

Valutazione di fattori prognostici nel trattamento integrato dei GIST

C. MARMORALE¹, F. FIORE², R. RIDOLFO³, E. FELICIOTTI¹, A. CAVICCHI², A. FIANCHINI¹

¹ Università Politecnica delle Marche, Azienda Ospedaliera Umberto I - Torrette
Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche, Ancona

² Ospedale Civile, Senigallia

³ Ospedale "SS. Benedetto e Rocco", Osimo

SUMMARY: Prognostic factors in GIST integrated therapy.

C. MARMORALE, F. FIORE, R. RIDOLFO, E. FELICIOTTI,
A. CAVICCHI, A. FIANCHINI

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are mesenchymal tumors supposed to arise from the cells of Cajal for mutations of the tyrosine receptor kinases c-kit or platelet-derived growth factor receptor A. Imatinib selectively inhibits the kinase activity. Surgical treatments including radical resection and local excision remain the main treatment for primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). Patients with high-grade GISTs have a higher risk of tumor recurrence and a shorter life expectancy the introduction of Imatinib had changed dramatically the natural history of that kind of tumors, especially in non-resectable tumors. AIM: we try to find the relationship between the tumor characteristics (size, mitosis, risk group, clinical sign and symptoms) and the outcome (disease free survival and overall survival). Methods: from 2001 to 2007, 20 patients (11 m/9 f) median age 68.9 (range 50-83 yrs) underwent surgery for GIST resection, occasional diagnosis was performed in 3 patients. 15 were primary GIST, 2 recurrence localized in ileum. Was performed 9 wedge gastric resections, 1 gastric resection, 11 ileal resection. Main tumor size was 7.1 cm +/- 5, tumor necrosis was found in 2 cases. After a median follow-up of 55.3 months (39.4-71.2) We stratify the patients in risk group and we observed a statistic relationship between tumor size and mitosis and DFS and OS. Conclusion: even in a small group surgical excision of low- and intermediate-grade GIST has an excellent prognosis. Surgery remains the mainstay of treatments, and high-grade tumors carry a significantly worse prognosis. High mitotic rates and size are important poor prognostic factors.

KEY WORDS: GIST, surgery, risk factors.

Introduzione

La maggior parte dei tumori mesenchimali intestinali sono differenti immunoistochimicamente ed ultrastrutturalmente dai classici tumori muscolari lisci

che dimostrano significativa positività per actina muscolo liscio (SMA), actina muscolo specifica (HHF35) e desmina (DES) e con evidenza ultrastrutturale di miofilamenti e dagli schwannomi (positività intensa e diffusa per S-100, variabile positività per proteina gliale fibrillare acida e per NSE), è nata l'esigenza di introdurre il termine GISTs che esprimesse l'ampia variabilità del loro profilo fenotipico e delle loro caratteristiche di differenziazione (1-3). Fu Hirota et al. che per primo nel 1998 descrisse la mutazione nel gene KIT (c-Kit) protooncogene presente nella maggior parte dei GIST. Le cellule esprimono il *c-kit* che è un recettore con funzione di tirosin-kinasi che ha come suo ligando un fattore di crescita (*Stem Cell Factor - SCF*) (4). Il tasso di incidenza dei GISTs risulta essere di 6.8 casi/milione di abitanti tra il 1992 ed il 2000 con distribuzione quasi equa in entrambi i sessi (54% maschi, 46% femmine) (5). Molti GISTs esprimono costitutivamente isoforme mutate attivate di KIT o PDGFRA che sono glicoproteine trans-membranarie, membri della classe III della famiglia delle tirosin-chinasi recettoriali. Questi recettori sono potenzialmente bersagli terapeutici per l'imatinib mesilato, che è un inibitore dei recettori tirosin chinasi KIT/PDGFR, la cui azione è quella di legarsi al sito per l'ATP e prevenire di conseguenza l'attivazione di PI-3K (6). Esiste un 10-15% di tumori GISTs, denominati *wild-type GISTs*, che non presentano né mutazioni KIT né PDGFRA; resta ancora da scoprire quale sia l'evento molecolare con significato patogenetico di questi *wild-type GISTs*.

Una ESMO Consensus Conference del Maggio 2004 ha suggerito che i tumori GISTs dovrebbero essere classificati in *very-low risk, low risk, intermediate risk, high-risk* sulla base della stima del loro potenziale di formare recidive o metastasi (7) (Tab. 1).

Secondo le *ESMO Guidelines Working Group* (European Society for Medical Oncology) del maggio 2008 (6) il rischio di ripresa di malattia è stimato sulla

Corrispondenza Autore:
Dott.ssa Raffaella Ridolfo
Via Perugino, 77- 60019 Senigallia (AN)
E-mail: raffaella.ridolfo@email.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

base di alcuni fattori prognostici come l'indice mitotico, le dimensioni del tumore, il sito di origine ed i margini chirurgici (compresa la rottura del tumore). Studi recenti hanno riconsiderato il rischio tumorale alla luce del sito di origine del tumore ed hanno dimostrato che i GISTs gastrici tendono ad una minore aggressività rispetto a quelli intestinali o rettali anche per dimensioni > 5 cm a condizione che l'indice mitotico sia basso (< 5 mitosi/ 50 HPFs) (8). Allo stato attuale sono soltanto due i farmaci inibitori delle tirosin-chinasi che sono state approvate dalla FDA per il trattamento degli *advanced GISTs*: l'imatinib mesilato (Gleevec, Novartis Pharma) ed il Sinitinib malato (Sutent, Pfizer Inc). Dopo un'attenta valutazione clinica e strumentale mediante TC torace-addome, FDG-PET (non indicata nel caso di neoplasia primitiva, localizzata e reseccabile) ed eventualmente RMN (valutazione approfondita del parenchima epatico e del tessuto perirettale) si rende necessario pianificare attentamente una strategia terapeutica alla luce delle conoscenze acquisite negli ultimi anni. Per molti pazienti con GISTs di dimensioni notevoli, la malattia può essere ragionevolmente considerata "non reseccabile" senza un inaccettabile rischio di morbilità o deficit funzionale; in questi casi, è possibile utilizzare l'imatinib come terapia di prima linea di trattamento. I pazienti possono essere trattati con imatinib fino a ottenere "optimal time for surgery" (quando il GISTs diventa reseccabile oppure le possibilità di complicanze diventano accettabili), anche fino a 6-12 mesi (9).

Metodi

Sono stati reclutati nello studio tutti i pazienti sottoposti, presso la Clinica Chirurgica degli Ospedali Riuniti Umberto I - Lancisi - Salesi di Ancona, ad intervento chirurgico per GIST dal Gennaio 2001 al Dicembre 2007. I pazienti con la diagnosi di GIST sono stati identificati mediante un data-base e catalogati in base alle caratteristiche della loro malattia (età, sesso, caratteristiche macroscopiche, microscopiche e molecolari del tumore, comparsa di recidiva, sopravvivenza, terapia neoadiuvante ed adiuvante con imatinib, risposta alla terapia). La diagnosi di GIST è stata confermata in tutti i pazienti mediante l'analisi immunoistochimica per CD117, dati incompleti sono riportati sulla positività al CD34, desmina, astina, S100. Per tutti i campioni esaminati è stata riportata la dimensione massima, il numero di mitosi/HPF, l'istotipo, la presenza di necrosi tumorale ed il coinvolgimento microscopico dei margini di resezione. Il follow-up clinico-strumentale dei pazienti reclutati nello studio è stato puntualmente eseguito presso Clinica di Oncologia Medica dello stesso Ospedale ed i dati relativi sono sta-

ti inseriti nel data-base che è stato aggiornato al 7 Ottobre 2008. I risultati quantitativi sono stati espressi come media \pm deviazione standard e come mediana. La significatività statistica per le variabili considerate è stata analizzata con il test t di Student ed il test esatto di Fischer. Per l'analisi statistica abbiamo utilizzato il software MedCalc® e preso in considerazione come statisticamente significativi valori di $p < 0.05$. Lo scopo del nostro studio è stato quello di considerare l'outcome a medio-lungo termine inteso come overall survival (OS) e disease free survival (DFS) ed identificare la presenza di eventuali fattori di rischio per recidiva ed exitus.

Risultati

In questo lasso di tempo abbiamo reclutato 20 pazienti, di cui 11 maschi e 9 femmine, con età media pari a 68.9 anni \pm 9.5 (range, 50-83 aa). La diagnosi di GIST è stata occasionale, mediante esame istopatologico definitivo, in 3 pazienti (0 m-3 f) che venivano sottoposti ad intervento chirurgico per altro motivo ed in particolare: resezione anteriore del retto per adenocarcinoma (T3N+), splenectomia per splenomegalia da sarcoidosi e resezione gastrica sec. Hoffmaister-Finsterer per sindrome di Dieulafoy. Una paziente, già sottoposta a resezione del tenue nel 1995, veniva nuovamente sottoposta ad intervento chirurgico per recidiva peritoneale da istiocitoma fibroso maligno. In un altro caso la paziente, già sottoposta a resezione ileale nel 1994 per leiomioma e successivamente trattata con successo mediante terapia medica con imatinib mesilato per la comparsa nel 2004 di recidiva epatica ed omentale di malattia (la diagnosi definitiva sulla natura della recidiva veniva effettuata tramite esame istologico su biopsia percutanea), si sottoponeva ad intervento chirurgico nel 2005 per neoplasia sanguinante dell'endometrio. I restanti 15 pazienti sono giunti ad intervento con diagnosi presun-

TABELLA 1 - CATEGORIE DI RISCHIO NEI GIST (Fletcher e Barman, 2002).

Rischio	Dimensioni (cm)	Numero mitosi
Molto basso	< 2	< 5/50 HPF
Basso	2-5	< 5/50 HPF
Intermedia	< 5	6-10/50 HPF
	5-10	< 5/50 HPF
Alto	> 5	> 5/50 HPF
	> 10	Qualsiasi
	Qualsiasi	> 10/50 HPF

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI.

Caratteristiche	Valori
Demografiche (n=20)	
Maschi/Femmine	11/9
Età media	68.9 (range 50-83)
Razza caucasica	20
Presentazione clinica (n=15)	
Melena, astenia, anemia severa	5/15 (33.3%)
Epigastralgia	4/15 (26.7%)
Anemia isolata	2/15 (13.4%)
Rettorragia	1/15 (6.6%)
Asintomatico	3/15 (20%)
Localizzazione primitiva (n=20)	
Stomaco	0/20 (45%)
Digiuno-ileo	9/20 (45%)
Duodeno	2/20 (10%)
Esofago	0/20 (0%)
Colon-retto	0/20 (20%)

tiva di GIST effettuata dopo accurata valutazione clinica, esami radiologici e/o endoscopici. Il quadro clinico più frequentemente riscontrato all'esordio è stato nel 33.3% (5 paz) dei casi la melena e anemizzazione, nel 26,7% (4 paz) dei casi da epigastralgia, nel 13.4% (2 paz) dei casi ad anemizzazione ed ipertensione e nel 6,6% (1 paz) rettorragia; il 20% (3 paz) dei pazienti risultava asintomatico (Tab. 2).

L'esame diagnostico più affidabile nella valutazione preoperatoria dei GIST è stata decisamente la TC eseguita nel 93.3% dei casi (14 paz), poi l'EGDS, l'ecoendoscopia e la RM. Dei 20 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, 18 pazienti (90% dei casi) erano portatori di "local GISTs", 1 paziente (5%) di "locally advanced GISTs" ed 1 paziente (5%) di "advanced GISTs". La localizzazione tumorale è risultata identica sia nello stomaco che nel tratto digiuno-ileale 9 pazienti (45%), mentre solo in 2 casi (10%) abbiamo riscontrato un tumore stromale a localizzazione duodenale. Nella nostra casistica non annoveriamo alcun caso di GIST a localizzazione esofagea, colica o rettale. Tutti i pazienti presi in considerazione sono stati sottoposti a trattamento chirurgico. Nel particolare abbiamo eseguito 9 "gastric wedge resection", 1 gastroscezione sec. Hoffmaister-Finsterer, 6 resezioni digiunali o ileali, 1 resezione duodeno-digiunale, 1 resezione duodenale e 2 nodulectomie entrambe a livello del piccolo intestino (queste ultime effettuate per riscontro occasionale in corso di intervento chirurgico effettuato per altro motivo). Nel paziente con "locally advanced GISTs" e riscontro intraoperatorio di singolo nodulo di carcinosi

peritoneale è stato possibile eseguire intervento chirurgico R0, mentre nell'unico caso di "advanced GISTs" è stato possibile effettuare soltanto una resezione chirurgica R2 per il riscontro intraoperatorio di metastasi epatiche multiple e bilaterali. La degenza media post-operatoria è stata di 9.1 gg; il decorso post-operatorio (22 gg) di una paziente è stato caratterizzato per la comparsa di una fistola pancreatica a bassa portata risoltasi con terapia conservativa; la mortalità post-operatoria (entro 30 gg dall'intervento) è stata pari a zero. In nessun caso sono state effettuate resezioni viscerali multiorgano oppure procedure laparoscopiche e/o videoassistite. L'istotipo predominante è quello a cellule fusate con 12/20 casi (60%), a cellule epitelioidi 5/20 (25%) e a cellule miste 3/20 (15%). Le dimensioni medie delle neoplasie asportate è di 7.1 cm \pm 5 (range, 1-18 cm) e mediana pari a 5.5; la necrosi tumorale è stata segnalata in 2 casi in cui le dimensioni della neoplasia era > 10 cm e l'indice mitotico > 10/50 HPF; solo in un caso il margine di resezione è risultato microscopicamente positivo: il paziente è stato classificato come *low-risk* e pertanto si è deciso di non sottoporre il paziente a radicalizzazione chirurgica, ma di eseguire un adeguato follow-up strumentale. Tutte le lesioni asportate ed etichettate come "GIST" sono risultate, per definizione, alle indagini immunoistochimiche, positive al CD117 e catalogate all'interno di gruppi di rischio in accordo con la Risk Assessment Classification proposta da Fletcher nel 2002 (31). Secondo tale classificazione 9 pazienti (45%) erano *high-risk*, 4 pazienti (20%) *intermediate-risk*, 4 pazienti (20%) *low-risk* e 3 pazienti (15%) *very low-risk*; in tutti i casi classificati in quest'ultima categoria di rischio (dimensioni < 2 cm e mitosi < 5/50 HPF), la diagnosi di GIST è stata occasionale durante intervento chirurgico effettuato per altra patologia (Tabb. 3 e 4).

Con un follow-up medio di 55.3 mesi (range, 16-174 mesi; CI 95% dalla media: 39.4-71.2 mesi) le recidive si sono presentate in 7 pazienti (35%) di cui 2 deceduti per malattia (10%). Dei pazienti che hanno presentato recidiva di malattia, 6 erano stati classificati come *high-risk* ed 1 come *intermediate-risk*. In nessun caso si sono verificate recidive per dimensioni di neoplasia < 5 cm di diametro. Il DFS medio è stato di 34 mesi.

Sono stati analizzati come fattori prognostici per progressione di malattia le caratteristiche generali del paziente (età e sesso), le dimensioni tumorali, la sede di origine e le caratteristiche microscopiche del tumore (indice mitotico, margine di resezione, necrosi tumorale). Abbiamo considerato sia il tasso di recidive di malattia che la mortalità durante tutto il periodo di follow-up preso in considerazione.

Nella Figura 1 sono riportate le correlazioni tra indice mitotico e dimensioni del GIST e la sopravvivenza libera da malattia (DFS).

TABELLA 3 - STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI PER CATEGORI DI RISCHIO E SEDE.

Caratteristiche patologiche		Sede primitiva del tumore		
		Stomaco (n=9)	Duodeno (n=2)	Digiuno-ileo (n=9)
Dimensioni	≥ 5 cm	5	1	6
	< 5 cm	4	1	3
Indice mitotico	≤ 5 HPF	5	1	4
	> 5 HPF	4	1	5
Istologia	Cellule fusate	5	1	6
	Cellule epitelioidi	2	1	2
	Cellule mista	2	0	1
Rischio	Molto basso	1	0	2
	Basso	2	0	1
	Intermedio	2	1	2
	Alto	4	1	4

TABELLA 4 - FOLLOW-UP.

Classificazione del rischio secondo Fletcher	Follow-up medio 55.3 mesi (range 16-174)			
	Metastasi	Sede metastasi	Terapia adiuvante	Exitus
Molto basso	–	–	–	–
Basso	–	–	–	–
Intermedio	1	Fegato, omento	1	1
Alto	4	Fegato, peritoneo	4	–
	1	Fegato	1	–
	1	Feritoneo	1	1

L'elevato indice mitotico ($p=0.0016$) e le dimensioni tumorali ($p=0.006$) sono le uniche variabili prognostiche risultate statisticamente significative in associazione al DFS (Tab. 6).

Nel particolare abbiamo cercato di individuare una dimensione cut-off che in accordo con i dati espressi dalla letteratura è stato di 5 cm. Tutti i pazienti con neoplasia ≥ 5 cm hanno avuto un rischio aumentato statisticamente significativo di sviluppare recidiva di malattia ($p = 0.018$). Analogamente è stato considerato come cut-off, un'indice mitotico pari a 5 mitosi/HFP; anche in questo caso i pazienti con n. mitosi > 5/HFP hanno avuto un aumentato rischio statisticamente significativo di sviluppare recidiva di malattia ($p = 0.016$). Allo stesso tempo, la comparsa di recidiva di malattia non si è associata in maniera statisticamente significativa ad un incremento della mortalità ($p > 0.05$). A giustificazione di questo dato è da notare che tutti i 7 pazienti con recidiva hanno effettuato una terapia adiuvante con imatinib mesilato che ha determinato un deciso rallentamento nella progressione di

malattia valutato ad un attento follow-up strumentale e, di conseguenza, ha rivoluzionato completamente la storia naturale di questa malattia. Nonostante questo l'esiguità del campione preso in considerazione non ci ha permesso di validare l'associazione statistica tra alcune delle caratteristiche tumorali considerate come fattori prognostici negativi in letteratura (sede, margini positivi, necrosi tumorale) ed il DFS. La brevità del follow-up, inoltre, non ci ha permesso di verificare l'associazione tra questi stessi fattori e la sopravvivenza.

Conclusioni

La chirurgia resta, allo stato attuale, la prima e sola possibilità terapeutica potenzialmente curativa dei GIST. Sebbene il rispetto dei criteri di radicalità oncologica (asportazione completa della neoplasia con margini indenni ed integrità del tumore) è stata fondante in tutti gli interventi chirurgici da noi effettuati, le dimensioni della neoplasia ed il grading mitotico risulta-

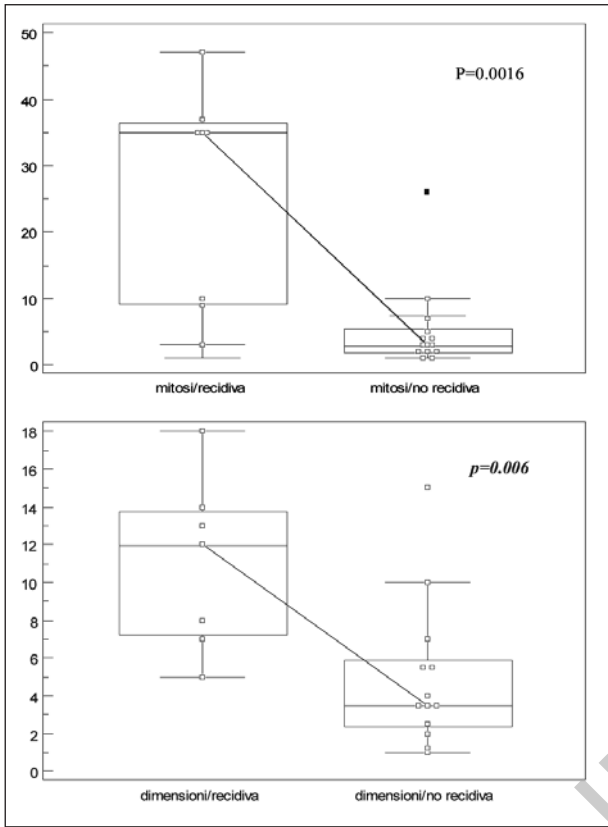


Fig. 1 - Correlazione tra indice mitotico/ DFS e dimensioni/DFS.

TABELLA 5 - DISEASE-FREE SURVIVAL (DFS) ED OVERALL SURVIVAL (OS) IN BASE AI FATTORI PROGNOSTICI IN STUDIO.

	Valori	DFS p	OS p
Età media	68.9 (50-83)	p > 0.05	p > 0.05
Sesso		p > 0.05	p > 0.05
Maschi	11/20		
Femmine	9/20		
Sede		p > 0.05	p > 0.05
Stomaco	9 (45%)		
Duodeno	2 (10%)		
Diggiuno-ileo	9 (45%)		
Dimensioni		p = 0.016	p > 0.05
≥ 5 cm	12 (60%)		
< 5 cm	8 (40%)		
Mitosi		p = 0.018	p > 0.05
≤ 5/HPF	11 (55%)		
> 5/HPF	9 (45%)		
Margine		p > 0.05	p > 0.05
Positivo	1 (5%)		
Negativo	19 (95%)		
Necrosi		p > 0.05	p > 0.05
Presente	2 (10%)		
Assente	8 (90%)		

no essere gli indici prognostici più importanti a medio-lungo termine in relazione al DFS. Lo sviluppo di farmaci efficaci come gli inibitori delle tirosin-chinasi (imatinib mesilato e sunitinib malato) hanno mutato radicalmente la prognosi della malattia metastatica. La terapia adiuvante potrebbe essere, se validata da trial clinici randomizzati e controllati, di valido aiuto nei pazienti cosiddetti high-risk. L'intervento chirurgico su pazienti con advanced GIST e sotto terapia con TKI dovrebbe essere preso in considerazione solo in casi selezionati. Alla luce della complessità nella gestione di questi malati, il management terapeutico dovrebbe essere appannaggio di un team multidisciplinare di esperti che lavorano in un centro di riferimento. L'affermazione del nostro Istituto come centro chirurgico di riferimento nel territorio marchigiano, la creazione di un registro regionale per i tumori stromali gastrointestinali e la gestione multidisciplinare del GIST (patologo, gastroenterologo, radiologo, chirurgo ed oncologo medico) ci darà col tempo la possibilità di reclutare un sempre maggior numero di pazienti, acquisire dati importatati circa la biologia e la storia naturale della malattia e quindi garantire al malato un ottimale percorso diagnostico-terapeutico.

Bibliografia

1. Mazur M, Cark HB. Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg. Pathol* 1983;7:507-519.
2. Miettinen M, Virolainen M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 cases antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995;19:207-216.
3. Erlandson RA, Klimstra DS. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunoistochemistry. *Ultrastr Pathol* 1996;20:373-393.
4. Huizinga JD, Thunberg L. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker system. *Nature* 1995;373:347-349.
5. Tran T, Davila JA. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162-168.
6. Corless CL, Schroeder A. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-5364.
7. Consensus meeting for the management of the gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004, under auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566-578.
8. Casali PG, Jost L et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:35-38.
9. Bonvalot S, Eldweny H. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596-1603.