

Il trattamento dei tumori stromali gastrici (GIST). Revisione della letteratura e descrizione di caso clinico



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 377-381

Girolamo Geraci, Francesco Li Volsi, Franco Pisello, Carmelo Sciumè, Massimo Cajozzo, Calogero Cavaleri, Giuseppe Modica

Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Chirurgia Generale d'Urgenza e dei Trapianti d'Organo, Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico, Direttore: Prof. G. Modica.

Treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST) - Review of the literature and a case report

BACKGROUND: *Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare mesenchymal tumors that are characterized by constitutive overexpression of the tyrosin-kinase receptor KIT (CD117). The authors analyse the basis of the treatment of gastric GIST, starting from the study of a recent observed case.*

EXPERIMENTAL DESIGN: *Report of one case treated with endoscopic resection. Evaluation of treatment and 2-years follow-up.*

RESULTS: *The treatment of gastric GIST must be modulated on prognostic, genetic and molecular factors. These factors are the basis of the formation and growth of GIST.*

CONCLUSIONS: *Complete surgical extirpation without rupture remains the only curative treatment of localized favourable prognosis. Endoscopic treatment, as in our case, reflect the modulation of therapy on prognostic factors. Selective targeted therapy of metastatic disease yields encouraging clinical responses.*

KEY WORDS: Gastrointestinal tumors, GIST, Treatment.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) solo recentemente sono stati ben codificati dal punto di vista genetico, etiopatogenetico ed immunoistochimico¹⁻³ e distinti dagli altri tumori mesenchimali gastroenterici di natura muscolare, nervosa e connettivale⁴.

La scoperta dei meccanismi genetici di origine e di sviluppo dei GIST ha infatti permesso di mettere a punto nuove terapie molecolari, di ridisegnare il ruolo del trattamento chirurgico ed endoscopico e di delineare nuovi elementi prognostici.

Presentiamo di seguito un caso di GIST gastrico trattato con successo per via endoscopica, prendendo spunto da questo per una revisione della letteratura recente.

Caso clinico

Donna di 61 anni, sottoposta 5 anni prima ad emicolectomia destra per adenocarcinoma del cieco. Al follow-up la paziente è libera da malattia e giunge alla nostra osservazione per la comparsa di sintomatologia dispeptica aspecifica; alla EGDS eseguita in sedazione (midazolam 0.05-0.1 mg/kg e.v.) e sotto controllo pulsossimetrico ed elettrocardiografico, si è evidenziata, in sede antrale, una piccola formazione polipoide sessile (diametro massimo 10 mm) con mucosa soffice ed iperemia ed ombelicatura centrale; l'integrazione ecoendoscopica ha evidenziato la presenza di una massa ipoecogena localizzata nel II strato ipoecogeno, la sottomucosa, confermandone le dimensioni.

Data l'origine sottomucosa della neoformazione, le caratteristiche ecoendoscopiche di GIST a "basso rischio" e le sue dimensioni (<2 cm) si è proceduto ad una resezione endoscopica sottomucosa (ESMR) con ansa diatermica, previa infiltrazione con polimerizzato di gelatina (Emagel®) della sua base d'impianto. Non si sono verificate complicanze correlate alla procedura.

Pervenuto in Redazione Dicembre 2004. Accettato per la pubblicazione Gennaio 2005.

Per la corrispondenza: Dr. Girolamo Geraci, Via Francesco Vermiglio 5, 90129 Palermo (e-mail: girgera@tin.it).

L'esame istologico ha evidenziato una massa ben capsulata a localizzazione sottomucosa e popolazione cellulare monomorfa con aspetto epiteliale e citoplasma eosinofilo fibrillare mentre l'immunoistochimica ha dimostrato la positività per CD117 e per CD34 e la negatività per antiASMA (astina del muscolo liscio) e CD100 (marcatore neuronale).

A due anni dal trattamento il follow-up endoscopico è negativo.

Discussione

Nel 1983 Mazur e Clark hanno coniato il termine GIST per identificare un sottogruppo di neoplasie di origine mesenchimale non classificabili come di origine neuronale e dalle cellule muscolari lisce⁸.

I GIST sono neoplasie mesenchimali derivate dalla parete del tubo gastroenterico, dal mesentere, dall'omento o dal retroperitoneo, originate dalle cellule di Cajal (cellule pace-maker intestinali) che esprimono la proteina del protooncogene c-Kit (CD117+), un recettore di membrana con attività tirosinica⁵. La mutazione di questo recettore comporta l'attivazione della replicazione cellulare anche in assenza del suo ligando naturale che ad oggi è definito come "stem-cell factor"^{8,12,14}, coinvolto nella cascata proliferativa dell'adesione, apoptosi e differenziazione.

I GIST incidono per lo 0.1-3% di tutte le neoplasie gastrointestinali⁸ e lo stomaco è la sede più frequente (40%-70%)⁶, con una localizzazione nel corpo nel 40% dei casi, nell'antro nel 25%, nel piloro nel 20% e nel fundus nel 15%. Nel 60% dei casi i GIST hanno sede sottomucosa, nel 30% sottosierosa e nel 10% intramurale⁴. La sintomatologia dipende esclusivamente dalla sede e dalle dimensioni del tumore: la presentazione clinica dei GIST gastrici è il sanguinamento nel 50% dei casi (emorragia acuta più spesso che stitico cronico), il dolore addominale nel 40-50%, la massa palpabile nel 25-40% dei casi, ma spesso quelli di dimensioni inferiori ai 20 mm possono essere asintomatici (10-30%)^{4,13}. Nel 10% dei casi i GIST alla diagnosi presentano metastasi peritoneali^{8,16}.

La diagnostica strumentale si avvale della EDGS (lesione polipoide aggettante nel lume, ricoperta da mucosa normale, con possibile ombelicatura centrale o con ulcerazioni all'apice) con integrazione ecoendoscopica⁶; a causa della sede sottomucosa, la biopsia endoscopica è spesso negativa⁶.

I principi di trattamento dei GIST gastrici, alla luce delle nuove acquisizioni patogenetiche e delle implicazioni prognostiche, si basano su una resezione R0 con resezione "en bloc" delle strutture circostanti interessate. Resta aperta la questione sulla valutazione dei margini di resezione⁸. Il trattamento chirurgico è indicato per tutti i GIST che causano sintomi e che hanno un comportamento maligno sospetto o potenziale⁷, ma anche

per la palliazione dei sintomi compressivi ed in caso di alto rischio di emorragia (anche con resezione incompleta)⁸.

I GIST hanno un ampio spettro di comportamento, da piccoli noduli apparentemente benigni scoperti in maniera incidentale a neoplasie estremamente aggressive, con diffusione metastatica evidente⁸.

L'accertamento del potenziale maligno dei GIST è una sfida estremamente difficile, poiché lesioni inferiori a 2 cm o con basso indice mitotico hanno un potenziale maligno basso, ma non assente^{5,6}.

Svariati sono stati gli indicatori finora valutati, come la sede (i GIST gastrici sembrano avere una prognosi migliore), le dimensioni (GIST di dimensioni inferiori ai 20 mm sembrano avere prognosi migliore mentre quelli di dimensioni maggiori di 5 cm sono generalmente maligni), l'attività mitotica (tumori con 0-1 mitosi per 10-50 campi microscopici non danno rischio di metastasi, quelli con più di 5 per 50 campi microscopici sono considerati maligni e quelli con più di 20-50 mitosi per 50 campi microscopici sono considerati estremamente maligni), ma soltanto la presenza di metastasi o la recidiva dopo resezione apparentemente completa sono indici sicuri di malignità⁶.

Quindi, piuttosto che parlare di GIST maligno o benigno, Fletcher indica delle categorie di rischio di malignità (molto basso, basso, intermedio, alto) sulla base delle dimensioni e dell'attività mitotica (Tab. I)⁵, mentre Bucher riassume i criteri minori o maggiori per definire la malignità dei GIST (Tab. II)⁸.

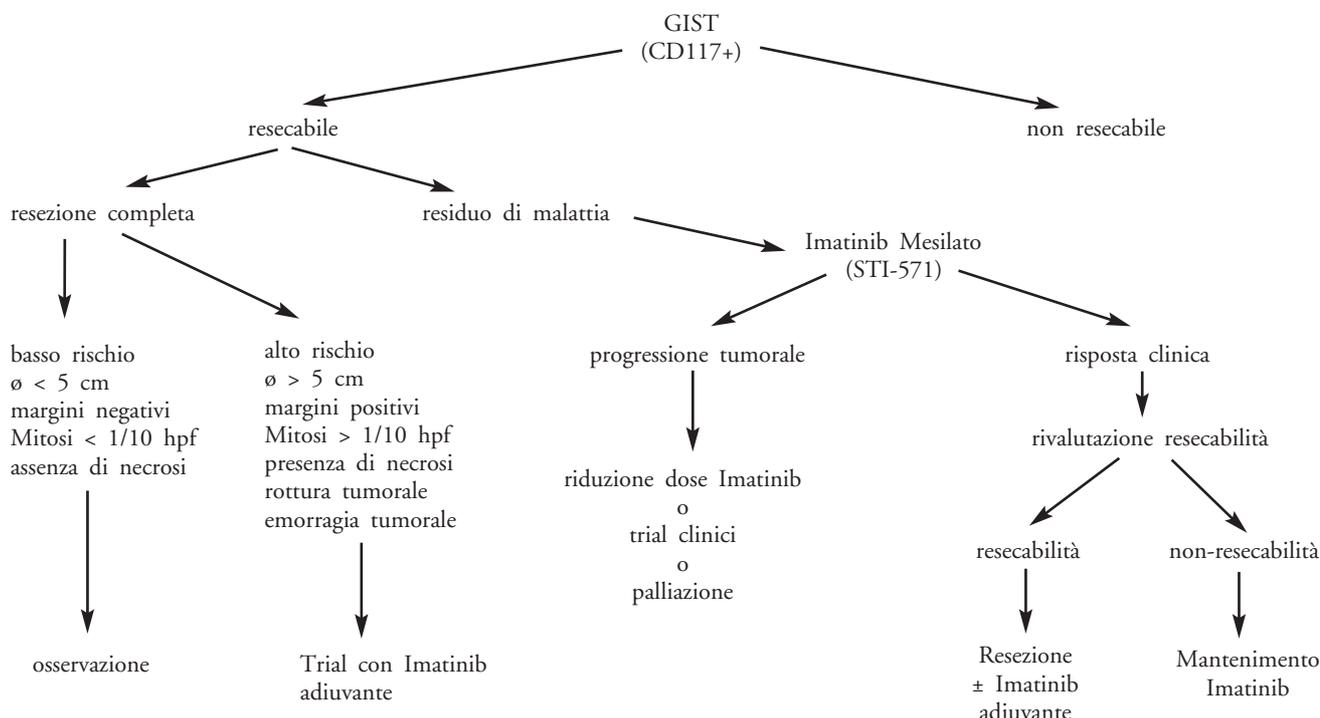
TABELLA I – *Classificazione di Fletcher*⁵

Categoria di rischio	Diametro maggiore	Attività mitotica
Rischio molto basso	<2 cm	<5/50 HPF
Rischio basso	2-5 cm	<5/50 HPF
Rischio intermedio	<5 cm	6-10/50 HPF
5-10 cm	<5/50 HPF	
Rischio alto	>5 cm	<5/50 HPF
	> 10 cm	qualsiasi attività mitotica
	qualsiasi dimensione	>10/50 HPF

TABELLA II – *Classificazione di Bucher*⁸

CRITERI MINORI	Dimensioni del tumore ≥ 5 cm Indice mitotico ≥5 mitosi/50 HPF Presenza di necrosi Infiltrazione delle strutture adiacenti (mucosa o sierosa) Indice MiBi ≥ 10% (colorazione di cellule proliferanti)
CRITERI MAGGIORI	Diffusione linfonodale Presenza di metastasi
BASSO POTENZIALE MALIGNO	GIST con < 4 criteri minori
ALTO POTENZIALE MALIGNO	GIST con 4 o 5 criteri minori GIST con 1 criterio maggiore

TABELLA III – Flow-chart ¹²



Oggi non esistono linee-guida per il trattamento di piccoli GIST asintomatici o con caratteristiche ecoendoscopiche di benignità, è indicata la resezione endoscopica ⁷. Benché la chirurgia rimanga oggi l'unico trattamento radicale della malattia localizzata, tutt'ora oggetto di discussione è il tipo di resezione da effettuare nei GIST gastrici: alla luce delle attuali conoscenze sulla storia naturale dei GIST, per neoplasie di dimensioni inferiore a 2 cm si può porre l'indicazione ad una resezione endoscopica sottomucosa (nel caso di sviluppo sottomucoso) o ad una resezione chirurgica cuneiforme in zone lontane dalle strutture valvolari (cardias e piloro). Nonostante la presenza di una pseudocapsula, secondo alcuni autori non sono necessari ampi margini di resezione né l'esame istologico estemporaneo con valutazione microscopica dei margini è in grado di migliorare la prognosi ^{9,15}.

Per GIST di dimensioni maggiori i classici interventi di resezione gastrica, gastrectomia subtotale o gastrectomia totale, sono equivalenti in termine di recidive locali o di metastasi a distanza ¹⁰.

C'è un accordo unanime nel ritenere la linfadenectomia di principio non necessaria, data la rarità delle metastasi linfonodali, che, se presenti, indicano una neoplasia già diffusa o terminale.

Di introduzione recente è il trattamento laparoscopico dei GIST gastrici, con l'esecuzione di resezioni cuneiformi, enucleazioni transgastriche o gastrectomie parziali che, rispetto agli interventi in chirurgia aperta, presen-

tano perdite ematiche, complicanze perioperatorie e tempi tecnici sovrapponibili, ma minore degenza post-operatoria (3,8 vs 6,7 giorni) ^{6,15}.

Sulla base dell'analisi della letteratura ^{1,6,8}, si evince che il tasso di resecabilità dei GIST gastrici varia tra il 50 ed il 90% e la sopravvivenza a 5 anni tra il 48 e l'80%; le recidive loco-regionali dopo chirurgia radicale sono elevate (40%-80%) secondo Joensuu ⁶ prima dell'uso dell'Imatinib mesilato (inibitore selettivo dell'attività tirosin-chinasi mediata, utilizzato precedentemente nel trattamento della leucemia mieloide cronica), così come nei GIST ad alto rischio di malignità la sopravvivenza a 5 anni era dello 0.30%. Esistono soltanto dati a breve termine (2 anni) sulla chirurgia in associazione all'Imatinib a dosi di 400-800 mg/die (introduzione in commercio in USA nel Marzo 2002), che mostrano un miglioramento della sopravvivenza del 40% circa ^{6,15}.

Uno schema di flow-chart sul trattamento dei GIST secondo il rischio di malignità, lo stadio della malattia e l'indicazione all'uso dell'Imatinib è mostrato nella Tabella III.

Conclusioni

Il trattamento chirurgico dei GIST gastrici deve essere modulato sul potenziale maligno di queste neoplasie, per cui sarà utile trovare nuovi e più precisi indicatori prognostici.

Una resezione completa offre oggi le migliori possibilità di cura, anche alla luce delle notevoli potenzialità delle nuove terapie molecolari di recente scoperta.

Il trattamento endoscopico dei GIST gastrici va limitato a quelli scoperti incidentalmente e di dimensioni massime di 20 mm.

Rimane fondamentale il ruolo di uno stretto follow-up al fine di consentire un trattamento precoce di eventuali recidive.

Riassunto

INTRODUZIONE: I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono rari tumori di origine mesenchimale caratterizzati dalla iperattivazione del recettore tirosin-kinasi (CD117). Gli Autori analizzano il trattamento dei GIST gastrici sulla base delle recenti acquisizioni sulla loro istogenesi ed eziopatogenesi, prendendo spunto da un caso di recente osservazione.

DISEGNO SPERIMENTALE: Descrizione di un caso trattato endoscopicamente con successo. Valutazione dell'efficacia del trattamento mediante follow-up a 2 anni.

RISULTATI: Il trattamento dei GIST gastrici va modulato sui fattori prognostici emersi dalla comprensione dei meccanismi genetici e molecolari che sono alla base della formazione e della crescita dei GIST.

CONCLUSIONI: La resezione chirurgica R0 (tumore integro) rimane l'unico trattamento radicale dei GIST. Le piccole dimensioni del tumore, il basso indice mitotico e la sede gastrica sono considerati.

Bibliografia

- 1) Roberts PJ, Eisenberg B: *Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease*. Eur J Cancer, 2002; 38(5):S37-S38.
- 2) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y: *Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors*. Science, 1998; 279:577-80.
- 3) Miettinen M, Lasota J: *Gastrointestinal stromal tumors: Definition,*

clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch, 2001; 438:1-12.

4) Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA: *Gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Control, 2001; 8:252-61.

5) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. Hum Pathol, 2002; 33:459-65.

6) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G: *Management of malignant gastrointestinal stromal tumors*. Lancet Oncol, 2002; 3:459-65.

7) Davila RE, Faigel DO: *GI stromal tumors*. Gastrointest Endosc, 2003; 58(1):145-51.

8) Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P: *Management of gastrointestinal stromal tumors: From diagnosis to treatment*. Swiss Med Wkly, 2004; 134:145-53.

9) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MR: *Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival*. Ann Surg, 2000; 231:51-58.

10) Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S: *Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumors*. Eur J Surg Oncol, 2004; 30(10):1098-103.

11) Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA, Anwini GA, Heniford BT: *Laparoscopic vs open resection of gastric stromal tumors*. Surg Endosc, 2002; 16(5):803-7.

12) Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MX: *Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the Imatinib (STI-571) era*. Surgery, 2003; 134:656-66.

13) Cericola S, Cericola G, Rotolo A, Fulgente R, Merla Vitalone A: *Gastrointestinal stromal tumor (GIST): A rare case of severe gastric haemorrhage*. Ann Ital Chir, 2004; 75(1):71-74.

14) Castronovo G, Ciulla A, Tomasello G, Urso G, Damiani S: *Tumori stromali gastrointestinali: considerazioni cliniche*. Ann Ital Chir, 2003;74(5):523-27.

15) D'Amato A, Brini A, Montesani C, Pronio A, Chessa A, Manzi F, Ribotta G: *Gastrointestinal stromal tumors: A series of 23 surgically treated cases*. Ann Ital Chir, 2001; 72(2):175-80.

16) Cicolo A, Centorrino T, Rossetto M, Barbera A, Fonti MT, Fedele F: *Acute bleeding in gastrointestinal stromal tumor. A case report*. Ann Ital Chir, 2002; 73(6):635-41.

Commento e Commentary

Prof. DOMENICO MARRANO
Ordinario di Chirurgia Generale
Università di Bologna

La precoce identificazione e la corretta stadiazione di un tumore stromale gastrointestinale a localizzazione gastrica permettono, come nel caso riportato dagli Autori, di adottare un approccio endoscopico che, in mani esperte, può essere radicale. La caratterizzazione della lesione permette di stratificare il potenziale rischio di recidiva loco-regionale pur rimanendo i controlli endoscopici indispensabili per il corretto follow-up. Un approccio chirurgico resettivo è da preferirsi in tutti i casi in cui l'estensione parietale della lesione all'esame ecoendoscopico non risulti chiaramente confinata alla sottomucosa al fine di garantire una resezione R0.

As reported, the early identification and the correct staging of a gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) led an endoscopic approach that, in experienced hands, could be radical. The potential loco-regional recurrence risk depends on the lesions characteristics even if the endoscopic examination is required for the correct follow-up. A gastric resection is better when the parietal extension at the ecoendoscopic examination isn't clearly limited to the submucosa layer in order to reach a R0 resection.

