

GIST gastrico: aspetti clinici diversi della stessa malattia

F. FISCHETTI, G. D'EREDITÀ, V.L. TROILO, R. INDELLICATO, T. BERARDI

Dipartimento di Metodologia Clinica e Tecnologie Medico-Chirurgiche
Dipartimento di Chirurgia Generale, Università degli Studi di Bari

SUMMARY: Gastric GIST: different clinical features of the same disease.

F. FISCHETTI, G. D'EREDITÀ, V.L. TROILO, R. INDELLICATO,
T. BERARDI

Introduction: GIST are mesenchymal tumours of the gastro-intestinal tract, that occurs frequently in the stomach. They are often asymptomatic, but may present as an acute or recurrent bleeding at first clinical presentation. CT scan and endoscopy may be helpful for diagnosis, while PET is more useful in the follow-up. Molecular analysis with the detection of the KIT (CD117) marker, may suggest the diagnosis in the 95% of cases. Surgery is the treatment of choice, but a multidisciplinary approach is very important to achieve a good result and to improve the prognosis of these tumours.

Case reports: We report three cases of gastric GIST that presented in different clinical ways: massive bleeding with liver metastasis, completely asymptomatic, and locally advanced gastric tumour with massive bleeding and consequent incomplete resection. All the three patients had total gastrectomy but only in one case we performed a radical surgery. Molecular therapy let us achieve a good control even in the advanced disease.

Discussion: The clinical, radiological and pathological features of these tumours and their impact on prognosis are discussed. The size and the proliferation index are the most important factors predictive for a good outcome.

Conclusions: Gastric GIST is a multiform tumour that may have different clinical presentations. A radical surgical approach followed by molecular therapy is the gold standard.

KEY WORDS: GIST, surgery, imatinib, prognosis.

Introduzione

Fra le neoplasie poco frequenti dello stomaco vi sono i tumori stromali gastro-intestinali (GIST), tumori mesenchimali che possono localizzarsi in qualsiasi parte del tratto digerente. Possono essere diagnosticati occasionalmente, oppure manifestarsi con complicanze

quali l'emorragia digestiva o l'occlusione intestinale. Non tutti questi tumori manifestano la stessa aggressività, essendo questa condizionata da fattori quali le dimensioni, l'indice di proliferazione cellulare, la radicalità dell'exeresi chirurgica e l'estensione della malattia al momento della diagnosi. Il trattamento ideale è quello chirurgico radicale, seguito dalla terapia molecolare con Imatinib mesilato. In caso di malattia metastatica o localmente avanzata, Imatinib mesilato può essere somministrato come terapia neoadiuvante.

Casi clinici

Riportiamo tre differenti casi clinici. Il primo paziente di 53 anni, a Gennaio 2006, lamentava da circa 1 mese la comparsa di epigastralgia post-prandiale irradiata in ipocondrio destro, dispepsia e calo ponderale. Per tale motivo il paziente ha eseguito EGDS che ha documentato la presenza, sulla parete posteriore dello stomaco, in contiguità con il cardias, di una neoformazione vegetante ed ampiamente ulcerata della grandezza di circa 4 cm, con sviluppo prevalentemente sottomucoso. Le biopsie endoscopiche hanno dimostrato la presenza di una neoplasia costituita da cellule fusiformi con moderato pleomorfismo nucleare ed elevato indice mitotico, con positività per Actina Muscolatura Liscia (+), CD117 (++) , CD34 (++) . Il quadro conclusivo deponeva per GIST maligno. La TAC Torace-Addome-Pelvi con mdc pre-operatoria ha mostrato la presenza di metastasi epatiche multiple di cui la maggiore 3,6 cm; le pareti gastriche a livello del corpo-fondo apparivano irregolarmente ispessite, senza un apparente piano di clivaggio con il pancreas e comprimendo la vena splenica. Le indagini di laboratorio mostravano un incremento di Amilasi pancreatica 124U/L (v.n. 8-53), Lipasi 385U/L (v.n. 114-286); i markers neoplastici erano tutti nella norma. Non significative erano la anamnesi patologica remota e quella farmacologica. Clinicamente si palpava una massa in sede epigastrica e il fegato aumentato di volume. Il paziente è stato sot-

Corrispondenza Autore:
Dott. Fernando Fischetti
Via Don Angelo Centurlo, 45 - 70020 Cassano delle Murge - Bari
E-mail: femandofischetti@inwind.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

toposto ad intervento chirurgico di gastrectomia totale in regime d'urgenza in seguito ad emorragia digestiva. Al riscontro intra-operatorio la neoplasia deformava completamente il profilo gastrico e posteriormente era aderente, ma comunque dissociabile, dalla capsula pancreatica; non erano evidenti linfadenopatie. L'esame istologico definitivo ha rivelato trattarsi di una neoplasia mesenchimale con prevalenti aspetti fusicellulari (indice mitotico > 15/50 HPF), diametro di 8 cm, ulcerante la mucosa della parete del corpo gastrico. Margini di resezione chirurgica prossimale e distale esenti macroscopicamente e microscopicamente da neoplasia. Le indagini immunohistochemiche hanno rivelato positività per CD117 (c-kit) e CD34, negatività per Actina muscolo liscio, S-100, bcl-2. Il quadro morfologico ed immunofenotipico era compatibile con GIST ad alto potenziale di malignità. Il decorso post-operatorio non ha presentato particolari problemi. Dopo la dimissione, il paziente ha eseguito terapia medica con Imatinib mesilato ad un dosaggio di 600 mg (300 mg/bid), per intolleranza a dosaggi superiori. Nel follow-up il pz ha eseguito controlli TAC ogni 6 mesi che hanno mostrato una stabilizzazione delle metastasi epatiche. Ad un follow-up di 30 mesi il paziente è in buone condizioni generali, con involuzione cistica delle metastasi epatiche e continua la terapia medica (Fig. 1). Il secondo paziente, di 52 anni, è stato sottoposto ad Agosto 2008 ad intervento chirurgico di gastrectomia totale in regime d'urgenza per emorragia gastrica massiva non controllabile endoscopicamente. Alla laparotomia era evidente un esteso coinvolgimento neoplastico dello stomaco esteso al retroperitoneo, al mesocolon trasverso e alla coda del pancreas. L'intervento chirurgico è stato di necessità una gastrectomia totale con resezione R2. Il decorso post-operatorio è stato caratterizzato dalla suppurazione del tumore residuo, che ha portato a prolungata antibiotico-terapia ed alla persistenza del tubo di drenaggio. L'esame istologico ha documentato un GIST a cellule fusate con indice mitotico > 5/50 HPF, con immunofenotipo positivo per CD117 e CD34, negativo per Actina muscolo-liscio, proteina S-100 e Desmina, del diametro di 8 cm interessante la parete gastrica a tutto spessore, concludendo quindi per un GIST ad alto grado di malignità. Attualmente assume terapia con Imatinib mesilato al dosaggio di 800 mg/die (400 mg/bib). I controlli TAC dopo 3 e 6 mesi documentano la stabilità della malattia (Fig. 2). Il terzo paziente, di 82 anni, già sottoposto nel 2007 ad asportazione di melanoma del dorso e biopsia del linfonodo sentinella (negativo per metastasi), ha eseguito la TAC Torace-Addome-Pelvi a Dicembre 2008 durante il follow-up annuale con riscontro di una voluminosa massa lungo la grande curvatura gastrica, dalla quale non sembrava essere completamente dissociabile, e di linfadenopatie ascellari bilaterali e mediastiniche. Il paziente, comple-



Fig. 1 - Metastasi epatiche in degenerazione cistica.



Fig. 2 - Neoplasia residua ascessualizzata nel retroperitoneo.

tamente asintomatico, ha eseguito una EGDS che ha mostrato una impronta ab estrinseco sulla parete gastrica anteriore senza infiltrazione della mucosa. Pensando ad una diffusione metastatica del melanoma, o

ad una malattia linfoproliferativa, è stata eseguita la biopsia linfonodale ascellare il cui esito però ha mostrato l'assenza di metastasi da melanoma e di malattia linfoproliferativa. Pertanto si è deciso di procedere alla asportazione della massa para-gastrica. Alla laparotomia era evidente una neoformazione del diametro circa 9 x 5.5 cm, di colorito brunastro e bozzuta, a crescita esofitica e pedunculata, a partenza dalla parete anteriore dello stomaco lungo la grande curva; gli organi circostanti erano indenni. È stata eseguita la asportazione radicale della neoformazione e di circa 2 cm di parete gastrica. L'esame istologico ha documentato un GIST a cellule fusate, con indice mitotico < 5/50 HPF, con immunofenotipo positivo per CD117 e CD34, negativo per proteina S-100 e actina muscolo-liscio, concludendo per un GIST ad intermedio grado di malignità. Attualmente esegue terapia con Imatinib mesilato al dosaggio di 400 mg/die ed è in buone condizioni generali (Fig. 3).



Fig. 3 - Neoformazione para-gastrica senza un netto piano di clivaggio con lo stomaco.

Discussione

I GIST sono i più comuni tumori mesenchimali del tratto digerente, rappresentando meno dell'1% di tutti i tumori maligni (1). Si localizzano più frequentemente a livello gastrico (50%), meno invece a livello dell'intestino tenue (25%), dell'esofago (5-10%) e del retto (5%)(2), con una età media di insorgenza di 50-55 anni. L'istotipo più frequente è quello a cellule fusate (70%), che si ritrova spesso nella localizzazione gastrica, seguita da un aspetto a cellule epitelioidi (20%) e una forma mista (10%). Dal punto di vista immunostochimico, la caratteristica più importante è l'e-

spressione del CD117 (KIT), presente nel 95% dei GIST, seguito dalla positività per il CD34 (60-70%) e la negatività per la desmina. KIT è una protein-kinasi di un recettore transmembrana di tipo III che codifica processi di proliferazione cellulare. Clinicamente i GIST si presentano in maniera aspecifica e alquanto variabile, così come dimostrato dalla nostra esperienza; in forma di emorragia digestiva (50%), dolore addominale (20-50%), occlusione intestinale (10-30%), associati ad astenia, anoressia, senso di sazietà. Tuttavia, nel 30% dei casi la neoplasia è asintomatica. Possono avere una crescita esofitica, oppure sottomucosa, e tendono a dislocare gli organi circostanti piuttosto che infiltrarli. Metastatizzano più frequentemente nel fegato e peritoneo, mentre non interessano mai i linfonodi locoregionali. Alla TAC i GIST si presentano come masse solide iperdense, ipervascolarizzate con aspetto disomogeneo per la presenza di aree necrotiche, emorragiche e degenerative (3, 4). Endoscopicamente appaiono come vegetazioni endoluminali rivestite da mucosa normale, talvolta ulcerata e sanguinante. La biopsia non sempre è diagnostica. Distinguere i GIST semplicemente in benigni e maligni è inappropriato, in quanto alcuni aspetti istopatologici (come le dimensioni e l'indice di proliferazione cellulare) consentono di distinguere i GIST in categorie di rischio, quindi in forme a rischio elevato (o manifestamente maligno), intermedio, e basso (3). Queste categorie di rischio sono correlate ad una sopravvivenza globale nettamente differente, con un tasso di sopravvivenza del 50% a 2,5 anni per il gruppo ad alto rischio contro i 14 anni per il gruppo a rischio intermedio (5). Anche le dimensioni del tumore influenzano la prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni del 27% per i tumori grandi più di 10 cm contro l'82% per i tumori inferiori ai 5 cm (6). L'atto terapeutico più importante è l'exeresi chirurgica, seguita dalla terapia molecolare. Non è necessario eseguire interventi ampiamente demolitivi; si possono eseguire resezioni segmentarie purché si abbiano margini di resezione liberi adeguati. In caso di tumori localmente avanzati o metastatici si dovrebbe eseguire una terapia neoadiuvante a scopo cito-riduttivo. Un intervento chirurgico radicale è possibile nell'85% dei casi, con una negatività microscopica dei margini di resezione nel 70-95% dei casi. Il 20-30% dei pazienti ha già metastasi al momento della diagnosi. La recidiva si manifesta in circa il 50% dei pazienti, con localizzazione più frequente a livello epatico e peritoneale, o nella sede del pregresso intervento. Le metastasi epatiche sono spesso multiple e non resecabili (7). La terapia molecolare ha decisamente cambiato la storia naturale di questa malattia, infatti i GIST sono poco sensibili alla chemioterapia convenzionale e alla radioterapia. La terapia molecolare con Imatinib mesilato consente un controllo della malattia nel 70-85% dei casi di tumore

avanzato, con un sopravvivenza libera da recidiva di 20-24 mesi, ed una sopravvivenza globale che supera i 36 mesi (8). La terapia molecolare è effettuata con Imatinib mesilato al dosaggio di 400 mg/die o 800 mg/die. Imatinib è un inibitore che agisce sulla protein-kinasi recettoriale KIT con un meccanismo competitivo nei confronti dell'ATP per il legame al sito catalitico del recettore, bloccando la trasduzione dei segnali generati dalla attivazione di KIT. L'intervento quindi rappresenta il primo momento terapeutico, seguito dalla terapia molecolare. La valutazione della risposta alla terapia medica prevede oltre alla TAC anche l'utilizzo di indagini funzionali come la PET, in quanto il solo criterio dimensionale non è sufficiente. Infatti, una lesione può non ridursi nelle dimensioni a causa della degenerazione mixoide del tessuto neoplastico. Un altro riscontro che indica una risposta alla terapia può essere la riduzione della vascolarizzazione, la presenza di tessuto ipodenso e omogeneo e la degenerazione cistica (9). Dal punto di vista prognostico, la stabilizzazione della malattia è comparabile alla remissione parziale (Fig. 3) (10, 11). La durata della terapia molecolare è indefinita, anche in caso di malattia metastatica. Nei pazienti con resezione incompleta o metastasi multiple la prognosi è severa, con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 35%; in caso di tumore non resecabile non supera i 12 mesi (12).

Conclusioni

I casi clinici presentati mostrano quanto possa essere variabile l'espressione clinica di questa malattia. L'introduzione della terapia molecolare mirata ha nettamente cambiato la storia naturale dei GIST, consentendoci di ottenere risultati inaspettati, modificandone la prognosi e ampliando lo spettro di possibilità terapeutiche chirurgiche. Nella nostra esperienza la chirurgia da sola è stata curativa solo in un caso, mentre negli altri due la terapia medica ci ha consentito di avere un buon controllo della malattia, sia nella forma meta-

statica che in quella localmente avanzata sottoposta a resezione palliativa.

Bibliografia

1. Nilsson B, Bummig P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. *Cancer* 2005;103:821-9.
2. Lopez M. Tumori stromali gastrointestinali. *Oncologia medica pratica*. Società editrice Universo, Roma, 2002.
3. Ghanem N, Althehoefer C, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol* 2003;13:669-78.
4. Burkill GJ, Badran M, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226:527-32.
5. Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors; diagnosis, epidemiology, prognosis. Available at: <http://www.asco.org>. Accessed March 4, 2004.
6. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognosis value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:3898-3905.
7. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:2,176-84.
8. Rubin BP, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumor. *Lancet* 2007;369:19,1731-41.
9. Linton KM, Taylor MB, et al. Responsive evaluation in GIST treated with Imatinib-misdiagnosis of disease progression on CT due to cystic change in liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:827s.
10. Blanke C, Joensuu H, Demetri GD, et al. Long term follow-up of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib mesilato. Presented at: American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; January 22-24, 2004; San Francisco, Calif. Abstract 2.
11. Plaat BEC, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins. *J Clin Oncol* 2000;18: 3211-3220.
12. 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;231:51-58.