

## Tumori stromali gastro-intestinali (GISTs): aspetti prognostici e terapeutici

F. FERRARESE, V. CECERE

**RIASSUNTO:** Tumori stromali gastro-intestinali (GISTs): aspetti prognostici e terapeutici.

F. FERRARESE, V. CECERE

*Gli aspetti prognostico-predittivi dei tumori stromali gastro-intestinali (GISTs) costituiscono motivo di differente valutazione. Il loro comportamento biologico è solo ipotizzabile, valutando la durata della sintomatologia, la sede e le dimensioni della neoplasia, la presenza di aree emorragiche o di necrosi, le modificazioni citologiche e soprattutto la conta mitotica: la presenza di 5 o più mitosi per 50 HPF è da considerarsi significativa di malignità.*

*L'esperienza personale dell'ultimo trentennio è di 40 GISTs a sede prevalente gastrica. Sono stati tutti operati di semplice escissione o di resezione d'organo parziale o totale. Nei GISTs benigni la sopravvivenza attesa è mancata solo in 5 casi (su 26); dei 6 GISTs borderline, in 4 casi a rapida evoluzione, il diametro della neoplasia era > 5 cm e le mitosi > 5 x 50 HPF. Anche nei GISTs maligni è stata constatata una buona correlazione tra sopravvivenza, parametri anatomo-clinici e grading istopatologico.*

*Anche da questa esperienza si evince che il comportamento biologico dei GISTs è di difficile interpretazione. Tuttavia le dimensioni, le alterazioni genetiche e la conta mitotica possono essere considerate sufficientemente significative di malignità. Sono sempre indicati interventi chirurgici resettivi e l'invasione di organi vicini imporrà l'allargamento dell'atto operativo.*

**SUMMARY:** Gastro-intestinal stromal tumours (GISTs): prognostic and therapeutic features.

F. FERRARESE, V. CECERE

*The prognostic factors may be differently evaluated. The biological behaviour is only hypothetical, according to the duration of symptomatology, the site and size of the tumour, the presence of hemorrhagic or necrotic areas, the cytological modifications and, above all, the number of mitosis: 5 mitosis x 50 HPF are considered significant for malignancy.*

*In last thirty years we have reported 40 GISTs, mostly gastric. All of them have been operated on with simple enucleation or organ resection. In the benign GISTs (26 pts) we have reported early mortality only in 5 cases; in the borderline forms (6 pts), in 4 rapidly evolving cases, the tumour had > 5 cm in size and the mitosis were > 5 x 50 HPF. Also in the malignant GISTs we have noted a good correlation between survival and clinical and histopathological findings.*

*As well in this experience the biological behaviour of GISTs is difficult in interpretation. Anyway the dimensions, the genetic modifications and the number of mitosis are considered good indicators for malignancy. We have always indicated a surgical treatment, enlarged according to the invasion of adjacent organs.*

KEY WORDS: GISTs - Prognosi - Terapia.  
GISTs - Prognosis - Therapy.

### Premessa

I tumori stromali gastrointestinali (GISTs) costituiscono un'entità nosologica autonomamente riconosciuta solo nell'ultimo ventennio. Nel 1983 Mazur e Clark (25) reinterpretarono l'istogenesi e per primi introdussero il termine GISTs per designare un gruppo eterogeneo di tumori, tutti istologicamente caratterizzati da una proliferazione di cellule fusate. Ricer-

che ulteriori hanno dimostrato che queste appaiono particolarmente somiglianti alle cellule di Cajal, la cui immunostochimica è simile a quella delle cellule GISTs, usualmente positive per c-kit (positività per anticorpo monoclonale CD117) e CD34 e negative per desmina e S-100 (4, 6, 38).

Il comportamento biologico dei GISTs è solo ipotizzabile valutando l'insieme di alcuni parametri, ma in assenza di evidente invasività locale e/o metastasi non è facile discriminare le forme benigne dalle maligne. Infatti, tumori designati come benigni sulla base di parametri clinici e morfologici hanno mostrato recidiva o metastasi anche a molti anni dall'intervento chirurgico (2, 11, 15, 19, 20, 36, 37).

Università degli Studi di Bari  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche  
Cattedra di Chirurgia Generale  
(Direttore: Prof. S. Ferrarese)

## Criteria prognostici

Il solo esame istologico non può dare indicazioni sicure di "aggressività biologica" e quindi numerosi studi sono stati condotti alla ricerca di altri criteri di potenziale malignità. Ai fini prognostico-predittivi un parametro clinico considerato di qualche utilità è la durata della sintomatologia, che se maggiore di un anno potrebbe indicare una prognosi migliore rispetto ai casi di minore durata; una evoluzione più favorevole è stata inoltre riscontrata per le localizzazioni gastriche rispetto alle altre sedi (8, 12).

Le dimensioni, i rapporti con gli strati della parete digestiva, la presenza di aree emorragiche o di necrosi rilevabili alla ecoendoscopia possono essere indicativi di malignità. Alla TC l'invasione locale della neoplasia e le ripetizioni a distanza sono ovviamente significative (5, 10, 24). Uno dei criteri più importanti ai fini prognostici sono le dimensioni della neoplasia e in molti studi un indice di benignità è stato stabilito per tumori < 5 cm (3, 5, 9, 10, 12, 37).

Altro aspetto valutabile ai fini prognostici sono le modificazioni citologiche. Tuttavia riscontri contrastanti hanno caratterizzato forme sicuramente benigne con marcato pleiomorfismo, irregolarità nucleari e ipercromasia e forme maligne con popolazione uniforme di cellule rotonde (7, 30). La ploidia sembrerebbe consentire elementi aggiuntivi nei casi di maggiore incertezza, ma i riscontri sono stati talora indicativi e talora non (2,17). Egualmente discordi sono stati i risultati della determinazione dell'antigene nucleare di proliferazione cellulare (PCNA) e dell'anticorpo monoclonale Ki-67: positivi in un'esperienza su 28 GISTs dello stomaco, negativi su 20 casi a localizzazione duodenale (13).

Il criterio più seguito è la conta mitotica. In una recente esperienza su 61 pazienti, 20 di essi avevano 0 mitosi x 50 HPF con sopravvivenza del 100% a 10 anni; in 34 casi le mitosi erano da 1 a 9 con sopravvivenza del 69% e, infine, del 14% in 7 casi con 10 o più mitosi (21, 22, 26, 28).

La presenza di 5 x 50 HPF è considerata concordemente significativa di malignità (1, 2, 5, 9, 22), ma previsioni opposte non sarebbero comunque consentite in presenza di un indice più basso, perché recidive e metastasi sono state documentate, anche in questa evenienza (1, 2, 23, 24, 31).

Un utile riferimento può essere la classificazione di Appelman (1) riportata in Tabella 1.

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE PROGNOSTICA DI APPELMAN.

Mitosi x 50 HPF	Metastasi
< 1	2%
1-5	13%
> 10	100%

Ma una migliore valutazione del comportamento biologico si può ricavare dalla comparazione fra dimensioni della neoplasia e conta mitotica, come nella classificazione di Amin (3) riportata in Tabella 2:

TABELLA 2 - CLASSIFICAZIONE PROGNOSTICA DI AMIN.

Neoplasia	Mitosi x 50 HPF	Dimensioni
Benigna	< 5	< 5 cm
Borderline	5	> 5 cm
Maligna	> 5	variabili

Una proposta più recente di Suster (35) tiene in conto: dimensioni > 5 cm, infiltrazione strutture adiacenti, presenza di necrosi, alterato rapporto nucleo-citoplasma, conta mitotica > 5 x 50 HPF, infiltrazione mucosa sovrastante. La presenza di almeno due o più di questi caratteri sarebbe indicativa di una maggiore aggressività, ma se sussistono ancora incertezze può essere utile fare riferimento alla valutazione del grado di malignità secondo Mc Grath (Tab. 3) (23).

TABELLA 3 - VALUTAZIONE DEL GRADO DI MALIGNITÀ SECONDO MC GRATH.

Parametro	Grado I	Grado II	Grado III
Cellularità	moderata	moderata	moderata
Anaplasia	assente	marcata	marcata
Mitosi x 50 HPF	0-4	5	> 10

Secondo questo Autore un basso grado di malignità consente un trattamento radicale nel 90% dei casi con sopravvivenza a 5 anni del 75-85%; nei tumori invece ascritti al II e III grado, la sopravvivenza è rispettivamente del 30% e del 15%.

Può risultare interessante ai fini prognostici anche la valutazione proposta da Shiu (Tab. 4) (32).

TABELLA 4 - VALUTAZIONE PROGNOSTICA SECONDO SHIU.

Parametro	Basso grado	Alto grado
Cellule	uniformi	pleomorfe
Anaplasia	moderata	marcata
Nucleo	uniforme	pleomorfo
Stroma	abbondante	minimo
Vascolarità	moderata	marcata
Necrosi	assente	marcata
Mitosi x 50 HPF	1-10	> 10

Contributi più recenti riguardano l'attività della telomerasi (31) e l'iperespressione della p-53 (7), che quando positive sono significative di tumori ad alto rischio.

Alcuni studi di immunohistochimica hanno dimostrato che la perdita di immunoreattività per CD34 e/o per c-kit (immunofenotipo per CD34 e/o CD117) identificava un sottogruppo di neopla-

sie a comportamento clinico verosimilmente maligno. La perdita di ambedue gli alleli del gene c-kit potrebbe essere associata ad un aumento delle potenzialità di diffusione metastatica. La presenza di mutazioni dell'esone 11 del gene c-kit nei GISTs non è correlata all'espressione del gene, ma le si ritrovano per lo più nei tumori maligni; se è vero, quindi, che l'espressione del gene c-kit è tipica dei GISTs, siano essi benigni o maligni, indipendentemente da mutazioni nel corrispondente gene, la presenza di queste ultime sembra indicativa di malignità (7, 19, 30, 36).

In un'ampia rassegna della letteratura (27) è stato calcolato che le metastasi non sono molto elevate (17%). In altra casistica (7) di 127 casi, l'incidenza è stata del 19%. Le sedi più frequenti erano il fegato, il peritoneo ed il polmone; relativamente rare le metastasi linfonodali (2-16%) (19, 36).

## Casistica

Nell'ultimo trentennio (1976-2004), negli Istituti di Clinica Chirurgica e nella U.O. "G. Marinaccio" dell'Università degli Studi di Bari, abbiamo osservato e trattato 40 GISTs. Dodici pazienti erano di sesso femminile e 28 maschile, di età compresa fra 18 e 74 anni. Come in altre esperienze i tumori erano prevalenti nello stomaco (Tab. 5). In accordo alle dimensioni, si trattava in maggioranza di forme benigne (da 2 a 5 cm); nelle maligne le dimensioni variavano da 6 a 14 cm. I pazienti sono stati tutti operati: semplice escissione della neoplasia (28 casi); resezioni d'organo parziali (6 casi) o totali (4 casi); resezione "en bloc" con gli organi adiacenti di necessità (2 casi).

Nella Tabella 6 è riportata la diagnosi istologica secondo l'originaria classificazione e secondo l'inquadramento più recente nell'ambito dei GISTs, tenendo conto anche dell'indice mitotico, della cellularità, delle atipie per il grading e la definizione prognostica. Nei GISTs benigni la sopravvivenza attesa è mancata in 5 casi; dei GISTs borderline, in 4 casi a rapida evoluzione verso l'exitus il diametro della neoplasia era >5 cm, le mitosi >5 x 50 HPF ed in 3 era evidente anche invasività perigastrica. Questi fattori prognostici sfavorevoli erano assenti nei 2 casi con attuale sopravvivenza a 7 e 5 anni. Anche nei GISTs maligni si è potuto constatare la buona correlazione tra sopravvivenza attesa, parametri anatomo-clinici e grading istopatologico.

## Bibliografia

1. Appelman HD, Helwig EB. Gastric epithelioid leiomyioma and leiomyosarcoma. *Cancer* 1976; 708-11.

TABELLA 5 - CASISTICA PERSONALE (40 GISTs). SEDE DELLA NEOPLASIA.

Sede	n	%
Esofago	3	7,5
Stomaco	22	55,0
Duodeno	1	2,5
Tenue	10	25,0
Colon	3	7,5
Retto	1	2,5

TABELLA 6 - CASISTICA PERSONALE (40 GISTs). CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA E PROGNOSTICA.

Originaria	Revisione
Leiomiomi 21 - Neurinomi 5	GISTs benigni 26
Leiomiiosarcomi 8	GISTs maligni 8
	basso grading 2
	alto grading 6
Leiomioblastomi 6	GISTs borderline 6

## Conclusioni

Anche dalla esperienza personale si può concludere che il comportamento biologico dei GISTs è difficile ad interpretarsi e ad essere previsto. Gli aspetti morfologici non sempre sono correlati all'evoluzione clinica: talvolta tumori definiti sicuramente benigni all'istologia hanno infatti mostrato un comportamento maligno con recidive e metastasi. Al tempo stesso, si sono osservate lunghe sopravvivenze di forme classificate maligne. In termini pratici, tuttavia, è necessario concretizzare i molteplici aspetti morfologici in criteri prognostici-predittivi. L'estensione della necrosi, la cellularità, il pleiomorfismo nucleare, l'aneuploidia, le alterazioni genetiche, le dimensioni e l'indice mitotico sembrano costituire i criteri più affidabili. La presenza contemporanea di due o più di essi può essere attendibilmente considerata come indice di malignità. In questi casi abbiamo obbligatoriamente eseguito interventi resettivi; l'invasione di organi vicini ha imposto l'allargamento dell'atto operativo. In ogni altra evenienza e per neoplasie di minime dimensioni riteniamo sufficiente la semplice escissione. Si segnalano alcune esperienze di exeresi videolaparoscopica (21).

Nel campo della terapia non chirurgica, i contributi più recenti riguardano l'utilizzo di un inibitore competitivo del recettore della tirosinchinasi (c-kit), l'imatinib (noto come STI571 o CGP57148): più del 50% dei GISTs metastatici o recidivi rispondono al trattamento e solo il 10-15% va incontro a progressione. (18, 34).

- any difference? *Mono Pathol.* 1990; 31: 220-26.
3. Amin MB, Ma CK, Linden MD. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumours. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 428-32.
  4. Basson ND, Modlin IM, Flynn SD. Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumours. *Cancer Res.* 1992; 56: 3230-36.
  5. Berenstein E, Grigliani M, Caro L. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of submucosal tumours of the upper digestive tract. *Acta Gastroent. Latino Am.* 1998; 28: 5-11.
  6. Chan JKC. Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract: a paradise for acronymous. Implications of c-kit in genesis and yet another of the emerging roles of interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease? *Adv. Anat. Pathol.* 1999; 6: 19-40.
  7. Chang MS, Choe E, Kim WH. Small intestinal tumours. *Pathol. Int.* 1998; 48: 341-48.
  8. Chitasso PJ, Fazio VW. Prognostic factory of leiomyosarcoma of the small intestine. *Surg. Gynec. Obst.* 1982; 155: 197-201.
  9. Cunningham RE, Federspiel BH, Mc Carthy WE. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumours. Role of clinical and histologic evaluation, flow cytometry and image cytometry. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 588-92
  10. Evans HL. Smooth muscle tumours of gastrointestinal tract. A study of 58 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985; 56: 2242-47.
  11. Ferrarese S, Fabiano G, Bufo P. I tumori leiomuscolari del tubo digerente. *Atti 93° Congr. Naz. S.I.C.*; 1991, p. 287.
  12. Gloeckner K, Rudolph P, Feller AC. Prognostic factors for gastrointestinal stromal tumours. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1998; 82:253-57.
  13. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumours of duodenum. Histologic and immunoistochemical study of 20 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 71-75.
  14. Grant CS, Kim CK, Farruggia G. Gastric leiomyosarcoma. Prognostic factors and surgical management. *Arch. Surg.* 1991; 126: 985-90.
  15. He LJ, Wang BS, Chen CC. Smooth muscle tumours of digestive tract: report of 160 cases. *Br. J. Surg.* 1988; 75: 184-89.
  16. Kimata M, Kubota T, Otani J, Ohgami M, Ishikawa Y, Yokoyama T. Gastrointestinal stromal tumours treated by laparoscopic surgery: report of three cases. *Surg. Today* 2000; 30: 177-80.
  17. Kimura O, Kaibara N, Tamura H. Comparative study of the nuclear DNA content of leiomyoma, leiomyoblastoma and leiomyosarcoma of the stomach and small intestine. *Jpn. J. Surg.* 1981; 11: 428-33.
  18. Joensun H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinasi inhibitor imanitib (STI 571) as an anticancer agent for solid tumours. *Ann. Med.* 2001; 33: 451-5.
  19. Lasata J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of c-kit occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am. J. Pathol.* 1999; 154: 53-60.
  20. Lindsay PC, Ordonez N, Raff JH. Gastric leiomyosarcoma: clinical and pathological review of fifty patients. *J. Surg. Oncol.* 1981; 18: 399-402.
  21. Lee JSY, Nascimento AJ, Farnell MB. Epithelioid gastric stromal tumours: a study of fifty-five cases: *Surgery* 1995; 118: 653-59.
  22. Ma GK, Aurin MB, Kintawar E. Immunohistologic caraterization of gastrointestinal stromal tumours. A study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod. Pathol.* 1993; 6: 139-43.
  23. Mc Grath PC, Neifeld JP, Lawrence W. Gastrointestinal sarcomas. *Ann. Surg.* 1987; 106: 706.
  24. Mandarano R, Rossi SM, Venturini N. Neoplasie miomatose dello stomaco. *Chir. Gen.* 1988; 19: 543-49.
  25. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumours: rappraisal of histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983; 7: 505-19.
  26. Miettinen M, Sarlomo-Rikola M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann. Chir. Gynaecol* 1998; 87: 278-81.
  27. Miller KA, Rubniz NE, Roth SI. Late recurrence of gastric epithelioid stromal tumours with low malignant potential. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112: 86-91.
  28. Moral Moral G, Piedra F, Velasco Oseo A. Stromal tumours of the digestive tract. Prognostic value of mitotic index. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1988; 90: 335-39.
  29. Pizzibono CA, Iga E, Wise L. Leiomyoblastoma of the lesser sac: case report and review of the literature. *Am. Surg.* 1973; 39: 692-97.
  30. Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumours of gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977; 39: 255-59.
  31. Sakurai S, Fukuyama M, Kaizaki Y. Telemerase activity in gastrointestinal stromal tumours. *Cancer* 1998; 83: 2060-6.
  32. Shiu NH, Farr GH, Papachriston DN. Myosarcomas of the stomach: natural history, prognostic factors and management. *Cancer* 1982; 19: 177-84.
  33. Schweitzer G. Smooth muscle tumours of the alimentary tract. *Aust. NZ. J. Surg.* 1967; 36: 218-24.
  34. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal tumours. *Cancer Control* 2001; 8: 252-61.
  35. Suster S, Sorace D, Noran CA. Gastrointestinal stromal tumours with prominent myxoid radix. Clinicopathologic, immunoistochemical and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumour. *Am. J. Surg. Path.* 1995; 19: 59-62.
  36. Van Roggen G, Van Velthuysen MLF, Hogendorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal tumours. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 96-102.