

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### GIST: cosa sono? Come vengono diagnosticati e curati?

#### INTRODUZIONE

I tumori stromali gastro-intestinali (GIST) sono rari **sarcomi dei tessuti molli** di sempre più frequente riscontro, che possono originare in qualunque punto del tratto gastro-intestinale: il sito più comune è lo stomaco, seguito dall'intestino tenue, dal colon e dal retto. I GIST venivano originariamente classificati erroneamente come leiomiomi, leiomiosarcomi e schwannomi.

Tecniche ultra-strutturali, immuno-istochimiche e di biologia molecolare hanno permesso di capire che i GIST provengono dalle cellule interstiziali di Cajal (ICC) o da una cellula precursore comune. Le ICC sono presenti in tutto il tratto gastro-intestinale, dove funzionano come *pace-maker* per coordinare la peristalsi.

I GIST si sviluppano attraverso mutazioni funzionali attivanti nei geni delle proteine KIT o del recettore del fattore di crescita delle piastrine (PDGF-R), che portano ad attivazione costitutiva del recettore della tirosin-chinasi, che fisiologicamente regola crescita e proliferazione cellulare. Mutazioni oncogeniche in questi recettori sono presenti in circa un terzo dei tumori maligni umani. Più recentemente, è stato dimostrato che un membro della famiglia dei fattori di trascrizione ETV1 (coinvolti nella crescita, proliferazione e differenziazione cellulare) è altamente espresso nelle ICC e sovra-espresso nei GIST.

I GIST possono essere classificati in base a dimensioni, localizzazione e indice mitotico.

#### EPIDEMIOLOGIA

I GIST sono ugualmente distribuiti tra uomini e donne e si presentano soprattutto nello stomaco (60%).

Dal 2001 al 2015 l'incidenza è aumentata, probabilmente a causa di una maggiore consapevolezza della loro esistenza e per la scoperta accidentale di piccoli GIST durante l'endoscopia superiore di *routine* e la capsulo-endoscopia.

Nella maggior parte dei casi i GIST sono sporadici (> 97%). I GIST familiari sono rari, nell'ambito di neurofibromatosi di tipo 1 e complesso di Carney, e si presentano in modo diverso, spesso con iperpigmentazione, orticaria pigmentosa e aumento dei nevi.

#### PRESENTAZIONE CLINICA

La maggior parte dei GIST è asintomatica, almeno fino a quando non raggiungono i 6 cm.

I GIST di grandi dimensioni sono spesso molto vascolarizzati e possono presentarsi con dolore addominale e/o sanguinamento gastro-intestinale. Meno comunemente la presentazione avviene con nausea, dolore toracico pleuritico, dolore pelvico e ostruzione dell'intestino tenue.

Circa il 20% dei pazienti ha metastasi al momento della diagnosi: i siti metastatici più comuni sono fegato, cavità addominale e linfonodi.

#### DIAGNOSI

I GIST vengono di solito diagnosticati con l'immuno-istochimica, diretta all'espressione di una mutazione specifica (presente nel 95% dei casi) a carico di *c-KIT*, un proto-oncogene localizzato sul cromosoma 4q11-q12, che codifica per la proteina di membrana KIT, una proteina recettoriale della tirosin-chinasi, nota anche come recettore del fattore di crescita delle cellule staminali o CD117, espressa sulle ICC. KIT è espressa anche su

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

cellule staminali ematopoietiche, mastocellule, melanociti e cellule germinali.

Nella tabella vengono sintetizzati i vari anticorpi che possono essere utilizzati in immuno-istochimica per la diagnosi di GIST.

Anticorpo	% risultati positivi in GIST	Altri tumori che presentano immuno-reattività positiva
CD117/c-KIT	90–95%	Sarcoma a cellule chiare, melanoma, tumore a cellule epitelioidi peri-vascolari (PEComa)
CD34	Gastrico: 80–85% Piccolo intestino: 50%	Tumore fibroso solitario, tumore vascolare, lipoma fuso-cellulare
PKC-theta	90%	Desmoide, tumore della muscolatura liscia, schwannoma
h-Caldesmon	60–80%	Tumore della muscolatura liscia
SMA	30–40%	Tumore mio-fibroblastico
S-100	5%	Melanoma, tumore granulare, schwannoma
Desmin	1–2%	Tumore della muscolatura liscia

### DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La TC sembra fornire la maggiore affidabilità, in particolare nei GIST dell'intestino tenue. I GIST > 5 cm appaiono tipicamente esofitici e ipervascolarizzati, mentre quelli più piccoli sono di solito masse polipoidi endo-luminali. Le scansioni TC hanno il vantaggio di dimostrare invasione e metastasi locali.

La PET è utile in quanto i GIST hanno in genere un forte assorbimento del FDG.

In RM, i piccoli GIST appaiono come tumori rotondi fortemente e omogeneamente vascolarizzati, mentre quelli grandi appaiono come tumori lobulati, eterogenei, spesso con aspetto cistico.

### FATTORI PROGNOSTICI, STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E STADIAZIONE

I GIST sono in genere a basso indice mitotico.

I GIST possono essere classificati in quattro stadi, con prognosi progressivamente peggiore, in base a dimensione, indice mitotico, localizzazione, diffusione ai linfonodi e metastasi a distanza.

Stadiazione GIST		
Stadio	Caratteristiche	
I	IA: 2-5 cm	Tasso mitotico basso e nessuna diffusione ai linfonodi
	IB: 5-10 cm	
II	Alto tasso mitotico ma diametro < 5 cm senza diffusione linfatica	
III	IIIA: 5-10 cm	Alto tasso mitotico, nessuna diffusione linfatica, ma diametro > 5 cm
	IIIB: > 10 cm	
IV	Qualsiasi dimensione o tasso mitotico ma diffusione metastatica ai linfonodi o a siti distanti come il fegato	

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### TRATTAMENTO

Il trattamento è basato su dimensioni, localizzazione e diffusione.

#### Chirurgia

Nel GIST localizzato la metodica di scelta è l'intervento chirurgico, che porta a guarigione nel 60% dei casi.

La chirurgia può essere utilizzata per rimuovere un tumore solitario o come terapia secondaria dopo riduzione delle dimensioni tumorali mediante chemioterapia adiuvante. Bisogna prestare molta attenzione a evitare la rottura della capsula tumorale, che faciliterebbe la diffusione.

La chirurgia non viene generalmente utilizzata per lesioni metastatiche, perché queste sono soggette a rottura con ulteriore diffusione.

I tumori piccoli (< 5 cm) possono essere gestiti laparoscopicamente, mentre i tumori più grandi beneficiano generalmente della chirurgia a cielo aperto per evitare la rottura.

Il 10% dei GIST recidiva dopo l'intervento.

#### Chemioterapia

La chemioterapia **pre-operatoria** con imatinib, un inibitore di KIT (e PDGF-R), può essere presa in considerazione per ridurre i tumori di grandi dimensioni e limitare l'ampiezza della resezione chirurgica. Non è chiaro quanto prolungare la terapia per consentire la massima riduzione del tumore, ma in alcuni pazienti imatinib è stato somministrato per un massimo di 12 mesi.

Una limitazione della chemioterapia pre-operatoria è che la stratificazione del rischio potrebbe essere non più affidabile, perché l'attività mitotica del tumore viene generalmente ridotta.

Imatinib funziona meglio in presenza di alcune mutazioni (esone 11 di *KIT*) e meno bene con altre (esone 9 di *KIT* e mutazioni esoni 12, 14 e 18 di *PDGF-R*). L'efficacia è assente o limitata nei pazienti con la mutazione D842V dell'esone 8 di *PDGF-R* o nei pazienti che mancano di *KIT* e mutazioni di *PDGF-R*.

La chemioterapia **adiuvante** dei GIST operati comprende gli inibitori di tirosin-chinasi (TKI) imatinib e sunitinib. Il tasso di risposta (RR) di imatinib, 400 mg/die per 1-2 anni, è dell'82%. Alcuni GIST possono essere controllati per molti anni con imatinib, sebbene molti sviluppino resistenza dovuta a mutazioni secondarie di *KIT*. La sopravvivenza globale media per pazienti con GIST metastatico è stata prolungata da 1.5 a 5 anni con imatinib. Sunitinib viene generalmente utilizzato quando viene meno la risposta a imatinib.

La risposta ai TKI è generalmente migliore nei GIST dell'esofago rispetto a quelli dello stomaco.

#### Terapie più recenti

Regorafenib, un inibitore multi-chinasico attivo contro KIT, EGF-R e altre chinasi, è stato approvato nel 2013. Attualmente è usato come farmaco di terza linea dopo fallimento di imatinib e sunitinib, con RR del 50%.

La terapia radiante post-operatoria può essere vantaggiosa se combinata con la chemioterapia peri-operatoria, in particolare per singole lesioni al fegato o lesioni intra-addominali.

Per il trattamento delle metastasi epatiche sono state utilizzate embolizzazione e ablazione con radiofrequenza.

## Aggiornamenti Scientifici FADOI

### CONCLUSIONI

Diagnosi e gestione dei GIST sono in continua evoluzione. Sebbene la maggior parte dei GIST sia asintomatica, la presentazione clinica sintomatica più comune è addominale con dolore e/o sanguinamento.

La diagnosi definitiva viene effettuata con immuno-colorazione del tessuto.

La terapia dipende da una stadiazione clinica accurata.

Gli strumenti validati di stratificazione del rischio sono dimensioni del tumore, indice mitotico, localizzazione, diffusione a distanza ed eventuale rottura della capsula.

La modalità di trattamento principale è chirurgica, mentre i TKI, come imatinib, sunitinib e regorafenib, sono di supporto, sebbene nel complesso migliorino la sopravvivenza.

### BIBLIOGRAFIA

1. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* [2019, 35: 555–9](#).