

**I tumori stromali gastrointestinali (GIST) e loro origine istologica**

I tumori stromali gastrointestinali appartengono alla categoria dei tumori rari; dal punto di vista istologico sono definiti come sarcomi dei tessuti molli che colpiscono l'apparato gastroenterico, da cui l'abbreviazione GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumor). I sarcomi originano nel tessuto muscolare, adiposo, fibroso, nei vasi sanguigni o in altri tessuti che sostengono gli organi del nostro corpo.

Sebbene questo tipo di cancro possa verificarsi in tutto il tratto GI, esso colpisce il più delle volte lo stomaco (60 percento - 70 percento), mentre il tratto meno interessato è quello dell'intestino tenue (20 percento - 30 percento). Per il resto, i GIST colpiscono anche l'intestino crasso e l'esofago. Oggi si sa che i GIST originano dalla trasformazione neoplastica di una particolare cellula muscolare, la Cellula Interstiziale di Cajal, dal nome di chi l'ha identificata. Tale cellula ha la funzione di pacemaker del tratto gastrointestinale, e coordina le contrazioni automatiche del tratto GI.

**Fattori di rischio dei GIST**

Attualmente, non sono noti fattori di rischio per i GIST. Esistono rari casi di GIST con diversi membri della stessa famiglia affetti da questo tipo di tumore. Tuttavia, i GIST sono per la maggior parte sporadici (non vi è evidenza che il tumore si ripeta di generazione in generazione) e non possiedono una causa evidente.

- L'età media dei pazienti con GIST è di 60 anni.

**Epidemiologia e prognosi dei tumori stromali gastrointestinali (GIST)**

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono un particolare tipo di neoplasia definita rara. Sebbene l'incidenza esatta sia ancora alquanto incerta, si ritiene che ogni anno negli Stati Uniti a circa 5.000 pazienti venga diagnosticato un GIST. In L'Italia si stimano circa 1200 nuovi casi ogni anno.

- A differenza di quanto avviene per molti altri tipi di cancro, per il GIST non esiste un sistema standard di staging. Mentre un tempo la prognosi per i pazienti con diagnosi di GIST era molto modesta, oggi con l'avvento di nuovi trattamenti le prospettive per i pazienti con GIST in fase localmente avanzata o metastatica sono migliorate.
  - Generalmente, il tasso di sopravvivenza a 5 anni in pazienti con GIST si aggirava intorno al 35 percento, con una sopravvivenza media di 19 mesi.

Nel 2002, l'introduzione di imatinib mesilato per il trattamento del GIST ha portato il tasso di sopravvivenza a 2 anni dei pazienti con malattia metastatica a raggiungere circa il 70 percento, con un tempo medio di progressione di circa 24 mesi.

**Diagnosi dei GIST**

- I GIST sono clinicamente "silenti" finché non raggiungono grandi dimensioni, finché non sanguinano o si rompono. I sintomi, infatti, generalmente sono da compressione sulle strutture adiacenti o da complicanze come emorragie, evento piuttosto frequente legato al GIST (es. dalla melena per sanguinamento gastrico all'emoperitoneo, ossia sanguinamento intraperitoneale per gli impianti dentro il cavo peritoneale). Non è infrequente che i tumori GIST siano diagnosticati

occasionalmente nel corso di esami strumentali e radiologici effettuati per altre condizioni patologiche o come reperto secondario in caso di resezione chirurgica.

- Alla diagnosi, purtroppo circa la metà dei GIST maligni risulta in fase localmente avanzata o già in fase metastatica.

### **Biologia Molecolare dei GIST**

- Nella maggior parte dei GIST (fino al 90 per cento) a livello cellulare si riscontrano alterazioni a carico di una specifica proteina con funzione recettoriale, la proteina KIT che è coinvolta nella crescita e nello sviluppo del cancro. Tale proteina nei GIST è overespressa praticamente nel 100% dei GIST, ossia si rileva un eccessivo numero di copie espresse sulla membrana citoplasmatica rispetto alle cellule normali, e con tutta una serie di mutazioni.
- In una percentuale compresa tra il 5 ed il 7 per cento dei pazienti con GIST sono state riscontrate mutazioni attivanti in un altro recettore proteico chiamato PDGFR, o recettore del fattore di crescita piastrinico. Tale recettore risulta overespresso e/o mutato non solo su cellule tumorali di GIST, ma anche su cellule endoteliali e periciti, cellule coinvolte in una fase cruciale della trasformazione neoplastica: la neoangiogenesi.
- Si ritiene che nella maggior parte dei pazienti le anomalie presenti in queste due proteine causino lo sviluppo del GIST.

### **Terapia dei GIST**

- Il trattamento principale per i pazienti con recente diagnosi di GIST è l'intervento chirurgico.
- Altri trattamenti standard (chemioterapia e radioterapia) hanno prodotto sino ad oggi solo risultati piuttosto modesti nella cura dei GIST.
- Nell'ambito dei trattamenti medici, l'imatinib mesilato (GLIVEC®) è stato il primo farmaco ad essere indicato specificatamente per la terapia sistemica dei tumori GIST. Imatinib mesilato è attualmente lo standard di cura per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da GIST in fase localmente avanzata e/o metastatica.
- Sebbene la maggior parte dei pazienti con GIST in fase avanzata tragga beneficio dal trattamento con imatinib, oggi appare evidente che in corso di trattamento molti pazienti diventano resistenti a questo agente.
  - Una percentuale compresa tra il 12 ed il 14 per cento sviluppa resistenza primaria a imatinib, ossia entro i primi 6 mesi di trattamento.
  - A questo bisogna aggiungere un 50% di pazienti che invece sviluppano resistenza secondaria, ossia resistenza ad imatinib dopo i primi 6 mesi di terapia con tale farmaco.
  - imatinib è generalmente ben tollerato. Tuttavia, come riportato in letteratura, il 7 per cento dei pazienti non può assumere il farmaco a causa dei suoi effetti indesiderati; in questo caso il paziente viene definito "intollerante" ad imatinib.