

Considerazioni cliniche sui tumori gastrointestinali stromali



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 5, 2003

G. Castonovo A. Ciulla, G. Tomasello,
G. Urso, S. Damiani

Università degli Studi di Palermo
Dipartimento di Oncologia
Cattedra di Chirurgia Generale
Direttore: Prof. S. Damiani

Introduzione

I Tumori gastrointestinali stromali costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie primitive non epiteliali del tratto gastrointestinale, caratterizzati da un'estrema variabilità cellulare e da un potenziale di malignità talvolta difficile da predire (1).

Rappresentano lesioni relativamente rare che si pensa originino da elementi del tessuto connettivale localizzati lungo l'intero tubo digerente. Fino a tutt'oggi sono oggetto di controversie e dibattiti la loro istogenesi, i criteri diagnostici, i fattori prognostici e persino la stessa nomenclatura (2). Si manifestano solitamente in soggetti al di sopra dei 40 aa, nonostante siano stati segnalati rari casi in età pediatrica ed anche in soggetti giovani affetti da HIV, con un'uguale distribuzione nei due sessi (3). Sono più comuni nello stomaco (60-70%) e nel piccolo intestino (30%-35%), rari in esofago, colon e retto (3, 4, 5). Due casi giunti recentemente alla nostra osservazione ci hanno permesso di trarre alcune considerazioni sul comportamento clinico di tali neoplasie, spesso totalmente diverso, legato fondamentalmente alle differenti modalità di crescita.

1° Caso clinico

Nel Marzo del 1998 viene ricoverata una donna di 64

Abstract

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: CLINICAL CONSIDERATIONS

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are an heterogeneous group of non epithelial tumors of the gastrointestinal tract. They are peculiar to extreme cellular variability and uncertain malignancy.

Gist are rare tumors that arise from primitive mesenchymal cells located in all gastrointestinal tract.

Till now they are object of discussion about their origin, diagnostic standards, prognostic factors, histopathological classification.

They are more frequently in over 40 years old people without difference in two sex, but they can appear in the child too and in the young man suffering from HIV.

The authors relate two cases of recent observation, and discuss on the biological behaviour of these rare tumors.

Key-words: GIST, gastro-intestinal stromal tumor.

Riassunto

I Tumori Gastrointestinali Stromali (GIST), sono un eterogeneo gruppo di tumori non epiteliali del tratto gastroenterico.

Essi sono caratterizzati da una estrema variabilità cellulare, e da incerta malignità.

Probabilmente originano da primitive cellule mesenchimali, dislocate in tutto il tratto gastroenterico.

Ancora adesso sono oggetto di discussione sulla loro origine sulla diagnosi, sui fattori prognostici e sulla classificazione istopatologica.

Colpiscono più frequentemente soggetti sopra i 40 anni, senza differenza di sesso, ma possono manifestarsi anche in bambini ed in soggetti giovani affetti da HIV.

Gli autori riportano due casi di recente osservazione ed esaminano il comportamento biologico di questi tumori.

Parole chiave: GIST, tumori gastrointestinali stromali.

anni, operata circa 5 anni prima di isterectomia totale con annessiectomia ed appendicectomia per fibromatosi uterina. Da circa un anno riferiva di accusare saltuari dolori di tipo gravativo, ai quadranti inferiori dell'addo-

me, accompagnati spesso da nausea. Mai melena o altri sintomi gastrointestinali. Le indagini di routine risultavano negative. Non segni di anemia.

Si eseguiva ecografia addome che dimostrava la presenza in sede pelvica di una neoformazione a contorni irregolari del diametro massimo di circa 6 cm., che sembrava improntare la vescica.

Una cistoscopia dimostrava: vescica di buona capacità con note da sforzo. Il fondo e l'emitrigono dx. erano improntati e sollevati ma con mucosa vescicale apparentemente normale.

Si eseguiva una indagine Tac addome con m.d.c. che evidenziava la presenza in sede pelvica mediana-paramediana dx. di una formazione ovoidale a margini regolari del diametro trasverso max. di 6.5 cm circa, a densità sovrafluida con grossolani gettoni solidi al proprio interno dotati di disomogeneo contrast enhancement alla valutazione post-contrastografica; la suddetta lesione contraeva rapporti di contiguità con alcune anse ileali dislocandole cranialmente, con parte dell'uretere di dx. e con la cupola vescicale (Foto 1).

Non si evidenziavano, altresì, linfonodi significativamente aumentati di volume.

Si decise di procedere a laparotomia esplorativa. L'esplorazione endocavitaria dimostrò la presenza di una neoformazione ubicata a livello del piccolo bacino di circa 6 cm. di diametro. Tale neoformazione, a sviluppo esofitico, originava dalla parete di un'ansa ileale a circa 70 cm. dal Treitz e non contraeva rapporti con altri visceri (Foto 2). Si decise di procedere alla resezione del segmento intestinale interessato, portando la sezione a circa 10 cm. dalla zona d'impianto della neoplasia e confezionando un'anastomosi ileo-ileale termino-terminale.



Foto 1: Caso n. 1 - TC addome con m.d.c. Presenza in sede pelvica mediana-paramediana dx. di formazione ovoidale a margini regolari, a densità sovrafluida con grossolani gettoni solidi al proprio interno, che contrae rapporti di contiguità con la cupola vescicale.



Foto 2: Caso n. 1 - Immagini intraoperatorie della neoformazione a sviluppo esofitico che contrae rapporti con un'ansa ileale.

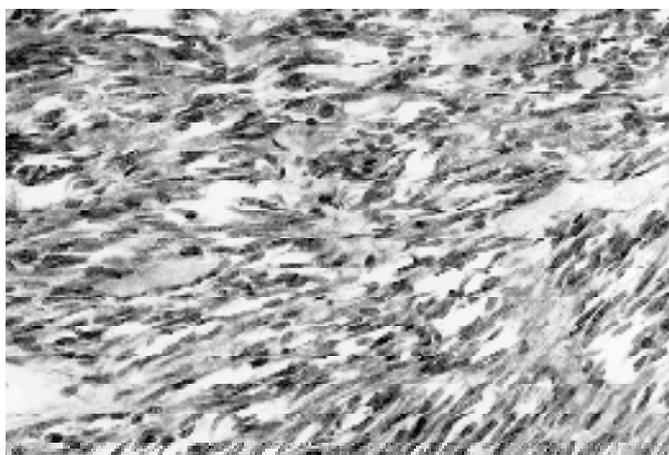


Foto 3: Caso n. 1 - Esame istologico con tecniche di immunohistochimica CD-117, che mette in evidenza la presenza di cellule cajal.

L'esame istologico (Foto 3) esitò in "Tumore stromale gastrointestinale di tipo muscolare liscio (actina +), ad incerto potenziale di malignità (borderline) (diametro max= 6 cm.; presenza di necrosi ed emorragia; discreta cellularità e moderate atipie nucleari; mitosi: 4x10 HPF)".

Il follow-up a distanza di due anni non ha messo in evidenza ripresa della malattia né diffusione a distanza.

2° Caso clinico

Paziente di 51 anni in buone condizioni generali ammesso nel nostro Reparto nel Luglio 2000.

Lamentava da circa 1 anno, l'insorgenza improvvisa di dolori addominali di tipo crampiforme diffusi con transitoria chiusura dell'alvo a feci e gas e rari episodi di vomito alimentare. Mai ematemesi o melena.

L'insorgenza sporadica di tali algie, apparentemente sen-

za relazione con l'assunzione dei pasti, ed il loro recidivare con intervalli sempre più brevi, avevano indotto il paziente a ridurre l'alimentazione con un conseguente dimagrimento di circa 18 Kg. negli ultimi sei mesi.

Durante la degenza presso la nostra Divisione veniva sottoposto ad esami di routine, Rx torace, Ecografia addominale (risultati negativi) ed a Rx clisma del tenue che dimostrava una regolare progressione del mdc attraverso le prime anse digiunali; a livello delle anse ileali poste nella regione mesogastrica e del fianco dx. brusca interruzione della progressione del mdc con associato omogeneo restringimento del lume del viscere. All'interno delle anse ileali poste a valle era riconoscibile un voluminoso difetto di riempimento endoluminale, con mdc depositato a tenaglia tutto attorno, esteso per circa 9 cm in senso longitudinale.

Il reperto era suggestivo alla presenza di invaginazione ileo-ileale, in rapporto alla presenza della formazione endoluminale trainante.

La TC addome con mdc evidenziava nel lume di un'ansa ileale, discretamente aumentata di calibro, una formazione ovoidale a contorni netti (diametro max 4 cm. circa) di densità parenchimatosa con modesto incremento dei valori densitometrici dopo mdc ev, associata ad invaginazione del segmento ileale a monte e del relativo meso. Normale aspetto di fegato, milza, pancreas, reni, surreni, vescica, vescicole seminali e prostata. Assenza di linfonodi aumentati di volume.

Si procede quindi ad intervento chirurgico di laparotomia esplorativa: era evidente una distensione delle anse ileali a monte di un tratto in cui la parete dell'ileo si presentava notevolmente ispessita e sede di un'intussuscezione dell'intestino nell'intestino (Foto 4).

Risultando impossibile la riduzione del tratto invaginato, si procedeva ad una resezione del tratto interessato e si confezionava un'anastomosi ileo-ileare termino-terminale e successiva riperitoneizzazione.

L'esame istologico mostrava resecato intestinale della lun-

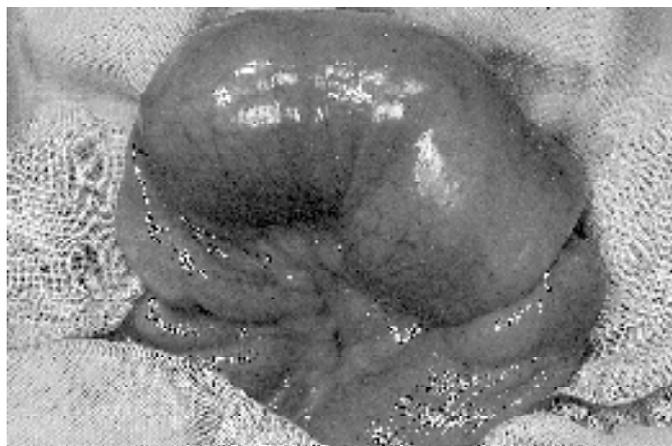


Foto 4: Caso n. 2 - Immagine intraoperatoria di intussuscezione intestinale.

ghezza di cm. 10, sede, sulla superficie esterna, di un orifizio che sottende un'invaginazione della parete. Il tratto invaginato è sede di una neoformazione polipoide, delle dimensioni di cm. 6.2x3.5x3, a superficie prevalentemente liscia che al taglio mostra aspetto compatto a colorito bruno. Istologicamente mostra connotati morfologici ed immunoistochimici di tumore gastro-intestinale stromale (GIST), con caratteri di istiocitoma fibroso benigno. La parete che circonda la neoformazione appare iperemica, con disegno plicale conservato e gli estremi di resezione macroscopicamente ed istologicamente indenni.

Discussione

I tumori gastrointestinali stromali rappresentano il più comune sottotipo dei tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale.

Dal punto di vista istologico il loro denominatore comune è rappresentato da una proliferazione immatura di cellule epitelioidi e affusolate che originano dallo strato muscolare e che mostrano una parziale o incompleta differenziazione in senso muscolare liscio (la maggior parte), verso elementi neurali (il secondo gruppo), verso entrambi gli elementi o a volte verso nessuno di essi (2). Soltanto una minoranza di queste lesioni, principalmente quelle confinate all'esofago ed al retto, mostra le caratteristiche di maturità e differenziazione dei tipi convenzionali di leiomioma e leiomiosarcoma (2).

Studi immunoistochimici sulle cellule tumorali stromali hanno evidenziato la presenza di markers comuni a popolazioni cellulari eterogenee CD117-CD34, perdita del braccio lungo del cromosoma 14, markers delle cellule interstiziali di Cajal; alfa-actina, desmina, calponina markers delle cellule muscolari lisce; proteina S-100 e Leu 7, markers delle cellule di Schwann.

Tali markers sono stati riscontrati nei tumori stromali gastrointestinali variamente combinati tra di loro a sottolineare l'estrema variabilità ed a tutt'oggi l'incerta istogenesi di tali tumori (3, 4, 8, 9, 10).

I tumori caratterizzati dalla differenziazione in senso muscolare liscio istochimicamente esprimono sia la desmina che l'actina; i tumori caratterizzati dalla differenziazione in senso neurale o nervoso autonomo si riscontra spesso positività per la proteina S-100 e/o l'eno-lasi neurono-specifica; i tumori caratterizzati dalla doppia differenziazione muscolare liscia e neurale forme poco comuni, e quelli privi di differenziazione per entrambe le linee cellulari mostrano la presenza di più markers combinati fra di loro.

L'identificazione della linea di differenziazione cellulare e la previsione del comportamento biologico sulla base dei caratteri istologici sono state oggetto di numerosi studi che non hanno permesso di trarre dati conclusivi. La loro eterogeneità istogenetica rende difficile l'esatta caratterizzazione del tumore che spesso richiede lo studio ul-

trastrutturale in quanto la microscopia ottica e l'immunostochimica non sempre permettono di discriminare tra i differenti sottotipi.

Molti studi hanno suddiviso i GIST in benigni borderline e maligni, in base all'indice o tasso mitotico (determinato dal numero di cellule in mitosi in 50 campi microscopici ad alta risoluzione) ed alle dimensioni del tumore.

In base alle dimensioni ed al tasso mitotico sono così stati suddivisi in benigni (<5 cm. e 5 mitosi/50 HPF), borderline (> cm. e <5 mitosi/50 HPF), maligni (>5 mitosi/50 HPF) (1).

Recentemente in altri studi i GIST furono classificati soltanto in base al tasso mitotico in benigni (<2 mitosi/10 HPF), borderline (3-5 mitosi/10 HPF) e maligni (>5 mitosi/10 HPF) (6).

Le forme benigne sono di gran lunga più frequenti con un rapporto benigne: maligne di 10:1 (3).

Le forme maligne rappresentano soltanto il 3% di tutti i tumori maligni del tratto gastroenterico (7).

Nelle diverse sedi anatomiche i GIST si possono trovare nella forma *endofitica*, come nel nostro caso clinico n. 2, o *esofitica* (che cresce all'esterno del lume intestinale), e di cui è un esempio il primo caso esposto.

Le dimensioni dei tumori sono variabili da un minimo di 1 cm ad un massimo di 35 cm.

Generalmente, la massa tumorale è rivestita da una capsula di consistenza dura al taglio, e di colore che varia dal rosa grigiastro al rosso. Nel contesto della massa si possono riscontrare aree di emorragia, di necrosi (quando la crescita tumorale supera l'afflusso ematico), cisti e aree di degenerazione cistica e ialinizzazione.

I GIST non presentano una sintomatologia specifica ma spesso sono le complicanze a svelarne la presenza (11); il caso n. 1 presentava sintomi estremamente sfumati.

I tumori localizzati nell'intestino tenue possono essere causa di sanguinamento occulto, dolore, perforazione, ostruzione, invaginazione.

Nel secondo caso da noi riportato il tumore aveva determinato ripetuti episodi di subocclusione intestinale attraverso il meccanismo dell'invaginazione, dapprima sporadica poi costante, con il conseguente instaurarsi di una sintomatologia dolorosa di tipo continuo intermittente senza peraltro portare ad un quadro conclamato di ostruzione intestinale.

I GIST danno raramente metastasi ai linfonodi regionali (5), non riscontrate nei 2 casi esposti.

Possono manifestarsi metastasi epatiche a distanza di anni, mentre non c'è evidenza di metastasi a distanza in altre sedi (1-5).

Il trattamento va pertanto limitato alla completa resezione del tumore primitivo con un margine libero di almeno 5 cm, anche per le forme classificate come "benigne", ed eventualmente delle sue metastasi (5, 7, 1).

L'approccio chemioterapico adiuvante o neoadiuvante a tutt'oggi non ha dato risultati (12).

Conclusioni

I Casi su esposti ben si accordano con i dati della letteratura e sottolineano come in realtà sia la difficoltà la diagnosi preoperatoria di questi tumori per la povertà e non specificità dei sintomi che li accompagnano.

Infatti il più delle volte i pazienti sono sottoposti ad interventi chirurgici in urgenza per occlusione intestinale, perforazione invaginazione etc. ed anche quando vengono messi in atto tutti i possibili esami strumentali (Etg. Addome, TC, RM) difficilmente si arriva ad ottenere una diagnosi di certezza (13).

Comunque anche se riusciamo ad averla l'atteggiamento terapeutico, a differenza di altri tumori, non deve cambiare sia che si tratti di forme benigne, borderline o maligne, in quanto il loro comportamento biologico e quanto mai variabile ed incerto.

In letteratura vengono riportati anche casi etichettati come "benigni" che a distanza di tempo hanno manifestato metastasi ematogene epatiche (1).

Per cui è sempre consigliabile effettuare resezioni mantenendo un margine libero di almeno 5 cm. e successivamente sottoporre i pazienti ad un attento follow-up.

Bibliografia

- 1) Ballarini C. et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years*. Tumori, 84(1):78-81, 1998, Jan-Feb.
- 2) Suster S.: *Gastrointestinal stromal tumors*. Semin Diagn Pathol, 13(4):297-313, 1996, Nov.
- 3) Miettinen M. et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors*. Ann chir Gynaecol: 87(4):278-81, 1998.
- 4) Miettinen M. et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology*. Hum Pathol, 30(10):1213-20, 1999, Oct.
- 5) Pross M. et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors: problems in diagnosis and therapy*. Chirurg, 70(7):807-12, 1999, Jul.
- 6) Tazawa K. et Al.: *An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors*. Pathol Int, 49(9):786-98, 1999, Sep.
- 7) Miettinen M. et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases*. Am J Surg Pathol, 23(9):1109-18, 1999, Sep.
- 8) Laky D., Halalau F.: *Gastrointestinal stromal tumors: a recently defined entity. Literature data and personal case report*. Rom J Morphol Embryol, 41(1-2):73-8, 1995, Jan-Jun.
- 9) Moral G. et Al.: *Stromal tumors of the digestive tract. Prognostic value of mitotic index*. Rev Esp Enferm Dig, 90(5):335-44, 1998, May.
- 10) Lehnert T. et Al.: *Gastrointestinal stroma tumors: a special entity with unique radicality principles*. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 115:356-8, 1998.
- 11) Blaauwgeers J.L. et Al.: *Nonspecific symptoms due to gastrointe-*

stinal stromal tumors. Ned Tijdschr Geneesk, 143(24):1241-5, 1999, Jun 12.

12) Pihorecky I., et Al.: *Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior and management*. Ann Surg, 7(9):705-12, Oncol, 2000, Oct.

13) Kim C.J., Day S., Yeh K.A.: *Gastrointestinal stromal tumors: analysis of clinical and pathologic factors*. Am Surg, 67(2):135-7, 2001, Feb.

Autore corrispondente:

Dott. Giovanni TOMASELLO
Via Ausonia, 33
90144 PALERMO

