

Tumori stromali gastrointestinali: osservazioni su una serie di 23 casi trattati chirurgicamente



Ann. Ital. Chir., LXXII, 2, 2001

A. D'Amato, A. Brini, C. Montesani,
A. Pronio, A. Chessa, F. Manzi, G. Ribotta

Cattedra di Chirurgia Generale
VI Clinica Chirurgica - Dir. Prof. G. Ribotta
Università di Roma "La Sapienza"

Introduzione

Solamente da pochi anni si sta definendo un consenso tra gli Autori (1, 2) sul riconoscimento di una nuova classe nosologica, che raggruppa un ampio spettro di neoplasie dell'apparato digerente che riconoscono come comune denominatore la derivazione dal tessuto stromale della parete intestinale: i Tumori Stromali Gastro Intestinali, G.I.S.T. nell'acronimo inglese diffusamente impiegato.

Le modalità stesse di formazione di questa nuova categoria patologica sono di estremo interesse e rappresentano un esempio paradigmatico di nuova classificazione di lavoro ottenuta "in progress".

Continue sono le nuove acquisizioni su questo raggruppamento tumorale, centrate soprattutto sulla sua origine; recenti osservazioni immunoistochimiche ed anatomopatologiche sembrerebbero accreditare una genesi di derivazione dalle cellule interstiziali di Cajal (4, 5, 6, 7).

Scopo del lavoro

Abbiamo ritenuto utile pertanto segnalare i 23 casi documentati di GIST da noi osservati e trattati, al fine di contribuire al dibattito sul trattamento di questa "nuova" entità nosologica. È questo il momento infatti nel quale debbono essere messe a confronto le esperienze più significative affinché si crei, in letteratura, consenso sull'atteggiamento terapeutico migliore cui attenersi in caso di GIST. Recentemente altri Autori (8) hanno pubblicato nel nostro Paese una casistica relativa al tratta-

Abstract

GASTRO INTESTINAL STROMAL TUMOURS: EVALUATIONS ABOUT 23 OPERATED CASES

Aim of the study: The recently introduced new nosological category, Gastro Intestinal Stromal Tumors, brought the Authors to a revision of their series and to a critical analysis of surgical behaviour for the treatment of that pathology.

Material and method: A series of 23 cases of GIST, observed between 1977 and 1999 has been taken into account. In the earlier cases, histopathological classification has been reviewed according to the most used criterions in international scientific literature.

Results: 17 of 23 observed tumors were located on the stomach, 4 on the duodenum and 2 on the jejunum. 20 of these cases derived from muscular tissue and 3 cases derived both from muscular and neural tissues. In 7 cases (30%) tumors were accidentally discovered during surgical intervention or diagnostic procedures for other causes. Surgical treatment was performed in all cases and consisted in 6 gastric resections, 14 gastric free-margin excisions, 2 duodenal resections and 1 jejunal resection.

The follow-up (performed on 18 patients, with a minimum of 1 year, a maximum of 17 years and a median of 6 years) showed 2 deaths (11%) due to oncological causes, while 2 of the patients (11%) died for other causes.

Conclusions: The only treatment for that group of tumors is, at the moment, surgery. Although that kind of neoplasms has mainly non-aggressive biological behaviour, a radical resection must be performed, due to the absence of macroscopic criterions to help distinguishing, during surgical intervention, aggressive tumors from non-aggressive ones.

Key words: Gastro Intestinal Stromal Tumors, surgical excision, accidental diagnosis.

mento chirurgico dei GIST comparabile, come peso specifico, alla presente. Altri (9) lo stanno facendo, sostenendo anche per questa patologia, l'accesso laparoscopico. Sarà certamente utile un confronto fra esperti, nell'ambito prima della Società Italiana di Chirurgia e poi con Società Internazionali, che porti a stabilire le linee guida di riferimento per il trattamento di questi tumori.

Materiali e metodi

Tra il 1977 e il 1999 abbiamo trattato chirurgicamente 23 pazienti, di cui 13 maschi e 10 femmine di età compresa tra i 34 e i 77 anni, età media 61,5 anni, affetti da tumori stromali gastrointestinali. In questo studio è stata revisionata la documentazione clinica ed istopatologica di tali casi riclassificandoli alla luce della classificazione di Suster (1). In particolare, i casi meno recenti sono stati inquadrati rivalutando l'aspetto ultrastrutturale delle neoplasie mentre quelli più recenti (7 casi), a partire dal 1990 sono stati inquadrati anche conducendo indagini immunoistochimiche. Si è provveduto a riesaminare la documentazione relativa alla diagnostica preoperatoria ed alla sintomatologia clinica. A tal fine abbiamo condotto un'analisi comparativa dei dati contenuti in letteratura a riguardo già esposta al 101° Congresso della S.I.C. (10) che ci mette in grado di stabilire il ruolo dei diversi esami diagnostici e la rilevanza dei diversi sintomi e segni tanto di esordio quanto di stato. Sono stati inoltre rilevati i seguenti dati: indagini preoperatorie, tipo di intervento chirurgico effettuato, mortalità e morbidità post-operatorie. I pazienti sono stati sottoposti ad un follow-up clinico e strumentale (endoscopia digestiva e TC addome).

Risultati

Quadro clinico

La sintomatologia di esordio è stata nel 20% dei casi rappresentata da dolore, nel 14% da pirosi retrosternale, nel 2% da dispepsia, nel 3% da comparsa di massa palpabile, nell'11% da nausea e vomito. Il 30% dei pazienti ha riferito sintomatologia aspecifica quale astenia associata ad altri sintomi.

Diagnostica per immagini e strumentale

L'EGDS è stata eseguita in tutti i pazienti ed ha consentito solo di sospettare la diagnosi evidenziando delle tumefazioni sottomucose con istologia risultata sempre negativa per la presenza di cellule neoplastiche.

La diagnosi preoperatoria è stata ottenuta negli ultimi 8 casi con la TC (Fig. 1), in 3 casi con la ecografia addominale ed in 1 caso con la RM (Fig. 2). La diagnosi pre-operatoria di GIST, formulata in base alle tecniche di imaging, è stata formulata in 12 casi (52%) mentre è stata formulata una diagnosi di carcinoma del pancreas in 1 caso (4%) e di pseudocisti pancreatiche in 2 casi (9%). In 6 casi non era stata formulata alcuna ipotesi diagnostica rilevando gli esami strumentali soltanto la presenza di una massa.

Terapia chirurgica

Tutti i pazienti osservati sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Le localizzazioni sono state in 17 casi lo stomaco (74%), in particolare in 7 casi era interessata la parete posteriore del corpo, in 5 casi (22%) era interessata la parete anteriore dell'antro e in 2 casi (9%) la parete posteriore dell'antro.

In 2 casi (9%) era interessata la prima ansa digiunale e in 4 casi (17%) la parete duodenale.

In 3 casi (13%) erano contemporaneamente interessati per infiltrazione il pancreas e la milza.

Le neoformazioni avevano sviluppo endofitico in 14 casi (61%), mentre avevano sviluppo esofitico in 8 casi (38%). Il tipo di intervento chirurgico è stato: enucleazione in 2 casi, escissione locale in 11 casi, exeresi maggiore in 9 casi e laparotomia esplorativa in 1 caso. Gli interventi di exeresi maggiore sono stati: 3 gastrectomie, 2 gastrectomie allargate, 1 gastrectomia totale.



Fig. 1: ANGIO-TAC: Gist angolo inferiore del duodeno.

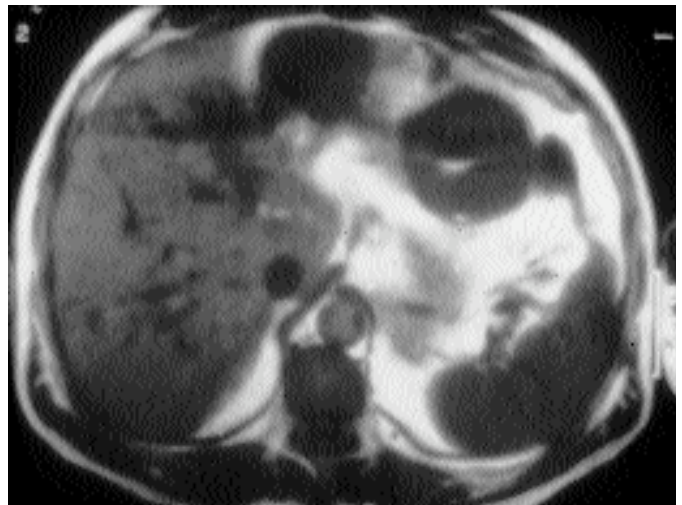


Fig. 2: RMN GIST GASTRICO (T2): Necrosi centrale.

allargata, 2 resezioni duodenali e 1 resezione della prima ansa digiunale. Le dimensioni delle neoformazioni erano comprese tra 5,5 e 7 cm per le enucleazioni, tra 3,5 e 7 cm per le escissioni, tra 15 e 20 cm per le exeresi maggiori.

Risultati immediati

Nella nostra serie di pazienti non abbiamo avuto mortalità. Abbiamo avuto invece 1 complicanza postoperatoria in XIII giornata per la formazione di una raccolta ascessuale trattata con drenaggio percutaneo e risoltasi in XXIX giornata.

Diagnosi istologica

All'esame istologico estemporaneo la diagnosi di GIST è stata fatta solo in 12 casi (52%).

All'esame istologico definitivo ed alla esecuzione dei tests immunoistologici è stata posta diagnosi di GIST: in 17 casi ad origine muscolare ed in 1 caso di tipo misto.

Le indagini immunoistochimiche sono state eseguite solo per gli ultimi 11 casi, cioè per quelli più recenti. Le mitosi erano comprese tra 1 e 3 X 10 HPF in 3 casi, tra 5 e 12 X 50 HPF in 2 casi e 2 X 400 HPF in 1 caso.

La positività all'actina si aveva in 7 casi, quella alla desmina in 6 casi, alla proteina S-100 in 2 casi ed era negativa in altri 2 casi mentre la positività per la enolasi neurono-specifica si aveva in 1 caso.

Follow-up

18 pazienti sono stati controllati a distanza con un follow-up mediano di 6 anni (min. 1 anno, max 17 anni). Il follow-up è stato clinico e strumentale (ecografia, TC, endoscopia). Si è avuta una sopravvivenza reale pari al 77% con 0 recidive locali (Tab. I), mentre 5 pazienti sono stati persi al follow-up; 2 pazienti (9%), affetti da GIST ad alto grado di malignità sono deceduti per metastasi a distanza a 18 mesi e 22 mesi dall'intervento; 2 pazienti affetti da GIST a basso grado di malignità sono deceduti per altre cause.

Tab. I – RISULTATI A DISTANZA: CORRELAZIONE CON IL GRADO ISTOLOGICO DI MALIGNITÀ

Basso grado	12	10 vivi 2 morti per altre cause
Borderline	2	2 vivi
Alto grado	4	2 vivi 2 morti per metastasi

In particolare sono vivi 10 pazienti affetti da GIST a basso grado di malignità, 2 da GIST borderline e 2 affetti da GIST ad alto grado di malignità.

Discussione

I tumori stromali gastrointestinali, pur avendo ricevuto negli ultimi anni un più omogeneo inquadramento istopatologico, rappresentano a tutt'oggi ancora argomento di ricerca e discussione soprattutto per quanto concerne la definizione del loro comportamento biologico-clinico e quella di sicuri criteri prognostici. Se da un lato permangono quindi aperte tali problematiche, dall'altro è stato ben codificato l'indirizzo del trattamento, che deve essere l'ablazione chirurgica della neoplasia. A tutt'oggi infatti non esistono alternative alla chirurgia che rappresenta l'unica opzione terapeutica in grado di assicurare buoni risultati in termini di sopravvivenza a distanza. In un lavoro di revisione della letteratura sul trattamento chirurgico dei GIST, Lehnert (11) evidenzia come siano sufficienti ed oncologicamente sicuri 2 cm di margine di resezione libero da neoplasia, pur avanzando delle riserve nel caso di neoplasie duodenali per le quali l'escissione locale non sarebbe idonea nel raggiungimento dei 2-3 cm di margine di sicurezza. Dall'analisi dei dati della letteratura si evince infatti che per tali neoplasie sarebbe indicata una duodenocefalopancreasectomia in caso di alta malignità o in caso di pazienti giovani anche se con neoplasie a bassa malignità.

L'escissione locale per GIST duodenali a basso rischio di malignità sarebbe indicata solo in presenza di pazienti anziani e con aumentato rischio operatorio. In questo studio vengono inoltre confrontati gli interventi estesi (es. gastrectomie totali) con l'escissione locale e l'enucleazione, concludendo come tra i primi due gruppi non esistano differenze in termini di sopravvivenza e recidiva locale, ma come invece sia da evitare la semplice enucleazione che non consente di ottenere una radicalità oncologica con i 3 cm di margine libero da neoplasia. In un altro studio eseguito da Grant della Mayo Clinic (12) è ampiamente dimostrato come l'escissione locale dia risultati sovrapponibili alla chirurgia di exeresi d'organo in termini di sopravvivenza.

Sempre dallo studio di Lehnert si evince che le resezioni multiviscerali, da noi eseguite in 9 casi, siano giustificate solo in caso di invasività locale del tumore e solo quando rappresentino un potenziale trattamento curativo.

Questi interventi vanno cioè eseguiti solo in quanto tesi alla rimozione dell'intera massa neoplastica, essendo dimostrata l'assenza di qualsiasi miglioramento di prognosi.

Nella nostra esperienza, in accordo con i dati della letteratura (11), si è avuta una sopravvivenza pari al 77% con nessuna recidiva locale e con solo 2 casi di decesso per metastasi a distanza (12).

Riteniamo che criteri fondamentali nella scelta dell'opzio-

ne chirurgica da attuare siano la sede e le dimensioni del tumore, variabile quest'ultima che sembra essere correlata alla prognosi. Per quanto riguarda la sede, la maggior parte delle neoplasie da noi trattata era localizzata a livello gastrico (17 casi) e le dimensioni erano comprese tra 3,5 e 20 cm. Le neoplasie con diametro compreso tra 3,5 e 7 cm sono state enucleate (2 casi) o escisse (12 casi). Quelle di dimensioni maggiori hanno richiesto exeresi d'organo o resezioni allargate in caso di infiltrazione di altri organi (milza e pancreas).

Abbiamo ritenuto sempre necessario raggiungere una radicalità di exeresi, ottenuta anche nel caso delle escisioni locali, poiché abbiamo lasciato in ogni caso 2-3 cm di margine libero da neoplasia.

Riteniamo invece l'escissione endoscopica un mezzo inefficace nel trattamento dei GIST, consentendone solo l'enucleazione che si ottiene con difficoltà, a causa della loro origine sottomucosa e non fornendo sufficienti garanzie di radicalità.

Nella nostra casistica non abbiamo esperienza della tecnica di asportazione delle neoplasie stromali per via laparoscopica. Abbiamo però eseguito un'analisi retrospettiva dei nostri casi per valutare quelli in cui sarebbe stato possibile eseguire tale metodica chirurgica e in base alla localizzazione anatomica, alle dimensioni della neoplasia e alla fattibilità tecnica ne abbiamo individuati 7. In un lavoro di revisione della letteratura Yoshita (13) ed altri Autori compiono una analisi simile, concludendo che la tecnica laparoscopica consente di eseguire wedge resection delle neoplasie stromali gastriche, al pari degli early cancer gastrici, se localizzate in siti anatomici facilmente raggiungibili ed escludendo quindi le lesioni prossime al cardias o al piloro e quelle di grosse dimensioni che possono esitare in stenosi. Valutano inoltre tale tecnica efficace per il risparmio di perdite ematiche intraoperatorie e per la rapida ripresa funzionale del paziente, dimettibile in seconda o terza giornata post-operatoria. Gli Autori esaminano inoltre l'importante problema della dissezione linfonodale, suddividendo i pazienti in due gruppi in base alla sua esecuzione o meno e concludono affermando come questa non sia necessaria non esistendo alcuna differenza di sopravvivenza nei due gruppi ed essendo raro l'interessamento linfonodale, poiché tali neoplasie metastatizzano per via preferenzialmente ematogena al fegato e al polmone.

Anche sotto questo aspetto dimostrano quindi l'assoluta efficacia oncologica del trattamento mini-invasivo. Nella nostra serie di pazienti, d'accordo con i dati della letteratura (12, 13, 14), non è stata eseguita la dissezione linfonodale.

La radicalità oncologica deve essere sempre il criterio principe nel trattamento di questo tipo di neoplasie; non è infatti possibile, nella gran parte dei casi, ottenere una diagnosi di benignità o malignità con l'istologia estemporanea (nella nostra esperienza 12 casi). L'unico criterio che può guidare il chirurgo al tavolo operatorio è la sua dimensione.

Nella nostra serie di pazienti, come in quella della let-

teratura¹⁵, i tumori con diametro maggiore di 5 cm hanno mostrato caratteristiche istopatologiche e immunohistochemiche a prognosi peggiore. I risultati a distanza hanno evidenziato come solo 2 pazienti siano deceduti per metastasi e ambedue erano affetti da neoplasie classificate tra quelle ad alto grado di malignità.

Tra i pazienti affetti da neoplasie a basso grado di malignità abbiamo avuto 2 decessi legati ad altre cause e tra quelli affetti da neoplasie borderline tutti sopravvivono (follow-up mediano a 6 anni). Un dato interessante emerso dalla nostra esperienza è l'assenza di recidiva locale, legata probabilmente al sito di origine della neoplasia, all'assenza di metastasi al momento dell'intervento, all'aggressività biologica del tumore e alla tecnica chirurgica. Il sito di origine della neoplasia, che nella nostra casistica è rappresentato nel 74% dei casi dallo stomaco, è secondo Emory (15) un importante elemento prognostico. Infatti l'Autore dimostra come i pazienti con tumore ad origine esofagea o gastrica abbiano una sopravvivenza statisticamente significativa maggiore rispetto a quelli con sito di origine digiunale o rettale, essendo rispettivamente pari al 60% e al 45% a 10 anni.

I risultati dell'analisi comparativa della letteratura da noi eseguita (10) hanno permesso di confermare:

- 1) l'elevata incidenza di diagnosi "accidentali", elemento caratterizzante questa patologia (16, 17);
- 2) l'assenza di segni e sintomi clinici patognomonici od indicativi;
- 3) il massiccio ricorso alla diagnostica strumentale, dominata dalla accuratezza dell'ecoendoscopia (ove disponibile e per i segmenti intestinali accessibili alla metodica) (18) e dall'ampio ricorso alle tecniche di formazione dell'immagine.

Lo studio analitico dei lavori presenti in letteratura ha consentito di stabilire l'importanza dei sintomi e dei segni rilevabili in questa patologia e di valutare l'apporto diagnostico, delle diverse metodiche di indagine morfologica, specificandone le indicazioni in rapporto ai diversi segmenti intestinali interessati (Tabella II).

Tab. II

	Endosc.	Rx	Eco	TC	RMN	Eco-endo
Esofago	++	+	-	++	++	+++
Stomaco	++	+	+	++	++	+++
Duodeno	++	+	+	++	++	+++
Digiuno	-	+	+	++	++	-
Ileo	-	+	+	++	++	-
Colon	++	+	+	++	++	+++
Retto	++	+	+++	++	++	+++

Conclusioni

Dall'analisi dei nostri risultati e d'accordo con altri Autori, riteniamo che la migliore terapia per questi tumori sia quella chirurgica, con negatività dei margini di resezione, ma che talvolta questa possa essere indicata anche nelle palliazioni essendo spesso associata ad una prolungata sopravvivenza, legata al comportamento biologico della neoplasia, comportamento che a tutt'oggi è solo approssimativamente prevedibile (fattori prognostici non stabiliti con certezza) e comunque solo grazie all'esame istologico, immunoistochimico del pezzo asportato. Riteniamo infine utile che le principali Società Scientifiche Chirurgiche si facciano promotrici da un lato di proporre studi prospettici multicentrici controllati su questi tumori e dall'altro di indire una Conferenza Internazionale Multidisciplinare di Consenso per stabilire linee-guida condivise sul trattamento ottimale di questo "nuovo" raggruppamento di neoplasie.

Riassunto

Scopo del lavoro: La recente istituzione di una nuova categoria nosologica, quella dei Tumori Stromali Gastrointestinali, ha spinto gli Autori ad una revisione della loro casistica ed all'analisi critica del comportamento chirurgico tenuto nei confronti di queste neoplasie.

Materiale e metodo: È presa in esame una serie di 23 casi di GIST, osservati tra il 1977 e il 1999.

Nei casi più vecchi, si è provveduto a riclassificare l'istopatologia secondo i criteri che accolgono attualmente il maggior consenso in letteratura.

Risultati: Dei 23 tumori osservati, 17 erano a carico dello stomaco, 4 a carico del duodeno e 2 a carico del digiuno. Dal punto di vista classificativo istopatologico si è trattato di 20 casi di tumore ad origine muscolare e di 3 casi di tumore ad origine muscolare e neuronale. In 7 casi (30%) il ritrovamento è stato casuale, in corso di altro intervento o in occasione di esame diagnostico strumentale eseguito per altri motivi. Il trattamento è stato sempre chirurgico ed è consistito in 6 resezioni gastriche, 14 escissioni gastriche con margine libero. Il follow-up (eseguito su 18 pazienti, min. 1 anno max 17 anni, mediana 6 anni) ha mostrato come 2 pazienti (11%) siano deceduti per ripresa di malattia mentre 2 pazienti (11%) siano deceduti per altre cause.

Conclusioni: Il trattamento di questo gruppo di tumori è, al momento attuale, squisitamente chirurgico. Anche se spesso si tratta di tumori a comportamento biologico "benigno", la resezione deve essere radicale perché non esistono criteri macroscopici che permettano di discriminare con certezza, all'intervento, le forme maligne dalle altre.

Parole chiave:

Bibliografia

- 1) Suster S.: *Gastrointestinal stromal tumors*. Semin Diagn Pathol, 13(4):297-313, 1996.
- 2) Lev D., Kariv Y., Issakov J., Merhav H., Berger E., Merimsky O., Klausner J.M., Gutman M.: *Gastrointestinal stromal sarcomas*. Br J Surg, 86:545-549, 1999.
- 3) Bonanno G., Naso P., Trama G., Ciraldo R.A., Di Gaetano G., Licata A.: *Endoscopic ultrasonography in a case of gastric leiomyoblastoma*. Surg, 4:391, 1969.
- 4) Kindblom L.G., Remotti H.E., Aldemborg F., Kindblom J.M.M.: *Gastrointestinal stromal Tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal*. Am J Path, 152:1259-1269, 1998.
- 5) Sircar K., Hewlett B.R., Huizinga J.D., Chorneyko K., Berenzin I., Riddell R.H.: *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors*. Am J Surg Path, 23:337-389, 1999.
- 6) Emory T.S., Sobin L.H., Lukes L., Lee D.H., O'Leary T.J.: *Prognosis of gastrointestinal smooth muscle (stromal) tumors*. Am J Surg Path, 23:82-87, 1999.
- 7) Rudolf P., Gloeckner K., Parwaresch R., Harms D., Schmidt D.: *Immunophenotype proliferation, DNAploidy and biological behaviour of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinico-pathologic study*. H Path, 29:791-800, 1998.
- 8) Serio G., Montresor E., Costantini E., et al.: *I tumori dello stroma gastrointestinale a localizzazione gastrica. Nostra esperienza di 25 casi*. Chirurgia Italiana, 50:35-40, 1998.
- 9) Basso N.: *Personal Communication. Unpublished data*.
- 10) D'Amato A., Montesani C., Ribotta G.: *Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST) Significatività della clinica e della diagnostica pre-operatoria*. Atti Società Italiana di Chirurgia, 1999.
- 11) Lehnert T.: *Gastrointestinal sarcoma (GIST) - A review of surgical management*. Ann Chir Gynaecol, 87:297-305 1998.
- 12) Clive S. Grant, Chung H., Kim, Gianrico Farrugia, Alan Zinsmeister, John R. Goellner: *Gastric Leiomyosarcoma. Prognostic Factors and Surgical Management*. Arch Surg, vol. 126:985-990, August 1991.
- 13) Masashi Y., Yoshihide O., Masahiro O. et al.: *Surgical Management of Gastric Leiomyosarcoma: Evaluation of the Property of Laparoscopic Wedge Resection*. World J Surg, 21:440-443, 1987.
- 14) Katai H., Sasako M., Sano T., Maruyama K.: *Surgical Treatment for Gastric Leiomyosarcoma*. Ann Chir Gynaecol, 87:293-296, 1998.
- 15) Emory T.S., O'Leary T.J.: *Prognosis and Surveillance of Gastrointestinal Stromal Smooth Muscle Tumors*. Ann Chir Gynaecol, 87:306-310, 1998.
- 16) Ludwig D.J., Traverso L.W.: *Gut stromal tumors and their clinical behaviour*. A J S, 173:390-394, 1997.
- 17) Lee J.S.Y., Nascimento A.G., Farnell M.B., Carney A.J., Harmsen W.S., Ilstrup D.M.: *Epithelioid gastric stromal tumors. A study of fifty-five cases*. Surgery, 118 (4):653-661, 1995.
- 18) Chak A., Canto M.I., Roosch T., Dittler H.J., Hawes R.H.

et al.: *Endosonographic differentiation of benign and malignant stomach cell tumors*. *Gastrointest Endosc*, 45:468-473, 1997.

Autore corrispondente:

Alberto D'AMATO
VI Clinica Chirurgica,
Policlinico Umberto I,
Viale del Policlinico, 155
00161 ROMA
Tel./Fax: 064453912