

Enterorragia acuta da tumore stromale gastrointestinale (GIST). Contributo clinico



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 6, 2002

A. Ciccolo, T. Centorrino, M. Rossitto*,
A. Barbera*, M.T. Fonti, F. Fedele*

Università degli Studi di Messina
Dipartimento delle Specialità Chirurgiche
*Dipartimento di Patologia Umana
Chirurgica Generale II e Patologia Ano-Rettale
Direttore: Prof. Antonio Ciccolo

Abstract

ACUTE BLEEDING BY GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST). CASE REPORT

A.A. refer a case report on a patient observed in emergency condition for acute bleeding from digiunal bowel by a GIST. Starting from clinical case, describe a brief profile of clinical, histogenetic, diagnostic and prognostic characteristics of the GIST also delineated by recent reports from literature; agree with other A.A. about treatment procedure represented always by resection of affected intestinal tract and never by enucleation for inconstant and unforeseeable biologic comportment by this tumours.

Key words: Acute bleeding, GIST, diagnosis.

Introduzione

I tumori stromali gastro-intestinali (GIST) costituiscono allo stato attuale una realtà clinica tanto complessa quanto controversa; costituiscono infatti un gruppo eterogeneo di neoplasie di non univoco inquadramento nosologico, sia per quanto riguarda la linea di differenziazione sia per la variabilità del loro comportamento clinico e per la difficoltà di predirne la prognosi sulla base dei parametri istopatologici^(1, 2, 3). Del tutto recentemente, Kingblom e coll. e Lev e coll., hanno dimostrato che l'origine di tali neoplasie è da fare risalire alle cellule interstiziali di Cajal^(4, 5) di cui si dirà più avanti.

Scopo del nostro lavoro è il contributo casistico di un caso clinico di grave enterorragia acuta da GIST, con particolare rilievo del momento diagnostico e terapeutico.

Caso clinico

B.D. di 79 anni, sesso F, giunge alla nostra osservazione per una sintomatologia insorta 24 ore prima e caratterizzata dall'emissione di feci liquide di colorito piceo non accompagnato da nausea, vomito o dolore addominale, ma associata ad astenia profonda.

L'esame emocromocitometrico, al ricovero, faceva registrare solo un modesto stato anemico. All'e.o. dell'addo-

me non si evidenziavano aree o punti dolenti alla palpazione né alterazioni ascoltatorie della peristalsi. L'esplorazione rettale metteva in evidenza presenza di feci picee di consistenza liquida; veniva pertanto disposta l'esecuzione di indagine EGDSkopica in urgenza che non consentiva di rilevare alcuna lesione patologica esofago-gastro-duodenale che giustificasse la sintomatologia, così come risultava negativa per lesioni patologiche anche l'indagine colonscopica.

A 72 ore dal ricovero, la paziente dopo un corrispondente periodo di asintomaticità, manifestava un'imponente episodio di enterorragia con sangue rosso rutilante, con calo importante dei valori emometrici (emoglobina 5g). Dati pertanto i riscontri delle indagini precedentemente eseguite che consentivano di localizzare la sede di origine del sanguinamento nel contesto dell'intestino tenue, si riteneva opportuno eseguire un'indagine angiografia in urgenza. Veniva pertanto eseguito lo studio dell'arteria mesenterica sup. per via transfemorale dx con DSA. L'arteria mesenterica superiore e le sue collaterali si presentavano regolari per calibro e pervietà. In sede digiunale si documentava formazione tondeggiante a contorni netti e regolari, che in fase arteriosa presentava un ricco circolo anarchico con apporto da rami digiunali. Nella fase parenchimografica si documentava un aumentato staining con precoce visualizzazione di una grossa vena di scarico che afferiva al tronco principale

Pervenuto in Redazione il 3 Dicembre 2001

Aggiornato il 1° Luglio 2002

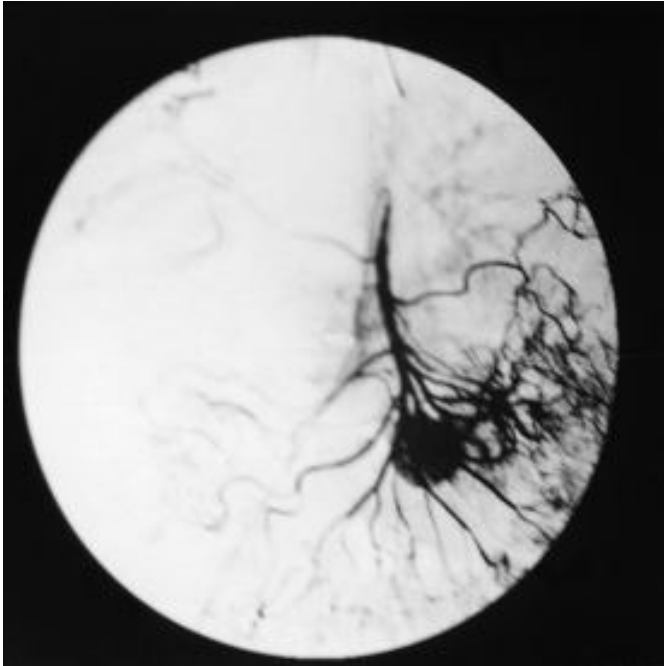


Fig. 1: Angiografia (fase arteriosa): neoformazione riccamente vascolarizzata in rapporto ai vasi digiunali.

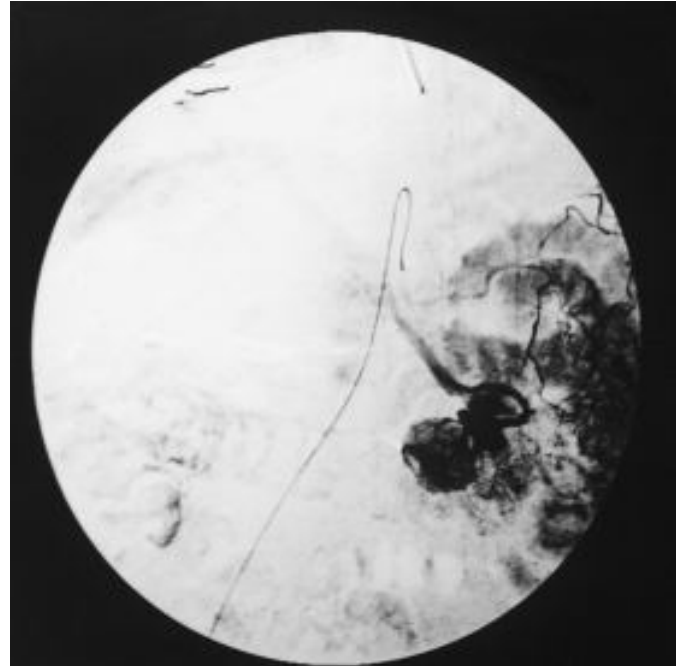


Fig. 2: Angiografia (fase venosa): aumentato staining con precoce visualizzazione di una grossa vena afferente al tronco portale principale. Colorazione tardiva della mucosa intestinale.

della v. porta. In fase tardiva si apprezzava una soffiatura di m.d.c. che verosimilmente disegna la mucosa di un'ansa digiunale (Figg. 1 e 2).

Localizzata la sede del sanguinamento ed avviata terapia intensiva rianimatoria e trasfusionale, si provvedeva al trattamento chirurgico in urgenza. Tramite incisione laparotomica xifo-ombelicale, si accedeva al cavo peritoneale, la cui esplorazione faceva rilevare la presenza di neoformazione del diametro di circa 5 cm, a carico del margine antimesenterico del digiuno, a circa 10 cm dall'angolo duodeno-digiunale. Il mesentere corrispondente al segmento affetto era sede di imponenti ectasie vascolari. Si procedeva pertanto alla preparazione del segmento digiunale affetto mediante isolamento di cuneo mesenteriale e resezione dello stesso tratto intestinale. Ripristino della continuità intestinale mediante anastomosi T-T manuale in duplice strato, in filo a lento riassorbimento. Quindi, posizionati drenaggi di Jackson Pratt in sede perianastomotica e nel cavo pelvico, si provvedeva alla ricostruzione per strati della parete.

Descrizione pezzo operatorio: il pezzo operatorio era costituito da circa 7 cm di digiuno dal cui margine anti-mesenterico originava neoformazione di forma tondeggiante del diametro di circa 4 cm, a superficie liscia e regolare, rivestita da sierosa di aspetto normale, percorsa da vasi sanguigni ectasici. Il segmento intestinale veniva aperto lungo il margine mesenterico; la superficie mucosa risultava regolare per aspetto e consistenza delle pliche tranne che in corrispondenza della base di impianto della neoplasia, ove le pliche mucose, pur mantenendo normale la consistenza, apparivano lievemente stira-

te. Nel punto centrale della suddetta area era presente soluzione di continuo puntiforme, la cui specillazione consentiva di accedere nel contesto di una cavità del diametro di circa 1,5 cm, da cui fuoriusciva un fiotto di materiale ematico (Figg. 3 e 4).

All'esame macroscopico la neoformazione digiunale, del diametro di cm 4x3,5, risultava ben delimitata nei confronti della parete muscolare, rivestita da mucosa e sierosa integre. Presentava aspetto polipoide ed accrescimento endocentrico. Al taglio la lesione era costituita da

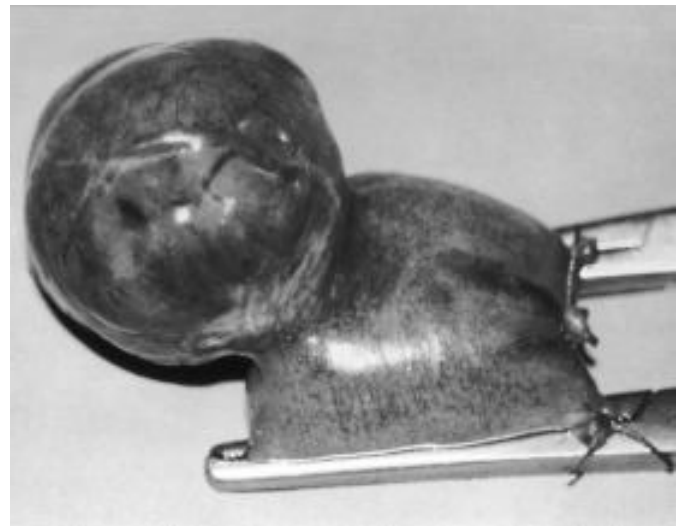


Fig. 3: Riscontro operatorio: segmento digiunale (1ª ansa) resecato da cui si sviluppa una formazione esofitica.

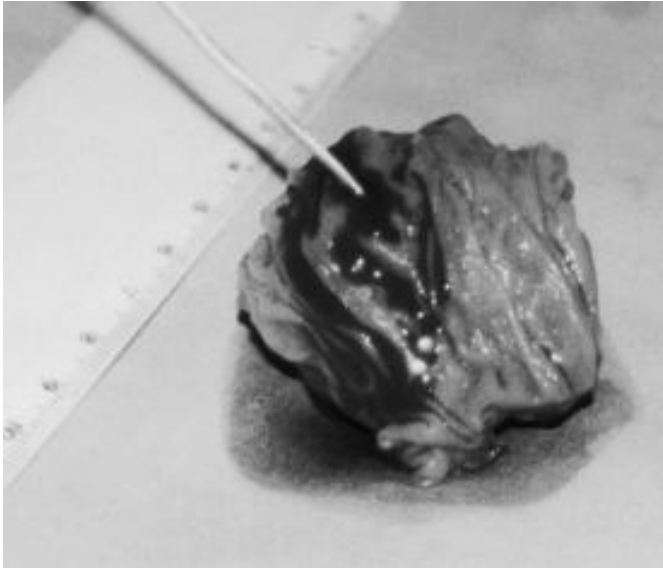


Fig. 4: Riscontro operatorio (pezzo operatorio aperto): la mucosa in corrispondenza della neoplasia appare integra e di aspetto normale, tranne che per una soluzione di continuo puntiforme (specillo), origine dell'emorragia.

tessuto di colorito roseo-vitreo, rilevato e di aspetto encefaloide con soffusioni emorragiche.

I campioni tissutali prelevati dalla neoplasia digiunale sono stati fissati in formalina tamponata al 10%, inclusi in paraffina e le sezioni ottenute dello spessore di 3 micron sono state colorate con ematossilina-eosina come di routine. Nella Tabella I sono elencati gli anticorpi utilizzati per le indagini immunocitochimiche e le rispettive diluizioni; le metodiche sono state effettuate utilizzando il sistema Avidina-streptoavidina. L'incubazione degli anticorpi è stata realizzata a temperatura ambiente per 30 min. La tecnica è stata effettuata con apparecchiatura automatica Tech-Mate (dako). Lo sviluppo è stato ottenuto utilizzando come cromogeno la Diaminobenzidina (Dab); contrasto nucleare con emallume di Majer.

A piccolo ingrandimento la neoplasia digiunale non presentava una capsula delimitante ben riconoscibile, gli elementi cellulari si interdigitavano con i normali tessuti circostanti alla periferia della lesione (Fig. 5). Erano altresì presenti fenomeni di compressione. La proliferazione

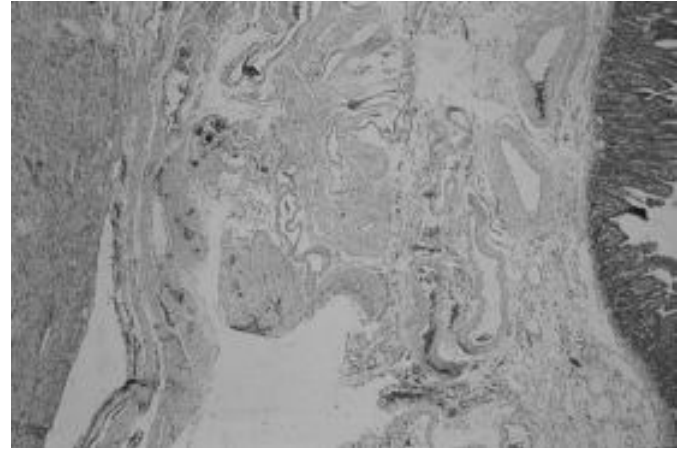


Fig. 5: La neoplasia non presenta una capsula delimitante.

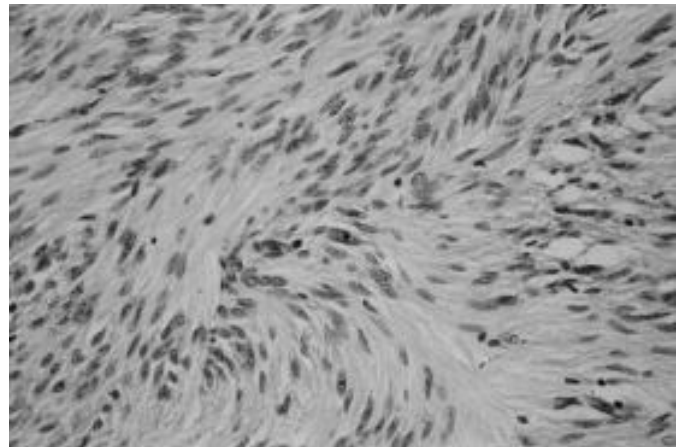


Fig. 6: Proliferazione costituita da cellule fusate disposte in corti fasci variamente intersecati fra loro.

era costituita da cellule di forma fusata, a contorni netti, disposte in corti fasci variamente intersecati fra loro o con aspetto a "spina di pesce" o con strette spirali evocanti i tumori del tessuto fibroso⁽⁶⁾ (Fig. 6). Le fibre muscolari contenevano citoplasma eosinofilo, fibrillare, nuclei allungati, voluminosi, con aspetto a "sigaro" per lo più centrali, generalmente scarsi in cromatina con o senza vacuoli perinucleari⁽⁷⁾ (Fig. 7). Talora si poteva osservare una disposizione nucleare a palizzata simile ai corpi di Verocay, descritti nei neurilemmomi⁽⁶⁾. La vascolarizzazione era costituita prevalentemente da vasi di medio calibro, dotati di una spessa parete ialina, che talora apparivano aggregati in formazioni simil-emangiopericitoma (Fig. 8). Le cellule erano separate da una variabile quantità di stroma con focali aspetti regressivi di degenerazioni mixoide e/o di involuzione ialina⁽⁶⁾. Vacuolizzazione citoplasmatica, degenerazione cistica, calcificazione, metaplasia cartilaginea non sono state riscontrate⁽⁷⁾. L'attività mitotica era minima o assente

Tab. I

Anticorpo	(M/P)		Diluizione
Vimentina	(M)	Dako	1:200
Cd-34	(M)	Ylem	1:50
Proteina S-100	(P)	Dako	1:500
Actina Muscolo L.	(M)	Dako	1:100
Citocheratina Ampio Spettro	(M)	Dako	1:100
Neurofilamenti	(M)	Biogenex	1:30
Cromogranina	(M)	Immunotech	1:50
N.S.E.	(P)	Dako	1:100

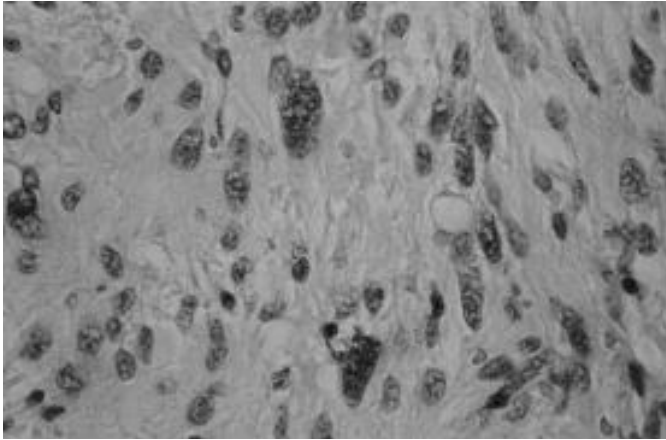


Fig. 7: Fibre muscolari contenenti citoplasma eosinofilo, nuclei allungati, con aspetto a "sigaro per lo più centrali.

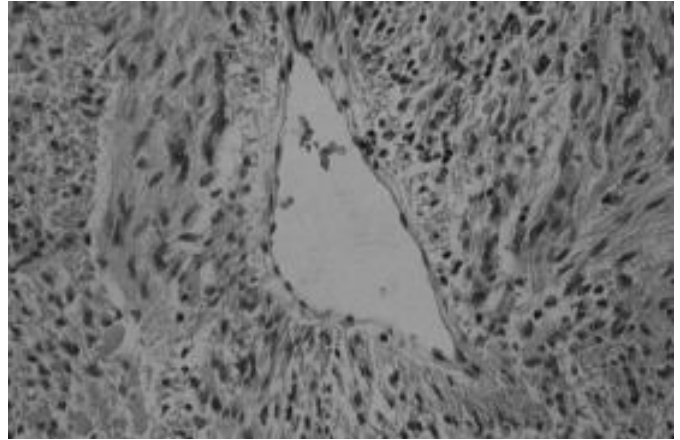


Fig. 8: Vasi di medio calibro con ialinosi delle pareti con aspetto simil-emangiopericitoma.

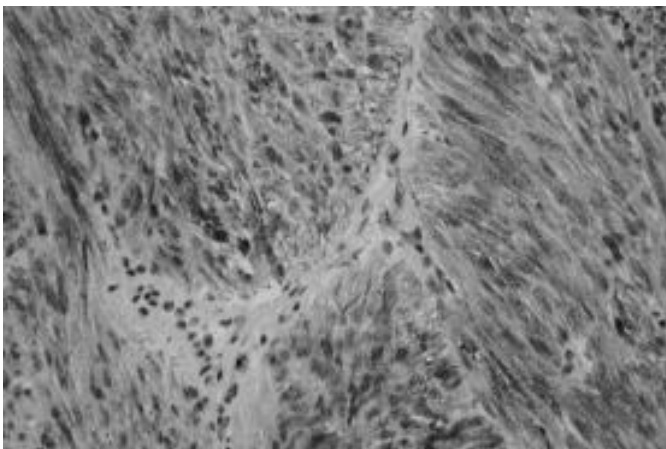


Fig. 9: Positività a sede citoplasmatica per actina muscolo-liscio.

<2x10HPF così come il pleiomorfismo nucleare, le atipie citologiche e le aree di necrosi.

All'indagine immunocitochimica gli elementi proliferanti esibivano una evidente reattività a sede citoplasmatica per l'actina muscolo-liscio (Fig. 9), una diffusa positività per vimentina; l'anticorpo anti CD-34 ha colorato circa il 25% delle cellule. Risultavano costantemente non reattivi gli altri marcatori. Indice mitotico <2x10HPF.

Diagnosi istopatologica: GIST di derivazione muscolare con componente a cellule fusate a basso rischio di malignità.

Il decorso post-operatorio è stato regolare, con ripresa della canalizzazione in 2^a giornata, rialimentazione in 2^o giornata e dimissione in 10^a giornata.

Discussione

L'interesse del nostro caso clinico risiede nella rarità della patologia stessa, rappresentando i GIST il 2-5% di tutti i sarcomi dei tessuti molli e meno dell'1% dei tumo-

ri del tratto digestivo nel cui contesto, in ordine di frequenza decrescente si manifesta nello stomaco (59,4%), nel tenue (21,9%), nell'esofago (9,4%) e nel duodeno (3,1%), nel colon (3,1%), nel retto (3,1%)⁽⁸⁾.

Il caso clinico da noi trattato, ha manifestato un sanguinamento acuto che, pur essendo una delle manifestazioni cliniche più frequenti dei GIST, permane tuttavia patologia di raro riscontro. Eccettuato il sanguinamento nelle sue forme acuta e cronica, i tumori stromali gastro-intestinali procurano sintomatologia di scarsa entità ed assolutamente aspecifica, caratterizzata da algie addominali, astenia e, nei casi di avanzata evoluzione endoluminale, sub-occlusione. Ma come è noto, nella gran parte dei casi, i GIST rimangono asintomatici e danno luogo a manifestazioni di tipo acuto (emorragia-occlusione)^(9, 10).

Sul piano diagnostico, vogliamo citare un dato statistico che chiarisce il problema; infatti, una quota abbondantemente superiore alla metà dei casi (dal 55% al 75% a seconda delle casistiche), non è stata oggetto di diagnosi preoperatoria. L'analisi delle performances delle metodiche di diagnostica per immagini non fornisce dati particolarmente rilevanti, infatti le uniche metodiche da considerare (TC spirale ed RMN), hanno un'attendibilità del 75-95% per quanto attiene la sede e del 35-55% per quanto attiene la natura⁽¹¹⁾.

Metodica attualmente in fase di sperimentazione e dalla quale ci si aspetta un significativo contributo diagnostico è l'endoscopia virtuale, che consiste in particolari elaborazioni software delle tecniche di spiroTC e di RMN. Altro argomento di notevole interesse del quale però faremo un cenno è quello riguardante l'origine dei GIST e la correlata formulazione prognostica.

Dal punto di vista istopatologico i tumori stromali gastrointestinali ancor oggi presentano aspetti non chiari, sia per quanto riguarda l'istogenesi che, la classificazione, rendendo così difficile la valutazione prognostica. Alla base della non univoca interpretazione sta il fatto che i GIST mostrano una vasta gamma di differenzia-

zione morfologica. Nella maggioranza dei casi la definizione di tumori stromali del tratto gastroenterico comprende una categoria di neoplasie a cellule fusate e/o epitelioidei che presentano un ampio spettro morfologico immunofenotipico ed ultrastrutturale, mostrando una differenziazione parziale o incompleta in senso mioide, nervoso, gangliare o misto.

La classificazione più utilizzata che tiene conto delle loro caratteristiche fenotipiche suddivide i GIST in 4 gruppi⁽¹²⁾: 1) neoplasie che presentano una differenziazione verso il tessuto muscolare liscio evidenziata dal punto di vista immunocitochimico con l'espressione di actina-muscolo-liscio e desmina ed all'esame ultrastrutturale dalla presenza di vescicole di pinocitosi, granuli densi sottoplasmalemmali e microfilamenti citoplasmatici con densità focale.

Tali neoplasie possono aver origine dalla muscolare propria, dalla *muscularis mucosae*, o dalla muscolatura vasale; 2) neoplasie con apparente differenziazione verso elementi nervosi con caratteristiche ultrastrutturali simili a quelli dei neuroni per la presenza di lunghi prolungamenti citoplasmatici che ricordano gli assoni, di microtubuli sparsi e granuli del core densi di tipo neurosecretorio; tali elementi sono stati paragonati alle cellule del plesso mioenterico e le neoplasie corrispondenti vengono definite "gastrointestinal autonomic nerve tumors" o "GANS"; manca però la conferma immunocitochimica, poiché non sono stati evidenziati markers neurali e neuroendocrini come i neurofilamenti, la cromogranina, la sinaptofisina; positività occasionale è stata riferita con la enolasi neuronospecifica e la proteina S-100; 3) neoplasie con caratteristiche miste di differenziazione sia verso il muscolo liscio che verso gli elementi nervosi; 4) neoplasie che non mostrano alcuna differenziazione anche dopo indagine immunocitochimica ed ultrastrutturale, una vasta percentuale di questo gruppo presenta una positività per CD-34.

È quindi chiaro che con il termine di GIST, più che una ben definita entità neoplastica, viene identificata invece una famiglia di neoplasie, con differenti espressioni immunofenotipiche. La recente individuazione delle cellule interstiziali di Cajal (ICC) quali probabili rappresentanti della linea di differenziazione dei GIST, ne sta rivoluzionando l'inquadramento nosografico⁽¹³⁾. Secondo tale ipotesi esse rappresentano un sistema cellulare interposto tra le strutture nervose del sistema autonomo e le strutture muscolari della parete gastrointestinale che avrebbe un ruolo importante nel controllo della motilità intestinale con funzioni di pacemaker e di mediatore della trasmissione nervosa enterica. Queste cellule ritenute per molto tempo di origine nervosa, probabilmente potrebbero essere muscolari lisce specializzate, simili alle cellule cardiache che costituiscono il nodo seno-atriale. La proposta di adottare il termine GIPACT (gastrointestinal pacemaker cell tumor)⁽⁴⁾ non ha trovato un accordo unanime poiché l'attività di pacemaker non rappresenta l'unica funzione delle ICC e non tutti

i GIST presentano proiezioni citoplasmatiche simili a filopodi, peculiarità ultrastrutturale delle ICC. Le caratteristiche immunocitochimiche ed ultrastrutturali dei GIST sono inoltre più verosimilmente compatibili con l'ipotesi dell'origine neoplastica da un progenitore mesenchimale con potenzialità di parziale o variabile differenziazione verso le cellule muscolari lisce o verso le cellule interstiziali di Cajal non escludendo la possibilità di restare "uncommitted". Ciò potrebbe spiegare la notevole variabilità delle espressioni immunofenotipiche ed ultrastrutturali dei GIST.

Recentemente Franquemont⁽¹⁴⁾ ha proposto una classificazione di queste neoplasie in gruppi di rischio in base alle dimensioni ed all'indice mitotico: i tumori di dimensioni inferiori a 5 cm e con indice mitotico $<2 \times 10 \text{ HPF}$ vengono inquadrati nel gruppo a basso rischio, mentre quelli con dimensioni ed indice mitotico maggiori sono classificati ad alto rischio; le neoplasie con dimensioni superiori a 5 cm e con indice mitotico $<2 \times 10 \text{ HPF}$ sono inquadrabili nei gruppi ad alto rischio o basso rischio sulla base dei valori del PCNA index, rispettivamente maggiore o minore del 10%. La presenza di aneuploidia del DNA come dimostrato dalla citometria a flusso ha evidenziato una correlazione prognosticamente sfavorevole.

Dalle premesse discende una logica deduzione terapeutica e cioè che di fronte ad un tumore stromale gastrointestinale non sono più ipotizzabili interventi limitati e conservativi del tipo "enucleazione" ma bisogna sempre eseguire interventi resettivi i cui margini di sicurezza non siano inferiori ai 2 cm, ma neanche di molto superiori, poiché una maggiore estensione della resezione non modificherebbe la prognosi. Altrettanto inutili sono le linfadenectomie poiché le localizzazioni linfoghiandolari hanno un'incidenza estremamente bassa e la loro localizzazione contrariamente alle neoplasie epiteliali non è preferenziale.

Conclusioni

I GIST, neoplasie rare, vivono oggi un momento di fermento scientifico per quanto riguarda il loro inquadramento nosologico, la loro origine cellulare, e soprattutto il loro comportamento biologico. Non essendo possibile, in atto, definire con certezza la benignità e la malignità di queste neoplasie, deve essere univoco il momento terapeutico che deve prevedere l'intervento chirurgico resettivo. Ed è a quest'unico atto terapeutico che in fase attuale si affida il potenziale terapeutico del paziente affetto da GIST, non essendo in atto confermata l'efficacia terapeutica di alcun elemento chemioterapico né radioterapico per la terapia adiuvante di tali neoplasie; ed è soprattutto nella definizione prognostica che in atto sono indirizzate le ricerche più importanti, al fine di omogeneizzare non tanto il momento chirurgico la cui entità risulta anche piuttosto chiaramente definita, quanto per l'ipotesi terapeutica pre e postoperatoria.

Riassunto

Gli AA riferiscono su un caso clinico giunto all'osservazione in urgenza per una sintomatologia enterorragica acuta da GIST del tenue digiunale.

Prendendo spunto dal caso clinico tracciano brevemente il profilo clinico, istogenetico, diagnostico e prognostico della patologia in oggetto ricostruito anche da recenti lavori comparsi in letteratura. Concordano con la maggior parte degli A.A. sull'orientamento terapeutico, costituito dalla resezione del tratto interessato e mai dall'enucleazione, proprio a causa dell'incostante ed imprevedibile comportamento biologico di tali neoplasie.

Parole chiave: Sanguinamento acuto, GIST, diagnosi.

Bibliografia

- 1) Marrano D.: *Tumori stromali gastrointestinali*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.
- 2) Filippini A., Peperini N., Di Matteo F.M., Martino A., Torretta A., Zeni K.P., Mascagni D.: *I tumori stromali gastrointestinali*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.
- 3) Rea T., Di Rienzo M., Angelucci D., Tauro A., Sigismondi G., Strassera R., Picardi N., Ann. Ital. Chir., 71: 677-84, 2000.
- 4) Kindblom L.G., Reinotti H.E., Aldenberg F., Meis-Kindblom J.M.: *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cells of Cajal*. Am J Pathology, 152:1259-1269, 1998.
- 5) Licata A., Vasquez E., Puleo S., Di Cataldo A., Racalmuto A., Naso P., Greco L., Canteri R., Gresta S.: *I tumori stromali gastroin-*

testinali: nuovi aspetti istogenetici e classificativi. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.

- 6) Silverberg S.G., De Lellis R.A., Frable W.J.: *Mesenchymal neoplasms*. In: *Surgical Pathology and Cytopathology*. Ed. Ass. De Lellis-Frable, New York, 1699-1704, 1997.
- 7) Fenoglio-Preiser C.M.: *Gastrointestinal mesenchymal neoplasms*. In: *Gastrointestinal Pathology*. Lippincott-Raven ed., Philadelphia - New York, 1169-1215, 1999.
- 8) Ferrarese S., Polignano F.M., Camporeale S., Ferrarese F., Canaglia A., Ugenti I.: *Tumori stromali gastrointestinali: aspetti prognostico-red- ditivi*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.
- 9) D'Amato A., Montesani C., Ribotta G.: *Tumori stromali gastroin- testinali (GIST). Significatività della clinica e della diagnostica pre-o-pe- ratoria*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.
- 10) Androni B., Biffi R., Pozzi S., Mazzard G., Delas T., De Braud F.: *Tumori stromali gastrontestinali: trattamento multidisciplinare*. Atti 101° Congr. SIC. Catania 10-13 Ottobre 1999.
- 11) D'Amato A., Cristaldi M., Pronio A.M., Montesani C., Ribotta G.: *Tumori stromali e gastrointestinali: diagnosi clinica e strumenta- le. Valutazione su una revisione di letteratura*. Chir Ital, 51:459-464, 1999.
- 12) Versaci A., Fedele F., Macrì A., Speciale G., Scuderi G., Leonello G., Terranova M., Famulari C.: *I Tumori stromali dello stomaco di derivazione muscolare: esperienza personale*. Chir Ital, 53: 81-88, 2001.
- 13) Sircar K, Hewlett B.R., Huizinga J.D., Chorneyko K, Berezin I, Riddell R.H.: *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointe- stinal stromal tumors*. Am J Surgical Pathol, 23:377-389, 1999.
- 14) Franquemont D.W.: *Differentiation and risk assesment of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Clin Pathol, 103:41-47, 1995.

Commento

Commentary

Prof. Domenico MARRANO

Ordinario Chirurgia Generale

Università degli Studi di Bologna

Gli AA, riportano un caso di tumore stromale del digiuno manifestatosi con emorragia digestiva ed eseguono una disamina delle caratteristiche cliniche e degli aspetti istopatologici ed ultrastrutturali di tali tumori. Il lavoro è correttamente impostato, con buona documentazione iconografica.

Con il termine GIST, s'intende un eterogeneo gruppo di neoplasie che comporta difficoltà di riconoscimento clinico, di caratterizzazione istopatologica e di valutazione prognostica alla luce del trattamento intrapreso. Sono tumori rari (2-5% dei tumori gastrointestinali), più frequenti nello stomaco e tenue, ove spesso si manifestano con una complicità di ordi- ne emorragico o occlusivo.

Il progredire delle tecniche immunoistochimiche ed ultrastrutturali ha permesso di superare la vecchia dizione di tumori stromali gastrointestinali, consentendo di suddividere diverse sottoclassi in base alla presenza di markers della differen- ziazione fenotipica muscolare elo nervosa quali il CD 117, presente nella quasi totalità dei GIST), il CD34 (70%) l'NSE, il S100 e la Desmina (<5-10%). Il pleiomorfismo istopatologico ed ultrastrutturale di tali neoplasie può rende-

re ragione sia dei diversi quadri clinici di esordio dei GIST, sia del loro variabile comportamento biologico. I criteri istologici non hanno però un significato assoluto: tumori definiti istologicamente benigni possono rilevare nel tempo un comportamento maligno, con recidive o metastasi. A tal proposito sono stati identificati degli "indici predittivi di malignità" quali l'età del paziente, la sede d'insorgenza della neoplasia, le dimensioni del tumore, la presenza di aree di emorragia e/o necrosi, l'elevato indice mitotico (>5 mitosi/50HFP), la presenza di mutazioni nel gene che codifica per la proteina KIT. La terapia dei GIST è essenzialmente chirurgica e consiste nell'asportazione del segmento gastrointestinale interessato; la linfadenectomia deve essere eseguita di necessità, in quanto i GIST metastatizzano preferenzialmente per via ematica. Controversa è l'utilità di metastasectomie epatiche, vantaggiosa secondo alcuni, inefficace per altri e da noi eseguita in alcuni casi, ma con risultati discordanti. La dimostrazione di una mutazione nel gene che codifica per la proteina KIT espressa sulle cellule tumorali nelle forme più aggressive, ha condotto alla messa a punto di un inibitore della protein-tirosin-chinasi Ber-Abl che causa, sia in vitro che in vivo, l'inibizione selettiva della proliferazione e induce l'apoptosi delle linee cellulari Ber-Abl positive. In studi condotti su pazienti affetti da GIST inoperabili o metastatici, l'imatinib mesilato, al dosaggio di 400-600mg/die, si è dimostrato in grado di provocare una regressione parziale o la stabilizzazione della malattia in una percentuale significativa di casi (40%).

The authors report a case of a gastrointestinal stromal tumor (GST) of the jejunum causing a digestive bleedig. Clinical characteristics and the histopathological aspects are analyzed. The layout and the iconography of the presented article are well planned.

GIST represent a rare (2-5% of gastrointestinal tumors) heterogeneous group of tumors, characterized by a difficulty of histopathological characterization, due to the presence of different immunohistochemical markers such as CD 117, CD34, NSE, S100 and Desmina. They are more frequent in the stomach and small bowel, with a different prognosis based on the undertaken treatment, prognostic criteria depends on numerous factors as the age of the patients the side and size of the tumor, the presence of hemorrhagic or necrotic areas, the high mitotic index, the presence of mutations in the gene that codifies for protein Kit. GIST's therapy is surgery, consisting in the complete resection of the interested gastrointestinal tract; node's dissection is not necessary, because the metastases are above all hematogenous. The utility of liver metastasectomy is still discussed, because of the different prognostic results, also observed in some of our cases. The demonstration of a mutation in the gene that codifies the protein Kit, typical -Abl, that causes the selective inhibition of the proliferation, inducing the apoptosis of the most aggressive tumoral forms, justify a new therapy, based on an inhibitor of the protein-tirosin-kinasi Ber of the positive Ber-Abls cellular lines: in patients with inoperable or metastatic GIST, the imatinib mesilate (400 600mg/die) has showed to carry out a partial regression or a stabilization of the disease in 40% of the treated cases.

Bibliografia

- 1) D. Marrano, F. Minni: *I tumori dell'intestino tenue*. Piccin Ed., 1997.
- 2) 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, 72(2):175-80, 2001.
- 3) Ruggiero R., De Martino A., Ferrara A., Procaccini F., Procaccini E.: *Direct experience in the treatment of unusual, primary, and secondary malignant tumors of the stomach*. Ann Ital Chir, 72(2):165-73, 2001.

Autore corrispondente:

Prof. Antonio CICCOLO
Via Osservatorio is., 397/b
98100 MESSINA

