

GIST aspetti diagnostici e limiti all'approccio endoscopico

■ I GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) sono da pochi anni una specifica entità clinico-patologica, la cui peculiarità è l'espressione di c-kit. L'endoscopia pone il sospetto di lesione "sottomucosa" mentre l'ecoendoscopia, con l'eventuale esecuzione di agoaspirato, fornisce la diagnosi di certezza. Le caratteristiche ecoendoscopiche di malignità sono: diametro del tumore maggiore di 4 cm, margini irregolari, foci ecogeni, e spazi cistici. La resezione chirurgica rimane il trattamento di prima scelta anche se negli ultimi sono stati introdotti farmaci con azione specifica.

■ GISTs (gastrointestinal stromal tumors) are a specific clinical-pathological entity whose distinctiveness is the c-kit expression. The "submucosal" origin of the lesion is supposed by endoscopy and confirmed by endoscopic ultrasound. Malignant echoendoscopic features are: tumors size greater than 4 cm, irregular border, echogenic foci and cystic spaces. Surgical resection remains the primary treatment even if new drugs have been introduced.

■ Parole chiave: GIST, EUS, EUS-FNA

■ Key words: GIST, EUS, EUS-FNA

Cinzia Boemo
Paolo Giorgio Arcidiacono
*U.O. di Gastroenterologia
ed Endoscopia Digestiva
Università Vita-Salute IRCCS
Ospedale San Raffaele
di Milano*

Introduzione

I GIST (Gastrointestinal Stromal Tumors) possono essere definiti come i più comuni tumori mesenchimali che originano dalla parete del tratto gastrointestinale (GI), ma anche dal mesentere, dall'omento e dal retroperitoneo. La loro incidenza annuale varia tra 10 e 20 casi per milione. Nel 40-70% dei casi sono riscontrati nello stomaco, nel 20-50% nel piccolo intestino, nel 5-15% nel colon e nel retto e in meno del 2% dei casi nell'esofago (1-3).

Da pochi anni sono una specifica entità clinico-patologica. Sino agli anni 70 sono stati equiparati ai leiomiomi o ai leiomiosarcomi ed è solo nel 1983 che viene introdotto il termine "tumore stromale" da parte di *Mazur e Clark* (4). Nel 1998 *Kindblom et al.* (5) propongono che i GIST originino dalle cellule interstiziali di Cajal (ICC) o possano evolvere da cellule staminali pluripotenti. Le ICC sono un complesso network di cellule all'interno dello strato muscolare del tratto GI e si comportano come un sistema pacemaker che regola la motilità intestinale. Sempre nel 1998 *Hirota et al.* (6) descrivono l'espressione della proteina c-kit come caratteristica incontestabile dei GIST compiendo un'ulteriore passo nella differenziazione dagli altri tumori gastrointestinali. La proteina proto-oncogene c-kit, chiamata anche CD117, è attualmente considerata un marker sensibile e specifico dei GIST soprattutto nella diagnosi differenziale con gli altri tumori mesenchimali che non la esprimono. È una proteina transmembra-

Iniziativa Formative

tecniche endoscopiche

na con attività tirosino-kinasica e permette la traduzione di molecole segnale implicate nel controllo di processi intracellulari come la trascrizione genica, la divisione cellulare, la riorganizzazione dell'actina e la chemiotassi. Le mutazioni che implicano un'attivazione costitutiva del recettore anche in assenza del suo ligando sono a carico degli esoni 9, 11 (nel 95% dei casi), 13 e 17 e conducono ad una proliferazione cellulare incontrollata e all'inibizione dell'apoptosi; la loro incidenza varia tra 30-90% dei casi (7-9).

Nel 5% dei GIST è presente una mutazione di PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Alpha Gene), un recettore tirosino-chinasico, con mutazioni in prevalenza negli esoni 12 e 18. Le mutazioni in KIT e PDGFRA sembrano essere alternative e meccanismi oncogenici mutuamente esclusivi.

I GIST esprimono nel 70% anche CD34, una glicoproteina transmembrana sialilata e anche un antigene delle cellule progenitrici ematopoietiche, che si trova nelle cellule mesenchimali.

In alcuni GIST del piccolo intestino può essere presente una positività per lo SMA (Smooth Muscle Actin).

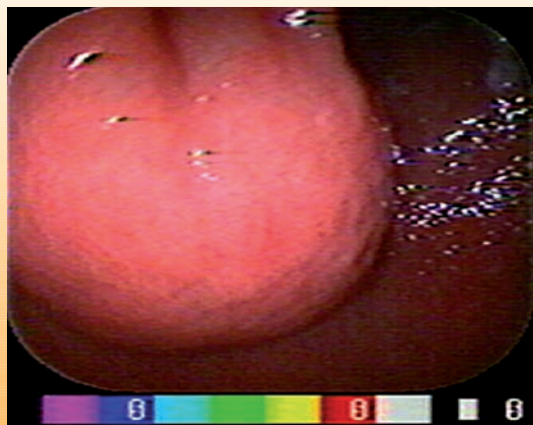
Un ulteriore aiuto nella diagnosi differenziale con gli altri tumori mesenchimali è data dalla negatività per l'S-100 e per la desmina espresse rispettivamente dagli Schwannomi e dai leiomiomi.

Fino nel 30% dei casi i GIST sono asintomatici (10-11) e vengono diagnosticati come incidentalomi. I sintomi, negli altri casi sono correlati con la dimensione e la localizzazione del tumore e consistono in dolore addominale, presenza di una massa palpabile, sanguinamento, disfagia, calo ponderale, ematochezia ed ostruzione. Dal punto di vista istopatologico possono essere suddivisi in 3 categorie: cellule fusate (70-80%), epiteliomi (20-30%) e miste (<10%).

L'ottenimento di una diagnosi accurata e precoce è di massima importanza per un corretto trattamento che sia il più possibile precoce e mirato; in questa ottica sta acquisendo sempre più importanza l'endoscopia nella diagnosi dei GIST.

Il GIST in endoscopia appare come una lesione sottomucosa o una deformazione parietale, una protuberanza nel lume rivestita da una mucosa regolare (**figura 1**), che in alcuni casi può presentare un'ombellicatura centrale, che se presente è caratteristica, oppure un'ulcerazione. La diagnosi endoscopica è spesso difficile (12) infatti non è possibile distinguere una lesione della parete da una compressione ab estrinseco e le biopsie risultano inefficaci dato che la mucosa sovrastante è solitamente normale e il loro esito solitamente consiste in una flogosi aspecifica. Si può affermare quindi che una diagnosi accurata e la diagnosi differenziale con le altre lesioni sottomucose non può essere effettuata con la sola endoscopia.

fig. 1: visione endoscopica di GIST gastrico



La diagnosi differenziale include tumori del tratto GI mesenchimali, neurali ed endocrini come leiomiomi, leiomiomasarcomi, schwannomi, lipomi, carcinoidi, tumori gnomici e fibromi. I GIST così come i primi tre tumori appena elencati sono localizzati all'interno dello strato muscolare. In questa ottica acquisisce grande importanza l'EUS che permette di identificare l'esatta posizione della lesione all'interno degli strati che costituiscono la parete gastrointestinale e grazie all'EUS-FNA (Fine Needle Aspiration) è possibile giungere alla diagnosi molecolare della lesione e anche alla determinazione della presenza di mutazioni.

Il termine GIST comprende un ampio spettro di manifestazioni cliniche che vanno dalle lesioni benigne, che vengono diagnosticate per caso durante l'esecuzione di un'endoscopia o di un esame radiologico per altre ragioni, alle lesioni maligne, localmente aggressive o metastatiche. La percentuale di diffusione metastatica varia tra 3-38% (12) e avviene prevalentemente per via ematogena.

La diagnosi di malignità presenta notevole difficoltà e per questo motivo sono stati compiuti ragguardevoli sforzi per cercare quantomeno di standardizzare la distinzione. Il problema principale della differenziazione tra lesioni benigne e maligne è basato sulla mancanza di indicazione alla resezione chirurgica nelle prime e soprattutto sull'incapacità di definire la presenza di un potenziale maligno con l'analisi istologica in alcuni casi. Un comportamento maligno è definito chiaramente dalla presenza di disseminazione omentale, mesenterica e peritoneale, invasione di organi adiacenti, recidiva dopo asportazione chirurgica e metastasi ad organi extra-addominali come il fegato nel 50% dei casi, polmoni (10%), ossa (<10%) o alla parete addominale; solitamente non si riscontrano metastasi per via linfo-

nodale (10-12). Attualmente non esiste un singolo fattore prognostico per il comportamento biologico del tumore, bisogna associare numerosi fattori tra cui l'attività mitotica, il pleiomorfismo nucleare, il grado di cellularità, il rapporto nucleo-citoplasma, la dimensione, l'invasione della mucosa sovrastante e la presenza di ulcerazione e di necrosi tumorale. La NIH consensus conference ha proposto una classificazione del rischio basata sulla dimensione della lesione e sulla conta mitotica (13): se la lesione ha un diametro inferiore a 5 cm e la conta mitotica è al di sotto di 5 per 50 campi HPF il rischio di malignità può essere considerato basso, viceversa è alto se le dimensioni superano i 5 cm e la conta mitotica è alta. Nel 2002 *Ando et al.* (14) ha focalizzato l'attenzione sulla presenza del Ki-67, indice contrassegnato nel campione FNA, mentre recentemente *Fukuta et al.* (15) ha spostato l'attenzione sulla vascolarizzazione visualizzabile con il Doppler durante l'EUS, GIST riccamente vascolarizzati presentano caratteristiche di aggressività cliniche ed istologiche maggiori rispetto a quelli scarsamente vascolarizzati.

Lasota et al. (16) ha dimostrato che la presenza della mutazione dell'esone 11 di c-kit si trova con un'alta frequenza nei GIST maligni.

Attualmente l'EUS gioca un ruolo cruciale nella valutazione, nella diagnosi e nella gestione dei GIST. Ecoendoscopicamente con frequenze di 6,5-9 MHz il tumore gastrointestinale stromale appare come una lesione focale ipoecogena che origina dal quarto strato della parete del tratto GI (muscolare propria) (**figura 2**), e in alcuni casi dal secondo strato (muscolaris mucosae). Sono stati segnalati alcuni rari casi di GIST a partenza dal terzo strato (sottomucosa); in realtà si pensa che il tumore sia originato dalla muscolare propria o

fig. 2: visione ecoendoscopica di GIST originante dalla IV tonaca della parete gastrica (muscolare propria)

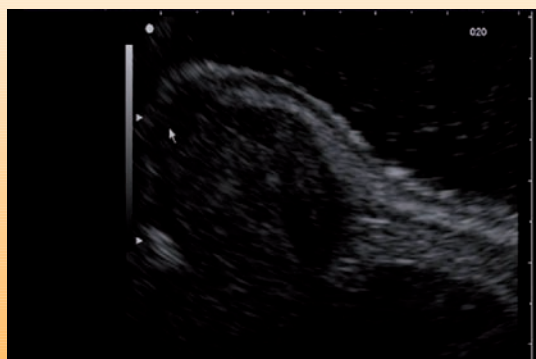


fig. 3: visione ecoendoscopica di GIST rettale con presenza di foci ecogeni con ago da biopsia all'interno della lesione visibile come stria iperecogena



dalla muscolaris mucosae e poi si sia espanso all'interno della sottomucosa. Solitamente i GIST hanno una forma ovoidale o ellittica, ma possono essere anche multilobulari o pedunculati.

Le caratteristiche EUS di benignità sono essenzialmente tre: diametro della lesione inferiore a 3cm, presenza di un pattern omogeneo di ecogenità e margini regolari. La presenza di tutte e tre queste caratteristiche ha una specificità del 100% (12).

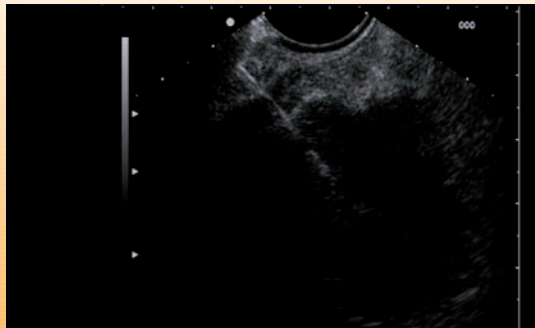
Le caratteristiche EUS di malignità sono date dalla presenza di un diametro del tumore maggiore di 4 cm, margini irregolari, foci ecogeni, e spazi cistici (**figura 3**). In uno studio condotto da *Chak et al.* (17-18) la presenza di almeno due tra le ultime tre caratteristiche ha una sensibilità che varia tra 80-100% nella determinazione EUS di malignità e queste vengono considerate fattori indipendenti associati a malignità.

Un problema associato a questa distinzione tra GIST maligno e benigno è dato dall'esperienza dell'operatore. All'EUS i GIST possono essere non facilmente distinguibili dai veri leiomiomi perché hanno caratteristiche ecografiche simili. Un aiuto può essere dato dalla sede delle lesioni, infatti i GIST sono più frequentemente localizzati nello stomaco e nell'intestino tenue, mentre i leiomiomi sono nell'esofago, nel colon e nel retto. Inoltre i GIST possono raggiungere dimensioni anche superiori a 4 cm di diametro, mentre i leiomiomi hanno dimensioni più contenute e infine nei primi si possono riscontrare foci cistici e iperecogeni al loro interno.

Anche se esistono localizzazioni anatomiche e caratteristiche EUS tipiche, la diagnosi deve comunque sempre basarsi sul campione di tessuto.

L'EUS-FNA è la metodica meno costosa, meno rischiosa e meno invasiva rispetto alle alternative esistenti attualmente e per questo motivo sta acquisendo sempre più importanza nella diagnosi dei tumori gastrointestinali

fig. 4: ago aspirato ecoendoguidato di GIST gastrico



(figura 4). In letteratura si possono trovare alcuni studi che contrastano con questa affermazione ma ciò è determinato dalla carente analisi molecolare che viene effettuata; *Gomes et al.* (16) dimostrano che i GIST possono essere diagnosticati preoperatoriamente con l' EUS-FNA attuando un'analisi molecolare che comprenda sia c-kit ma anche PDGFRA, e gli altri studi immunocitochimici. In ogni caso l'EUS-FNA da sola non riesce a differenziare i GIST benigni dai maligni, perché le caratteristiche istopatologiche necessarie per determinare la malignità come l'attività mitotica non sono presenti in adeguata quantità nel campione FNA. Per ovviare a questo problema si può aggiungere l'analisi immunoistochimico per il Ki-67 che indica l'attività mitotica e la proliferazione cellulare. L'unione dell'analisi per il Ki-67 all'EUS e ai risultati citologici dell'EUS-FNA ha una sensibilità e specificità del 100% per i GIST maligni. La capacità diagnostica dell'EUS-FNA può essere ulteriormente aumentata dall'aggiunta dell'analisi genetica delle mutazioni del c-kit, che può avere implicazioni prognostiche ma anche predire potenzialmente la risposta tumorale alla terapia farmacologia.

Si è cercato di superare l'incapacità diagnostica dell'endoscopia tradizionale per i GIST attraverso biopsie per via endoscopica utilizzando pinze "jumbo" con prelievi eseguiti nello stesso sito per cercare di prelevare campioni di tessuto a profondità maggiori.

È stato descritto in letteratura anche lo stripping con ansa diatermica della mucosa in modo da poter raggiungere la sottomucosa per l'esecuzione delle biopsie endoscopiche (19).

Un'alternativa all'EUS-FNA può essere la resezione endoscopica di mucosa e sottomucosa (ESMR) che presenta una capacità diagnostica notevolmente superiore rispetto alle pinze "jumbo" da biopsia, offre un trattamento definitivo se la lesione è inferiore a 2 cm di diametro ed è confinata alla sottomucosa e permette di inviare il materiale asportato all'analisi istologica. D'altronde questa tecnica non può essere applicata alle lesioni che coinvolgono la muscola-

re propria per l'alto rischio di perforazione (20-21). I GIST sono resistenti generalmente sia al trattamento chemioterapico che a quello radioterapico. La resezione chirurgica è il trattamento di prima scelta ed è indicata in presenza di sintomi e di certezza o sospetto di malignità della lesione. Lo scopo è di eliminare la massa per migliorare l'outcome del paziente senza dover effettuare ampi margini di resezione o linfadenectomia in quanto si sono dimostrate inutili (22-23). Nei GIST asintomatici con basso rischio di malignità basato sull'istologia e sull'EUS non esistono ancora linee guida.

La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione potenzialmente curativa varia tra 20-78% ma la recidiva è frequente e quindi la prognosi non può essere definita buona. Questo scenario si sta modificando infatti dal 2000 si è affiancata alla terapia chirurgica la terapia farmacologia con Imatinib (Gleevec; Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland), STI571, un inibitore selettivo di alcune tirosin-chinasi (RTK) tra cui c-kit che ha dimostrato una sensazionale riduzione della massa tumorale in pazienti con malattia metastatica con risposta sostenuta per oltre un anno di follow up o non resecabili e dal 2002 è stata approvata dalla U.S. Food and Drug Administration. La risposta a questa terapia è dipendente dalla presenza delle mutazioni attivanti di c-kit e per questo motivo esiste un 40% di pazienti resistenti, un esempio sono i casi con mutazioni di PDGFRA. Nel 2006 la U.S. Food and Drug Administration ha approvato l'ingresso nel mercato di un nuovo inibitore RTK, sunitinib (Sutent) per i pazienti la cui malattia progredisce nonostante la terapia con il Gleevec o per quelli con effetti collaterali legati all'uso del Gleevec.

Al giorno d'oggi in presenza di una terapia farmacologia e chirurgica valida assume ancora più importanza la diagnosi precoce dei GIST e si rafforza sempre più il ruolo dell'EUS nella diagnosi e nella gestione del follow up.

Corrispondenza

Cinzia Boemo
U. O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
Università Vita-Salute
IRCCS Ospedale San Raffaele
Via Olgettina, 60 - 20132 Milano
Tel. + 39 02 26432145/2744
Fax + 39 02 26432504
e-mail: boemo.cinzia@hsr.it

Bibliografia

1. Fletcher CD, Barman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
2. Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB, Blanchard DK, Foster RS et al. Tumors of the esophagus. *World J Surg* 2000; 24:401-11.
3. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin L, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal Leiomyomas and leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:211-20.
4. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983;7:507-19.
5. Kindblom LG, Remoti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 1998;279:577-80.
6. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
7. Lux ML, Rubin BP, Biase TL, Chen CJ, Maclure T, Dimetri G et al. KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000;156:791-5.
8. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-21.
9. Kinoshita K, Isozaki K, Hirota S, Nishida T, Chen H, Nakahara M et al. c-kit gen mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:147-51.
10. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81.
11. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213-20.
12. **Raquel E. Davilla, Douglas O. Faigel. GI stromal tumors. *Gastrointestinal endoscopy* 2003, Vol 1. 58 : 80-88.**
13. Shinomura Y, Kinoshita K, Tsutsui S, Hirota S. *J Gastroenterol* 2005;40:775-780.
14. **Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T et al. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;5:37-43.**
15. Fukuta N, Kitano M, Maekawa K, Chikugo T, Kudo M. Estimation of the malignant potential of gastrointestinal stromal tumors: the value of contrast-estimated coded phase-inversion harmonics US. *J Gastroenterol* 2005;40:247-55.
16. **Gomes A. L, Bardales R. H, Milanezi F, Reis R. M, Schmitt F. *Am J Clin Pathol* 2007;127:89-96.**
17. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ, Hawes RH, Tio TL et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997;45:468-73.
18. Palazzo L, Landi B, Cellier C, Cuillierier E, Roseau G, Barbier J-P. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumors. *Gut* 2000; 46:88-92.
19. Kojima T, Takahashi H, Parra-Blanco A, Kohsen K, Fujita R. Diagnosis of submucosal tumor of the upper GI tract by endoscopic resection. *Gastrointest Endosc* 1999;50:516-22.
20. Hunt GC, Smith PP, Faigel DO. Yield of tissue sampling for submucosal lesions evaluated by endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2003;57:68-72.
21. Waxman I, Saitoh Y, Raju GS, Watari J, Yokota K, Reeves AL et al. High-frequency probe EUS-assisted endoscopic mucosal resection: a therapeutic strategy for submucosal tumors of the GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002;55:44-9.
22. De Matteo 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;231:51-8.
23. Matthews BD, Walsh RM, Kercher KW, Sing RF, Pratt BL, Answini GA et al. Laparoscopic vs. open resection of gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2002;16:803-7.