

G Chir Vol. 27 - n. 5 - pp. 209-213
Maggio 2006

Tumori stromali del tratto gastrointestinale: descrizione di tre casi e revisione della letteratura

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, A. STRAZZANTI, G. BENFATTO, V. POLITI, F. BASILE

RIASSUNTO: Tumori stromali del tratto gastrointestinale: descrizione di tre casi e revisione della letteratura.

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, A. STRAZZANTI, G. BENFATTO, V. POLITI, F. BASILE

I tumori stromali gastrointestinali sono i tumori mesenchimali più comuni dell'apparato digerente. La loro diagnosi spesso non è agevole, poiché la sintomatologia è generalmente aspecifica e le tradizionali indagini strumentali non consentono una caratterizzazione istologica preoperatoria. Attualmente, la storia naturale rimane poco definibile e numerose sono le variabili a cui si è cercato di attribuire valore prognostico; tra queste, ad esempio, la sede di insorgenza del tumore è stata chiamata in causa da alcuni autori in quanto sembrava condizionare il comportamento clinico dei GIST. In realtà successivi studi non hanno confermato tali osservazioni e, oggi, le dimensioni del tumore primitivo, la conta mitotica e la possibilità di eseguire una resezione chirurgica radicale sembrano essere ancora i principali fattori determinanti i risultati a distanza.

L'intervento chirurgico rappresenta l'opzione terapeutica di scelta, considerata la scarsa responsività ai tradizionali protocolli radio-e chemioterapici; tuttavia l'utilizzo di una nuova sostanza, l'imatinib mesilato, sembra fornire risultati incoraggianti nei pazienti con malattia metastatica o non resecabile.

Nel presente studio vengono presentati tre casi di GIST, complicati da emorragia e occlusione intestinale, e viene quindi eseguita una revisione della letteratura al riguardo.

SUMMARY: Gastrointestinal stromal tumors: report of three cases and review of the literature.

G. ZANGHÌ, G. DI STEFANO, A. STRAZZANTI, G. BENFATTO, V. POLITI, F. BASILE

Gastrointestinal stromal tumours are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. Diagnosis of these tumours is difficult to establish, because symptoms are vague and traditional diagnostic tests are not specific. Natural history remains poorly defined and many criteria have been correlated with prognosis; for instance, some authors have found that GIST localization influences clinical behavior, that has not been confirmed by other authors; actually, tumour size, mitotic rate and complete resection seem to be the main prognostic factors.

Surgical resection is the treatment of choice, with little efficacy reported for irradiation, conventional cytotoxic agents or both. Nevertheless, imatinib mesylate has recently demonstrated significant activity and tolerability in the treatment of malignant unresectable or metastatic GIST.

Three cases of GIST, complicated by intestinal bleeding and intestinal obstruction respectively, are presented and a review of the literature is made.

KEY WORDS: GIST - Diagnosi - Trattamento chirurgico.
GIST - Diagnosis - Surgery.

Premessa

I GIST, tumori stromali gastrointestinali, sono neoplasie primitive di origine mesenchimale, a cellule fusate o epitelioidi, che si sviluppano nel contesto della parete digestiva ed esprimono la proteina c-kit (CD117) (1-4); secondo Bucher, vengono considerate nello stesso gruppo anche neoplasie primitive, con

analoghe caratteristiche immunoistochimiche che si sviluppano in corrispondenza dell'omento e del mesentere (1).

I dati della letteratura più recente indicano l'origine dei GIST da una linea di cellule staminali mesenchimali multipotenti dalla quale deriverebbero anche le cellule di Cajal (1, 3, 5, 6-8).

I tumori stromali dell'apparato gastroenterico si sviluppano nel contesto della tonaca muscolare, dalla quale possono estendersi verso il lume o verso la sierosa (9, 10). Più frequentemente sono interessati lo stomaco e l'intestino tenue, con percentuali comprese tra il 40% e il 60% e il 30% e il 35%, rispettivamente (1, 3, 6, 9); il colon-retto è colpito solo nel 12% dei casi,

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Chirurgia Generale
Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologica
(Direttore: Prof. F. Basile)

mentre assai rara è la localizzazione esofagea (1, 9, 11).

I GIST rappresentano una realtà clinica difficile da definire e da affrontare, sia per le perplessità ancora esistenti sulla loro derivazione istogenetica, sia per le problematiche relative all'iter diagnostico-terapeutico. Mancano tuttora reperti radiologici o clinici patognomonici, che ne permettano una diagnosi certa e precoce (1, 3, 9, 10), e l'evoluzione clinica è assai variabile, non strettamente correlata con le caratteristiche istologiche, il che rende ragione delle difficoltà incontrate nella definizione di un sistema di stadiazione unico e di criteri prognostici universali (5, 6, 12).

Pazienti e metodi

Caso n. 1

M.G., 60 anni; appendicectomia a 16 anni, parto cesareo a 28 anni, non altra patologia degna di nota. Giunge alla nostra osservazione per tre episodi di melena e l'insorgenza di astenia nell'ultimo mese.

Al momento del ricovero l'emocromo dava i seguenti valori: emoglobina 8,6 g/dl, GR 2.967.000/mm³. La paziente è stata sottoposta a terapia medica infusoriale e a somministrazione di inibitori di pompa protonica. Sono state eseguite esofagostruododenoscopia e pancolonscopia, che hanno dato esito negativo e una TC addominale, la quale ha invece evidenziato un'immagine iperdensa a carico del fondo dell'utero, compatibile con leiomioma sottosieroso.

Per ulteriori episodi di melena, abbiamo deciso di intervenire chirurgicamente.

Intervento chirurgico - Incisione mediana xifo-sottombelicale; aperto il peritoneo, si reperta una tumefazione a carico del digiuno distale del diametro di 5 x 3 cm, a superficie regolare e a prevalente sviluppo esofitico. Si decide di eseguire resezione digiunale.

Il decorso post-operatorio è stato regolare e la paziente è stata dimessa in IX giornata. All'esame istologico la neoformazione è risultata essere un GIST del digiuno, di diametro massimo pari a 4,5 cm, con forte positività per il CD117 e il CD34, con indice di proliferazione inferiore a 1% e rare mitosi; indenni da neoplasia i margini di sezione.

Caso n. 2

T.F., anni 72, appendicectomia per appendicite acuta e isterectomia con annessectomia bilaterale per leiomioma dell'utero a 39 anni. Padre deceduto a 54 anni per carcinoma del polmone, un fratello deceduto a 45 anni per epatocarcinoma.

La paziente giunge alla nostra osservazione per la presenza, da circa un mese, di vomito a qualche ora dei pasti e stipsi ostinata. Gli accertamenti eseguiti sono stati:

- una radiografia addominale, che ha evidenziato la presenza di alcuni livelli idroaerei ileali;
- un esame radiografico del tenue con mezzo di contrasto per os, che ha evidenziato un'ectasia del duodeno e del digiuno e un transito notevolmente ritardato;
- una TC addominale, che dimostrava, oltre ad una dilatazione delle prime anse digiunali, una immagine ad U, suggestiva per invaginazione del tenue.

Si poneva pertanto indicazione all'intervento chirurgico. Intervento chirurgico - Laparotomia mediana sovra-sottombelicale; aperto il peritoneo, si reperta notevole dilatazione delle anse digiunali prossimali e la presenza, a circa 20 cm dal Treitz, di un'invaginazione digiuno-digiunale, all'interno della quale si palpa

una neoformazione pedunculata, mobile, il cui diametro massimo è di circa 5 cm. Resezione del tratto digiunale comprendente la neoformazione ed anastomosi termino-terminale manuale.

Il decorso clinico è stato regolare e la paziente è stata dimessa chirurgicamente guarita in VIII giornata. L'esame istologico ha evidenziato un GIST del digiuno, di diametro pari a 5 cm; la neoplasia appare costituita da cellule CD117- e CD34- positive, con indice di proliferazione inferiore al 5% e un numero di mitosi di 1x50 HPF. Indenne la base d'impianto della neoplasia sulla parete.

Entrambe le pazienti sono state sottoposte ad un rigoroso follow-up, con rivalutazione clinico-strumentale ogni sei mesi per i primi due anni dall'intervento e successivamente ogni anno; per la prima paziente il follow-up è giunto al quinto anno, mentre per la seconda è attualmente al terzo; le indagini strumentali (Rx torace, ecografia addominale, TC addominale con mezzo di contrasto) hanno dato, sino ad oggi, esito negativo.

Caso n. 3

G.R., anni 63. Iperteso, riferisce due episodi di rettorragia nell'ultima settimana. Gli esami ematochimici dimostrano una lieve anemia (Hb 9,8 g/dl, Ht 31%, GR 3.157.000/mm³). Alla pancolonscopia, si evidenzia la presenza di una neoformazione rettale, vegetante, del diametro di 4 cm circa, ricoperta da mucosa con piccole erosioni, non sanguinante, verosimilmente a partenza dalla sottomucosa. La TC dell'addome conferma la presenza della neoformazione.

Il paziente è stato dunque sottoposto ad intervento chirurgico di resezione anteriore del retto. Il decorso post-operatorio è stato regolare con dimissione in XI giornata. All'esame istologico la neoformazione si confermava un GIST, CD117-positivo, di diametro massimo pari a 3,6 cm, a cellule fusate, con indice mitotico 3x50 HPF. Il follow-up è attualmente al primo step e l'esame clinico, la radiografia del torace, l'ecografia addominale e la TC, a sei mesi dall'intervento chirurgico, risultano negativi.

Discussione

I GIST rappresentano il 2,2% delle neoplasie gastriche, il 14% di quelle dell'intestino tenue e lo 0,1% di quelle del grosso intestino, per una frequenza complessiva compresa tra lo 0,1% e il 3% di tutti i tumori dell'apparato gastrointestinale (1, 5); essi sono considerati i più comuni tumori mesenchimali del tratto gastroenterico (1, 13, 16-19) e rappresentano più del 20% delle forme maligne dell'intestino tenue (1).

Rari in età pediatrica, tali neoplasie sono tipiche dell'adulto, con un picco di insorgenza intorno ai 55 anni, in assenza di significative differenze di distribuzione tra i due sessi (1, 20).

Se ne distinguono forme benigne, forme maligne e forme a malignità intermedia. La definizione di benignità o di malignità rimane comunque relativa, in quanto anche pazienti con forme risultate benigne all'esame istologico hanno poi sviluppato metastasi e sono deceduti per ripresa di malattia (3, 5, 10); alcuni Autori preferiscono dunque considerare indistintamente tutti i GIST come tumori a basso grado di malignità (10).

Queste neoplasie sono spesso asintomatiche,

soprattutto se di piccole dimensioni (diametro inferiore a 2 cm) (1, 3, 5, 10). Nella casistica riportata da Ludwig, i pazienti sintomatici (59%) erano affetti da GIST con diametro medio di circa 5,9 cm, mentre nei pazienti asintomatici il diametro medio della neoplasia era di circa 1,5 cm (10). In circa un terzo dei casi asintomatici la diagnosi è incidentale, effettuata nel corso di laparotomie eseguite con altre indicazioni (1, 3, 9).

Da una recente revisione dei dati della letteratura, risulta che nei pazienti con malattia clinicamente evidente i sintomi e i segni più comuni, comunque non specifici (1), sono il dolore addominale (57%-74%), l'occlusione o subocclusione intestinale (30%-44%), la presenza di una massa addominale palpabile (13%), l'emorragia gastrointestinale (44%-70%), la peritonite da perforazione (9%), il calo ponderale (16%-22%) (1, 5, 10, 21-23).

Le procedure diagnostiche di primo livello più frequentemente messe in atto sono l'ecografia, la radiografia con mezzo di contrasto dell'apparato digerente e l'endoscopia (3, 9, 10, 23, 24). Tuttavia queste indagini spesso non sono diagnostiche (1, 10), poiché i GIST, sviluppandosi in sede sottomucosa, non si rendono immediatamente evidenti all'esame endoscopico; la localizzazione nell'intestino tenue ne rende ancora più ardua l'individuazione, date le difficoltà di studio di questo tratto intestinale. Le informazioni ottenute tramite gli esami strumentali rimangono quindi per lo più generiche, consentendo soltanto di escludere altre cause di sanguinamento gastroenterico o una perforazione intestinale. Più recentemente, ad integrazione delle procedure endoscopiche, si è diffusa l'ecoendoscopia, che sembra dare buoni risultati in termini d'individuazione della neoplasia e di studio delle sue dimensioni e dei suoi rapporti con le strutture adiacenti (1, 10) ma che, ovviamente, può essere utilizzata solo per i tratti dell'apparato digerente endoscopicamente esplorabili. L'angiografia selettiva delle arterie mesenteriche (10) supera questa limitazione, dimostrandosi utile nella localizzazione dell'emorragia enterica. Limiti di questa indagine sono l'entità del sanguinamento, che deve essere almeno pari a 0,5-1 ml/min (11, 21, 22, 25), e la modalità con cui si presenta la complicità emorragica: nei sanguinamenti cronici, l'emorragia può essere discontinua e quindi non essere presente durante l'esecuzione dell'esame angiografico, mentre nelle enterorragie acute la necessità di una rapida diagnosi impone molto spesso procedure di più semplice e immediata esecuzione. A questo proposito, è bene sottolineare che è considerevole (40-50%) la percentuale di pazienti affetti da GIST con emorragia acuta in atto che richiedono un intervento in urgenza (1, 10). Di nuova attuazione è invece l'impiego dell'endoscopia capsulare che sembra rappresentare una indagine diagnostica utile nei casi

di emorragia intestinale cronica da causa indeterminata, purché non siano presenti segni di occlusione/subocclusione intestinale.

Anche la TC può essere di considerevole aiuto nella diagnosi dei GIST, evidenziando in genere la presenza in cavità peritoneale di una neoformazione di notevoli dimensioni, spesso con necrosi centrale e non associata a adenopatia (1, 6, 9, 10); può inoltre rivelare la presenza di secondarismi (1, 6). La TC è facilmente eseguibile sia in elezione sia in urgenza e trova indicazione tanto nei pazienti con enterorragia quanto nei pazienti con occlusione intestinale. È ovvio, tuttavia, che essa permette solo una diagnosi di presunzione. In particolare, le neoplasie che si sviluppano a livello dell'ileo e che si manifestano clinicamente come masse pelviche senza emorragia digestiva pongono difficoltà nella diagnosi differenziale tomografica con neoplasie di origine uterina o ovarica (3). Nella nostra esperienza il GIST della paziente giunta alla nostra osservazione per melena, tumore a sviluppo esofitico e strettamente contiguo al fondo uterino, era stato erroneamente interpretato come reperto occasionale di voluminoso leiomioma dell'utero. La RMN può migliorare l'accuratezza diagnostica della TC e permette in genere di definire con precisione le caratteristiche della massa pelvica (9, 23).

Se nel primo caso da noi riportato la TC, pur individuando la neoformazione, non è stata dirimente, nella paziente con occlusione, l'esame è comunque risultato utile, in quanto, pur non avendo individuato la neoformazione pedunculata di 5 cm, ha comunque evidenziato l'invaginazione digiunale.

Risulta quindi evidente che non esiste una procedura diagnostica "specificata" per i GIST e raramente un'unica indagine può essere sufficiente per suffragare il sospetto clinico (endoscopia nei tumori a sede gastrica o coloretale) (9, 10); può essere d'aiuto l'associazione di diversi esami ma spesso si giunge alla diagnosi solo con la laparotomia e la successiva conferma immunostochimica (6, 10).

La chirurgia è la terapia elettiva; una resezione completa della neoplasia con un ampio margine di tessuto sano e del meso garantisce la radicalità oncologica dell'intervento anche nelle forme maligne e sembra quindi migliorare la sopravvivenza (1, 7, 9, 10, 12, 23, 27). Tuttavia l'intervento chirurgico non sempre è radicale: Bucher riporta nella sua esperienza personale una percentuale di reseccabilità compresa tra il 50% e il 90% (1); a questo proposito si ricorda che il 10-47% dei pazienti si presenta alla diagnosi con metastasi a distanza, soprattutto epatiche, e il 48% con invasione di organi adiacenti o peritoneo (1, 5, 6). Alta è anche l'incidenza della recidiva, pari circa al 40% nelle diverse casistiche (5, 6). Da qui la necessità di associare all'intervento chirurgico terapie complementari per

migliorare il controllo della malattia primitiva e ridurre la frequenza delle recidive. Negli ultimi anni è stata studiata una nuova sostanza, l'imatinib mesilato, un inibitore del c-kit che, utilizzato nel trattamento dei GIST metastatici e non resecabili, sembra essere ben tollerato e dare buoni risultati in termini di riduzione della massa neoplastica o di rallentamento della progressione della malattia (1, 17). Saranno necessari ulteriori studi per comprovare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di questo nuovo farmaco.

La prognosi rimane essenzialmente subordinata alle dimensioni del tumore primitivo, alla conta mitotica e al tipo di resezione effettuata. Un tumore ancora localizzato nella sede primitiva, con diametro inferiore a 5 cm, una conta mitotica inferiore a 5x50 HPF e una resezione completa sembrano associarsi ad una prognosi migliore con una sopravvivenza mediana di 66 mesi, una percentuale di sopravvivenza pari al 54% a 5 anni e una sopravvivenza libera da malattia del 45% a 5 anni (1, 3, 6, 10).

Conclusioni

I GIST sono certamente tumori insidiosi, difficili da diagnosticare precocemente e con un'evoluzione clinica imprevedibile, in assenza di criteri prognostici e anatomopatologici certi.

La sopravvivenza complessiva a cinque anni è compresa fra il 19% e il 56% (5, 6, 9), con un'alta tendenza alla recidiva ed una sopravvivenza libera da malattia pari al 18% a 5 anni (5). Il paziente con malattia ancora localizzata e "radicalmente" resecabile ha una prognosi migliore, con una sopravvivenza mediana di 66 mesi (6).

Obiettivo da perseguire è dunque la diagnosi tempestiva, in modo da garantire un intervento chirurgico oncologicamente radicale. Per l'assenza di una sintomatologia precoce e "specificata" e le note difficoltà di studio, in particolare del tenue mesenteriale, la diagnosi è spesso tardiva e pertanto la malattia rimane di regola una sorpresa intraoperatoria.

Bibliografia

1. Bucher P, Villiger P, Egger JF, Buhler LH, Morel P. Management of gastrointestinal stromal tumours: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 145-153.
2. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33 (6): 669-76.
3. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38, Suppl. 5: 39-51.
4. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mol Pathol* 2000; 13 (10): 1134-42.
5. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. *Ann of Surg Oncol*, 2001; 8 (1): 50-59.
6. 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 (1): 51-58.
7. Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, Tanaka A, Fukayama M. Embryonic form of smooth muscle myosin heavy chain (smemb/MHC-B) in gastrointestinal stromal tumor and intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 1999; 154: 23-8.
8. 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: 377-389.
9. Lev D, Kariv Y, Issakov J, Merhav H, Berger E, Merimsky O, Klausner JM, Gutman M. Gastrointestinal stromal sarcomas. *Br J Surg* 1999; 86: 545-549.
10. Ludwig DJ, Traverso W. Gust stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg*, 1997; 173, 390-394.
11. Brainard JA, Goldblum JR. Stromal tumors of the jejunum and ileum. A clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 407-416.
12. 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.
13. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y. Effect of e-KIT mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999; 59 (17): 4297-300.
14. Samiiian L, Weaver M, Velanovich V. Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg* 2004; 70 (3): 187-91.
15. Lope M. GIST Tumori stromali gastrointestinali. Società Editrice Universo, 2005.
16. Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38 (5): 52-9.
17. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*, 2004; 11 (5): 465-75.
18. North JH, Pack MS. Malignant Tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *American Surgeon* 2000; 66: 46-51.
19. Van den Abbeele A, Badawi R. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38 (5): 60-65.
20. Gamoudi A, Hechiche M, Khattech R, Ammar A, Rahal K, Ben Romdhane K. Leiomyosarcome primitif de l'intestin grele chez l'enfant. *Arch Pediatr* 1996; 3: 566-568.

Tumori stromali del tratto gastrointestinale: descrizione di tre casi e revisione della letteratura

21. Biandrate F, Piccolini M, Francia K, Rosa C, Battaglia A, Pandolfi U. Angiodisplasia sanguinante del tenue: un insolito trattamento conservativo. *Chirurgia Italiana* 2003 - vol. 55 n. 3; 475-479.
 22. Ciccolo A, Centorrino T, Rossitto M, Barbera A, Fonti MT, Fedele FA. Acute bleeding in gastrointestinal stromal tumors: case report. *Ann Ital Chir* 2002; 73 (6): 635-40.
 23. Kawagoe H, Kataoka A, Sugiyama T, Nishida T, Yakushiji M, Shirouzu K. Keiomyosarcoma of the small intestine presenting as a pelvic mass. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 66 (1996) 187-191.
 24. Ruggiereo R, De Martino A, Ferrara A, Procaccini F, Procaccini E. Esperienza diretta nel trattamento di tumori maligni rari, primitivi e secondari dello stomaco. *Ann It Chir* 2001; 72 (2): 165-173.
 25. Montesano G, Bertagni A, Gallinaro LS, Nasti AG, Bezzi C, Forte P, Palumbo P, Soda G, Bezzi M. L'angiodisplasia del grosso intestino: una rara localizzazione rettale. *Ann Ita di Chir* LXXI, 5, 2000; 609-612.
 26. Rea T, di Rienzo M, Angelucci D, Tauro A, Sigismondi G, Strassera R, Picardi N. Digestive system neoplasms originating from the autonomic nervous system. Diagnostic, therapeutic and prognostic issues. *Ann Ital Chir* 2000; 71 (6): 677-84.
 27. Wu PC, Langerman A, Ryan CW, Hart J, Swiger S, Posner MC. Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surg* 2003; 134 (4): 656-65.
-