

# Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

## Osservazioni preliminari generali:

I GIST sono tumori rari (incidenza circa 1,5/100.000/anno), ma sono le neoplasie mesenchimali più comuni nel tratto gastrointestinale (GI). Si verificano principalmente in tutto il tratto gastrointestinale, più frequentemente nello stomaco (60%), seguito dall'intestino tenue (25%). Le altre localizzazioni (colon, retto, esofago, mesentere e omento) rappresentano complessivamente il 15% delle manifestazioni tumorali primarie.

Sottotipi specifici sono i cosiddetti GIST “wild type”, i GIST pediatrici e i GIST associati a sindromi (triade di Carney, sindrome di Carney-Stratakis, neurofibromatosi di tipo 1).

I GIST rappresentano paradigmaticamente l'applicazione di tecniche patologiche molecolari e la terapia oncologica “mirata” (inibitori della tirosin-chinasi, inibitori TK) derivata da questi referti.

A causa di questi fatti, i GIST non vengono (ripetutamente) descritti nei singoli capitoli dell'organo. I GIST sono trattati in un capitolo separato delle linee guida sulla qualità SGPath, le informazioni sono fundamentalmente valide per tutte le localizzazioni tumorali sopra descritte.

## Informazioni cliniche

- Informazioni di base, vedi capitolo “Patologia chirurgica”
- Sintomi principali (dolore addominale, segni di ostruzione, stanchezza, sanguinamento)
- Durata della malattia
- Riferimento alle sindromi associate ai GIST:
  - Triade di Carney, sindrome di Carney-Stratakis, neurofibromatosi di tipo 1
- Referti rilevanti dell'imaging
- Referti clinici e chimici di laboratorio rilevanti
- Tipo di intervento chirurgico, risultati intraoperatori
- Localizzazione anatomica del preparato chirurgico
- Tipo di preparato
- Stadio preoperatorio del tumore
- Cave: circa il 10-20% dei GIST è costituito da risultati casuali (scoperti durante un altro intervento chirurgico)

## Macroscopia

### Biopsia

- Numero di frammenti
- Dimensioni (nella misura maggiore)
- Incorporare tutto, se possibile ortogonalmente alla superficie della mucosa

### Tessuto resecato

- Stato del tessuto
  - Nativo/fisso
  - Non aperto/aperto
- Tipologia del tessuto
  - Tessuto resecato, resezione successiva, ectomia
  - Dimensioni del preparato/dell'organo (misurato fisso o non fisso) e di qualsiasi altra struttura co-resecata (a seconda della localizzazione del tumore)
- Descrizione del tumore
  - Localizzazione (nell'organo)
  - Dimensioni: indicazione in 3 dimensioni
  - Distanza dal margine di resezione orale (prossimale), aborale (distale) e laterale.
  - Relazione con le strutture adiacenti (mucosa, tela sottosierosa, membrana sierosa)
  - Indicazione della presenza di ostruzioni e/o rottura del tumore

## Trattamento/recisione

In linea di principio, si deve rimuovere 1 blocco per cm di tumore. Si raccomanda in ogni caso la rimozione dei seguenti blocchi:

- Per cm di tumore: 1 blocco
  - Transizione tumore/normali strutture adiacenti (mucose, tonaca muscolare, ecc.)
  - Relazione con la membrana sierosa
  - Centro del tumore
  - Infiltrazione di strutture adiacenti
- Margine di resezione orale, aborale e profondo. Se necessario, contrassegnare il bordo (inchiostro)
- Mucosa normale
- Documentazione di tutti gli ulteriori referti macroscopici (polipi, ecc.)

Conservare il tessuto per ulteriori esami (ad es. banca dei tumori), se possibile (tumore + normale).

## Reportistica

### Biopsia

- Tumore stromale gastrointestinale (GIST) (cellule fusiformi, cellule epitelioidi, misto)
- Immunofenotipo (CD117 e DOG1 obbligatori, usare altri marcatori in modo mirato dopo la d.d.)
- Altri referti
  
- Valutazione del rischio (vedi sotto) non possibile alla biopsia
  
- Genotipizzazione del tumore (analisi delle mutazioni) solo su richiesta clinica (terapia palliativa o neoadiuvante con inibitori della tirosin-chinasi, vedi sotto)

### Tessuto resecato

- Tipo di preparato
  - Dipende dalla localizzazione del tumore primario (vedi osservazione preliminare)
  - Di solito la tumorectomia
  
- Invasione dei vasi linfatici/dei vasi sanguigni/perineurale
  - Presente (raramente in caso di GIST)
  - Non presente
  
- Grado di tumore
  - Non esiste una classificazione stabilita per i GIST
  - Non è raccomandabile seguire la classificazione TNM dell'UICC (basata esclusivamente sul tasso di mitosi; vedi sotto, classificazione del rischio)
  
- Stadio TNM
  - Nell'attuale classificazione TNM (7a edizione) è stata proposta una stadiazione TNM; tuttavia, è solo di limitata utilità per determinare la prognosi
  - La classificazione TNM non è quindi raccomandata per i GIST
  - Uso opzionale
  
- Margini di resezione
  - Distanza dal margine di resezione orale e aborale
  - Distanza dal margine di resezione circonferenziale (in mm)
  
- Linfonodi
  - I GIST (eccezione: pediatrico e con deficit di SDH) non presentano metastasi linfonodali
  - Di solito quindi nessuna linfadenectomia concomitante
  
- Classificazione del rischio
  - In base alla localizzazione e alle dimensioni del tumore e all'indice mitotico

Parametri del tumore			Valutazione del rischio			
Gruppo	Dimensioni	Indice mitotico	Stomaco	Intestino tenue	Duodeno	Retto
1	≤2 cm	≤5/5 mm <sup>2</sup> (50 HPF)	<i>Nessuna</i>			
2	>2 ≤5 cm		<i>Molto bassa</i>	<i>Bassa</i>	<i>Bassa</i>	<i>Bassa</i>
3a	<5 cm ≤10 cm		<i>Bassa</i>	<i>Moderata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>
3b	>10 cm		<i>Moderata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>
4	≤2 cm	>5/5 mm <sup>2</sup> (50 HPF)	=	=	=	<i>Elevata</i>
5	>2 ≤5 cm		<i>Moderata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>
6a	<5 cm ≤10 cm		<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>
6b	>10 cm		<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>	<i>Elevata</i>

**Tabella 1** Classificazione del rischio dei GIST, in base alle dimensioni del tumore, al tasso di mitosi e alla localizzazione (modificata secondo Miettinen, 2003, Miettinen, 2006a, Miettinen 2006b)

- Possono essere utilizzati (opzionalmente) anche modelli alternativi di classificazione del rischio come i nomogrammi o le cosiddette “curve di livello”.

- Importante:
  - la rottura di un tumore rappresenta un fattore prognostico indipendente.
  - Anche uno stato R1 rappresenta un fattore prognostico indipendente.

## Biomarcatori

### Osservazioni generali

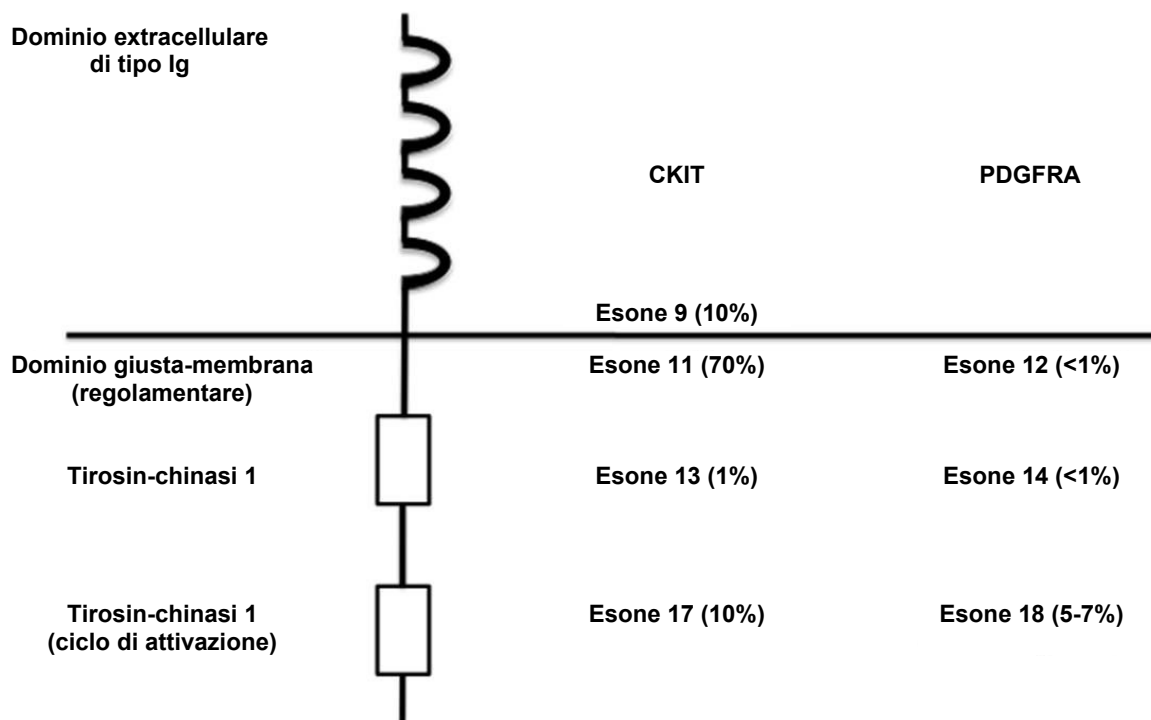
La diagnosi di un GIST si basa su una combinazione di morfologia e fenotipo. Le analisi genetiche molecolari non sono necessarie nella stragrande maggioranza dei casi per formulare una diagnosi.

### Fenotipo

- CD117 e DOG1 sono entrambi positivi nel 95% dei GIST e presentano un'elevata specificità; <2% dei GIST è contemporaneamente negativo per CD117 e DOG1.
- A seconda della diagnosi differenziale morfologica, integrazione mirata con marcatori supplementari.
- In caso di GIST “wild type” (WT) KIT/PDGFRA, eseguire l'immunoistochimica per SDHB (vedi sotto).

## Genotipo

Circa il 75% di tutti i GIST ha una mutazione nel gene KIT e il 10% nel gene PDGFRA. Le mutazioni si trovano negli esoni 9, 11, 13, 17 del gene KIT e negli esoni 12, 14, 18 del gene PDGFRA, con diversa distribuzione (vedi figura 1). Si escludono a vicenda.



**Figura 1** Schema di KIT e PDGFRA, con localizzazione delle mutazioni (modificato secondo Tornillo, 2014).

- Le diverse mutazioni hanno un significato predittivo (risposta alla terapia TKI). Pertanto, la genotipizzazione del tumore deve **sempre** essere eseguita prima della terapia TKI sistemica (adiuvante, neoadiuvante o palliativa). Il rapporto deve includere un commento con il significato clinico del genotipo (tabella 2).

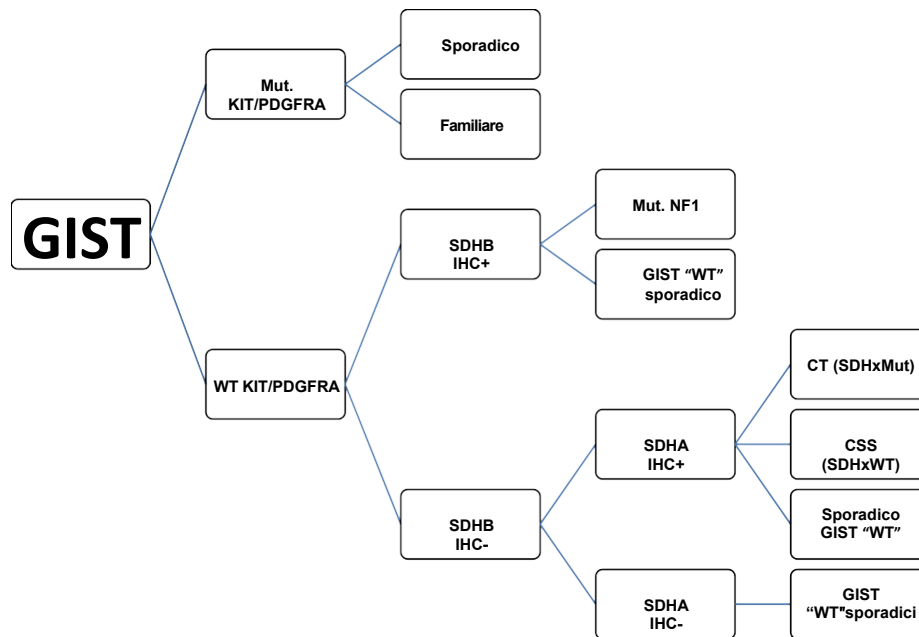
Alterazione genetica	Mutazione	Frequenza	Localizzazione	Istologia	Prognosi	Risp. all'imatinib
<b>Mut. KIT (~80%)</b>						
Estone 9 (EC)	Inserimento AY502-503	≈10%	Intestino tenue e colon	Cellule fusiformi	Male	In parte resistente
Estone 11 (JM)	W557-K558del	≈70%	Tutto il tratto GI	Cellule fusiformi o epitelioidi	Peggioro nello stomaco	Bene
	Eliminazioni-inserimenti				Meglio nello stomaco	
	Sostituzioni				Meglio nello stomaco	
Estone 13 (TK)	Duplicazioni	1%	Tutto il tratto GI	Cellule fusiformi	Meglio nello stomaco	Resistente
	K642E				Peggioro nello stomaco	
	V654A				Peggioro	
Estone 17 (ciclo di attivazione)	T670I	0,5-1%	Tutto il tratto GI		Peggioro	Resistente
	Sostituzioni (D816, D820, N822)				Nessun significato	
<b>Mut. PDGFRA (~7%)</b>						
Estone 12 (JM)	Eliminazioni sostituzioni (es. V561D)	≈1%				Bene
Estone 14 (dominio TK)	N659K, N659I	<1%	Stomaco	Cellule epitelioidi o miste cellule fusiformi/epitelioidi	Decorso indolente	Bene
	D842V, D842Y	≈5%				Resistente
Estone 18 (ciclo di attivazione)	Altre sostituzioni	<1%				Bene
	Eliminazioni 1843, 1843-H845, D842-H845, D842- M844	1%	Tutto il tratto GI			Bene

**Tabella 2** Correlazione tra mutazioni RTK, caratteristiche clinico-patologiche e risposta a una terapia con inibitori TK. EC, dominio extracellulare, JM, dominio giusta-membrana, TK tirosin-chinasi (modificato secondo Corless, 2014, Lasota, 2008, Ricci, 2013).

Una variante speciale dei GIST è il cosiddetto GIST “wild type”. Tale termine designa il GIST senza mutazioni nel gene KIT o PDGFRA. Circa l'85% dei GIST pediatrici e il 10-15% dei GIST adulti sono GIST “wild type”. Questi tumori presentano caratteristiche clinico-patologiche tipiche (quasi esclusivamente localizzati nello stomaco, fascia d'età pediatrica, sesso femminile, istologia epitelioide, comportamento clinico indolente, occasionalmente metastasi linfonodali).

Una piccola parte è associata alla neurofibromatosi di tipo I.

Circa la metà dei GIST “wild type” ha una carenza di succinato deidrogenasi (SDH). I GIST con deficit di SDH si presentano sia in modo sindromico, ovvero nel contesto di una triade di Carney (CT) o di una diade di Carney (sindrome di Carney-Stratakis, CSS), sia sporadicamente. Un test affidabile per la carenza di SDH è un esame immunoistochimico per SDH-B, che deve quindi essere eseguito in tutti i GIST “wild type”.



**Figura 2.** Algoritmo diagnostico per “GIST wild type”. Modificato secondo Boikos, 2014, Nannini, 2013.

## Modelli di report

**Avviso:** Le indicazioni in grassetto sono **obbligatorie**

### 1. Biopsia

**Stomaco (biopsie):**

**Frammenti di un tumore stromale gastrointestinale (GIST) ulceroso a cellule epitelioidi dello stomaco. Nessuna mitosi.**

Tasso di proliferazione (MIB1): circa il 3%.

Commento

L'espressione di CD117 e DOG1 in caso di negatività di S100, SMA e citocheratina 22 conferma la presenza di un tumore stromale gastrointestinale. **La valutazione finale della malignità o benignità/del rischio di malignità deve essere effettuata sul tessuto resecato.**

### 2. Tessuto resecato

**Stomaco, sezione subcardica (ectomia parziale):**

**Prevalentemente a cellule fusiformi, tumore stromale gastrointestinale (GIST) ulceroso dello stomaco di 31 mm di diametro con infiltrazione della tonaca muscolare e della sottomucosa.**

**1 mitosi/50 HPF. Nessuna necrosi tumorale al di fuori dell'ulcerazione.**

**Margini di resezione privi di tumore.** Distanza minima dal margine di resezione: 2 mm.

**Commento**

Se si desidera un'analisi patologica molecolare del tumore, effettuare un ordine.

**Sommario**

**Prevalentemente a cellule fusiformi, tumore stromale gastrointestinale ulceroso dello stomaco.**

**Diametro 31 mm. 1 mitosi/50 HPF. Margini di resezione privi di tumore.**

**Rischio molto basso secondo Miettinen (gruppo 2).**

TNM (7a edizione, 2010): pT2, V0, L0, Pn0.

**3. Citopatologia**

Parete dello stomaco (FNP):

Numerose cellule di una neoplasia a cellule fusiformi senza atipie nucleari rilevanti, **ben compatibili con il tumore stromale gastrointestinale (GIST).**

**Commento**

**A livello immunocitochimico, le cellule tumorali sono positive per CD117 e negative per S100, il che conferma la diagnosi di un tumore stromale gastrointestinale**

**4. Esami patologici molecolari**

**Intestino tenue, tessuto resecato:**

**Tumore stromale gastrointestinale (GIST) a cellule fusiformi dell'intestino tenue. Diametro massimo del tumore 57 mm. 3 mitosi/50 HPF. Rischio intermedio secondo Miettinen (gruppo 3a).**

**Resezione al minimo nel tessuto in salute. Risultato del sequenziamento dei geni:**

**KIT (esoni 9, 11, 13 e 17): Rilevamento della mutazione p.P551\_E554Del nell'esone 11**

**PDGFRA (esoni 12, 14 e 18): nessuna mutazione**

**Commento:**

**Le mutazioni nell'esone 11 del KIT sono associate a una buona risposta alla terapia con gli inibitori TK**

NB: un paragrafo che descrive la metodologia utilizzata (Sanger, NGS, ecc.) deve sempre essere menzionato nella relazione

Fegato, segmento VI (biopsia):

**Metastasi di un tumore a cellule fusiformi, compatibili con le metastasi di un tumore stromale gastrointestinale (GIST).**

Risultato del sequenziamento dei geni:

**KIT (esoni 9, 11, 13 e 17): nessuna mutazione PDGFRA (esoni 12, 14 e 18): nessuna mutazione**

**Gli esami immunoistochimici eseguiti in aggiunta per l'individuazione di SDHB sono risultati positivi.**



Commento:

**I cosiddetti “GIST wild type” mostrano un decorso indolente, ma non rispondono bene alla terapia con inibitori TK. La positività per SDHB esclude un tumore “sindromico”**

## Riferimenti

Agaimy A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) from risk stratification systems to the new TNM proposal: more questions than answers? A review emphasizing the need for a standardized GIST reporting. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010;3(5):461-71.

Agaimy A, Vassos N, Markl B, Meidenbauer N, Kohler J, Spatz J, Hohenberger W, Haller F, Croner RS, Schneider-Stock R, Matzel K. Anorectal gastrointestinal stromal tumors: a retrospective multicenter analysis of 15 cases emphasizing their high local recurrence rate and the need for standardized therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug;28(8):1057-64.

Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Rummele P, Gaumann A, Dietmaier W, Hartmann A. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007 Jan;31(1):113-20.

Boikos SA, Stratakis CA. The genetic landscape of gastrointestinal stromal tumor lacking KIT and PDGFRA mutations. *Endocrine.* 2014 Nov;47(2):401-8.

Corless CL. Gastrointestinal stromal tumors: what do we know now? *Mod Pathol.* 2014 Jan;27 Suppl 1:S1-16.

Demetri GD, von Mehren M, Antonescu CR, DeMatteo RP, Ganjoo KN, Maki RG, Pisters PW, Raut CP, Riedel RF, Schuetze S, Sundar HM, Trent JC, Wayne JD. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 Apr;8 Suppl 2:S1-41; quiz S2-4.

Group EESNW. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii49-55. PubMed PMID: 22997454.

Janeway KA, Kim SY, Lodish M, Nose V, Rustin P, Gaal J, Dahia PL, Liegl B, Ball ER, Raygada M, Lai AH, Kelly L, Hornick JL, Pediatric NIH, Wild-Type GC, O'Sullivan M, de Krijger RR, Dinjens WN, Demetri GD, Antonescu CR, Fletcher JA, Helman L, Stratakis CA. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 4;108(1):314-8.

Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):973-83.

Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J, Nishida T, Steigen SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordoni A, Magnusson MK, Linke Z, Sufliarsky J, Federico M, Jonasson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):265-74.

Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology.* 2008 Sep;53(3):245-66.

Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors

intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001 Sep;25(9):1121-33.

Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):625-41.

Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70-83.

Miettinen M, Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – A review. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Aug;53:514-9

Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2006 Apr;30(4):477-89.

Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009 Sep;33(9):1401-8.

Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011 Nov;35(11):1712-21. PubMed PMID: 21997692.

Nannini M, Biasco G, Astolfi A, Pantaleo MA. An overview on molecular biology of KIT/PDGFRA wild type (WT) gastrointestinal stromal tumours (GIST). *J Med Genet*. 2013 Oct;50(10):653-61.

Ricci R, Dei Tos AP, Rindi G. GISTogram: a graphic presentation of the growing GIST complexity. *Virchows Arch*. 2013 Oct;463(4):481-7. Tornillo L. Gastrointestinal stromal tumor – an evolving concept. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:43.

Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS. Coexistence of gastrointestinal stromal tumours (GIST) and malignant neoplasms of different origin: prognostic implications. *Int J Surg*. 2014;12(5):371-7.

Wittekind C, Meyer H-J, editors. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7° edizione. ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.

**Autori: S. Dirnhofer, L. Terracciano, L. Tornillo**  
**Giugno 2016**