

Risultati della terapia nei tumori stromali gastrointestinali operabili: nostra esperienza

F. SELVAGGI, D. RISIO, M. CIERI, D. IACOVETTA, R. DIMALIO, C. CELLINI, R. COSTANTINI, R. COTELLESE, P. INNOCENTI

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti, Pescara

SUMMARY: Outcome of resectable gastrointestinal stromal tumors: results from our experience.

F. SELVAGGI, D. RISIO, M. CIERI, D. IACOVETTA, R. DIMALIO, C. CELLINI, R. COSTANTINI, R. COTELLESE, P. INNOCENTI

Background: Surgery is the treatment of choice for localized Gastrointestinal stromal tumors (GIST). Complete resection, tumor size and biological behavior are the most important factors predicting good prognosis. GIST measuring 2 cm and larger should be treated aggressively, while for tumor smaller than 2 cm it is still under evaluation the role of surgery, the efficacy of chemotherapy and the benefits of follow-up with radiological surveillance.

Methods: We present the experience of managing GIST in our Institute. The clinical-pathological parameters, the histopathological behavior and the outcome of patients that underwent to surgery were examined.

Results: This is a retrospective study of 9 patients with diagnosis of GIST observed from January 2000 to February 2009. The median age was 62 years (range: 45 to 74 years). The GIST size was in media 42 mm (range: 14 to 70 mm). Complete resection with microscopically tumor-free margins was archived in all cases (2 with laparoscopic approach, 1 using video-assisted techniques). In one patient that undergo to hepatic primary tumor resection, the biopsy of 15 mm nodule of the stomach wall has showed GIST lesion. No evidence of recurrence was observed during the median follow-up of 55 months.

Conclusions: Our patient's cohort showed a variation in the clinical presentation but not in the disease stages. All GISTs have been completely resected and in according to the benign biological behaviour was not required chemotherapy. However, all patients have been enrolled in follow-up program. Results of ongoing trials will established the role of a multidisciplinary approach for GIST therapy.

KEY WORDS: gastrointestinal stromal tumor, GIST, *c-kit* protooncogene.

Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) rappresentano i più comuni tumori mesenchimali del tratto gastroenterico con una incidenza di circa 15 casi per milione di abitanti. I GIST esprimono l'antigene CD117, marker diagnostico specifico, e sembrano originare dalle cellule di Cajal (1). Sono riscontrati con alta percentuale nello stomaco (50-65%) e nell'intestino tenue (20-30%), ma possono presentarsi anche nel colon (10%) e nell'esofago (5%) (2, 3). Il diametro, l'indice mitotico e la localizzazione della lesione, rappresentano i principali parametri prognostici. Tumori con dimensioni > 10 cm e con indice mitotico elevato sono considerati ad alto rischio di ripresa della malattia e di diffusione a distanza (3, 4).

La resezione chirurgica con intento curativo (R0) rimane il gold standard anche se recenti dati confermano che la sopravvivenza a 5 anni varia dal 28% al 54% (3). Poiché circa il 50% dei casi presenta al momento della diagnosi localizzazioni secondarie a livello epatico e peritoneale, il dato relativo alla sopravvivenza è influenzato dai trattamenti chirurgici parziali che prevedono un'asportazione incompleta del tumore (3). L'introduzione di farmaci "target" come l'Imatinib ha rivoluzionato la storia naturale dei GIST incrementando significativamente la prognosi (1, 2). Lo scopo di questo lavoro è di esaminare la nostra esperienza, analizzando le caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con diagnosi di GIST, la variabilità di presentazione clinica, lo stadio della malattia, le strategie diagnostiche e i trattamenti chirurgici eseguiti.

Materiali e metodi

Dal gennaio 2000 al febbraio 2009, presso la nostra Unità Operativa di Chirurgia Generale sono stati diagnosticati e trattati 9 casi di GIST: 5 i pazienti con in-

Corrispondenza Autore:
Prof. Paolo Innocenti
Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara
Via dei Vestini, 66013 - Chieti
E-mail: innocenti@unich.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE DEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI GIST.

Pz	Età, Sesso	Diametro (mm)	Sito anatomico	Presentazione clinica	Intervento	c-kit CD117	Rischio evolutivo*
(1)	74, M	65	Stomaco	Asintomatica	Wedge resection	/	Basso (<5/50HPF)
(2)	60, M	70	Ileo	Dolore addominale	Resezione ileale laparoscopica	+	/
(3)	58, M	25	Duodeno	Anemia, astenia	Resezione duodenale	+	/
(4)	45, M	32	Ileo	Anemia, melena	Resezione ileale	+	Basso (<5/50HPF)
(5)	51, M	45	Stomaco	Epigastralgia	Gastroresezione antrale	+	Basso (<5/50HPF)
(6)	73, M	45	Stomaco	Asintomatica	Wedge resection laparoscopica	+	Basso (<5/50HPF)
(7)	61, M	42	Stomaco	Anemia, astenia	Gastrectomia antrale	+	Basso (<5/50HPF)
(8)	72, M	40	Ileo	Anemia, astenia	Resezione ileale "Video-assisted"	+	Basso (<5/50HPF)
(9)	64, M	14	Stomaco	Asintomatica	Wedge resection	+	Basso (<5/50HPF)

* I dati relativi all'indice di mitosi per campo ad alto ingrandimento (HPF: high-power field) non sono disponibili in due casi ma l'esame istologico conferma per entrambi che i margini di resezione sono liberi da infiltrazione neoplastica.

teressamento gastrico, 1 paziente con coinvolgimento duodenale mentre in 3 casi la lesione si presentava a carico dell'ileo. Le caratteristiche istopatologiche, le dimensioni del tumorale, il tipo di trattamento chirurgico e i dati relativi al follow-up sono stati analizzati retrospettivamente. L'esame istopatologico ha previsto lo studio del grading tumorale, del pattern cellulare e dell'indice di mitosi per campo ad alto ingrandimento (HPF: high-power field). I tumori sono stati suddivisi per classi di rischio evolutivo utilizzando la classificazione proposta da Fletcher (4). La conta mitotica è risultata bassa (<5/50 HPF) nella quasi totalità dei casi osservati. I margini microscopici sono risultati sempre liberi da infiltrazione tumorale. La positività antigenica del protooncogene *c-kit*/CD117 è stata riscontrata in 8 casi (Tab. 1).

Risultati

Tutti i pazienti con diagnosi di GIST sono stati trattati chirurgicamente. L'età media della popolazione di studio è stata di 62 anni (range: 45-74 anni) e il diametro medio delle lesioni tumorali di 42 mm (range: 14-70 mm). La presentazione clinica è stata variabile: in tre casi la diagnosi è avvenuta occasionalmente in as-

senza di una sintomatologia addominale, quattro pazienti sono giunti alla nostra osservazione per il riscontro di anemia ed astenia e riferiti episodi di sanguinamento gastro-intestinali. In 2 casi la sintomatologia d'esordio è stata caratterizzata dalla comparsa di dolore addominale in sede epigastrica e calo ponderale. Gli interventi chirurgici eseguiti sono stati: Wedge resections per lesioni del corpo-fondo gastrico (3 casi, di cui uno eseguito con approccio laparoscopico); Gastroresezione della regione antrale con ricostruzione gastro-digiunale antecolica oralis (caso 5,7); Resezione della terza e quarta porzione duodenale con anastomosi duodeno-digiunale dopo aver eseguito derotazione intestinale secondo Valdoni-Strong (Caso 3); Resezione segmentaria di ansa tenuele (Casi 2,4,8), di cui 1 caso eseguito con approccio laparoscopico, 1 caso trattato con tecnica video-assistita (Fig. 1). Nella nostra esperienza è stato sempre possibile eseguire una resezione curativa con margini microscopici negativi considerate le dimensioni medie dei GIST.

La degenza media postoperatoria è stata di 10 giorni (range 4-25 giorni). La mortalità postoperatoria è stata dello 0%. Le complicanze chirurgiche perioperatorie hanno riguardato un solo paziente (Caso 8) che ha presentato un quadro clinico di occlusione intestinale dopo resezione di ansa ileale video-assistita per il

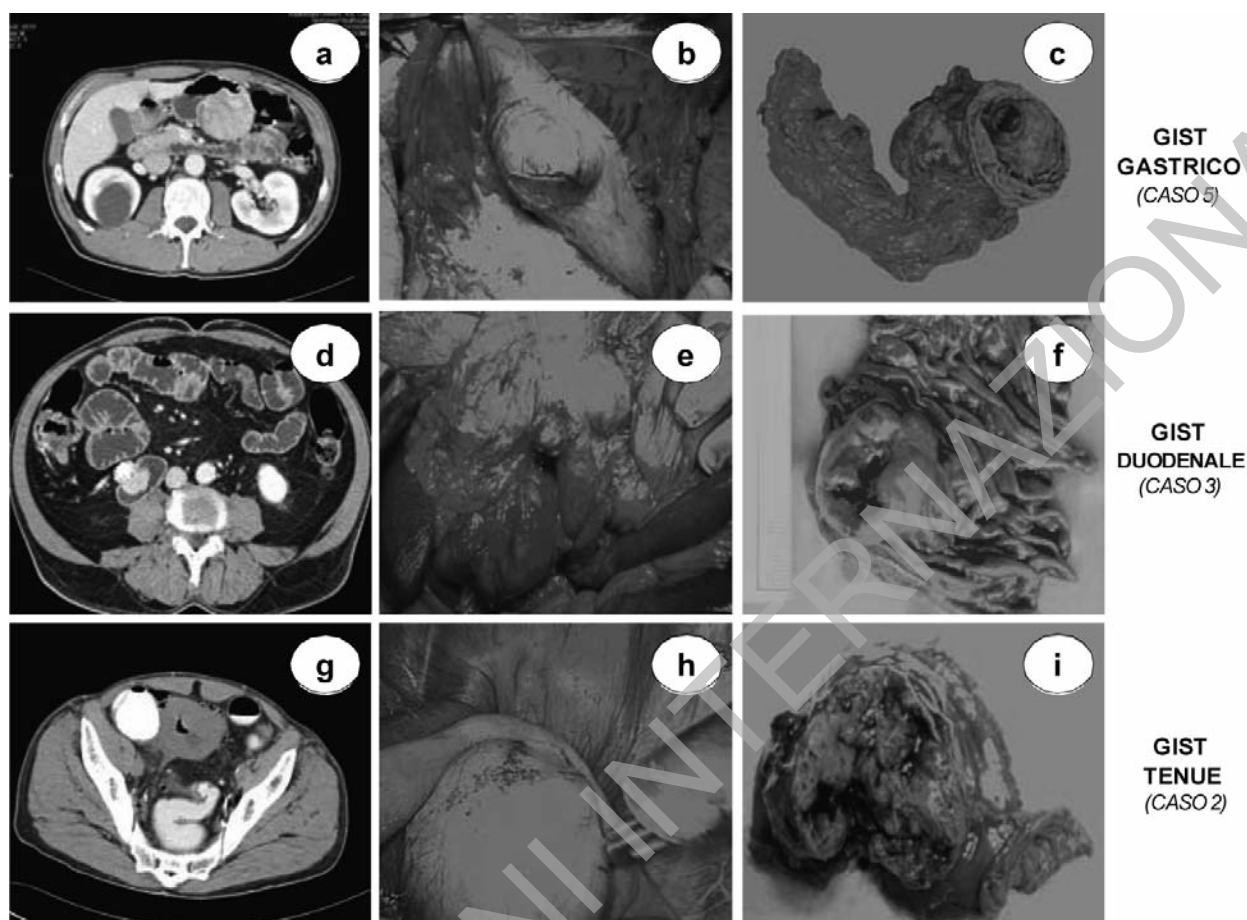


Fig. 1 - Caratteristiche radiologiche all'esame TC dell'addome e riscontro intraoperatorio delle lesioni tumorali. Vengono confrontate le immagini radiologiche e intraoperatorie con il pezzo chirurgico: GIST a localizzazione gastrica (caso 5, a-b-c), duodenale (caso 3, d-e-f) e del tenue (caso 2, g-h-i).

quale è stata indicata una laparotomia esplorativa ed intervento di derotazione dell'ansa con sutura della breccia del mesentere. In 3 casi è stato necessario eseguire emotrasfusioni per il riscontro di anemia severa nel pre-operatorio. I pazienti sono stati inviati a follow-up oncologico a cadenza semestrale. Nessuna evidenza di ripresa di malattia locale o a distanza è stata osservata durante il follow-up medio di 55 mesi. Tutti i pazienti godono attualmente di buona salute.

Discussione e conclusioni

I GIST rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori gastro-enterici (6). In questo lavoro riportiamo la nostra esperienza riguardante 9 pazienti con diagnosi di GIST. In tutti i casi è stato possibile eseguire una resezione completa della massa tumorale che in media ha avuto dimensione di circa 5 mm e solo in 2 casi ha presentato un diametro >5 mm ma comunque inferiore a 100 mm. Le dimensioni, il basso grado di crescita

tumorale valutato secondo il numero di mitosi e l'importanza di eseguire resezioni chirurgiche con margini microscopici negativi sono alla base dei nostri risultati oncologici. Nelle esperienze cliniche riportate da altri Centri i tassi di sopravvivenza a 5 anni variano dal 40% al 65% (1, 3, 7). Va però considerato lo stadio tumorale: pazienti con tumore primitivo senza metastasi a distanza, pazienti che al momento della diagnosi presentano localizzazioni secondarie epatiche e peritoneali e quelli con ricorrenze loco-regionali. I dati così stratificati confermerebbero come la prognosi sia strettamente dipendente da due fattori: lo stadio della malattia, cioè la grandezza del GIST, e la chirurgia con intento curativo. I GIST hanno un accrescimento esofitico, protrudono in cavità addominale quando raggiungono dimensioni > 10 cm e acquistano la capacità di liberare cellule tumorali in cavità peritoneale (3, 4). Per questo alcuni autori hanno affermato che la grandezza tumorale, non i margini di resezione microscopici, è predittiva di riprese di malattia (3, 7). La nostra esperienza piuttosto limitata non permette di chiarire

quanto il comportamento biologico influisca sulla prognosi.

Il sito tumorale più frequente è risultato lo stomaco (5 casi su 9 osservati). Questo dato è in accordo con recenti studi che confermano un coinvolgimento gastrico nel 50-65%, mentre per l'intestino tenue la percentuale si aggira intorno al 25% (3). La diagnosi preoperatoria di GIST è stata eseguita mediante tomografia computerizzata (TC) dell'addome nella maggior parte dei casi. Utile l'esame endoscopico che ha confermato le lesioni con sviluppo endoluminale e la presenza dell'ombellicatura centrale sanguinante caratteristica dei GIST. Non abbiamo mai riscontrato all'esame TC dell'addome la presenza di linfadenopatie. Infatti i GIST hanno in genere una bassa capacità di diffondere nelle strutture linfatiche (7). Questo comportamento biologico suggerisce come sia inutile eseguire una linfadenectomia in corso di intervento in quanto essa non influenza l'outcome. Poiché i GIST sono tumori fragili, la loro manipolazione intraoperatoria deve essere eseguita con particolari accorgimenti al fine di evitare la rottura della capsula e facilitare la disseminazioni intraperitoneale (2). In questa ottica la chirurgia mininvasiva trova un suo ruolo ben preciso. La chirurgia laparoscopica e le resezioni video-assistite possono essere proposte per GIST < 5 cm (2, 7). La chirurgia ha quindi un ruolo ben definito per la cura dei GIST con dimensioni limitate e per i quali è realizzabile una resezione curativa (2, 3, 5). Resta ancora da chiarire il ruolo del-

le terapie multidisciplinari ed il loro timing, al fine di ridurre le recidive, curare le forme avanzate e aumentare l'outcome dei pazienti.

Bibliografia

1. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and Imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):465-475.
2. Raut CP, Ashley SW. How I do it: Surgical Management of Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1592-1599.
3. DeMatteo 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.
4. Boni L, Benevento A, Dionigi G, Rovera F, Dionigi R. Surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST): experience on 25 patients. *World J Surg Oncol* 2005;30(3):78.
5. Date RS, Stylianides NA, Pursnani KG, Ward JB, Mughal MM. Management of gastrointestinal stromal tumours in the Imatinib era: a surgeon's perspective. *World J Surg Oncol* 2008;18;6:77-5.
6. Judson I, Demetri G. Advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Oncol* 2007; 10, Supplement 10, 20-24.
7. Everett M, Gutman H. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors: analysis of outcome with respect to surgical margins and technique. *J Surg Oncol* 2008;98:588-593.