

# Tumori del canale digerente derivati dal sistema nervoso autonomo. Problematiche diagnostiche terapeutiche e prognostiche



Ann. Ital. Chir., LXXI, 6, 2000

T. Rea, M. Di Rienzo, \*D. Angelucci,  
A. Tauro, G. Sigismondi, R. Strassera,  
N. Picardi

Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Sperimentali e Cliniche  
Cattedra di Chirurgia Generale III - I Divisione Clinicizzata di  
Chirurgia Generale  
Direttore: Prof. Nicola Picardi  
\* Istituto di Anatomia Patologica  
Direttore: Prof. Piero Musiani

## Introduzione

I tumori del sistema nervoso autonomo gastrointestinale noti come GAN Tumors, ossia Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumors, sono rare neoplasie stromali del tratto gastroenterico e del retroperitoneo che originano dal plesso mioenterico di Auerbach (1).

Sono tumori di recente identificazione essendo stati descritti per la prima volta nel 1984 dal gruppo di G.A.Herrera (2).

Essi costituiscono un sottogruppo della famiglia dei Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs). Date le loro caratteristiche ultrastrutturali e immunoistochimiche i GANTs sono dunque classificabili come tumori del sistema nervoso periferico e per derivazione embriologica possono essere classificati nell'ambito delle neoplasie dei tessuti derivanti dalla cresta neurale (NCRT = neural crest related tumors) (3, 4).

In questo ambito essi presentano caratteri diagnostici differenziali, clinici, istologici e ultrastrutturali tali da renderlo un'entità nosologica assolutamente unica, meritevole per altro di ulteriore caratterizzazione per rilevanti implicazioni prognostiche. Prediligono il sesso maschile (M:F = 2:1) nella fascia di età > di 40 anni con un picco di incidenza nella 7a decade di vita (5).

Tuttavia sono stati segnalati anche casi in pazienti di età pediatrica (6).

Sebbene le sedi neoplastiche preferenziali sono rappresentate da digiuno, ileo, stomaco e retroperitoneo, recentemente sono state segnalate localizzazioni occasionali: una esofagea ed una alla vescica (3, 7).

## Abstract

*GASTROINTESTINAL AUTONOMIC NERVE TUMORS. DIAGNOSTIC THERAPEUTIC AND PROGNOSTIC PROBLEMS*

*The gastrointestinal autonomic nerve tumors (GAN tumor) are uncommon stromal tumors of the intestinal tract and retroperitoneum. The distinction of GAN tumors from other gastrointestinal stromal tumors is based on electron microscopic findings.*

*However further study of additional cases is needed to fully characterize both their gross and microscopic features and to further characterize the natural history of such tumors.*

*In the present study we report two cases of GAN tumor that arose from the stomach and small intestinal with different prognostic evolution in two patients of 73 and 65 years old.*

*They were both treated by surgery, but only one case was successful. In addition patient 1 aged 73, died 11 months after surgical treatment with liver metastases on CT scan.*

*Patient 2, is clinically well five years after surgical treatment.*

*Key words: Gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANTs), gastrointestinal stromal tumors (GISTs).*

Le localizzazioni metastatiche dei GANTs sono caratteristicamente confinate nell'ambito addominale, soprattutto al fegato (40%), al peritoneo e al retroperitoneo (3, 5).

La percentuale globale di sopravvivenza dopo intervento di queste neoplasie, è attualmente del 50-56% a 5 anni e del 35-43% a 10 anni (2, 8).

L'osservazione diretta dei 2 casi di GANTs, ci offre lo spunto per analizzare e approfondire le relative problematiche diagnostiche cliniche e prognostiche alla luce dei rilievi clinici personali e sui dati della letteratura.

## Materiali e metodi

Nel corso del 1995 sono stati osservati presso la prima Divisione Clinicizzata di Chirurgia dell'Università G. D'Annunzio di Chieti, 2 casi relativi a GANTs a localizzazione rispettivamente gastrica in una donna di 73 anni ed intestinale in un uomo di 65 anni.

## Caso 1

Nel primo caso la paziente giunse all'osservazione clinica per sintomatologia caratterizzata da episodi ricorrenti di epigastralgia e melena con grave anemizzazione (R.B.C.: 1.600.000; Hgb: 4,8g\dl; Hct: 15,5%).

L'E.G.D.S. eseguita successivamente documentò la presenza di una voluminosa neoformazione gastrica a sede sottomucosa, con ulcerazione superficiale sanguinante a livello della parete posteriore del corpo sospetta per leiomioma. La paziente fu sottoposta a gastrectomia subtotale e gastrodigiuno-stomia orale totale ad ansa lunga. Dopo un regolare decorso post-operatorio la stessa venne quindi dimessa in tredicesima giornata in buone condizioni generali ed inserita in un programma di follow-up oncologico. Ad un controllo a 11 mesi dall'intervento furono evidenziate metastasi epatiche non resecabili che portarono a morte la paziente dopo 6 mesi.

## Caso 2

Nel secondo caso osservato il GAN-tumor intestinale fu un reperto occasionale, in corso di intervento chirurgico per altri motivi.

Il paziente, infatti, venne ricoverato per ittero, con diagnosi pre-operatoria di litiasi della colecisti e stenosi della via biliare principale (VBP) su base cicatriziale da ulcera gastrica penetrante nel pancreas. All'intervento chirurgico venne effettuata una colecistectomia e quindi una derivazione epatico digiunale su ansa alla Roux.

Nell'esplorare il tenue, a 70 cm dal Treitz, si mise in evidenza una neoformazione intramurale sul versante antimesenterico. Le piccole dimensioni e la localizzazione sembravano compatibili con la diagnosi di carcinoide. Era presente una linfadenopatia satellite. Si rese pertanto necessaria la resezione di 10 cm di tenue, con relativo velo mesenteriale. Ad un controllo a 5 anni dalla resezione il paziente è vivo e libero dalla malattia.

## Risultati

Nel primo caso, il tumore gastrico si presentava all'esame macroscopico come una voluminosa massa sottosierosa di 5 x 4 x 4,5 cm che dalla parete posteriore del corpo gastrico si estendeva fino alla piccola curva (Fig. 1A-Caso 1).

L'esame istologico definitivo del pezzo operatorio documentò una neoplasia a estrinsecazione sottomucosa, con margini ben circoscritti non infiltranti e focolai necrotico emorragici sulla superficie di taglio (Fig. 1B, 1C-Caso1).

La popolazione cellulare neoplastica era rappresentata da doppio fenotipo, fusato ed epitelioide con netta prevalenza della prima componente; le cellule organizzate in fascicoli talora affastellati, con aree a palizzata. Era evi-

dente una discreta atipia e una scarsa attività mitotica (Fig. 2A, 2B-Caso1).

Il citoplasma cellulare appariva intensamente eosinofilo, con vacuoli sparsi. La neoplasia era discretamente vascolarizzata con ialinizzazione di alcuni vasi (Fig. 2C-Caso1). All'analisi immunoistochimica gli elementi tumorali mostrarono una forte positività per Vimentina e una colorazione meno intensa e meno uniforme per l'Enolasi specifica neuronale (NSE). Negativi i markers muscolo specifici, per la cromogranina e per i neurofilamenti (NF) (Fig. 3A, 3B, 3C-Caso1).

Questi reperti indirizzarono verso la diagnosi di GANT, successivamente confermata dall'esame ultrastrutturale che evidenziò cellule simil neuronali con lunghi prolungamenti assonici, strutture bulbari di tipo sinaptico, granuli neurosecretori e fibre skenoidi la cui quantità, secondo alcuni Autori, sarebbe correlata al grado di differenziazione del tumore (9) (Fig. 4).

Nel secondo caso, il tumore intestinale si presentò macroscopicamente come una neoplasia con margini ben circoscritti, senza caratteristiche infiltrative nè aree di necrosi alla sezione di taglio. Istologicamente si apprezzò la commistione di una popolazione cellulare di tipo fusato e di una epitelioide, con prevalenza della prima (Fig. 5A, 5B-Caso2).

Il pattern istologico, le caratteristiche citologiche e il quadro immunoistochimico erano sovrapponibili a quelli descritti per il caso precedente (Fig. 6A, 6B-Caso2).

Anche questa volta fu posta diagnosi di GANT, confermata dall'analisi ultrastrutturale.

## Discussione

Tra il 1984 e il 1999 la letteratura riporta 50 casi di GANT, dimostrando la relativa rarità del tipo di neoplasia. Ciò è in parte dovuto all'assenza di un routinario approfondimento diagnostico con immunoistochimica delle lesioni del tubo gastroenterico che si presentano istologicamente come "leiomioma".

Attualmente, la conoscenza del profilo ultrastrutturale e del comportamento biologico di questi tumori hanno consentito di definire meglio i parametri diagnostici, che non possono basarsi sull'aspetto macroscopico e le caratteristiche istologiche.

I GANTs si presentano, in genere, come masse ben circoscritte di varia grandezza, con un diametro che varia tra i 3 e i 33 cm (media 7,9 cm), anche se talora si possono osservare tumori molto più voluminosi, e sono circondati da una pseudo capsula fibrosa (5, 10).

La loro consistenza varia dal duro-fibroso al molliccio-cerebroide con frequenti aree di degenerazione cistica e necrosi emorragica (5, 11).

Istologicamente presentano un aspetto compatto ed ipercellulare composto prevalentemente da una popolazione fusata, che è frequentemente commista, in varie proporzioni, con cellule epitelioidi (11).

La citoarchitettura predominante può essere fascicolata,

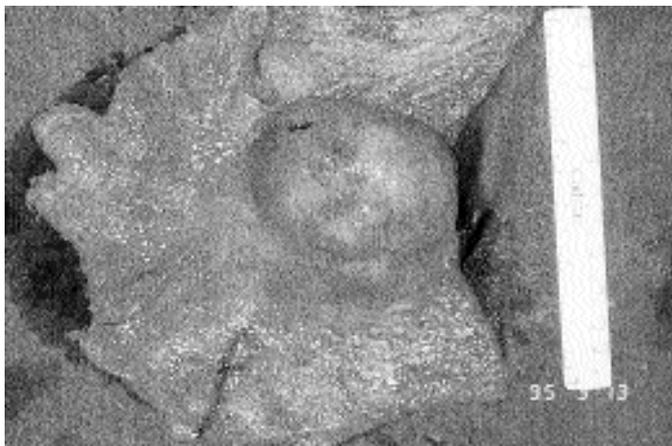


Fig. 1A: Caso 1. Gastrectomia sub totale: Pezzo operatorio: il tumore appare voluminoso, ben demarcato, con un'area focale necrotico – emorragica superficiale.



Fig. 1B: Caso 1. Al taglio la neoplasia appare polposa, soffice, con aree di infarctimento necrotico – emorragica.

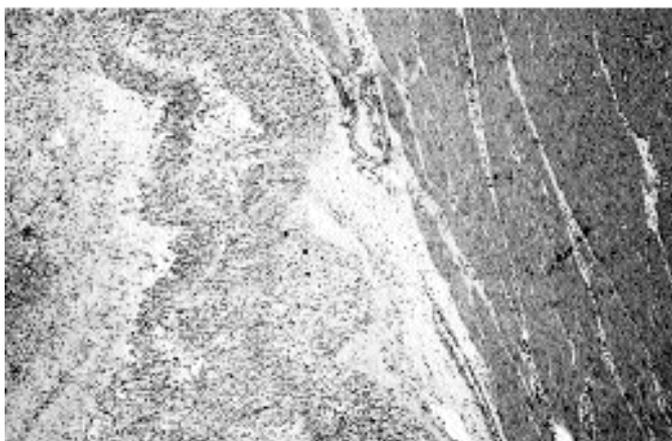


Fig. 1C: Caso 1. Il tessuto neoplastico si estrinseca nella sottomucosa, che contiene alcune strutture vascolari. A sinistra è riconoscibile la tonaca muscolare, indenne.

stratificata, a palizzata, spiraliforme oppure può non esservi una struttura ben delineata (5).

L'analisi immunoistochimica, per quanto ampiamente sufficiente a supportare l'origine neurale di queste neoplasie attraverso negatività dei markers muscolo-specifici (desmina, actina muscolo liscio e HNF-35) e la costante positività per vimentina e enolasi specifica neuronale, può, in taluni casi, non essere sicuramente dirimente (12).

Il carcinomide appendicolare, ad esempio, risulta essere positivo per NSE e Sinaptofisina: ciò può comportare, talora, problemi di diagnosi differenziale, specialmente per i carcinoidi atipici a cellule fusate (13).

La diagnosi di GANTs è rafforzata dall'esame ultrastrutturale in grado di evidenziare gli aspetti più peculiari: cellule simil-neuronali prive di lamina basale con lunghi ed interdigitati prolungamenti citoplasmatici contenenti microtubuli e granuli neurosecretori collegati da giunzioni cellulari rudimentali e terminanti in strutture bulbare di tipo sinaptico (12, 14).

La sintomatologia è scarsa, talvolta del tutto silente o aspecifica con vago dolore addominale, emorragia digestiva, anemizzazione, astenia perdita di peso, vomito e febricola (10).

Infatti, i casi da noi osservati, così come la maggior par-

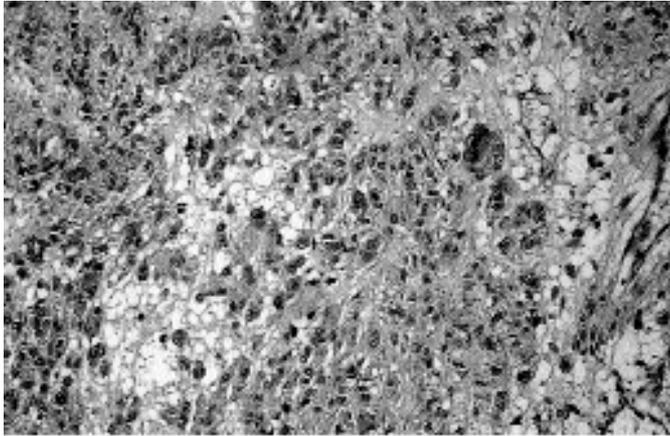


Fig. 2A: Caso 1. Popolazione cellulare neoplastica di tipo epitelioido, con pattern di crescita prevalentemente solido.

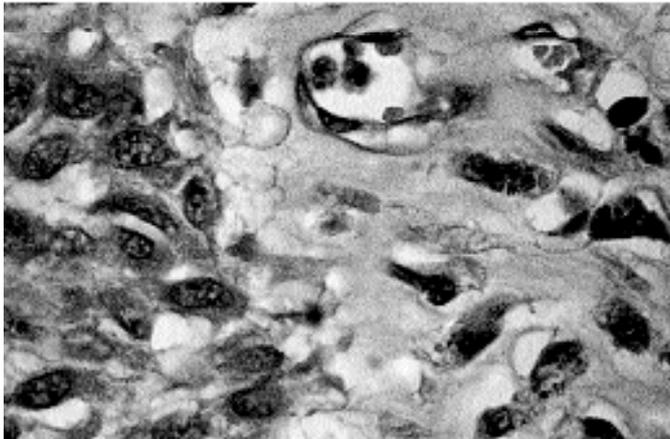


Fig. 2B: Caso 1. Viene a forte ingrandimento della figura precedente: si notano cellule giganti plurinucleate in atteggiamento fagocitario, immerse in abbondante matrice in tipo mixoide.

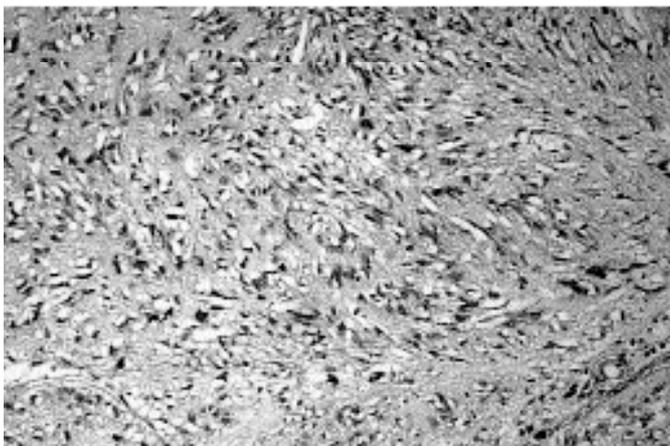


Fig. 2C: Caso 1. Popolazione cellulare neoplastica di tipo fusato. Sono presenti vacuoli simil-neuronali.

te dei casi riportati in letteratura, hanno costituito un reperto casuale nel corso di indagini strumentali o di interventi chirurgici eseguiti per altre cause (2).

I GANTs si caratterizzano per le imprevedibili potenzialità di recidiva e metastatizzazione e per la scarsa sensibilità alla chemioterapia che impongono il ricorso alla resezione chirurgica radicale ed a un attento follow-up post operatorio per un periodo sufficientemente lungo (12, 15). Alcuni GANTs, definiti low grade, hanno mostrato una marcata aggressività locale (1, 5, 16).

Diversi Autori hanno riportato una correlazione tra dimensioni e delle neoplasie, indice mitotico e aggressi-

vità biologica basandosi sull'osservazione che l'86% dei GANTs ricorrenti o metastatici presentavano un diametro > di 10 cm ed almeno 5 mitosi/10 HPF (2).

Altri invece sottolineano il valore puramente statistico di tale correlazione, poiché anche neoplasie di piccole dimensioni e con basso indice mitotico possono sviluppare un comportamento maligno (16, 18).

La nostra casistica personale pur nella sua esiguità propone alcuni aspetti della problematica diagnostica terapeutica e prognostica relativa a questa rara categoria di tumori, permettendoci inoltre di verificare gli aspetti peculiari descritti in letteratura. Entrambi i casi osserva-

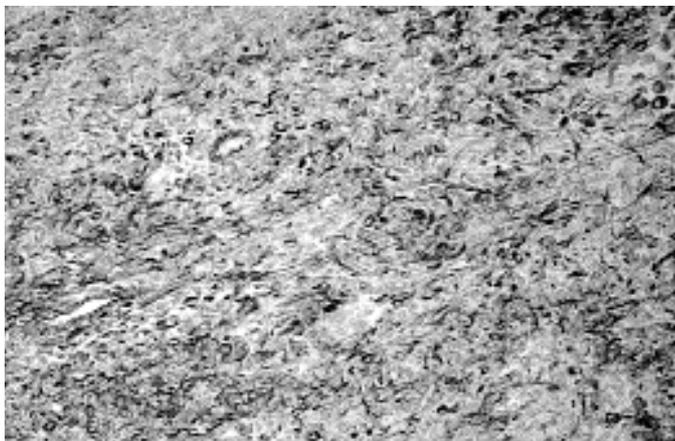


Fig. 3A: Caso 1. Intesa e diffusa reazione positiva delle cellule neoplastiche alla colorazione immunohistochimica con vimentina.

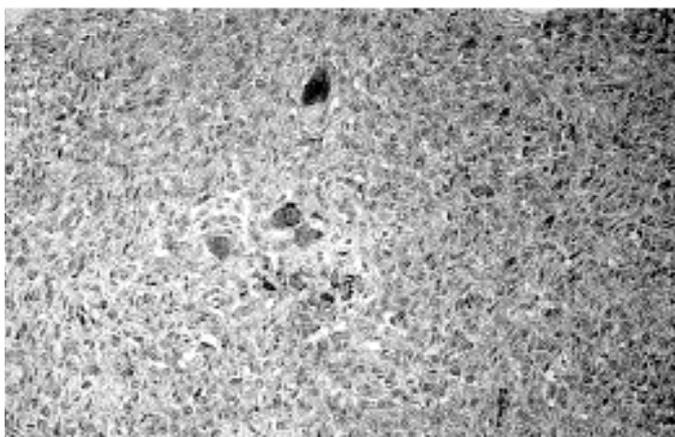


Fig. 3B: Caso 1. Positività degli elementi neoplastici all'immunocolorazione con NSE.

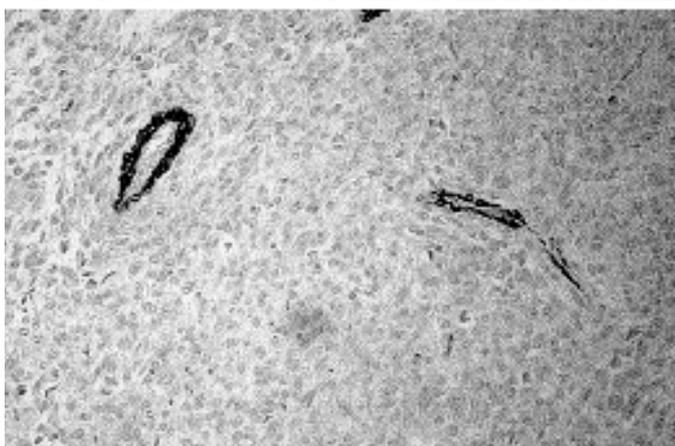


Fig. 3C: Caso 1. Reazione negativa delle cellule neoplastiche alla colorazione immunohistochimica con anticorpi anti-actinamuscolare liscia. Solo i vai presentano colorazione positiva.

ti non avevano aspetti macroscopici patognomonic: il GANT gastrico presentava infatti le caratteristiche fenotipiche di un classico leiomioma; mentre il GANT del tenue per la localizzazione e le piccole dimensioni autorizzava forse più l'ipotesi diagnostica di carcinoide. Questo secondo caso descritto rafforza il concetto della casualità nella scoperta di queste neoplasie per la sintomatologia aspecifica, talora silente per cui i GANTs sono spesso riscontrati nel corso di esami strumentali dettati da altre situazioni cliniche.

La problematica diagnostica relativa a questi tumori si complica ulteriormente se si considera quanto poco probativo

sia l'esame istologico, che rivela sistematicamente aspetti compatibili anche con altre entità del gruppo dei GISTs. Vogliamo ribadire che nell'iter diagnostico dei GANT non si può prescindere dall'analisi immunohistochimica che permette di identificare l'origine neurale della neoplasia, consentendo un primo screening nell'ambito dei GISTs.

La reazione costantemente negativa ai markers muscolo specifici e la risposta positiva a vimentina, NSE, sinaptofisina e NF, costituiscono i cardini del riconoscimento di una neoplasia neurogena. Ciò permette di discriminare il carcinoide dell'appendice della nostra antica osservazione. La completezza diagnostica e la diagnosi differenziale tra

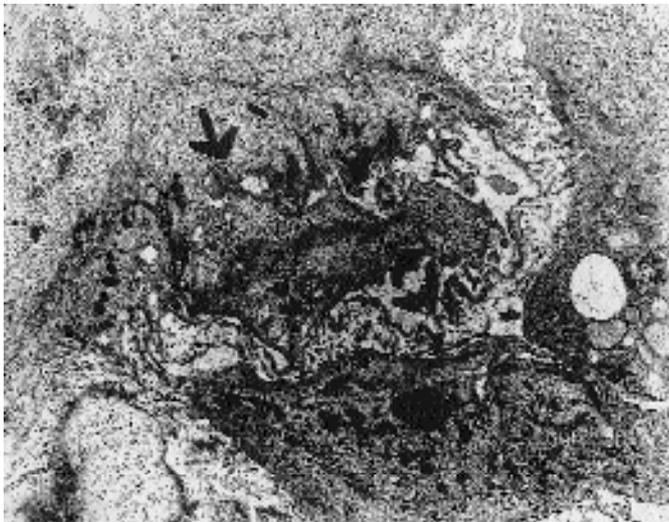


Fig. 4: Caso 1. Aspetto ultrastrutturale (7000 x): sono riconoscibili prolungamenti citoplasmatici rudimentali giunzioni intercellulari e granuli neurosecretori. La freccia indica un'estroffessione citoplasmatica mimante una terminazione nervosa.

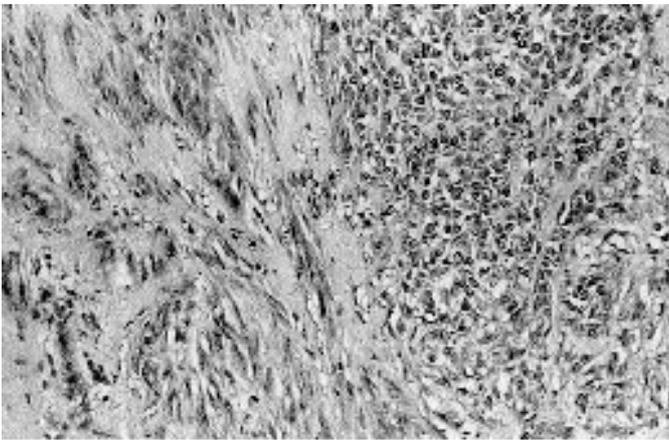


Fig. 5A: Caso 2. Doppia popolazione cellulare neoplastica, di tipo rispettivamente fusiforme (destra) ed epitelioida (a sinistra).

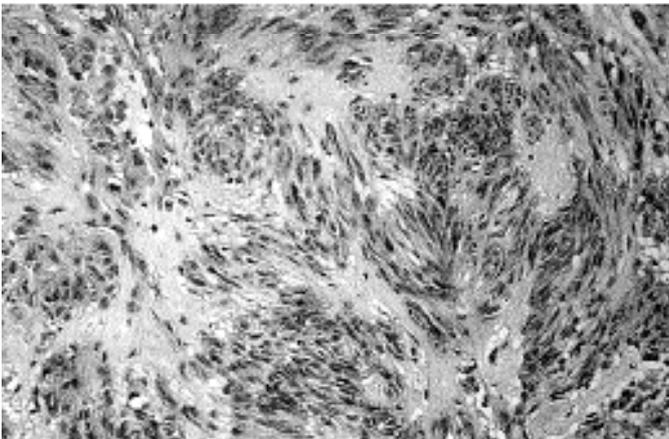


Fig. 5B: Caso 2. Cellule neoplastiche di tipo fusato, organizzate in strutture tipo corpi di Verocay.

GANTs, schwannomi e paragangliomi si basa sull'analisi ultrastrutturale (5, 10, 14, 17).

Il corretto inquadramento istogenetico dei GANTs è dettato da esigenze pratiche, per le importanti ripercussioni sulla prognosi e sulla gestione terapeutica di questi tumori. Identificare un GANT come tale significa infatti riconoscere una neoplasia dal comportamento biologico controverso con un potenziale di recidiva e di metastatizzazione del tutto imprevedibile.

Il GANT gastrico da noi osservato conferma quanto sia aleatoria la validità dei criteri prognostici attualmente ritenuti predittivi, cioè le dimensioni volumetriche e l'indice mitotico della neoplasia, dimostrando infatti come una scarsa attività mitotica non preservi dall'insorgenza di metastasi anche a notevole distanza di tempo dalla resezione chirurgica radicale. Queste osservazioni introducono il ruolo fondamentale del follow-up post operatorio protratto anche oltre i 10 anni

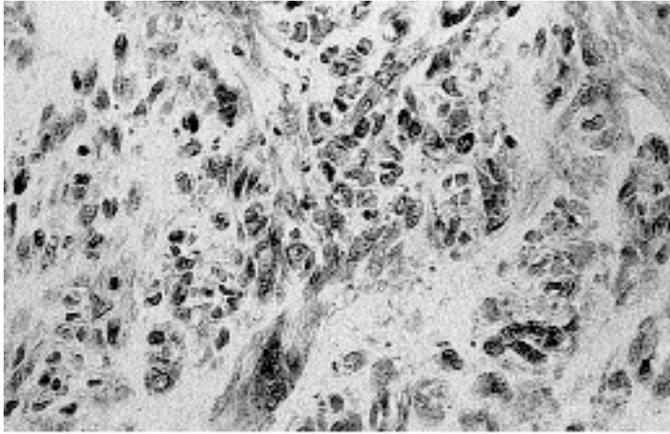


Fig. 6A: Caso 2. Positività degli elementi neoplastici di tipo epitelioide alla colorazione immunocitochimica con NSE.

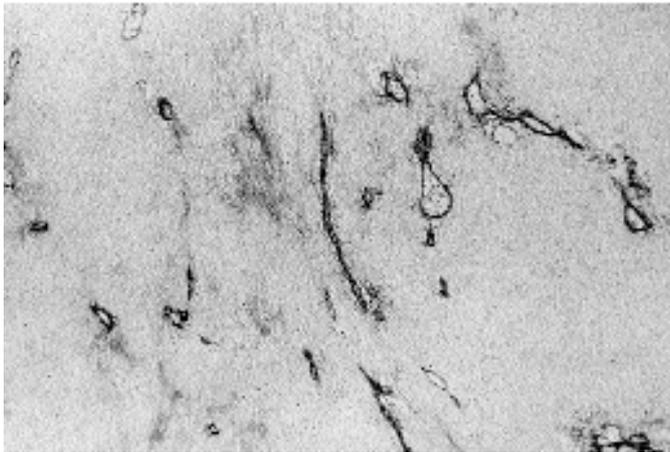


Fig. 6B: Caso 2. Positività dei vasi alla immunocolorazione con F8 (marker specifico dell'endotelio vascolare). Le cellule neoplastiche risultano completamente negative.

per migliorare la gestione terapeutica di questi tumori per uno studio prospettico teso a risolvere le controversie relative al potenziale di malignità di questi GISTs ritenuti low grade, o borderline, consentendo di individuare aspetti comportamentali più caratteristici e forse criteri predittivi più validi (15, 18).

## Conclusioni

Il capitolo dei GISTs, un tempo identificabili con i leiomiomi, leiomiosarcomi, schwannomi e paragangliomi, si è andato progressivamente suddividendo in una serie di entità nosologiche diverse, con caratteristiche cliniche e prognostiche specifiche.

Questa suddivisione si è fondata inizialmente sulle caratteristiche istochimiche che hanno discriminato i GANTs dai GISTs. Solo lo studio ultrastrutturale insieme all'istochimica consente l'individuazione certa dei GANTs.

La gestione terapeutica dei GANTs è affidata alla chirurgia, poiché sono neoplasie scarsamente sensibili alla chemioterapia che viene pertanto riservata al trattamento palliativo di casi metastatici già al momento della diagnosi. Il rispetto del criterio di radicalità dell'exeresi, peraltro facilitato dal carattere circoscritto e non infiltrante di questi tumori, non preserva dal rischio di recidiva loca-

le e di metastatizzazione anche a distanza di anni dalla resezione chirurgica primaria. Questa imprevedibilità comportamentale e l'incerta validità dei criteri prognostici predittivi impongono dunque l'adozione di un programma di follow-up post-operatorio sufficientemente lungo, volto non solo alla diagnosi precoce di eventuali localizzazioni secondarie, ma anche alla valutazione prospettica dell'evolutivezza delle forme "borderline".

## Bibliografia

- 1) Walsh N.M.G., Bodurtha A.: *Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis*. Arch Pathol Lab Med, 114:552-5, 1990.
- 2) Herrera G.A., Pinto De Moraes H., Girizzle W.E., Han S.G.: *Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus derivation (Plexosarcoma). Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm*. Dig Dis Sci, 29:275-84, 1984.
- 3) Lam K.Y., Law S.Y.K., Chun K.M., Ma L.T.: *Gastrointestinal autonomic nerve tumor of the esophagus. A clinicopathologic immunohistochemical, ultrastructural study of a case and review of the literature*. Cancer, 78(8):1651-59, 1996.
- 4) Newman P.L., Wadden C., Fletcher C.D.M.: *Gastrointestinal stromal tumors: correlation of immunohistochemical with clinicopathological features*. J Pathol, 164:104-17, 1991.

- 5) Lauwers G.Y., Erlandson R.A., Casper E.S., Brennan M.F., Woodruff J.M.: *Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A chimico-pathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases.* Am J Surg Pathol, 17(9):887-97, 1993
- 6) Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Houston 77030, USA: *Gastrointestinal autonomic nerve tumors in the pediatric population: a report of four cases and review of the literature.* Cancer, 1;85(1):220-30, 1999.
- 7) Reid I. Suvarna S.K., Wegner B. E., Rogers K.: *Plexosarcoma of the bladder.* Eur J. Surg. Oncol, 23(5):463-5, 1997.
- 8) Fluckiger R., Wegmann W., Huber A.: *Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous system (Gan-tumor or Plexus sarcoma).* Chirurgie, Apr., 67(4):371-79, 1996.
- 9) Min K.W.: *Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers: clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural investigation.* Am J Surg Pathol, 16:145-55, 1992.
- 10) Segal A., Carello S., Caterina P., Papadimitrio J.M., Spagnolo D.V.: *Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinico pathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 10 cases.* Pathology, 26(4):439-47, 1994.
- 11) Shanks J.H., Harris M., Banerjee & Eyden B.P.: *Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a report of nine cases.* Histopathology, 29:111-21, 1996.
- 12) Thomas J.R. Mirak R.E., Libuit N.: *Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor Presenting as High-Grade Sarcoma. Case Report and Review of the Literature.* Digestive Disease And Sciences, vol. 39, No. 9:2051-55, 1994.
- 13) Picardi. N, Cardona R., Lezoche E., Carlei F., Lomanto D.: *L'interesse dello studio istochimico per la sorveglianza post-operatoria dei carcinoidi dell'appendice.* Ann Ital Chir, LVII-III, 179-185, 1985.
- 14) Erlandson R.A., PhD., D.D.S. Klimstra, J.M. Woodruff.: *Subclassification of Gastrointestinal Stromal Tumors Based on Evaluation by Electron Microscopy and Immunohistochemistry.* Ultrastructural Pathology, 20:373-93, 1996.
- 15) Shiu M.H.; Farr G.H., Papachristou D.N., Hajdu S.I.: *Miosarcomas of the stomach; natural History, prognostic factors and management.* Cancer, 49:177-87, 1982.
- 16) Jain K.A., Gersovich E.O., Goodnight J.J.: *Malignant Autonomic Nerve Tumor of the Duodenum.* Am J Roentgenal, 168(6):1461-63, 1997.
- 17) Dhimes P., Lòpez-Carreira M., Ortega-Serrano M.P., Garcia-Nunèz H., Martinez-Gonzàles M.A., Ballestin C.: *Gastrointestinal autonomic nerve tumors and their Separation from other gastro intestinal stromal tumors: on ultrastructural and immuno histochemical study of seven cases.* Virchows-Archiv, 426:27-35, 1995.
- 18) Drews G., Liene S., Emmrich P., Lehmann J.: *Maligner tumor des autonomen Nervensystems des Magens (GAN TUMOR). Ein Fallbericht einer neuen Entität.* Zentralb-Chir, 117(10):564-8, 1992.

*Autore corrispondente:*

Dott. Teresa REA  
Viale Cappuccini, 239  
66034 LANCIANO (Ch)  
Tel. 0872/41502