

GIST: una patologia in continua evoluzione. Strategie diagnostico-terapeutiche



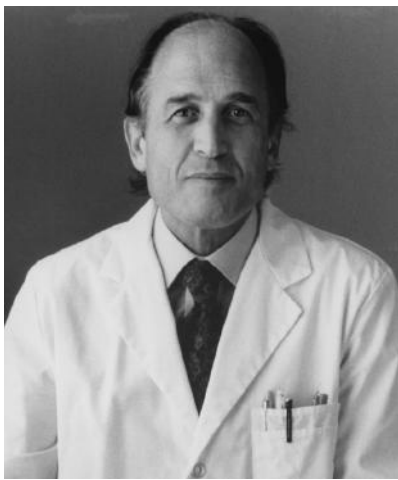
Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 257-260



Mario Sianesi

Con la collaborazione della dott.ssa Lamia Bezer

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo
Ordinario di Chirurgia Generale, Università di Parma, Parma, Italia*



I tumori stromali del tratto gastroenterico (GIST) sono tumori rari e costituivano, fino a pochi anni or sono, un gruppo eterogeneo di neoplasie non meglio caratterizzate se non da un punto di vista di una chiara malignità all'esordio o, imprevedibile, nel prosieguo della malattia anche dopo la sua asportazione chirurgica.

Da un punto di vista epidemiologico, rappresentano circa l'1% delle neoplasie maligne e sono i tumori mesenchimali più frequenti nel tratto gastroenterico con un'incidenza di 15 casi x 1.000.000 di abitanti. L'età di insorgenza è prevalentemente tra 40 e 50 anni ed oltre e le sedi interessate sono, in ordine decrescente di frequenza: stomaco e duodeno (50-60%), intestino tenue (25-30%), esofago (<5%), retto/colon (<5%) e sedi extraintestinali (< 5%).

Non è infrequente l'associazione con altri tumori quali, tra l'altro, gli adenocarcinomi coloretali o gastrici; un caso particolare è la triade di Carney in cui il GIST si presenta associato al condroma polmonare ed al paraganglioma extrasurrenale.

Prima del 1983 venivano considerati tumori di natura mesenchimale, non meglio precisati, mentre in quell'anno Mazur e Clark li definirono come un gruppo eterogeneo di neoplasie caratterizzate da un elemento istologico comune: la proliferazione di cellule fusate.

Bisogna attendere il 1996 per giungere ad un primo schema classificativo ad opera di Suster, secondo il quale queste neoplasie andavano divise in: differenziate verso elementi muscolari lisci, se positive per l'actina del muscolo liscio (SMA) e/o desmina; differenziate verso elementi nervosi se positive per neuroenolasi (NSE) o per la proteina s-100; differenziate verso elementi misti ed infine senza alcuna differenziazione, cioè GIST propriamente detti.

Questo gruppo eterogeneo di neoplasie non epiteliali prende origine dalla parete del tratto gastrointestinale, più precisamente tra la muscularis mucosae e la tonaca muscolare propria. Oppure, più raramente, dall'omento, dal mesentere e dal retroperitoneo.

È solo da pochi anni che, in base alla caratterizzazione immunoistochimica, si è resa possibile la loro identificazione certa poiché questi tumori esprimono nella quasi totalità dei casi (90-95%) il recettore tirosinchinasi c-Kit (CD 117) e nel 60-70% (100% sede esofagea, 96% sede rettale, 85% sede gastrica, 50% nel tenue) anche il CD34, ovvero l'antigene di superficie della cellula staminale emopoietica espresso anche da alcune cellule di Cajal. Più raramente questi tumori esprimono recettori per SMA, S-100 e desmina.

Allo stato attuale delle cose, anche se il termine GIST racchiuderebbe tutte queste forme per la loro attribuzione al mesenchima, il termine è ultimamente riservato solo ai tumori C-kit positivi. Di recente si sono potute dimostrare forme con aspetti differenziativi verso le cellule interstiziali di Cajal, che controllano la motilità intestinale con funzioni di pace-maker, mediatrici della trasmissione nervosa enterica. Ritenute a lungo di origine nervosa queste cellule sembrano invece essere di tipo muscolare specializzato, localizzate tra le strutture nervose del sistema autonomo e le strutture muscolari della parete intestinale e da qui la definizione di "gastrointestinal pacemaker cell tumor" (GIPACT).

Resta comunque da definire il significato di tali tumori a partenza dallo spazio retroperitoneale, dal grande omento e nei mesi in aree disgiunte dal canale alimentare.

Per corrispondenza: Prof. Mario Sianesi - Ordinario di Chirurgia Generale, Università di Parma, Parma. Dipartimento di Scienze Chirurgiche - Clinica Chirurgica e Trapianti di Organo, via Gramsci, 14 - 43100 Parma. (e.mail: chirtrap@unipr.it).

Il momento patogenetico principale è la mutazione di geni che hanno un ruolo nella proliferazione e nella crescita cellulare: C-kit, presente nel 75-85% dei casi o PDGFRa, (Platelet Derived Growth Factor Receptor) nell'1.5-8% che conferisce alla cellula un vantaggio proliferativo per inibizione dell'apoptosi. Le rare forme di GIST che non presentano mutazioni a carico dei geni che codificano per queste due proteine sono detti "wild type" e sono più comuni nelle forme pediatriche e familiari.

Il pattern molecolare della neoplasia caratterizza non solo la localizzazione del tumore, ma anche la sua risposta alla terapia farmacologica con Imatinib e Sunitinib, inibitori selettivi di c-kit e PDGFRa. Infatti le mutazioni più frequenti degli esoni, 11 e 9, sono tipiche del tratto gastrico e del piccolo intestino e si associano ad una risposta migliore all'Imatinib, mentre le forme wild si trovano quasi esclusivamente nella bolla gastrica e non rispondono al farmaco.

La presentazione clinica dei GIST è influenzata da due parametri: la dimensione e la sede di insorgenza. Nel 30% dei casi, se inferiori ai 2 cm, sono asintomatici; se maggiori di 5 cm possono presentarsi non raramente con carattere d'urgenza (emorragia, ulcerazione, perforazione, occlusione, dolore) soprattutto se in sedi particolari. L'accrescimento di questi tumori è tendenzialmente esofitico ed assume caratteristiche peculiari in certe localizzazioni. Caratteristico è l'aspetto a clessidra o batocchio di campana a carico dello stomaco. L'emorragia sarà più frequentemente endoluminale rispetto ai casi con rottura del tumore ed emorragia nella cavità addominale o nel retroperitoneo. La metastatizzazione è prevalentemente al fegato o comunque intraperitoneale, mentre pleure, polmoni e linfonodi sono sedi relativamente meno frequenti (<10%).

Per la diagnosi delle neoplasie delle prime vie digerenti, all'endoscopia tradizionale ha recentemente dato un enorme contributo la ecoendoscopia, assieme ad esami radiologici come la TAC spirale. Per i GIST del tenue, invece, alla seriografia del tratto gastroenterico si associa lo studio endoscopico con videocapsula che non solo si è dimostrato ben tollerato dal paziente, ma anche più sensibile nella diagnosi di sanguinamenti occulti in tale sede. Metodiche più invasive quali l'arteriografia selettiva possono venir utilizzate in urgenza per forme sanguinanti, soprattutto a carico dell'ileo terminale; cioè per quei tumori che fino a pochi anni fa venivano etichettati come mioidi benigni (leiomiomi) maligni (leiomiiosarcomi) o incerti (leiomioblastomi), responsabili comunque di emorragie gravissime di difficile individuazione al primo accesso e che conducevano spesso a shock emorragico. Per i GIST del colonretto e per le metastasi epatiche da essi generate, oltre all'endoscopia tradizionale ed alla ecoendoscopia, una metodica particolarmente sensibile ed accurata si è dimostrata la risonanza magnetica, soprattutto con l'utilizzo di bobina endorettale. Per le lesioni extraintestinali esami radiologici di tipo morfologico qua-

li la TC o la RM hanno dimostrato buona affidabilità. Il ruolo della PET con FDG (18-fluoro-2-deossi-glucosio), o della PET-TC è riservato a quei pazienti in cui è necessario stabilire precocemente la risposta al trattamento con Imatinib ed ha quindi un significato prognostico, ma può anche venir utilizzata durante il follow up per la valutazione della risposta alla terapia.

L'accertamento istologico viene ottenuto con biopsia endoscopica (meglio tollerata dal paziente ed anche gravata da un minor rischio di sanguinamento) o percutanea, eco/TC guidata. È certamente opportuno, non sempre strettamente indispensabile; pertanto sarà necessario valutare il rapporto rischio-beneficio per ogni singolo caso. Le situazioni in cui la biopsia è fortemente consigliata, se non obbligatoria, sono le neoplasie in sedi particolari dove la chirurgia può diventare molto demolitiva con gravi ripercussioni funzionali; quindi indicata solo in caso di provata malignità o nei GIST con malattia localmente avanzata per sottoporre il paziente ad una terapia neoadiuvante citoreducente allo scopo di contenere l'impatto chirurgico.

La biopsia verrà completata dalla caratterizzazione molecolare che permette di identificare il pattern mutazionale e quindi di prevedere più accuratamente la risposta alla terapia specifica.

La diagnosi differenziale va posta principalmente con gli altri tumori di origine mesenchimale; con i linfomi primitivi del tratto gastroenterico e con la fibromatosi mesenteriale; infine con forme quali carcinoidi e metastasi da tumori epiteliali di varia origine. L'anamnesi e la presentazione clinica, nonché le varie indagini diagnostiche sopracitate completeranno l'iter di studio permettendo in genere una corretta identificazione e stadiazione della malattia, indispensabili per costruire un trattamento ad hoc.

Secondo la Conferenza di Bethesda 2001 i parametri fondamentali per la stima del rischio di malignità, progressione di malattia e possibilità di recidiva, sono le dimensioni del tumore e l'indice mitotico, che definiscono classi di rischio basso, intermedio ed elevato.

Bisogna però aggiungere che, a parità di dimensioni, i GIST gastrici sembrano avere una prognosi più favorevole rispetto a quelli del tenue, mentre l'esordio in urgenza, con rottura della capsula per emorragia o perforazione, o la presenza di forme epitelioidi, sembrano definire prognosi apparentemente peggiori. Il significato del grading nei GIST non è stato ancora chiarito sotto il profilo prognostico.

Da un punto di vista terapeutico le opzioni sono essenzialmente rappresentate dall'asportazione chirurgica per i tumori resecabili, preceduta o meno da trattamenti neoadiuvanti in caso di lesioni localmente avanzate così da aumentare l'operabilità riducendo l'impatto chirurgico. La terapia medica con Imatinib, inibitore competitivo dell'attività tirosin-chinasica del c-kit, è spesso l'unica possibilità a fronte di neoplasie metastatiche. È da tener presente, prima della scelta della linea di trattamento da

adottare, la valutazione della localizzazione della lesione e del rapporto rischio beneficio per ciascuna terapia, soprattutto quando si tratta di tumori del retto inferiore e setto retto-vaginale, dell'esofago-cardias e della papilla di Vater, là dove un approccio chirurgico d'emblais è tutt'altro che scevro da complicanze anche gravi e da sequele funzionali rilevanti.

Tra le possibilità di exeresi ad impatto contenuto ricordiamo gli approcci endoscopici: l'asportazione tramite suturatrice endoscopica a tutto spessore per i tumori gastrici di dimensioni inferiori a 20-22mm e la TEM (Transrectal Endoscopic Microsurgery) per tumori retali di piccole dimensioni. A seguire gli interventi laparoscopici, comprensivi di wedge resections o resezioni cuneiformi totalmente laparoscopiche, videoassistite oppure minilaparotomiche. La laparoscopia è comunque controindicata nei tumori extraintestinali, in quelli localmente avanzati o metastatici od in sedi sfavorevoli. Gli approcci più demolitivi invece prevedono resezioni ampie, perché non è raro il riscontro pre od intraoperatorio di altre neoplasie sincrone, fino alle resezioni estese "en bloc" per neoplasie infiltranti organi e strutture adiacenti; comunque per garantire la preservazione della capsula, la cui rottura costituisce un fattore prognostico negativo, verosimilmente per insemnamento tumorale della cavità peritoneale e degli organi circostanti.

La terapia adiuvante con Imatinib è al momento in fase sperimentale.

Non c'è indicazione per estese linfadenectomie, dato che in meno del 10% dei tumori si riscontrano metastasi ai linfonodi di primo livello. L'asportazione dei linfonodi va quindi limitata ai casi di linfadenomegalie evidenti. I GIST non rispondono nemmeno a regimi radiochemioterapici, che pertanto sono stati abbandonati.

Nei casi di neoplasie sospette per GIST, ma localmente avanzate, saranno mandatorie una conferma istopatologica ed una caratterizzazione molecolare per valutare la risposta alla terapia con Imatinib. In caso di pazienti con mutazioni verosimilmente responsive, si potrà intraprendere una terapia neoadiuvante a scopo citoriduttivo seguita dall'exeresi chirurgica, quando possibile, conservativa dopo circa 6-12 mesi di terapia, oppure proseguire il trattamento con Imatinib indefinitamente. In caso di stazionarietà l'opzione chirurgica, se la neoplasia è reseccabile, va tenuta in considerazione assieme alla possibilità di aumentare le dosi del farmaco da 400 a 800 mg/die. In letteratura è riportato un tasso di complicanze relative al tumore (emorragia, rottura, etc) del 5% in corso di terapia neoadiuvante. In caso di malattia in progressione malgrado la terapia con Imatinib o Sunitinib restano scarse opzioni terapeutiche, tra cui ricordiamo la eventuale palliazione chirurgica in caso di pazienti sintomatici, allo scopo di migliorare la qualità di vita, ed infine l'inserimento all'interno di trials clinici sperimentali con farmaci quali il Nilotinib, Sorafinib, Dasatinib, Bevacizumab od altro.

Al momento, solo il 5% dei pazienti risultano intolleranti alla terapia con Imatinib.

Nei casi di GIST metastatico, una volta pervenuti alla caratterizzazione istopatologica e molecolare, si deve intraprendere un trattamento con Imatinib ed in base alla risposta ottenuta si può decidere se continuare il trattamento farmacologico o esplorare opzioni chirurgiche il cui ruolo non è stato ancora completamente chiarito.

L'assetto molecolare, in particolare lo stato mutazionale dei geni C-kit e PDGFRa, sono i maggiori determinanti della risposta all'Imatinib: per mutazioni dell'esone 11 di Kit (65-70% dei pazienti) il tasso di risposta è pari all'83.5%; per mutazioni dell'esone 9 (0-12%) la risposta scende al 47.8%; per mutazioni degli esoni 13 e 17 (<5%) la risposta è sporadica, mentre i genotipi wild (5-10%), presenti nelle forme pediatriche e familiari, sono quasi completamente non responder all'Imatinib.

In seguito all'asportazione chirurgica R0 del GIST non è riconosciuto attualmente l'impiego di terapie adiuvanti, nemmeno con Imatinib, che saranno da valutare attentamente con trials clinici anche alla luce dei costi elevati del farmaco; il follow up di questi pazienti sarà tanto più stretto e duraturo quanto maggiore è il rischio di recidiva.

Dopo resezione R1, ma soprattutto R2, è da considerare la riresezione associata o meno alla terapia farmacologica.

La terapia con Imatinib ha una resistenza primaria del 10-15%, ultimamente scesa al 5-10% per una scelta più oculata dei pazienti. Solitamente si imposta su GIST caratterizzati da mutazioni dell'esone 11, mentre la resistenza è associata più frequentemente a mutazioni di altri esoni (9, 13, 17) od a neoplasie wild type. La resistenza secondaria si instaura progressivamente in pazienti che avevano inizialmente mostrato una risposta al farmaco, per le cause più svariate: farmacocinetiche, farmacodinamiche, esposizione prolungata a dosi subottimali del farmaco oppure insorgenza di ulteriori mutazioni genetiche, che risulteranno le più frequenti (60%). Questo tipo di resistenza aumenta del 50% ogni due anni e successivamente del 20% annuo. Il Sunitinib presenta invece percentuali di regressione di malattia piuttosto basse, pari al 5% circa, però con un alto tasso di stabilizzazione che si aggira intorno al 60%.

La valutazione della risposta alla terapia sfrutta due metodiche, la TC spirale e la FDG-PET. Con la TC è possibile valutare dopo 30 giorni dall'inizio della terapia le eventuali variazioni di dimensioni del tumore, la sua densità espressa come UH e l'aspetto morfologico. La lesione "sensibile" al farmaco si presenterà in genere diffusamente ed omogeneamente ipodensa, talvolta di aspetto similcistico. La risposta alla terapia con Imatinib è quindi definita da una riduzione delle dimensioni, maggiore o uguale al 10%, con una riduzione della densità pari o maggiore del 15% in UH. La PET invece permette di quantificare la riduzione dell'attività metabolica anche a distanza di 7-15 giorni. La risposta alla FDG-PET è espressa come livelli di captazione del radioisotopo

(SUV= STANDARD UPTAKE VALUES): se la captazione della lesione è equivalente ai livelli di fondo la risposta è completa, se la riduzione dei SUV è >25% si parla di risposta parziale; una riduzione inferiore a tale soglia è da considerare malattia stazionaria, mentre un aumento del SUV superiore al 25% definisce una progressione di malattia.

In caso di progressione di malattia, dopo una peggiorata e provata risposta alla terapia con Imatinib, è possibile aumentare le dosi del farmaco, pur consapevoli che abitualmente la risposta è transitoria (mediana di 15 settimane). Successivamente l'unico trattamento alternativo autorizzato dalla FDA rimane, al momento, il Sunitinib.

Sebbene non siano stati stabiliti fino ad ora protocolli standardizzati di follow up, le linee guida proposte della ESMO (European Society for Medical Oncology) sono le seguenti: per i GIST ad alto rischio ed a rischio

intermedio una TC ogni 3 – 4 mesi per tre anni, con ulteriori TC ogni 6 mesi fino a 5 anni, e dopo annualmente; per i tumori a basso rischio è accettabile una TC ogni 6 mesi per 5 anni. Per quelli a rischio molto basso si può anche soprassedere.

Alla luce di queste considerazioni appare evidente come le conoscenze di questa famiglia di neoplasie siano ancora frammentarie e conseguentemente anche lo spettro terapeutico sia limitato. Sebbene i GIST siano tra i primi tipi di tumori che hanno risposto ad una terapia mirata a correggere le mutazioni geniche causa della malattia, la completa conoscenza degli elementi responsabili della genesi tumorale e della degenerazione genetica cellulare sono ancora sconosciuti. Alcuni trials sono già in corso per lo studio di regimi terapeutici alternativi, soprattutto per i casi non rispondenti alla terapia con Imatinib, ma ulteriori approfondimenti sono necessari per l'acquisizione di altri protocolli.