trattamento chemioterapico intraperitoneale intraoperatorio in ipertermia, gravato comunque da un'elevata incidenza ad una ulteriore recidiva.

Le metastasi epatiche spesso non sono aggredibili chirurgicamente perché multifocali. Nel 26% dei casi in cui è possibile un trattamento chirurgico, la sopravvivenza ad 1, 3 e 5 anni è rispettivamente del 90%, 58% e 30%⁵⁸. L'avvento dell'Imatinib nella terapia dei GIST ha rivoluzionato il trattamento di questa neoplasia e ha comportato una ridefinizione del ruolo della chirurgia negli stadi avanzati della malattia. Infatti, la combinazione di terapia con inibitori delle tirosin kinasi come l'Imatinib con la chirurgia sembra migliorare la prognosi di questi pazienti: sono in corso studi prospettici di combinazione volti a chiarire i suddetti quesiti.

TRATTAMENTO: IMATINIB

Imatinib mesilato è un inibitore orale di KIT e PDGFRA. È un inibitore competitivo del legame dell'ATP per il dominio della tirosin kinasi nei recettori sopraindicati. Imatinib dunque blocca il passaggio di una molecola di fosfato dall'ATP al substrato, impedendo la traduzione del segnale. Originariamente sviluppato per il trattamento della leucemia mieloide cronica, Imatinib è stato utilizzato per la prima volta nel 2000 da Joensuu che sottopose a terapia con Imatinib una donna affetta da GIST metastatico, plurioperata e pluritrattata con chemioterapia, inducendo una significativa remissione di malattia che si protrasse per tre anni⁵⁹. Con questo case report Joensuu apriva una nuova frontiera della medicina e al contempo cominciò a definire le caratteristiche delle nuove terapie biologiche. Identificò la dose di Imatinib (400 mg/die), l'efficacia della PET nel defini-

re la risposta metabolica, ma soprattutto l'azione citotossica ma non curativa della terapia. In seguito a questi risultati, sono stati condotti numerosi trial prospettici e randomizzati che hanno definito le potenzialità terapeutiche di Imatinib in questa patologia, per definizione chemioresistente. Il primo trial USA-Finlandia (B2222) ha randomizzato i pazienti affetti da GIST metastatico in due bracci di trattamento: 400 mg versus 600 mg. Lo studio è stato condotto su 147 pazienti e ha riportato risultati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento in termini di risposta (RP 49.3% vs 58.1%, S 31.5% vs 24.3%, P 16.45% vs 10.5%)⁶⁰. Il successivo studio EORTC-ISC-AGITG, che arruolò 946 pazienti dimostrò che la dose di 800 mg/die determinava una percentuale di progressione di malattia del 50% rispetto al 56% della dose di 400 mg/die (P=0.026); le risposte complete, parziali e stazionarietà invece, si equivalevano nei due bracci. La tossicità era maggiore nel braccio che utilizzava gli 800 mg/die e la sopravvivenza globale a due anni era del 69% nel braccio a 400 mg/die e del 74% nel braccio a 800 mg/die⁶¹. Nello studio USA Sarcoma Group S0033 che arruolò 746 pazienti, la sopravvivenza mediana a due anni è risultata del 78% nel braccio con Imatinib a 800 mg/die e del 73% nel braccio a 400 mg/die. Tale differenza non è statisticamente significativa, come pure l'intervallo libero da progressione⁶². A conclusione di questo excursus, si può concludere che i trial clinici hanno dimostrato che l'80% dei pazienti con GIST metastatico riesce ad ottenere una risposta parziale o una stabilizzazione di malattia grazie al trattamento con Imatinib e che circa l'85% dei pazienti sopravvive a 2 anni. Circa il 4% dei pazienti con GIST risulta intollerante all'Imatinib e il 50% dei pazienti nel corso della storia clinica sviluppa resistenza all'Imatinib ad una mediana di 24 mesi, come conseguenza nel 70% dei casi di una mutazione secondaria a carico di loci specifici di KIT. La resistenza ad Imatinib può essere superata aumentandone la dose da 400 a 800 mg/die, tipicamente in quei tumori che presentano la mutazione a carico dell'esone 9 di KIT. Mentre la resistenza focale può essere transitoriamente controllata rimuovendo chirurgicamente la lesione resistente, la resistenza multifocale ad Imatinib dovrebbe essere trattata con un agente molecolare alternativo, come il Sunitinib. Sono stati condotti studi volti a valutare il ruolo di Imatinib come terapia adiuvante. Un primo studio di fase II condotto in pazienti affetti da GIST di alto grado e sottoposti a resezione chirurgica, successivamente trattati per un anno con 400 mg/die di Imatinib, ha documentato un miglioramento dell'intervallo libero da malattia e della sopravvivenza globale rispetto ad un gruppo storico di controllo. Un studio di fase III prospettico e randomizzato ha confermato il miglioramento dell'intervallo libero da malattia in pazienti operati radicalmente e trattati con Imatinib a 400 mg/die per un anno rispetto al gruppo di controllo che aveva ricevuto placebo. Sono in corso due ulteriori studi randomizzati

volti ad indagare il ruolo di un periodo più lungo di trattamento: il primo confronta due anni di terapia adiuvante con Imatinib versus placebo, il secondo un anno versus tre anni di trattamento.

TRATTAMENTO: SUNITINIB

Sunitinib è un inibitore orale multitarget di KIT, PDGFR- α e „ dei recettori di VEGF, della tirosin kinasi 3 di FMS, del recettore per colony stimulating factor CSF-1R e per il fattore derivato dalla linea gliale (RET). L'azione antitumorale che questo farmaco svolge nei GIST è quindi duplice: da un lato blocca la spinta proliferativa delle cellule neoplastiche mediante l'inibizione dei recettori KIT e PDGFRA, mentre dall'altro impedisce la formazione di nuovi vasi preposti al trasporto di ossigeno e nutrienti destinati alla massa tumorale. Uno studio pilota di fase III condotto su pazienti con GIST in fase avanzata, resistenti o intolleranti ad Imatinib, trattati con 50 mg/die di Sunitinib per 4 settimane ogni 6 settimane, ha dimostrato un miglioramento del tempo mediano alla progressione e della sopravvivenza mediana libera da malattia rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo (rispettivamente 27.3 versus 6.4 settimane e 24.1 versus 6.0 settimane). L'analisi della sopravvivenza ha dimostrato che il gruppo di pazienti trattato con Sunitinib aveva una sopravvivenza mediana doppia del gruppo di controllo (73.9 versus 35.7 mesi: $p < 0.001$). Sunitinib è attualmente approvato per il trattamento dei pazienti affetti da GIST intolleranti/resistenti ad Imatinib.

Nel 2009, l'European Society for Medical Oncology (ESMO) ha redatto le linee guida per la gestione dei pazienti affetti da GIST in fase avanzata.

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

Imatinib è raccomandato come terapia di prima linea alla dose di 400 mg/die, in quanto i tre studi prospettici e randomizzati che hanno adottato il dosaggio superiore a 600 oppure 800 mg/die non hanno dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale. L'uso di Imatinib in combinazione con la chirurgia è oggetto di un'ampia serie di studi in fase adiuvante e neoadiuvante. Il pretrattamento con Imatinib è raccomandato nei casi di GIST localizzati qualora la chirurgia non sia possibile o qualora la chirurgia venga giudicata più sicura dopo una citoreduzione farmacologica.

La valutazione dello stato mutazionale è fortemente raccomandata al momento della diagnosi di GIST, anche allo scopo di confermare la diagnosi. Inoltre, l'analisi mutazionale ha un valore prognostico e può essere utilizzata per impostare il trattamento. La maggior parte delle mutazioni di KIT riguarda l'esone 11 (66% delle mutazioni) e l'esone 9 (10-20% delle mutazioni). Per i

pazienti con GIST non resecabile o metastatico che esprimono mutazioni di KIT attivanti a carico dell'esone 9 è raccomandabile l'uso del dosaggio più elevato di Imatinib (800 mg/die) come prima linea di terapia. Questa scelta è suffragata dall'analisi dei dati emersi dallo studio STBSG 62005 condotto dall'EORTC che ha dimostrato che i pazienti il cui tumore esprime una mutazione KIT a carico dell'esone 9 ha un miglioramento dell'intervallo libero da progressione se trattati con Imatinib a 800 mg/die rispetto al gruppo senza mutazione.

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

Nel momento in cui i pazienti affetti da GIST metastatico vanno incontro a progressione di malattia nel corso di terapia con Imatinib a 400 mg/die, è raccomandato di aumentare la dose a 800 mg/die. Tale approccio, come già detto, può essere particolarmente efficace nei pazienti che esprimono la mutazione di KIT a livello dell'esone 9, come evidenziato dallo studio di fase III di Debiec-Rychter del 2006. A fronte della possibilità di recuperare la risposta, si deve però osservare un significativo aumento della tossicità con conseguente necessità di ridurre la dose di farmaco o addirittura sospendere il farmaco ⁶³.

Sunitinib è attivo nei pazienti divenuti refrattari alla terapia con Imatinib, compresi quelli che esprimono la mutazione di KIT a livello dell'esone 9, alla dose standard di 50 mg/die per 4 settimane ogni 6 settimane. Nello studio di fase III di Demetri il trattamento è risultato ben tollerato con effetti collaterali di grado lieve/moderato ⁶⁴. Sunitinib è quindi approvato per i pazienti affetti da GIST metastatico in seconda linea, dopo l'incremento di dose di Imatinib a 800 mg/die (fanno eccezione i pazienti che esprimono la mutazione di KIT a livello dell'esone 9) ⁶⁴. In alternativa, Sunitinib può essere utilizzato alla dose di 37.5 mg/die, continuativamente, come è stato recentemente dimostrato dallo studio di George del 2009 ⁶⁵. Nei pazienti affetti da GIST metastatico resistente o intolleranti ad Imatinib, Sunitinib è in grado di indurre un beneficio clinico in termini di risposta o stazionarietà di malattia della durata superiore a 6 mesi nei tre principali genotipi: il beneficio clinico è risultato del 58% nei pazienti con mutazione di KIT a livello dell'esone 9, del 34% per i pazienti con mutazione dell'esone 11, del 56% per i pazienti con KIT e PDGFRA wild type prima della terapia con Imatinib. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente più lunga per i pazienti con mutazione di KIT a livello dell'esone 9 (19.4 mesi) o wild type (19 mesi) rispetto ai pazienti con mutazione di KIT a livello dell'esone 11 (5.1 mesi). La sopravvivenza globale è risultata significativamente più lunga nei pazienti con mutazione di KIT a livello dell'esone 9 (26.9 mesi) o wild type (30.5 mesi) rispetto a quelli con mutazione di KIT a livello dell'esone

ne 11 (12,3 mesi). La presenza e il tipo di mutazione secondaria ha inoltre influenzato questi risultati, come è stato dimostrato da Heinrich nel 2008 ⁶⁶.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA E PROGRESSIONE

La valutazione della risposta alle terapie molecolari nei GIST metastatici inizialmente è stata effettuata sulla base delle modifiche dimensionali delle lesioni bersaglio valutate con la TAC. Tuttavia, è ormai ampiamente dimostrato come le variazioni dimensionali non solo non sono indicative ma non rispecchiano nemmeno l'efficacia ai trattamenti antitumorali. Infatti, una percentuale significativa di pazienti che riportano beneficio dalla terapia con Imatinib non presenta la riduzione volumetrica della massa tumorale. Inoltre, facendo riferimento allo studio EORTC STBSG 62005, la sopravvivenza globale dei pazienti che hanno riportato una stabilizzazione di malattia a 6 mesi è risultata sovrapponibile a quella dei pazienti che avevano riportato una risposta parziale o completa secondo i criteri dimensionali RECIST. I pazienti con GIST in risposta possono addirittura andare incontro ad un incremento dimensionale delle lesioni bersaglio, ma in questi casi la risposta viene assegnata sulla base della riduzione della densità tumorale, valutata differentemente. Alla luce di queste evidenze, l'ESMO consiglia di valutare sia le dimensioni che la densità delle lesioni, riservandosi di valutare la superiorità della densità delle lesioni rispetto alle variazioni volumetriche delle stesse come criterio per assegnare la risposta. Mentre la TAC fornisce informazioni sulle dimensioni e la densità delle lesioni, la PET – FDG fornisce informazioni in merito all'attività metabolica del tumore. Questo esame è risultato sensibile nell'assegnazione precoce della risposta all'Imatinib e al Sunitinib nei pazienti affetti da GIST; per tale motivo è raccomandato quando è necessaria una valutazione precoce della risposta, come per esempio è necessario in corso di trattamento preoperatorio. L'uso combinato di PET e TAC potrebbe essere utile nella valutazione della risposta, anche se non può essere considerato uno standard visto che la PET non è diffusamente disponibile. Un altro criterio utile di valutazione precoce della risposta, infine, è rappresentato dall'ecografia con mdc che fornisce informazioni in merito alla vascolarizzazione delle lesioni tumorali. Inoltre, la progressione tumorale non necessariamente è associata ad un aumento dimensionale. Un aumento della densità tumorale è invece spesso associato alla progressione tumorale e verosimilmente in futuro verrà validato come criterio standard per la valutazione della progressione tumorale.

TRATTAMENTO DI TERZA LINEA

Le linee guida ESMO consigliano l'arruolamento in un protocollo sperimentale qualora i pazienti affetti da GIST

vadano in progressione nel corso di terapia con Sunitinib. I farmaci attualmente in sperimentazione sono il Sorafenib, inibitore tirosin kinasico e il Masitinib, diretto contro il recettore di KIT, PDGFR α e di FGF. Il Sorafenib si è dimostrato attivo nei pazienti resistenti all'Imatinib e al Sunitinib, mentre Masitinib è attualmente sotto valutazione come terapia di prima linea dei pazienti affetti da GIST. Tra le molecole in corso di valutazione, deve essere annoverata una nuova molecola, l'IP1-504, un inibitore della heat-shock protein 90, il Nilotinib, anch'esso inibitore delle tirosin kinasi utilizzato sia in monoterapia che in combinazione con Imatinib. La combinazione di un ulteriore inibitore orale delle tirosin kinasi come il PKC412 è stato valutato sia in associazione con Imatinib in pazienti in progressione sotto terapia con Imatinib o in monoterapia; inoltre, è stato valutato in associazione con Sirolimus. Sono state valutate anche la combinazione di Imatinib e Sunitinib, come pure la combinazione di Imatinib sia con Everolimus, inibitore di m-TOR, che con Bevacizumab, anticorpo monoclonale anti VEGF. Infine, esistono delle piccole esperienze in merito alla combinazione di Imatinib con la doxorubicina a basse dosi.

In considerazione del numero molto limitato di pazienti arruolati nei trial clinici, qualora si assista ad una lenta progressione ed il paziente tolleri bene la terapia molecolare, viene consigliata la prosecuzione della stessa terapia, perché potrebbe comunque rallentare la progressione.

Conclusioni

L'introduzione di terapie come Imatinib e Sunitinib ha letteralmente rivoluzionato la gestione dei GIST metastatici ed ha migliorato in maniera significativa la storia naturale di questa neoplasia. Il genotipo dei GIST sembra essere un parametro predittivo di risposta e in futuro dovrebbe giocare un ruolo significativo nell'impostazione del piano di trattamento. Infine, il decorso di questa malattia potrebbe essere ulteriormente migliorato dall'uso di trattamenti individualizzati in base al genotipo.

È ipotizzabile che il miglioramento della posologia di Imatinib e Sunitinib possa anch'esso contribuire ad un miglioramento del trattamento in termini di efficacia e di controllo del profilo di tossicità. Il trattamento adiuvante dei GIST, validato da numerosi trial, potrà essere ulteriormente modificato e migliorato sulla base degli studi in corso che stanno valutando l'efficacia di trattamenti più prolungati. L'uso di trattamenti di combinazione e l'introduzione di nuove molecole potrà offrire nuove opzioni di trattamento.

Ulteriori progressi nella terapia dei GIST potranno derivare soprattutto da una più profonda conoscenza della biologia molecolare di questa neoplasia che consentirà non solo trattamenti individualizzati ma contribuirà in

maniera determinante all'integrazione fra oncologi medici, chirurghi, patologi e radiologi, integrazione che sta alla base di quella multidisciplinarietà che rappresenta il presupposto essenziale per il trattamento di questa patologia e di tutti i tumori.

Riassunto

I tumori gastro-intestinali (GIST), rappresentano l'1% di tutte le neoplasie gastrointestinali e sono il più comune tumore del tratto gastroenterico. Queste neoplasie prendono origine dalle cellule di Cajal, cellule pacemaker della muscolatura intestinale, caratterizzate dalla frequente espressione della proteina KIT evidenziabile all'esame immunoistochimico. Lo stomaco (40-60%) e il piccolo intestino sono le sedi più frequentemente interessate. I GIST mostrano un'ampia varietà di caratteristiche cliniche che vanno dalle forme benigne a quelle francamente maligne rendendo difficile poterne stabilire l'evoluzione. Il trattamento standard dei GIST ad interessamento locale è rappresentato ancora oggi dall'intervento chirurgico, mentre l'Imatinib (farmaco inibitore delle tirosin-chinasi) è considerato il trattamento standard della malattia metastatica. La resistenza all'Imatinib è diventata però il principale problema clinico anche se attualmente sono in corso studi su nuovi inibitori della tirosin-chinasi con lo scopo di migliorare il trattamento e la sopravvivenza. Questo articolo rappresenta una review delle principali caratteristiche epidemiologiche, anatomopatologiche, diagnostiche, terapeutiche e dei fattori prognostici dei GIST.

Bibliografia

- 1) Stout AP: *Bizarre smooth muscle tumors of the stomach*. Cancer, 1962; 15:400-09.
- 2) Mazur MT, Clark HB: *Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis*. Am J Surg Pathol, 1983; 7:507-19.
- 3) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal*. Am J Pathol 1998; 152:1259-69.
- 4) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.: *Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science, 1998; 279:577-80.
- 5) Joensuu H, Roberts P, Sarlomo-Rikala M, et al.: *Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med, 2001; 344:1052-56.
- 6) Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al.: *Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era*. Cancer, 2005; 103:821-29.
- 7) Joensuu H: *Gastrointestinal stromal tumor (GIST)*. Ann Oncol, 2006; 17 Suppl 10:x280-86.
- 8) Gold JS, De Matteo RP: *Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model*. Ann Surg, 2006; 244(2):176-84.
- 9) Kindblom LG: *Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis, epidemiology, prognosis*. ASCO Annual Meeting, Chicago 2003.
- 10) Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M: *Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation*. Radiographics, 2003; 23(2):283-304.
- 11) Tran T, Davila JA, El-Serag HB: *The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: An analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000*. Am J Gastroenterol, 2005; 100(1):162-68.
- 12) Pierie JP, Choudry U, Muzykansky A, et al.: *The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors*. Arch Surg, 2001; 136(4):383-89.
- 13) Miettinen M, Sobin LH, Lasota J: *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up*. Am J Surg Pathol, 2005; 29(1):52-68.
- 14) Hayashi Y, Okazaki T, Yamataka A, et al.: *Gastrointestinal stromal tumor in a child and review of the literature*. Pediatr Surg Int, 2005; 21(11):914-17.
- 15) Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P.: *Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment*. Swiss Med Wkly, 2004; 134: 145-53.
- 16) Miettinen M, Majidi M, Lasota J: *Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): A review*. Eur J Cancer, 2002; 38, Suppl. 5:39-51.
- 17) De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: *Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg 2000; 231(1):51-58.
- 18) Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al.: *Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site*. Am J Surg Pathol, 1999; 23(1):82-87.
- 19) Van der Zwan SM, De Matteo RP: *Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later*. Cancer, 2005; 104(9):1781-88.
- 20) D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC: *Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control, 2005; 12(1):44-56.
- 21) Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG: *Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study*. Int J Cancer, 2005; 117(2):289-93.
- 22) Suster S: *Gastrointestinal stromal tumors*. Semin Diagn Pathol, 1996; 13(4):297-13.
- 23) Nishida T, Hirota S: *Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract*. Histol Histopathol, 2000; 15(4):1293-301.
- 24) Min KW, Leabu M: *Interstitial cells of Cajal (ICC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST): facts, speculations, and myths*. J Cell Mol Med, 2006; 10(4):995-1013.
- 25) Liu FY, Qi JP, Xu FL, Wu AP: *Clinicopathological and immunohistochemical analysis of gastrointestinal stromal tumor*. World J Gastroenterol, 2006; 12(26):4161-65.
- 26) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF:

- Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management.* Ann Surg Oncol, 2000; 7(9):705-12.
- 27) Miettinen M, Lasora J: *Gastrointestinal stromal tumors. Definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.* Virchows Arch 2001; 438(1):1-12.
- 28) Wang L, Vargas H, French SW: *Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases.* Arch Pathol Lab Med, 2000; 124(10):147:1-5.
- 29) Rousset D, Agnes F, Lachaume P, André C, Galibert F: *Molecular evolution of the genes encoding receptor tyrosine kinase with immunoglobulin like domains.* J Mol Evol, 1995; 41:421-29.
- 30) Small D, Levenstein M, Kim M, et al.: *STK-1, the human homolog of Flk-2/Flt-3, is selectively expressed in CD34+ human bone marrow cells and is involved in the proliferation of early progenitor/stem cells.* Proc Natl Acad Sci USA, 1994; 91:459-63.
- 31) Fleischman RA: *From white spots to stem cells: the role of the kit receptor in mammalian development.* Trends Genet, 1993; 9:285-90.
- 32) Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A: *Developmental origin and kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine.* Dev Dyn, 1998; 211:60-71.
- 33) Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA: *Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations.* Hum Pathol, 2002; 33(5):484-95.
- 34) Nakahara M, Iozaki K, Hirota S, et al.: *A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors.* Gastroenterology, 1998; 115(5):1090-95.
- 35) Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC: *KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size.* Am J Pathol, 2002; 160(5):1567-72.
- 36) Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al.: *KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors.* Cancer Res, 2001; 61(22):8118-21.
- 37) Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2002; 20(18):3898-905.
- 38) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA: *PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors.* Science, 2003; 299(5607):708-10.
- 39) Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarraf L, Besmer P, Antonescu CR: *Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: A pathologic and molecular study.* Mod Pathol, 2005; 18(4):475-84.
- 40) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* Int J Surg Pathol, 2002; 10(2):81-89.
- 41) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: *KIT expression in angiosarcomas and fetal endothelial cells: Lack of mutations of exon 11 and exon 17 of C-kit.* Mod Pathol 2000; 13(5):536-41.
- 42) Gupta P, Tewari M, Shukla HS: *Gastrointestinal stromal tumor.* Surg Oncol, 2008; 17(2):129-38.
- 43) Nowain A, Bhakta H, Pais S, Kanel G, Verma S: *Gastrointestinal stromal tumors: Clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis.* J Gastroenterol Hepatol, 2005; 20(6):818-24.
- 44) Mathews BD, Joels CS, Kercher KW, Heniford BT: *Gastrointestinal stromal tumors of the stomach.* Minerva Chir, 2004; 59(3):219-31.
- 45) Zangh  G, Di Stefano G, Strazzanti A, Benfatto G, Politi V, Basile F: *Gastrointestinal stromal tumors: Report of three cases and review of the literature.* G Chir 2006; 27(5):209-13.
- 46) Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT: *Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors.* Ann Surg, 2006; 243(6):738-45.
- 47) Sharp RM, Ansel HJ, Keel SB: *Best cases from the AFIP: Gastrointestinal stromal tumor.* Armed Forces Institute of Pathology Radiographics, 2001; 21(6):1557-60.
- 48) Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, Woosley JT, Marcos HB, Kenney PJ, Siegelman ES: *Gastric stromal sarcomas: Correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients.* Radiology, 1998; 208(3):591-95.
- 49) Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala, Kovatich AJ, Carr NJ, Emory TS, Sobin LH: *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases.* Am J Surg Pathol, 1999; 23(9):1109-18.
- 50) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach.* Hum Pathol. 2002; 33(5):459-65.
- 51) Bellarini C, Intra M, Ceretti AP, Prestipini F, Bianchi FM, Sparacio F, Berti E, Perrone S, Silva F: *Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years.* Tumori, 1998; 84(1):78-81.
- 52) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Iozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y: *Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors.* Cancer Res. 1999; 59(17):4297-300.
- 53) Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M: *Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas.* Am J Pathol, 1999; 154(1):53-60.
- 54) Joensuu H: *Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor.* Hum Pathol, 2008; 39(10):1411-19.
- 55) Gold JS, G nen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP: *Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: A retrospective analysis.* Lancet Oncol, 2009; 10(11):1045-52. Epub 2009 Sep 28.
- 56) Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, DeMatteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalcberg J: *NCCN Task Force report: Management of patients with gastrointestinal stromal tumor*

- (GIST). *Update of the NCCN clinical practice guidelines*. J Natl Compr Canc Netw, 2007; 5 Suppl 2:S1-29.
- 57) De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G: *Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571*. Hum Pathol, 2002; 33(5):466-77.
- 58) De Matteo RP, Shah A, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, Brennan MF: *Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver*. Ann Surg, 2001; 234(4):540-47.
- 59) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD: *Effect of tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med, 2001; 344(14):1052-56.
- 60) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA: *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. J Clin Oncol, 2003; 21(23):4342-49.
- 61) Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, Findlay M, Reichardt P, Issels R, Judson I, Schoffski P, Leyvraz S, Bui B, Hogendoorn PC, Sciot R, Blay JY: *Absence of progression as assessed by response evaluation criteria in solid tumors predicts survival in advanced GI stromal tumors treated with imatinib mesylate: the intergroup EORTC-ESG-AGITG phase III trial*. J Clin Oncol, 2009; 27(24):3969-74. Epub 2009 Jul 20.
- 62) C Rankin, M Von Mehren, C Blanke: *Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST. Phase III Sarcoma Group Study S0033*. Proc Am Soc Clin Oncol, 22 (2004).
- 63) Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, Blay JY, Leyvraz S, Stul M, Casali PG, Zalcberg J, Verweij J, Van Glabbeke M, Hagemeyer A, Judson I, EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group: *KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours*. Eur J Cancer, 2006; 42(8):1093-103. Epub 2006 Apr 18.
- 64) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG: *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial*. Lancet, 2006; 368(9544):1329-38.
- 65) George S, Blay JY, Casali PG, Le Cesne A, Stephenson P, Deprimo SE, Harmon CS, Law CN, Morgan JA, Ray-Coquard I, Tassell V, Cohen DP, Demetri GD: *Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure*. Eur J Cancer, 2009; 45(11):1959-68. Epub 2009 Mar 11.
- 66) Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, Antonescu CR, Harlow A, Griffith D, Town A, McKinley A, Ou WB, Fletcher JA, Fletcher CD, Huang X, Cohen DP, Baum CM, Demetri GD: *Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. J Clin Oncol, 2008; 26(33):5352-59. Epub 2008 Oct 27.

