



Publicazione 98

**TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI:
NUOVI ASPETTI ISTOGENETICI E CLASSIFICATIVI**

**A. LICATA - E. VASQUEZ* - S. PULEO - A. DI CATALDO - A. RACALBUTO -
P. NASO - L. GRECO - R. LANTERI - S. GRESTA**

*Università degli Studi di Catania, Policlinico Universitario,
Istituto I° Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Chirurgia Generale IV°
(Direttore: A. Licata)*

** Cattedra di Anatomia Patologica*

Estratto da
**ARCHIVIO ED ATTI
DELLA
SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA**

1999 - Volume 2°

*CENTUNESIMO CONGRESSO
DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA
Catania, 10-13 ottobre 1999*

EDIZIONI LUIGI POZZI - ROMA

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI: NUOVI ASPETTI ISTOGENETICI E CLASSIFICATIVI

A. LICATA - E. VASQUEZ* - S. PULEO - A. DI CATALDO - A. RACALBUTO -
P. NASO - L. GRECO - R. LANTERI - S. GRESTA

*Università degli Studi di Catania, Policlinico Universitario,
Istituto I° Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Chirurgia Generale IV°
(Direttore: A. Licata)*

** Cattedra di Anatomia Patologica*

I tumori stromali gastrointestinali, pur essendo una entità patologica relativamente rara, rappresentano la maggior parte dei tumori primitivi non epiteliali del tubo digerente.

Malgrado siano stati oggetto di molti studi e innumerevoli discussioni i GIST presentano ancora oggi molti aspetti non chiari sia per quanto riguarda l'istogenesi sia la loro classificazione e tali difficoltà interpretative non hanno consentito di definire criteri prognostici certi.

Alla base della non univoca interpretazione molto verosimilmente sta il fatto che mostrano una vasta gamma di differenziazione morfologica.

Basti pensare a questo proposito che per molti anni sono stati considerati solamente o quasi di origine muscolare liscia e pertanto definiti come leiomiomi o leiomiosarcomi, se formati da cellule a palizzata, e come leiomioblastomi (benigni e maligni), se da cellule epitelioidi. Va ricordato che solo una minoranza di questi tumori, quelli localizzati nell'esofago e nel retto, si presentano come forme mature, tipo leiomiomi o leiomiosarcomi, della vecchia classificazione, diversamente da quanto invece avviene negli altri distretti del tubo digerente.

Infatti nella maggioranza dei casi la definizione di tumori stromali del tubo digerente «Gastro Intestinal Stromal Tumors» o GIST racchiude una categoria di tumori a cellule fusate e/o epitelioidi che presentano un'ampio spettro morfologico immuno-fenotipico e ultrastrutturale mostrando una differenziazione parziale o incompleta in senso mioide, nervoso, gangliare o misto. Sulla base di tali aspetti Suster nel 1996 ha proposto una classificazione di tali tumori in tre sottogruppi¹:

- 1) *Tumori con buon grado di differenziazione*
- 2) *Tumori Stromali Gastrointestinali (GIST)*
- 3) *Sarcomi Stromali Gastrointestinali (GISS)*

La classificazione più utilizzata dei GIST, che tiene conto delle loro caratteristiche fenotipiche, li divide in 4 gruppi, fermo restando il presupposto che nell'ambito di ciascun gruppo va sempre tenuta presente l'ampia variabilità di combinazioni da cui possono gemmare un'infinità di sottogruppi:

1) neoplasie che presentano una differenziazione verso il tessuto muscolare liscio: immunoistochimicamente questo viene evidenziato con l'espressione di actina e desmina, ultrastrutturalmente con la presenza di vescicole di pinocitosi, granuli densi sottoplasmalemmali e microfilamenti citoplasmatici con densità focale. Questi tumori, che sono la gran parte dei GIST possono teoricamente prendere origine dalla muscolare propria, dalla muscolaris mucosae o dalla muscolatura vasale;

2) neoplasie ad apparente differenziazione verso elementi nervosi: queste presentano caratteristiche ultrastrutturali simili a quelle dei neuroni: lunghi prolungamenti citoplasmatici che ricordano gli assoni, presenza di microtubuli sparsi, granuli dal core denso di tipo neurosecretorio. In virtù di queste caratteristiche vari elementi cellulari sono stati paragonati alle cellule del plesso mioenterico e i tumori definiti gastrointestinal autonomic nerve tumors (GANs) o tumori del plesso mioenterico o plessosarcomi. Nonostante il loro aspetto è mancata però la conferma istochimica così che non sono stati evidenziati i markers neurali e neuroendocrini come i neurofilamenti, la cromogranina e la sinaptosina, mentre i markers positivi sono stati la enolasi neuro-specifica, marker meno affidabile, e non costantemente la proteina S100. Questi tumori rappresentano il secondo maggior gruppo.

I GANs mostrano caratteristiche che li avvicinano più alle cellule nervose che alle cellule di Schwann e proprio per tale motivo non è facile interpretare quale possa essere la loro correlazione con gli schwannomi gastrici;

3) neoplasie con caratteristiche miste di differenziazione sia verso il muscolo liscio che verso gli elementi nervosi, sono il gruppo più raro;

4) neoplasie che non mostrano alcuna differenziazione anche dopo complesse indagini immunoistochimiche ed ultrastrutturali. Una larga percentuale di questo gruppo indeterminato presenta una positività per il CD34. Questo gruppo di tumori è altrettanto raro quanto il precedente e per questa sua indefinibile differenziazione dovrebbe essere considerato, secondo alcuni autori, il vero GIST.

Appare evidente a questo punto come con il termine GIST debba intendersi più che una ben definita entità neoplastica una famiglia di neoplasie con differenti espressioni immunofenotipiche. Le difficoltà interpretative da parte dei patologi sulla istogenesi, differenziazione ed evoluzione di queste neoplasie ci fa rendere conto della vasta gamma di denominazioni utilizzate. Non è difficile trovarsi di fronte a GIST per i quali non si hanno dubbi sulla loro derivazione mu-

scolare liscia già con la colorazione dell'ematossilinaeosina, confermata dai dati immunofenotipici come avviene per tumori simili a partenza da altre strutture (utero, retto, etc.) e che quasi sempre rappresentano dei reperti occasionali, o GIST che non mostrano alcuna differenziazione fenotipica. Gli aspetti morfologici tradizionali quali la cellularità, la presenza di grosse cellule con nuclei bizzarri ipercromici, la diffusa vascolarizzazione, etc., e le indagini immunohistochemiche tradizionali non danno il più delle volte informazioni utili per la definizione istogenetica.

Di recente una ulteriore sistematizzazione dei GIST è stata proposta dagli studi di Kindblom e coll.² e di Lev e coll.³.

Questi Autori, partendo dall'osservazione che le cellule interstiziali di Cajal (ICC) si trovano diffuse tra il sistema nervoso autonomo, i fasci nervosi ed i muscoli della parete viscerale, hanno scoperto che esse esprimono il Kit protooncogene che codifica per un recettore di tirosin-kinasi transmembrana (CD117) e per un fattore delle cellule progenitrici (Stem cells factor) come suo ligando, ed hanno quindi eseguito uno studio ultrastrutturale ed immunohistochemico per il CD117 sui GIST, su tessuto normale e su un campione neoplastico di controllo.

Considerando che l'espressione del gene Kit è necessaria per lo sviluppo, a partire da una cellula staminale, delle cellule interstiziali di Cajal e per la loro attività di pace-makers gastrointestinale, oltre che per lo sviluppo della normale ematopoiesi, la proliferazione e la migrazione delle primitive cellule germinali e dei melanoblasti, i risultati hanno confermato l'ipotesi che i GIST originano da una cellula staminale che si differenzia verso un fenotipo ICC. Ci troveremmo quindi di fronte ad una cellula mesenchimale totipotente capace di differenziarsi completamente o parzialmente verso una varietà di linee cellulari ivi comprese le nervose, le ganglionari e le muscolari.

Questo spiegherebbe la diversa morfologia con cui si presentano tali neoplasie e, nell'ambito dei vari gruppi, le differenti comparazioni e sfumature citologiche, espressioni di una più o meno incompleta differenziazione.

La positività al Kit è indipendente dalla morfologia cellulare, fusata o epitelioide, dalla immunohistochemica, sia CD34 che PGP 9,5, dalle caratteristiche ultrastrutturali e dal grado di malignità.

Tutto ciò fa ipotizzare che i tumori gastrointestinali siano una gamma morfologica varia, con vari aspetti di differenziazione, delle ICC. Quindi l'espressione del Kit, piuttosto che indicare una origine comune delle due entità cellulari, altro non sarebbe che la dimostrazione di una differenziazione dei GIST verso la ICC. Proprio in base a questo Kindblom e coll.², più che di GIST, sono del parere che bisognerebbe parlare di GIPACT (Gastrointestinal pace-maker cell tumors), facendo della funzione delle ICC l'elemento unificante. In effetti però Sircar e coll.⁴ non condividono tale concetto dal momento che il termine GIPACT presuppone la funzione pacemaker, funzione che in molte specie animali le ICC non hanno. Questi Autori invece, proprio sulla scorta delle loro

osservazioni, sono del parere che bisogna parlare piuttosto di tumori mesenchimali gastrointestinali (GIMT) e partendo dal fatto che le ICC sono le uniche cellule dell'intestino Kit, CD 34 e Vimentina positive, contrariamente a quanto avviene per le cellule degli altri tipi di tumori mesenchimali gastrointestinali, classificano i GIMT in:

- tumori mioidi puri;
- tumori a differenziazione schwanniana o neurale;
- tumori ad origine dalle ICC.

Allo stato attuale non si conosce il ruolo del Kit receptor nella trasformazione neoplastica e nella progressione di questo gruppo di tumori: sono necessari ulteriori studi per conoscere il ruolo patogenetico del gene Kit nello sviluppo e nella evoluzione di tali neoplasie specie per quanto riguarda il loro significato prognostico. Il Kit receptor potrebbe diventare un insostituibile marker diagnostico dei Tumori Gastrointestinali di origine Stromale sia nella interpretazione dei diversi quadri morfologici sia nella caratterizzazione delle lesioni metastatiche da neoplasia occulta che possono precedere l'evidenziazione della neoplasia primitiva.

È auspicabile che in un prossimo futuro si possano ulteriormente ampliare le nostre conoscenze di questo variegato gruppo di neoplasie specie per i risvolti pratici che ne possono derivare.

BIBLIOGRAFIA

1. SUSTER S.: *Gastrointestinal stromal tumors*. Semin. Diagn. Pathol. 1996; 13: 297-313.
2. 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. Pat. 1998; 152: 1259-69.
3. LEV D., KARIY Y., ISSAKOV J., MERHAV H., BERGER E., MERIMSKY O., KLAUSNER J.M., GUTMAN M.: *Gastrointestinal stromal sarcomas*. Br. J. Surg. 1999; 86: 545-549.
4. SIRCAR K., HEWLETT B.R., HUIZINGA J.D., CHORNEYKO K., BEREZIN I., RIDDELL R.H.: *Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors*. Am. J. Surg. Pat. 1999; 23: 377-389.
5. LUDWING D.J., TRAVERSO W.: *Gut stromal tumors and their clinical behavior*. Am. J. Surg. 1997; 390-393.
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. Pat. 1999; 23: 82-87.
7. RUDOLF P., GLOECKNER K., PARWARESCH R., HARMS D., SCHMIDT D.: *Immunophenotype proliferation, DNAploidy and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors: a multivariate clinicopathologic study*. H. Pat. 1998; 29: 791-800.