

# GIST - GENERALITÀ

- <1% di tutte le neoplasie
- tumori mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico
- incidenza 1,5 casi/100.000 ab./anno
- Picco di incidenza: 5a-6a decade

# STORIA

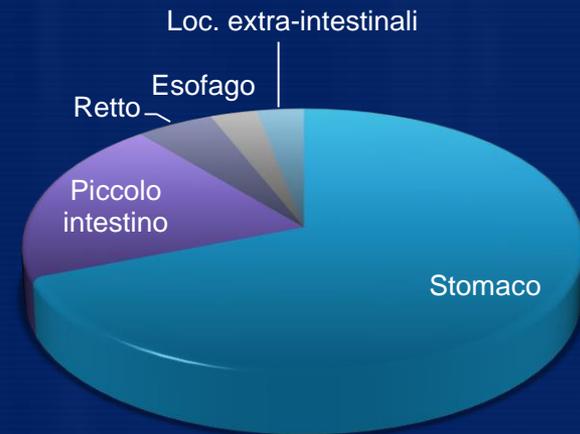
- **Fino agli anni '70** i GISTs venivano inclusi tra i Leiomiomi, Leiomiosarcomi e Leiomioblastomi.
- **Anni '70** → con l'uso del microscopio elettronico sorti i primi dubbi → carenza di filamenti di actina e presenza di strane interdigitazioni
- **Anni '80** → immunohistochimica → provenienza dei GISTs dalle cellule mesenchimali immature pluripotenziali destinate a differenziarsi nelle cellule neuromuscolari del Cajal (**I**nterstizial **C**ell of **C**ajal)
- Definizione attuale dei GISTs:  
“**tumori delle cellule pacemaker Gastro Intestinali**”

# STORIA

Scoperta della mutazione del proto-oncogene c-kit da Hirota e coll. (1998), mutazione che determina l'attivazione del recettore tirosin-kinasi

# SEDI

- Stomaco (60-70%)
- Piccolo intestino (20%)
- Retto (5%)
- Esofago (<5%)
- Rare le localizzazioni extra-intestinali (<5%)



# ANATOMIA PATOLOGICA

- ✓ lesioni mesenchimali ad insorgenza nel tratto gastroenterico
- ✓ morfologia a cellule fusate, epitelioidi o miste

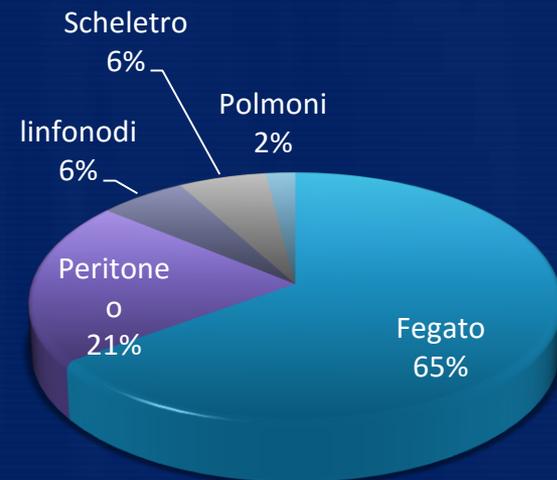
Fattori predittivi di malignità sono costituiti dalle dimensioni e da un alto indice mitotico

• Benigni	<5	<5 cm
• Borderline	<5	>5 cm
• Maligni	>5	qualsiasi

# DISSEMINAZIONE METASTASICA

*(MTSTS nel 30% dei casi)*

- 65% Fegato  
(il retto basso metastatizza primariamente al polmone)
- 21% metastasi per disseminazione al peritoneo (carcinosi)
- 6% linfonodi
- 6% ossee
- 2% Polmone



# STADIAZIONE SEC. TNM E GRADING

<b>Primary tumor (T)</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor $\leq 2$ cm
T2	Tumor $> 2$ cm but $\leq 5$ cm
T3	Tumor $> 5$ cm but $\leq 10$ cm
T4	Tumor $> 10$ cm in greatest dimension
<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
<b>Distant metastasis (M)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

<b>Stage</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Mitotic rate</b>
IA	T1 or T2	N0	M0	Low mitotic rate
IB	T3	N0	M0	Low mitotic rate
II	T1	N0	M0	High mitotic rate
	T2	N0	M0	High mitotic rate
	T4	N0	M0	Low mitotic rate
IIIA	T3	N0	M0	High mitotic rate
IIIB	T4	N0	M0	High mitotic rate
IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

# FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI

- Età avanzata > 55 aa.
- Range mitotico > 5/50 HPF  
(se > 10-20 =altamente maligno)
- Dimensioni (oltre i 5 cm.)
- Localizzazione (peggiore nel tenue rispetto allo stomaco)
- Sesso maschile
- La presenza di margini non indenni dopo chirurgia
- Metastasi al momento della diagnosi
- Rottura del tumore in fase peri-operatoria
- Necrosi tumorale
- Disseminazione peritoneale
- Metastasi epatiche

# FATTORI PROGNOSTICI FAVOREVOLI

*Minore tendenza alle recidive*

- Diametro tumorale  $< 2$  cm
- Range mitotico  $< 5/50$  HPF
- GIST a localizzazione gastrica

# SINTOMI

- Per lungo tempo restano asintomatici (finché di piccole dimensioni) o producono sintomi aspecifici (vago dolore addominale, perdita di peso, sanguinamento occulto con anemia ipocromica e positività del sangue occulto nelle feci).
- Possono venire svelati incidentalmente in corso di indagini diagnostiche per altri motivi o di laparotomia per altre indicazioni
- Il quadro clinico più frequente è quello della emorragia digestiva, anche massiva, alta o bassa, a seconda della localizzazione (può richiedere una laparotomia in urgenza)
- Meno frequente l'occlusione e la perforazione (diagnosi laparotomica in urgenza)
- Massa palpabile nei casi di grandi dimensioni
- Nausea e vomito nelle localizzazioni piloriche; ittero in quelle duodenali; disfagia in quelle esofagee
- Nel 10-15% dei casi esordio con le metastasi (ematogene al fegato)

# COMPLICANZE

*(Frequenti soprattutto nei GISTS di grandi dimensioni con necrosi)*

- Emorragie a causa della ricca vascolarizzazione e friabilità del tumore
- Occlusione intestinale
- Perforazione intestinale (è la complicanza meno frequente)

# DIAGNOSI

- rilievo endoscopico di massa sottomucosa o di lesione intramurale con eventuale ulcerazione della mucosa.
- rilievo radiologico (TC, RMN) di tumore del tratto GI, a sviluppo esofitico, molto vascolarizzato con enhancement disomogeneo (può simulare un angioma).
- rilievo laparotomico/laparoscopico di massa addominale (60%).
- nel 40% la diagnosi avviene in urgenza, per complicanze indotte dalla massa: perforazione, emorragia in cavità addominale, emorragia digestiva, occlusione intestinale.

# DIAGNOSI

- necessità della tipizzazione istologica per una corretta definizione della strategia terapeutica
- La FDG-PET è utile non tanto per la diagnosi di prima linea ma per la ricerca delle metastasi e per monitorare la risposta alla terapia alla terapia medica
- La eco-endoscopia (utilizzabile nelle localizzazioni gastroduodenali e nel retto medio-basso) consente di valutare lo spessore del tumore nella parete

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- linfomi
- fibromatosi mesenterica
- altri tipi di sarcomi.

# TERAPIA

## MEDICA (neoadiuvante)

1. Tumore non resecabile, localmente molto avanzato
2. Metastasi epatiche
3. Altri fattori prognostici sfavorevoli

## CHIRURGICA di exeresi

1. resezione con margini chirurgici adeguati, indenni
2. porre la massima attenzione a non provocare rotture intraoperatorie della capsula del tumore

# TERAPIA CHIRURGICA DEI GISTS

## *Se in fase operabile*

- L'intervento chirurgico è la scelta primaria
- linfadenectomia non necessaria; indicata in casi selezionati (il tumore diffonde prevalentemente x via ematogena)
- Nei casi < 5 cm, ove possibile si preferisce l'accesso mini-invasivo VideoLaparoscopico

# TERAPIA CHIRURGICA DEI GISTS

- le recidive avvengono nel 40-50% dei casi (in rapporto alle dimensioni iniziali ed alla presenza di indici prognostici negativi)
- questi tumori possono recidivare anche dopo 20 aa. dal trattamento iniziale
- ne deriva che il follow up va eseguito per tutta la vita

# RAZIONALE DELLA TERAPIA MEDICA

- la terapia medica si basa sul principio che la mutazione del proto-oncogene c-kit produce l'attivazione del recettore tirosin-kinasi (che stimola la proliferazione cellulare)
- **IMATINIB** (1° scelta), **SUNITINIB** (2° scelta) inibiscono la tirosin-kinasi

# RUOLO DEL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

- Regressione parziale della massa tumorale
- Arresto della progressione
- Riportare a condizioni di operabilità un tumore in precedenza non resecabile

# ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE IN CASI SELEZIONATI (METASTASI EPATICHE)

- ✓ Chemoembolizzazione  
(Hepatic Artery Chemo Embolization)
- ✓ Termoablazione



# REPORT DI CASI CLINICI

# 1° CASO

- Soggetto di sesso F, 76 aa.
- Clinicamente sindrome dolorosa ricorrente con fenomeni di subocclusione. Diagnosi laparotomica. Caso di GIST peduncolato del tenue (4 cm.); concomita in un'ansa a monte, un diverticolo di Meckel
- Intervento eseguito (2012): resezione ileale estesa anche al diverticolo ed anastomosi entero-entero lat.-laterale
- Follow up finora negativo per ripresa di malattia
- Eseguito trattamento adiuvante con Imatinib



## 2° CASO

- Soggetto di sesso M, 71 aa.
- Clinicamente emorragia digestiva massiva. Reperto intraoperatorio di GIST del tenue (3 cm.). Alto indice mitotico.
- Intervento (2007) di resezione segmentaria ed entero-entero lat.-laterale.
- Follow up negativo per ripresa di malattia fino al 2012 (deceduto per altri motivi).
- Eseguito trattamento adiuvante con Imatinib.



## 3° CASO

- Soggetto di sesso M, 66 aa.
- Clinicamente emorragia digestiva. Con TC dimostrata la presenza di una neoplasia del tenue (4 cm.)
- Intervento (2011) di resezione ileale ed anastomosi entero-entero lat.-laterale.
- Follow up finora negativo per ripresa di malattia
- Eseguito successivo trattamento adiuvante con Imatinib



## 4° CASO

- Soggetto di sesso F, 59 aa.
- Clinicamente sintomi di ostruzione del piloro ed emorragia digestiva alta. Reperto endoscopico di tumore vascolarizzato del tenue, sanguinante al momento dell'esame, dimensioni 3 cm.
- Intervento (2013) di resezione gastrica distale sec. Billroth II (gastrodiggiuno antecolica ed anastomosi entero-entero alla Braun al piede dell'ansa).
- Follow up finora negativo per ripresa di malattia.
- Eseguito trattamento adiuvante con Imatinib.



# CONCLUSIONI

- I GISTs sono tumori riconosciuti ed inquadrati da poco più di 30 aa., differenziati dai leiomiomi e dai leiomioblastomi, con cui erano confusi in passato.
- Il loro comportamento biologico è variabile, da forme sicuramente maligne ad altre meno aggressive, borderline.
- Importanti i fattori prognostici per dirimere i dubbi sulla malignità o meno.
- Il follow up deve durare tutta la vita perché sono descritti casi di recidiva anche dopo 20 anni.
- Di estremo interesse la scoperta che l'Imatinib, inibendo il recettore mutato ad attività tirosin-chinasica (KIT), blocca la proliferazione e la sopravvivenza della cellula sede della mutazione; sicchè questo agente coadiuva e potenzia le possibilità terapeutiche, impiegandolo in maniera neoadiuvante o adiuvante dopo la chirurgia, con l'effetto di migliorare la prognosi di questo tumore, sia quoad vitam che quoad valetudinem.