

I tumori stromali dell'intestino tenue.

Presentazione di due casi clinici



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 357-365

Annarita Manigrasso, Salvatore Candioli, Francesca Maggiani, Giorgio Palazzini, Angelo Filippini

Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Cattedra di Chirurgia Generale (Direttore: Prof. A. Filippini).

Small bowel stromal tumors. Report of two cases

AIM OF THE STUDY: *The Authors report on two cases of small bowel stromal tumours and underline more recent findings regard to histogenesis, etiopathogenesis and classification as well examine the problems related to diagnosis, surgical management and prognosis of these pathology.*

CONCLUSIONS: *At present, surgical treatment is the best therapy even in patients with local relapse and/or metastasis. Whereas in unresectable patients a new therapeutic possibility is given to the use of Imatinib mesylate, nevertheless is still to prove its effectiveness in regard to survival or as adjuvant treatment in resectable patients with high risk of relapse.*

KEY WORDS: Gastrointestinal stromal tumors, GISTs, Small bowel stromal tumors.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali – GISTs – sono neoplasie rare, che derivano dalla componente mesenchimale della parete intestinale e rappresentano circa l'1% dei tumori dell'apparato digerente. Insorgono più frequentemente nello stomaco (70%) e nell'intestino tenue (20-30%) mentre sono rari in sede esofagea e colo-rettale¹⁻³.

Si tratta di un gruppo eterogeneo di neoplasie che comportano difficoltà di riconoscimento clinico, di tipizzazione istologica e di valutazione prognostica.

Negli ultimi anni il perfezionamento delle indagini immunohistochimiche, ultrastrutturali e di biologia molecolare ha contribuito ad una migliore interpretazione di tali tumori che sono stati infatti classificati in quattro principali fenotipi secondo le linee di differenziazione muscolare, neurale, mista o indifferenziata e ne è stata attribuita l'origine alla cellula interstiziale di Cajal⁴⁻⁷.

Nel presente lavoro si analizzano gli aspetti istogenetici, classificativi, diagnostici, terapeutici e prognostici, prendendo spunto da due casi a localizzazione ileale recentemente osservati.

Caso clinici

CASO N. 1

A.S. paziente di sesso femminile, di 52 anni. A 18 e 24 anni parto cesareo, a 39 isterectomia per fibromatosi uterina, a 40 plastica della parete addominale per laparocele sott'ombelicale, a 51 annessiectomia bilaterale per cisti ovariche. Ipertesa in terapia medica con ace-inibitori.

Giungeva alla nostra osservazione per una sintomatologia, insorta sette giorni prima, caratterizzata da astenia, emissione di feci maleodoranti di colorito piceo, nausea, dolore in fossa iliaca destra, episodi lipotimici, dispnea da sforzo, cefalea.

All'esame obiettivo si rilevava pallore della cute e delle mucose, l'addome era trattabile in tutti i quadranti ma dolente alla palpazione profonda in fossa iliaca destra e mesogastrio e non presentava masse palpabili, né alterazioni ascoltatorie della peristalsi, mentre l'esplorazione rettale era positiva per la presenza di sangue digerito. I parametri vitali erano i seguenti: pressione arteriosa 120/80 mmHg, frequenza cardiaca 110 b/min., frequenza respiratoria 25 atti/min, temperatura corporea 37,4 °C. L'esame emocromocitometrico evidenziava una marcata anemia sideropenica: emoglobina 6,7 g/dL, globuli rossi 2,39 M/uL, ematocrito 20,7%.

La gastroscopia in urgenza escludeva la presenza di un sanguinamento in atto o di lesioni patologiche esofagogastro-duodenali che lo avessero potuto determinare e a distanza di cinque giorni dal ricovero, dopo terapia idratante, antie-

Lavoro pervenuto in Redazione Ottobre 2004. Accettato per la pubblicazione Maggio 2005.

Per la corrispondenza: Dr.ssa Annarita Manigrasso, c/o Prof. Angelo Filippini, Policlinico "Umberto I", Viale Regina Elena 325, 00161 Roma.

morragica e trasfusionale, si ebbe un miglioramento del quadro clinico con risalita dell'emoglobina (9,7 g/dl) ed emissione di feci normocromiche. Una pancolonscopia risultava negativa ed un'ecografia dell'addome metteva in evidenza, in fossa iliaca destra, una neoformazione solida, bilobata, ipoecogena ed omogenea, disposta tra le anse intestinali, delle dimensioni di cm 2,7 x 2,3. Si decideva, quindi, di studiare il piccolo intestino, finora inesplorato, mediante esame radiografico con pasto baritato che documentava, in una delle anse ileali poste in fossa iliaca destra, un difetto di riempimento a profili policiclici, delle dimensioni massime di cm 3,5 riferibile a neoformazione intraluminali di tipo tissutale con aspetto polipoide, in assenza di segni di stasi o dilatazione a monte (Fig. 1).

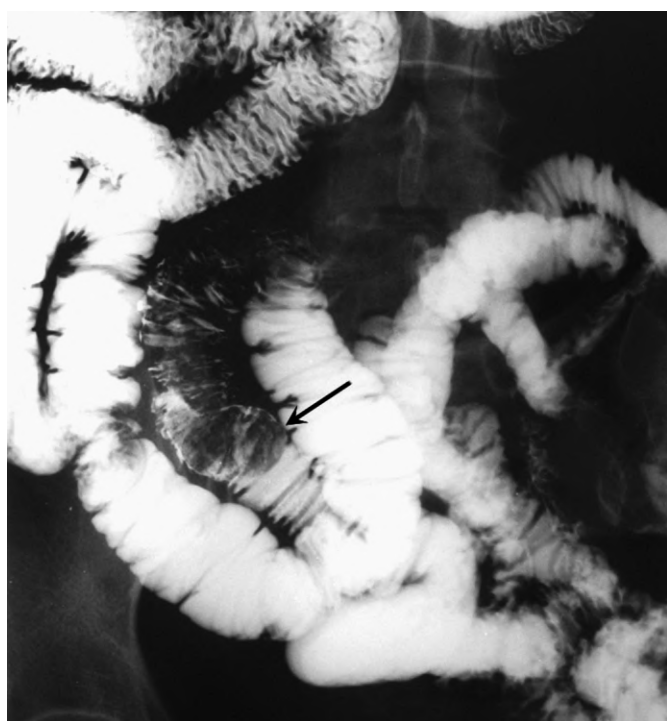


Fig. 1: Caso clinico n.1. L'esame radiologico dell'intestino tenue con pasto baritato dimostra la presenza di un difetto di riempimento in una delle anse ileali poste in fossa iliaca destra.

La paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico. Dopo laparotomia mediana, l'esplorazione della cavità addominale dimostrava a livello della terz'ultima ansa ileale una neoformazione a sviluppo endoluminale, invaginata nel segmento intestinale successivo, delle dimensioni di circa 3 cm ed escludeva la presenza di metastasi linfonodali o epatiche e di infiltrazione dei tessuti circostanti. Si eseguiva una resezione intestinale con ripristino della continuità digestiva mediante anastomosi latero-laterale meccanica.

La paziente ebbe un decorso post-operatorio privo di complicanze con ripresa della canalizzazione e dell'alimentazione in quarta giornata e dimissione in ottava giornata.

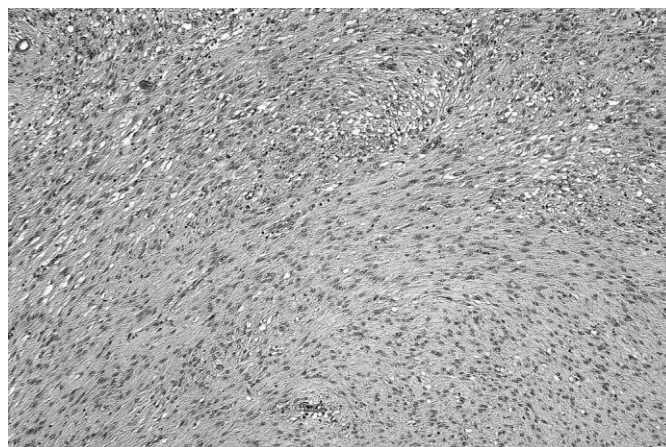


Fig. 2: Caso clinico n.1. Preparato istologico della neoplasia che risulta costituita da una proliferazione di cellule fusate disposte in fasci variamente intrecciati tra loro.

Il pezzo operatorio era costituito da un segmento di ileo di circa 10 cm, alla cui apertura si evidenziava una neoformazione ovale ad origine dal margine antimesenterico, del diametro di circa 2,7 cm, a superficie irregolare, rivestita da mucosa superficialmente ulcerata, di colorito grigio-biancastro al taglio e ben delimitata nei confronti della parete muscolare.

All'esame istologico la neoplasia risultava costituita da una proliferazione di cellule fusiformi disposte in fasci variamente orientati tra loro (Fig. 2). Le cellule tumorali presentavano nucleo ovale, leptocromatico, nucleolato e citoplasma eosinofilo a margini indistinti ed alle colorazioni immunohistochemiche risultavano positive per c-kit, CD34, actina muscolo liscio, proteina S-100 ed Enolasi Neuronospecifica (NSE) e l'indice mitotico era inferiore a 5 mitosi per 50 HPF.

Sulla base della valutazione ed integrazione delle caratteristiche macroscopiche, istologiche ed immunohistochemiche della lesione si concludeva per la diagnosi di neoplasia stromale dell'ileo, con aspetti differenziativi di tipo muscolare e neurale, a basso grado di malignità secondo la classificazione di Fletcher 2002.

La paziente è stata inserita in un protocollo di follow-up che prevede l'esecuzione di esami clinico-strumentali a cadenze regolari e all'ultimo controllo effettuato a 22 mesi dall'intervento chirurgico è vivente e libera da malattia.

CASO N. 2

T.B. paziente di sesso femminile di 54 anni. A 15 anni appendicectomia, a 37 isterectomia per metrorragie, a 49 asportazione di noduli benigni della mammella sinistra. Sei mesi prima, a seguito di un episodio di melena, ricovero in altra struttura ospedaliera durante il quale per il riscontro di una marcata anemia (emoglobina 6 g/dL) veniva sottoposta a terapia trasfusionale, indagini

ultrasonografiche dell'addome-pelvi ed endoscopiche (EGDS/RSCS) risultate negative e quindi dimessa con terapia marziale.

Giungeva alla nostra osservazione per l'insorgenza di un nuovo episodio di melena associato ad astenia, riferendo inoltre la comparsa da circa tre mesi di stipsi ostinata e saltuari dolori ai quadranti addominali inferiori. All'esame obiettivo si rilevava pallore cutaneo e mucoso, l'addome era trattabile e non dolente in tutti i quadranti, non c'era evidenza di masse palpabili né di alterazioni ascultatorie della peristalsi, il timpanismo enterocolico era aumentato e l'esplorazione rettale era positiva per la presenza di sangue digerito. I parametri vitali erano i seguenti: pressione arteriosa 100/70 mmHg, frequenza cardiaca 120 b/min, frequenza respiratoria 30 atti/min., temperatura corporea 36,5 °C. L'esame emocromocitometrico evidenziava una marcata anemia sideropenica: emoglobina 6,2 g/dL, globuli rossi 2,32 M/uL, ematocrito 20,5%.

La paziente veniva sottoposta a terapia idratante, antiemorragica, trasfusionale e con inibitori di pompa protonica nonché a gastroscopia in urgenza che escludeva la presenza di fonti di sanguinamento e, quindi, ad arteriografia selettiva dell'arteria mesenterica superiore che documentava la presenza di una voluminosa neoformazione ad origine dal tratto medio-distale dell'ileo, riccamente vascolarizzata ma al momento non sanguinante. L'ecografia addomino-pelvica e la TC total body confermavano la presenza nello scavo pelvico di una neoformazione solida, ad origine da un'ansa del tenue, del diametro massimo di circa 10 cm, con margini regolari e struttura disomogenea per la presenza di aree necrotiche nel suo contesto, che contraeva rapporto di contiguità con il sigma-retto e la vescica in assenza di segni di invasività locale, linfonodopatie o metastasi a distanza (Fig. 3).



Fig. 3: Caso clinico n. 2. La TC addome-pelvi con mdc evidenzia nello scavo pelvico una grossolana neoformazione solida, ovalare, con margini regolari e struttura disomogenea, ad origine da un'ansa ileale ed in rapporto di contiguità con il sigma-retto e la vescica.

La paziente veniva dunque sottoposta ad intervento chirurgico. Dopo laparotomia mediana ed apertura della cavità peritoneale si evidenziava nello scavo pelvico, in corrispondenza dello spazio retto-vescicale, una neoformazione a sviluppo extraluminale del diametro massimo di circa 10 cm, ad origine dal margine antimesenterico di una delle ultime anse ileali; il mesentere corrispondente al segmento intestinale affetto era sede di imponenti ectasie vascolari e non c'era evidenza di infiltrazione dei tessuti circostanti, né di metastasi linfonodali o a distanza (Fig. 4). Si eseguiva una resezione intestinale con ripristino della continuità digestiva mediante anastomosi meccanica latero-laterale.



Fig. 4: Caso clinico n. 2. Immagine intraoperatoria della neoformazione a sviluppo extraluminale ad origine da un'ansa ileale.

La paziente ebbe un decorso postoperatorio regolare con ripresa della canalizzazione e dell'alimentazione in quarta giornata e dimissione in settima giornata.

Il pezzo operatorio era costituito da una neoformazione ovalare, delle dimensioni di cm 9x7x4, in continuità con la parete di un segmento di ileo della lunghezza di circa 15 cm. La neoformazione presentava una superficie polilobulata percorsa da numerosi vasi sanguigni ectasici, colorito rosso-violaceo, consistenza teso-elastica e alla dissezione mostrava aspetto policiclico con zone di colorito biancastro alternate ad aree cistiche ed emorragiche. All'esame istologico la neoplasia risultava costituita da una proliferazione di cellule fusate disposte prevalentemente in fasci variamente orientati tra loro od organizzati in nidi solidi separati da esili setti fibro-vascolari. Le cellule tumorali presentavano nucleo allungato, polimorfo, leptocromatico, nucleolato e citoplasma eosinofilo a margini indistinti, alle colorazioni immunohistochemiche risultavano positive per c-kit, CD34 ed actina muscolo liscio e l'indice mitotico era superiore a 5 mitosi per 50 HPF.

Sulla base della valutazione ed integrazione delle carat-

teristiche macroscopiche, istologiche ed immunohistochemiche della lesione si concludeva per la diagnosi di neoplasia stromale dell'ileo, con aspetti differenziativi di tipo muscolare, ad alto grado di malignità secondo la classificazione di Fletcher 2002.

La paziente è stata inserita in un protocollo di follow-up che prevede l'esecuzione di esami clinico-strumentali a cadenze regolari e all'ultimo controllo effettuato a 45 mesi dall'intervento chirurgico è vivente e libera da malattia.

Aspetti istogenetici, classificativi e prognostici

Pur rimanendo ancora molto da comprendere e ricercare per una conoscenza sempre più accurata di questa realtà clinica, in tempi recenti sofisticate indagini immunohistochemiche, ultrastrutturali e di biologia molecolare hanno permesso di ottenere nuove acquisizioni sugli aspetti istogenetici, classificativi e prognostici di tale gruppo eterogeneo di neoplasie.

In ordine agli aspetti istogenetici si ritiene che questi tumori siano correlati alle cellule interstiziali di Cajal (ICCs) in base al riscontro nella maggior parte di essi di markers tipici di tali cellule^{4,5,7}.

Le cellule di Cajal sono cellule muscolari specializzate simili alle cellule cardiache che costituiscono il nodo seno-atriale, si localizzano nella parete gastrointestinale tra le strutture nervose del sistema autonomo e le strutture muscolari e sono coinvolte nella regolazione della peristalsi con funzione di pacemaker e di mediatore della trasmissione nervosa enterica. Caratteristiche ultrastrutturali di queste cellule sono la presenza di proiezioni citoplasmatiche simili ai filopodi, numerosi mitocondri e filamenti intermedi, abbondante reticolo endoplasmatico liscio ed apparato di Golgi.

Le ICCs esprimono il *c-kit*, recettore transmembrana con attività di tirosin-chinasi codificato dal protooncogene *c-kit*, che ha come suo ligando un fattore di crescita (Stem Cell Factor – SCF) e viene identificato immunohistochemicalmente con l'anticorpo CD117. L'attivazione di tale recettore è importante per la maturazione della cellula di Cajal e, data l'espressione di esso in altre cellule dell'organismo, anche per la gametogenesi, l'ematopoiesi e la melanogenesi. Le mutazioni del protooncogene *c-kit*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4 (4q11-q12), si associano con numerose neoplasie nonché con patologie ematologiche e del metabolismo osseo, disordini della motilità intestinale ed infertilità².

È stato dimostrato che le cellule della maggior parte dei GISTs esprimono il *c-kit* e che nella genesi di tali tumori avrebbero un ruolo rilevante alcune mutazioni a carico del protooncogene *c-kit*. Tali mutazioni sarebbero responsabili dell'iperattivazione del recettore *c-kit* mediante processi di autofosforilazione indipendenti dall'interazione ligando-recettore che indurrebbero proliferazione cellulare incontrollata ed inibizione dell'apoptosi⁸⁻¹².

Come le ICCs le cellule dei tumori stromali gastrointestinali oltre al *c-kit* esprimono anche il CD34 e la forma embrionale, non muscolare, delle catene pesanti della miosina (Smemb/MHC), che rappresenta il prodotto di un gene differente da quello che codifica per le due isoforme SM1 ed SM2 presenti nelle cellule muscolari in diverse fasi di sviluppo.

Sulla base delle caratteristiche immunohistochemiche ed ultrastrutturali è stato proposto, quindi, che tali neoplasie originino dalla cellula di Cajal o da una cellula mesenchimale progenitrice con potenzialità di differenziazione completa o parziale verso le cellule muscolari lisce o verso le cellule interstiziali di Cajal, non escludendo la possibilità di restare indifferenziate.

In ordine agli aspetti classificativi le neoplasie stromali gastrointestinali sono state suddivise in quattro categorie principali sulla base delle caratteristiche fenotipiche⁶.

I tumori con differenziazione di tipo muscolare liscio all'immunohistochemica esprimono sia la desmina che l'actina e con la microscopia elettronica si documenta la presenza di vescicole di pinocitosi e microfilamenti citoplasmatici. Tali neoplasie derivano verosimilmente dalle cellule muscolari della muscolaris mucosae, della tonaca muscolare propria o delle cellule muscolari lisce della parete vasale e rappresentano l'istotipo di più frequente riscontro.

I tumori con differenziazione di tipo neurale presentano caratteristiche ultrastrutturali simili a quelle dei neuroni quali lunghi prolungamenti citoplasmatici simili agli assoni, microtubuli sparsi, granuli di colore denso di tipo neurosecretorio. All'immunohistochemica mostrano positività per la proteina S-100 e l'enolasi neuronospecifica (NSE) mentre non sono stati evidenziati markers neurali o neuroendocrini caratteristici quali la cromogranina, la sinaptofisina e i neurofilamenti, né markers muscolari. Costituiscono il secondo gruppo in ordine di frequenza e derivano verosimilmente dalle cellule del sistema nervoso autonomo.

I tumori con differenziazione di tipo muscolare liscio e neurale presentano positività per markers muscolari e neurali e rappresentano l'istotipo più raro.

I tumori che non mostrano alcuna differenziazione anche dopo complesse indagini immunohistochemiche ed ultrastrutturali risultano positivi per il CD34 e sono molto rari.

In ordine agli aspetti prognostici uno degli argomenti più controversi e dibattuti è la difficoltà di stabilire il potenziale di aggressività biologica di questi tumori. È stato infatti osservato che il grado di malignità desunto dalla valutazione ed integrazione dei parametri istologici (entità della necrosi, cellularità, pleiomorfismo nucleare, aneuploidia, alterazioni genetiche, dimensioni del tumore, indice mitotico) non sempre corrisponde all'evoluzione clinica della malattia tanto che tumori considerati benigni hanno poi manifestato un comportamento maligno con recidive e/o metastasi. Pertanto, in assenza di segni evidenti di malignità quali la presenza di inva-

sività locale e/o metastatizzazione a distanza, è difficile prevedere con certezza l'evoluzione di queste neoplasie^{9,12-14}.

Alla luce delle attuali conoscenze le dimensioni del tumore superiori a 5 cm ed il riscontro di più di 5 mitosi per 50 HPF (High Power Fields) sono considerati i criteri più validi per prevedere l'evoluzione maligna della neoplasia¹⁵.

Discussione

I tumori stromali dell'intestino tenue sono neoplasie rare che originano dalla componente mesenchimale della parete intestinale e presentano un'incidenza pari al 10-15% dei tumori che insorgono in tale sede essendo l'adenocarcinoma, i linfomi ed i carcinoidi gli istotipi di più frequente riscontro. Si manifestano solitamente tra i 40 ed i 60 anni senza prevalenza tra i due sessi. Interessano nei 2/3 dei casi l'ileo ed il digiuno ed in 1/3 dei casi il duodeno; sono state anche descritte neoplasie stromali ad origine nel diverticolo di Meckel^{1-3,16}.

Per quanto riguarda l'aspetto macroscopico questi tumori si presentano come neoformazioni ovalari o rotondegianti, di dimensioni variabili, a superficie liscia e margini netti, colore che varia dal rosa al rosso scuro fino al marrone e consistenza talvolta dura per la presenza di aree scleroaline e calcifiche. Sono tumori riccamente vascolarizzati nel cui contesto si possono riscontrare aree di emorragia, zone di necrosi e cavità pseudocistiche.

Per quanto riguarda l'aspetto microscopico tali neoplasie sono costituite da una proliferazione di cellule fusate e/o epitelioidi che mostrano una completa o parziale differenziazione di tipo muscolare liscio, neurale, misto o non presentano alcun aspetto differenziativo^{14,15}.

Nel 60% dei casi la neoplasia è sottomucosa ed aggetta nel lume intestinale, nel 30% dei casi è sottosierosa e nel rimanente 10% ha uno sviluppo intramurale¹⁷.

La maggioranza dei tumori stromali del piccolo intestino sono lesioni singole anche se sono stati riportati in Letteratura casi con multiple nodularità nonché l'associazione con altre neoplasie intestinali ed extraintestinali, con il morbo di Crohn e l'infezione da HIV^{3,18}.

Queste neoplasie diffondono prevalentemente per via ematica ma anche per contiguità agli organi vicini, per impianto peritoneale e, più raramente, per via linfatica. Le lesioni metastatiche interessano prevalentemente fegato, peritoneo e polmone e, come le recidive locali, possono insorgere anche dopo un lungo intervallo di tempo dall'intervento di asportazione del tumore primitivo. La diagnosi preoperatoria richiede un'accurata valutazione dei dati clinici e strumentali e risulta spesso difficoltosa per la aspecificità delle manifestazioni cliniche, la bassa incidenza di tali neoplasie ed i limiti che presentano ancora oggi le varie indagini strumentali.

Dal punto di vista clinico i tumori di piccole dimen-

sioni sono di solito asintomatici e vengono scoperti il più delle volte in maniera casuale in occasione di interventi chirurgici eseguiti per altra patologia, mentre quelli di dimensioni superiori ai 2 cm si manifestano con un quadro clinico del tutto aspecifico caratterizzato da sintomi da ostacolato transito intestinale (cui sono riconducibili il dolore addominale, la nausea, il vomito, le crisi subocclusive, gli episodi diarroidici), sintomi da sanguinamento cronico endoluminale (da cui derivano il pallore cutaneo, l'astenia, il facile affaticamento, la dispnea, la tachicardia), sintomi di ordine generale (quali anoressia, calo ponderale, disturbi dispeptici, ittero nelle localizzazioni duodenali) o più frequentemente con una complicità di ordine emorragico, occlusivo o perforativo. L'emorragia acuta, conseguenza dell'ulcerazione del tumore, dell'erosione di un vaso o di una necrosi intratumorale, può manifestarsi sotto forma di ematemesi e/o melena quando il tumore è al di sopra del Treitz, come melena o enterorragia nelle forme distali, mentre nelle forme a crescita extraluminale si può avere un quadro di emoperitoneo.

L'occlusione intestinale è una complicanza frequente, spesso preceduta da ripetuti episodi subocclusivi e può verificarsi quando la massa tumorale determina occupazione del lume o mediante il meccanismo dell'intussuscezione.

La perforazione della neoplasia o dell'intestino diastatico a monte di una stenosi con conseguente sindrome peritonitica è la complicanza meno frequente.

Tra i segni obiettivi particolare risalto va dato alla presenza di una massa addominale il cui reperto è uno degli elementi più probanti per la presenza di una neoplasia, ma anche un indice di notevole estensione del tumore^{2,17,19,20}.

Nei due casi da noi osservati il sintomo di esordio della malattia è stato il sanguinamento acuto.

Per quanto concerne la diagnostica strumentale l'endoscopia consente l'identificazione delle lesioni a localizzazione duodenale e l'esecuzione di biopsie multiple. Tale metodica è gravata da un'alta percentuale di reperti falsamente negativi in presenza di lesioni di piccole dimensioni a sviluppo intramurale e con mucosa sovrastante integra.

L'ecoendoscopia fornisce informazioni accurate circa la localizzazione della neoplasia nello spessore della parete duodenale, le dimensioni, la struttura tumorale ed i rapporti di essa con gli organi contigui. Inoltre alcuni reperti ecoendoscopici quali l'irregolarità dei margini, la presenza di aree cistiche intratumorali e di linfonodi aumentati di volume sono considerati indicativi di malignità²¹.

Nelle localizzazioni duodenali in presenza di ittero è utile completare l'iter diagnostico con una CPRE per definire con accuratezza il coinvolgimento della via biliare principale.

L'esame radiografico dell'intestino tenue con pasto baritato può dimostrare un difetto di riempimento nelle

lesioni a sviluppo intraluminale, la rigidità parietale del tratto interessato dal tumore, l'appiattimento delle pliche mucose, il restringimento del lume del viscere con sovra-distensione delle anse a monte della neoplasia o la presenza di uno spazio vuoto tra le anse intestinali ripiene nelle lesioni a sviluppo extraluminale. Questa metodica rappresenta il mezzo diagnostico di elezione nei tumori a localizzazione digiuno-ileale^{17,20}.

L'ecografia dell'addome consente di identificare le lesioni tumorali voluminose e l'eventuale coinvolgimento epatico e linfonodale.

La TC dell'addome e del torace consente di valutare in maniera accurata la sede, le dimensioni, le caratteristiche strutturali ed i rapporti della lesione tumorale con gli organi circostanti nonché la presenza di metastasi²².

Nelle forme emorragiche, per individuare la fonte del sanguinamento, si rivela utile l'angiografia selettiva dell'arteria mesenterica superiore e la scintigrafia con emazie marcate.

Le suddette indagini strumentali, per quanto sofisticate, consentono di definire la sede e la diffusione ma non la natura istologica della neoplasia. Pertanto la diagnosi preoperatoria di tumore stromale è un'evenienza rara limitata alle localizzazioni duodenali accessibili all'indagine endoscopica che consente l'esecuzione di biopsie mirate. Nelle altre localizzazioni l'esame estemporaneo intraoperatorio permette di individuare la natura stromale della neoplasia ma in tutti i casi la diagnosi definitiva di tumore stromale si ottiene solo con l'esame istologico sul pezzo operatorio impiegando colorazioni speciali e sofisticate indagini immunoistochimiche ed ultrastrutturali che permettono di definire il tipo di differenziazione ed il grado di malignità del tumore.

Il trattamento delle neoplasie stromali del piccolo intestino è elettivamente chirurgico e consiste nella resezione del segmento intestinale affetto con un margine di sicurezza di almeno 2 cm. Exeresi viscerali più estese non assicurano un miglioramento della prognosi a lungo termine^{2,13,23}.

Durante l'atto operatorio è indispensabile l'esplorazione accurata della cavità addominale per la possibilità di lesioni sincrone.

La linfadenectomia non è necessaria in quanto la metastatizzazione per via ematica è la via di diffusione preferenziale di questi tumori mentre l'estensione della resezione ad organi limitrofi segue un criterio di necessità. Nelle neoplasie duodenali il rispetto della radicalità oncologica può richiedere la DCP, in quelle a localizzazione digiuno-ileale il trattamento consiste nella tipica resezione intestinale.

Il trattamento chirurgico è indicato ancora come migliore possibilità terapeutica anche nelle recidive locali e nelle metastasi in quanto può essere curativo o condurre in ogni caso al controllo dei sintomi e ad una più lunga sopravvivenza²⁴.

Per quanto riguarda le terapie complementari l'utilizzo della chemioterapia e della radioterapia, seppure indaga-

to in maniera non esaustiva ed in assenza di studi specifici randomizzati, sembra comunque essere del tutto inefficace²⁵.

Come sopra esposto, in tempi recenti, con il perfezionamento delle indagini di biologia molecolare, è stato dimostrato che nella genesi delle neoplasie stromali svolgono un ruolo rilevante specifiche mutazioni del protooncogene *c-kit* che codifica per il recettore transmembrana *c-kit*, dotato di attività tirosin-chinasica, la cui iperattivazione determina la trasmissione di segnali di crescita al nucleo con conseguente proliferazione cellulare incontrollata ed inibizione dell'apoptosi. È stato altresì dimostrato mediante studi in vitro che l'esposizione di cellule neoplastiche umane all'Imatinib mesilato (STI571, Glivec), inibitore selettivo di alcune tirosinchinasi già utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica, determina l'inibizione del segnale di crescita trasmesso dal recettore *c-kit* con arresto della proliferazione cellulare ed induzione dell'apoptosi^{2,3,10,15,26}.

Alla luce di queste acquisizioni l'Imatinib mesilato costituisce oggi una nuova possibilità di trattamento per i pazienti affetti da neoplasie stromali inoperabili o metastatiche la cui sopravvivenza mediana è stata stimata inferiore ai 20 mesi.

I risultati con tale farmaco attualmente disponibili sono assai incoraggianti²⁷⁻³⁰.

Demetri e coll.²⁸, dopo l'esperienza su un singolo paziente affetto da neoplasia stromale metastatica resistente a chemioterapia che ha avuto una rapida e duratura regressione parziale del tumore (follow-up di 22 mesi), hanno somministrato l'Imatinib mesilato alla dose giornaliera di 400 o 600 mg ad un gruppo di 147 pazienti, di cui il 53,7% ed il 27,9% hanno avuto rispettivamente una regressione parziale del tumore o stabilità di malattia (follow-up medio di 9 mesi), mentre nel 13,6% dei casi si è osservata una progressione del tumore a causa di una precoce resistenza al farmaco.

La prognosi dei pazienti affetti da neoplasia stromale del piccolo intestino rimane sfavorevole in quanto in tale sede è più frequente il riscontro di neoplasie ad alto grado di malignità rispetto a quelle a localizzazione gastrica.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con malattia reseccabile varia infatti tra il 40-50% ed è condizionata dalla frequente insorgenza di metastasi o recidive locali^{1,3,9,12}.

Per tale motivo è necessario che i pazienti, dopo il trattamento chirurgico, siano sottoposti ad un regolare, attento e prolungato follow-up per identificare precocemente la ripresa di malattia che può manifestarsi anche a distanza di molti anni dall'intervento di asportazione del tumore primitivo ed essere suscettibile di trattamento chirurgico^{12,13}.

Conclusioni

I tumori stromali gastrointestinali rappresentano un capi-

tolo di patologia neoplastica oggetto di numerosi studi e discussioni. Benché le recenti scoperte di genetica e biologia molecolare abbiano permesso di chiarire l'istogenesi ed il meccanismo eziopatogenetico di questi tumori, rimane ancora molto da comprendere e ricercare per una conoscenza sempre più accurata di questa complessa realtà clinica soprattutto in ordine all'inquadramento nosologico e all'identificazione di validi fattori prognostici.

I tumori stromali a localizzazione nell'intestino tenue comportano problemi di riconoscimento clinico legati alla rarità di questa patologia, alla aspecificità delle manifestazioni cliniche ed alla difficoltà di studiare questo tratto dell'apparato digerente. Quindi è importante conoscere queste neoplasie e prenderle in considerazione ogni qual volta ci si confronti con sintomi intestinali vaghi, episodi ricorrenti di subocclusione o di sanguinamento non riconducibili a patologie gastriche o colo-rettali.

Il trattamento è elettivamente chirurgico in quanto la chemio e la radioterapia non hanno dato risultati apprezzabili e consiste nella resezione del segmento intestinale affetto con adeguati margini di clearance e del meso corrispondente.

La terapia chirurgica è indicata ancora come migliore possibilità terapeutica anche nei pazienti con recidiva locale e/o metastasi in quanto può essere curativa o condurre in ogni caso al controllo dei sintomi ed ad una più lunga sopravvivenza.

In considerazione dell'alto grado di malignità delle neoplasie stromali del tenue, rispetto a quelle a localizzazione nel compartimento gastrico, dopo il trattamento chirurgico si ritiene indispensabile sottoporre questi pazienti ad un follow-up a cadenze regolari e prolungato nel tempo per la possibilità di ripresa di malattia che può verificarsi precocemente ma anche a distanza di molti anni dall'intervento di asportazione del tumore primitivo.

Nei casi inoperabili l'utilizzo dell'Imatinib mesilato (Glivec) sta dando incoraggianti risultati in termini di regressione parziale o stabilizzazione di malattia ma occorre attendere follow-up più prolungati per valutare il reale impatto di tale trattamento sulla sopravvivenza. Inoltre sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo del trattamento con Imatinib mesilato come terapia adiuvante nei pazienti operati con intento radicale ma ad alto rischio di recidiva^{2,3,13,26,27}.

Riassunto

SCOPO DEL LAVORO: Gli Autori, prendendo spunto da due casi clinici di neoplasia stromale del piccolo intestino giunti alla loro osservazione, puntualizzano le più recenti acquisizioni in tema di istogenesi, meccanismo etiopatogenetico e classificazione e approfondiscono inoltre le problematiche relative alla diagnosi, al trattamento ed alla prognosi di tali neoplasie.

CONCLUSIONI: Gli Autori ritengono che, allo stato attuale, l'intervento chirurgico resettivo con intendimento radicale rappresenta la migliore possibilità terapeutica anche nei pazienti con recidiva locale e/o metastasi. Nei pazienti non operabili nuove possibilità terapeutiche sono date dall'impiego dell'Imatinib mesilato (Glivec) la cui efficacia in termini di sopravvivenza o come trattamento adiuvante nei pazienti operati, ma ad alto rischio di recidiva, è tuttora ancora da dimostrare.

Bibliografia

- 1) Berman JJ, O'Leary TJ: *Gastrointestinal stromal tumor workshop*. Hum Pathol, 2001; 32:578-82.
- 2) Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV: *Gastrointestinal stromal tumors*. Br J Surg, 2003; 90:1178-1186.
- 3) Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA: *Gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control, 2001; 8:252-61.
- 4) Lev D, Kariv Y, Issakov J, Merhav H, Berger E, Merimsky O, Klausner M, Gutman M: *Gastrointestinal stromal sarcomas*. Br J Surg, 1999; 86:545-49.
- 5) Kindblom L-G, 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; 152:1259-269.
- 6) Rosai J: *GIST: An update*. Int J Surg Pathol, 2003; 11:177-86.
- 7) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH: *Intestinal cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Pathol, 1999; 23:377-89.
- 8) 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; 160:1567-572.
- 9) De Silva C, Reid R: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST): c-kit mutations, CD117 expression, differential diagnosis and targeted cancer therapy with imatinib*. Pathol Oncol Res, 2003; 9:13-19.
- 10) Duensing A, Medeiros F, McConarty B, Joseph NE, Panigrahy D, Singer S, Fletcher CDM, Demetri GD, Fletcher JA: *Mechanism of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs)*. Oncogene, 2004; 23:3999-4006.
- 11) Feng F, Liu X-H, Xie Q, Liu W-Q, Bai C-G, Ma D-L: *Expression and mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors*. World J Gastroenterol, 2003; 9:2548-551.
- 12) Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J: *Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: A review*. Hum Pathol, 2002; 33:478-83.
- 13) Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H: *Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumors*. Br J Surg, 2003; 90:332-39.
- 14) Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J: *Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases*. Am J Surg Pathol, 2003; 27:625-41.
- 15) Fletcher CDM, Barman 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; 33:459-65.
- 16) Lorusso R, Forte A, Urbano V, Soda G, D'Urso A, Bosco MR, Mancini P, Bezzi M: *I tumori stromali del tenue a localizzazione meckeliana. A proposito di un'osservazione clinica*. Ann Ital Chir, 2003; 74:707-11.
- 17) Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Zappalà O, Latteri F, Latteri S: *I tumori stromali dell'intestino tenue. Analisi retrospettiva di 9 casi trattati chirurgicamente*. Chir Ital, 2002; 54:133-40.
- 18) Castronuovo G, Ciulla A, Tomasello G, Urso G, Damiani S: *Considerazioni cliniche sui tumori gastrointestinali stromali*. Ann Ital Chir, 2003; 74:523-27.
- 19) Ciccolo A, Centorrino T, Rossitto M, Barbera A, Fonti MT, Fedele F: *Enterorragia acuta da tumore stromale gastrointestinale (GIST). Contributo clinico*. Ann Ital Chir, 2002; 73:635-41.
- 20) Marrano D, Minni F: *I tumori dell'intestino tenue*. Padova:Ed. Piccin, 1997.
- 21) Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillerier E, Roseau G, Barbier J-P: *Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors*. Gut, 2000; 46:88-92.
- 22) Burkill GJC, Badran M, Al-Muderis O, Thomas JM, Judson IR, Fiscer C, Moskovic EC: *Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread*. Radiology, 2003; 226:527-32.
- 23) Filippini A, Peparini N, Di Matteo FM, Maturo A, Torretta A, Zeri KP, Mascagni D: *I tumori stromali gastrointestinali*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999. Roma: Edizioni Luigi Pozzi, 1999.
- 24) 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; 231:51-58.
- 25) Trent JC, Beach J, Burgess MA, Papadopolous N, Chen LL, Benjamin RS, Patel SR: *A two-arm phase II study of temozolomide in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other tissue sarcomas*. Cancer, 2003; 98:2693-699.
- 26) Duffaud F, Blay JY: *Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment*. Oncology, 2003; 65:187-97.
- 27) Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, Klingenshierna H, Engstrom K, Stierner U, Wangberg B, Jansson S, Ahlman H, Kindblom L-G, Nilsson B: *Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib: A centre-based study of 17 patients*. Br J Surg, 2003; 89:460-64.
- 28) Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, Van Den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher C, Joensuu H: *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors*. N Engl J Med, 2002; 347:472-80.
- 29) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman SL, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD: *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor*. N Engl J Med, 2001; 344:1052-56.
- 30) Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Di Paola ED, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS: *Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: A0 phase I study*. Lancet, 2001; 358:1421-423.

Commento

Commentary

Dott. NICOLA MARRANO
 Ricercatore
 Dipartimento di Chirurgia
 Università di Bologna

La trasformazione in senso ontogenetico della proteina ad attività tirosin-chinasica KIT fisiologicamente espressa dalle cellule interstiziali di Cajal (ICC) del plesso mioenterico, sembra rappresentare l'evento centrale nell'insorgenza di una GIST. L'impiego di anticorpi (CD117) diretti verso questa proteina di membrana consente spesso di catalogare una neoplasia stromale nel gruppo dei GIST. Le conoscenze di biologia molecolare permettono di chiarire sempre meglio gli eventi che, a livello genico, alterano la codifica proteica ed iniziano ad identificarsi gruppi familiari con mutazione "germline" e conseguente malattia a "precoce" manifestazione. La chirurgia rappresenta ancora la migliore terapia possibile per questi pazienti, con soddisfacenti risultati nelle forme a rischio "molto basso", "basso" e "intermedio" trattate radicalmente: la prognosi delle forme ad "alto" rischio (>10 cm. di diametro max e/o 10 mitosi/50 HPF) rimane scadente per l'elevato tasso di recidiva e metastatizzazione e per gli scarsi risultati dei reinterventi e delle terapie adiuvanti convenzionali. Una nuova strada si è aperta con l'impiego di un farmaco in grado di interferire con l'attività della proteina mutata: l'imatinib mesilato (STI571, Glivec: Novartis Pharma, Basel, Svizzera). I risultati dei trial multicentrici (CSTIB2222 e European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Sarcoma Group) riportano risultati incoraggianti nei pazienti con malattia non resecabile o metastatica, con riduzione o stabilizzazione della massa tumorale; la valutazione del farmaco in funzione neoadiuvante è attualmente in corso.

The oncogenetic transformation of the KIT tyrosine kinase protein, usually strongly expressed in the myenteric plexus type of interstitial cells of Cajal, seems to be the central event in GIS arising. The use of antibodies (CD117) against KIT protein led us usually to catalogue a stromal tumour as GIST. The molecular biology knowledge lets us to know the genic event that alter the KIT protein and several kindreds with germline mutation and early tumour's appearance have been identified.

Radical resection is the mainstay of therapy for these patients with good results for "very low" (<2), "low", and "intermediate" risk tumours, the prognosis is worst in patient with "high" risk tumour (>10 cm and/or 10 mitoses/50HPF) for the frequent recurrence and metastases: the results of secondary surgery and other forms of adjuvant therapy have been uniformly poor. The imatinib mesylate (STI571, Gleevec; Novartis Pharma, Basel, Switzerland) offers new perspectives in the treatment of this tumours; the results of multicenter trials (CSTIB2222 and European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Sarcoma Group) show stable disease in the majority of patients with unresectable or metastatic tumour or a neoplastic remission in selected cases. The neoadjuvant role of this 2-phenylpyrimidine derivative is under evaluation.

