

Un caso di tumore stromale gastrointestinale del piccolo intestino complicato da rottura tumorale

Caso clinico

Ivan Lolli¹, Sergio Diotaiuti², Silvana Russo³, Giovanna A. Campanella¹, Nicola Giampaolo³, Giocchino Leandro³, Vincenzo Deflippis¹

Abstract

The management of Gastrointestinal Stromal Tumours (GISTs) has evolved rapidly since imatinib was introduced. Surgery remains the first-line treatment for localised, primary GIST, but the risk for local or metastatic relapse of disease is very high. Prognostic assessment is a critical part of developing a treatment strategy. Perforation or rupture of a GIST to the abdominal cavity has a very high risk for recurrence. We described the case of a 51-year-old man with a haemoperitoneum caused by a ruptured primary GIST of the small intestine. After complete surgical resection, imatinib given for two years as adjuvant therapy achieved no disease progression after prolonged follow-up.

Keywords: ruptured gastrointestinal stromal tumour (GIST), small intestine, adjuvant imatinib

A ruptured gastrointestinal stromal tumour of the small intestine: a case report CMI 2011; 5(Suppl.1): 3-9

- ¹ Oncologia Medica, IRCCS Saverio de Bellis, Castellana Grotte (BA)
- ² Chirurgia Generale C. Righetti, Policlinico Bari
- ³ Anatomia Patologica, Policlinico Bari
- ⁴ Radiologia, IRCCS Saverio de Bellis, Castellana Grotte (BA)
- ⁵ Gastroenterologia, IRCCS Saverio de Bellis, Castellana Grotte (BA)

CASO CLINICO

Il caso clinico in esame riguarda un uomo di 51 anni, con anamnesi negativa per patologia degna di nota, che viene ricoverato alla fine del mese di ottobre 2006 per crisi lipotimica e dolore addominale insorto da alcune ore. All'esame clinico presenta addome teso, trattabile, diffusamente dolente alla palpazione, con dolenzia più accentuata ai quadranti inferiori, peristalsi presente. Il paziente risulta lievemente ipoteso (PA 90/60 mmHg) e all'ECG viene riscontrato ritmo sinusale regolare e Fc = 90 bpm. Gli esami di laboratorio risultano nei limiti della norma a eccezione di una moderata anemia normocromica. VES 24, markers tumorali: CEA e Ca 19.9 nella norma.

Dopo esame ecografico dell'addome con riscontro di versamento endoaddominale, l'esame TC toraco-addominale, eseguito in urgenza, evidenzia: non lesioni infiltrative del parenchima polmonare né adenopatie

del mediastino. Nulla da segnalare a livello di fegato, milza, pancreas e reni. In sede pelvica presenza di un processo espansivo solido, disomogeneo dopo infusione del mezzo di contrasto, a contorni lobulati del diame-

Perché descriviamo questo caso

Per evidenziare l'importanza di un'attenta analisi dei parametri prognostici di stratificazione del rischio e dei fattori predittivi di risposta alla terapia al fine di individualizzare il decorso clinico della malattia e personalizzare il trattamento mediante imatinib in adiuvante. Infatti, il decorso clinico dei GIST, relativamente indolente, è difficilmente prevedibile nel singolo paziente, anche dopo chirurgia radicale con margini negativi, a causa dell'elevata tendenza alla recidiva locale e alla metastatizzazione di tali tumori

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dott. Ivan Lolli
ivanlolli1@tin.it

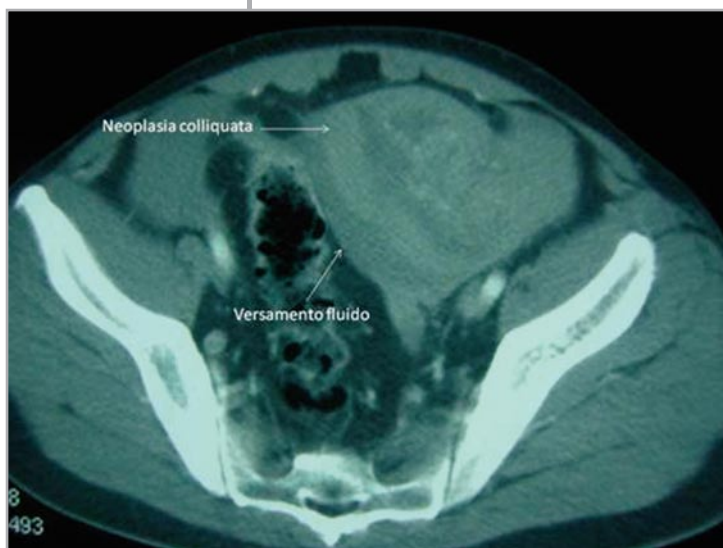


Figura 1

Referto TC multistrato in cui si evidenzia, in sede pelvica, espanso solido e disomogeneo con aree colliquative contestuali associato a falda fluida contigua

tro massimo di circa 8 × 7 cm, a verosimile partenza da un'ansa ileale che appare substenotica con discreta dilatazione a monte. Vescica regolare. Abbondante versamento in cavità addominale (Figura 1).

Il paziente viene sottoposto a valutazione endoscopica del colon risultata nella norma. Il peggioramento delle condizioni cliniche generali con anemizzazione progressiva (Hb

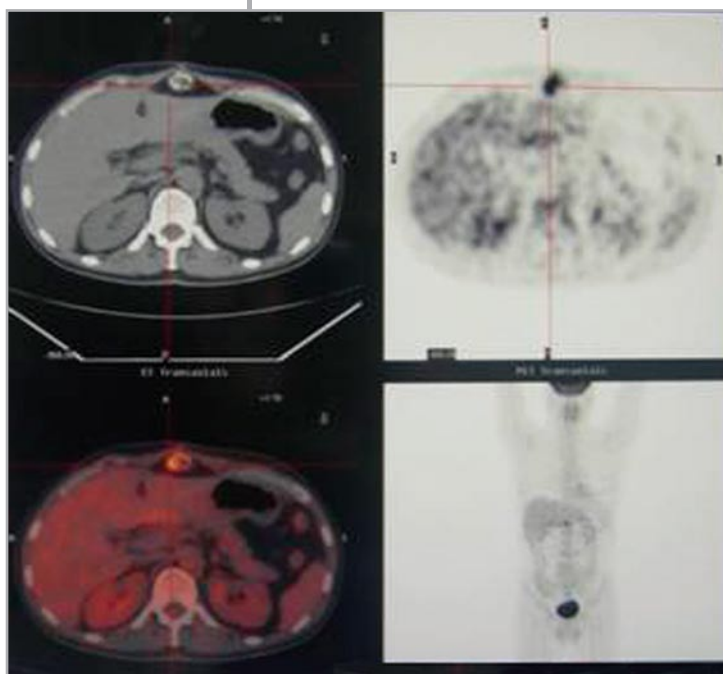


Figura 2

Referto PET-TC che evidenzia l'accumulo del radiofarmaco in sede parietoaddominale

da 11,5 a 9,2 g/dl nei controlli successivi), addome globoso e dolente su tutti i quadranti, alvo chiuso a feci e gas, induce ad eseguire Rx diretta addome (sovradistensione di alcu-

ne anse del tenue con presenza di livelli idro-aerei, assenza di segni di pneumoperitoneo) e a procedere a intervento chirurgico d'urgenza. Effettuata una laparotomia mediana, l'esplorazione chirurgica evidenzia presenza di abbondante quantità di sangue libero in addome. Dopo toilette, la fonte del sanguinamento è individuata in una voluminosa neoplasia di circa 10 cm di diametro localizzata a livello del digiuno, circa 1 metro a valle del Treitz, plurilobata, con profonda soluzione di continuo sulla superficie, in corrispondenza della quale sono presenti segni di recente sanguinamento.

L'ansa interessata, a seguito dell'intima adesione tra la neoplasia e il peritoneo prevescicale e parieto-colico sinistro, appare fissa nella pelvi e angolata, con dilatazione dei tratti a monte. Effettuata la lisi aderenziale, la neoplasia si rivela originare dallo strato più superficiale della parete digiunale con la quale è in continuità per mezzo di un breve peduncolo. Si decide, pertanto, verificata la buona pervietà del lume, di eseguire resezione tangenziale meccanica. Risultando negativa l'esplorazione dei restanti visceri addominali, l'intervento è concluso con il perfezionamento dell'emostasi ed è ritenuto R1 a seguito della rottura della neoplasia.

- Diagnosi clinica: occlusione intestinale ed emoperitoneo da rottura di voluminosa neoplasia digiunale (probabile GIST).
- Referto istopatologico: reperto macroscopico costituito da neoformazione di 10 × 7 × 4 cm a contorni policiclici, di colorito grigio con screziatura rossastra in superficie ed ancor più in sezione con importanti aspetti emorragici e necrotici.
- Diagnosi istopatologica: tumore stromale gastrointestinale (GIST) con prevalenti aspetti fusati, a rischio intermedio (localizzazione nel piccolo intestino, fino a 5 mitosi/50 campi a forte ingrandimento, diametro della neoplasia fino a 10 cm) [1]. Sulla base della rottura tumorale, il paziente diventa ad alto rischio. Il patologo segnala come la presenza d'importanti aspetti necrotico-emorragici, evidenti anche a livello dei margini di resezione, non consente un giudizio di certezza sulla radicalità dell'intervento chirurgico.
- Immunofenotipo della popolazione neoplastica: positivo per CD117 e, focalmente, per actina del muscolo liscio; negativo per CD34, proteina S-100, HMB-45, desmina e citocheratina AE1-AE3. La frazione proliferante (ki-67) è pari al 5%.

- **Analisi mutazionale:** presenza di mutazione dell'esone 11 (del 560-571) del gene c-KIT valutata mediante PCR e sequenziamento diretto, nessuna mutazione degli esoni 9, 13, 17 e del gene PDGFR-alfa.
- Il paziente inizia il trattamento in adiuvante con imatinib mesilato alla dose di 400 mg/die.

La dimissione del paziente avviene in dodicesima giornata dall'intervento, dopo un decorso postoperatorio privo di complicanze. La stadiazione successiva con TC *total body* risulta negativa per localizzazioni a distanza e la PET globale corporea eseguita in data 11.12.06 non evidenzia patologico accumulo del radiofarmaco a eccezione di un'area a livello parieto-addominale, in sede sottotifoidea, da riferire a esito del recente intervento chirurgico (Figura 2).

DISCUSSIONE

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono i più comuni tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale (GI). Trattasi di neoplasie rare (1,5 casi/100.000 persone/anno) che possono insorgere in qualsiasi tratto del canale alimentare, dalla metà distale dell'esofago alla regione ano-rettale. Sedi comuni sono lo stomaco (60%), il piccolo intestino (digiuno e ileo, 30%) e, in minor misura, il duodeno (5%), il colon-retto (<5%), l'esofago, l'omento, il mesentere e il retro-peritoneo (< 1%) [2]. La presentazione clinica dei pazienti con GIST varia notevolmente in rapporto alla sede anatomica, all'estensione e all'aggressività della malattia.

In genere, i sintomi e i segni più comuni, ma spesso tardivi, sono: dolori addominali, sanguinamento gastrointestinale, anemia e presenza di una massa palpabile. Una quota rilevante di pazienti, circa il 30%, è asintomatica alla diagnosi e tale rimane per gran parte del decorso clinico della malattia [3]. Sviluppandosi dalla parete degli organi gastroenterici, i GIST tipicamente formano masse di dimensioni variabili che, accrescendosi nella cavità addominale possono complicarsi determinando, come nel nostro caso, emorragie peritoneali, dolore addominale e anemizzazione. Tali evenienze sono infrequenti ma, quando si verificano, rendono necessario ricorrere a una chirurgia d'urgenza [4,5]. Più frequentemente il sanguinamento si verifica all'interno del lume intestinale con comparsa di melena, ematemesi e anemia. L'ecografia è, in genere, l'es-

me di prima istanza per rilevare la presenza di falde fluide nella cavità peritoneale. È una metodica dotata di elevata sensibilità ma la stima dell'entità del versamento peritoneale, importante ai fini della scelta terapeutica, è spesso difficile e soggettiva. La Tomografia Computerizzata (TC) è la metodica di *imaging* dotata di maggiore affidabilità nella ricerca di versamenti e nella valutazione di parenchimi, organi cavi, mesentere e vasi. La TC multistrato, per la migliore qualità delle immagini e la possibilità di ricostruzioni tridimensionali, riveste un ruolo di fondamentale importanza nell'identificazione e nella stadiazione dei GIST, permettendo di definire con precisione volume e rapporti con gli organi vicini e di individuare eventuali localizzazioni a distanza. Gli oncogeni responsabili dello sviluppo dei GIST, che, a seguito di mutazioni primarie, diventano costitutivamente attivi sono c-KIT (recettore CD117) nell'80% dei casi e, in minor misura, PDGFRA (*Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*) nel 5-10%.

Le mutazioni di KIT interessano in ordine decrescente di frequenza l'esone 11 (80%), l'esone 9 (10%), l'esone 13 (2%) e l'esone 17 (0,5%); quelle del gene PDGFRA, l'esone 18 (80%) e, in una quota minore, l'esone 12 o 14. Entrambe comportano attivazione costitutiva del recettore con aumento dell'attività proliferativa e della crescita tumorale. Le mutazioni di KIT e PDGFRA sono mutuamente esclusive e l'attivazione di un gene sembra escludere quella dell'altro. In circa il 10% dei casi di GIST non sono presenti mutazioni né di KIT, né di PDGFRA (GIST *wild-type*) [1]. L'evoluzione clinica di tali neoplasie, radio e chemioresistenti, si caratterizza per una recidività correlata all'indice mitotico e alle dimensioni iniziali, con tendenza alla diffusione che si verifica elettivamente a livello peritoneale ed epatico. La chirurgia completa, senza dissezione dei linfonodi clinicamente negativi, rappresenta il trattamento principale per i GIST localizzati ed è l'unica terapia che ha dimostrato un impatto sulla sopravvivenza a lungo termine. L'obiettivo della chirurgia è la rimozione completa del tumore (da evitare la rottura e la disseminazione intraperitoneale), con margini di resezione microscopicamente indenni (R0). Il conseguimento di questo risultato rappresenta un importante fattore prognostico che è significativo ai fini della sopravvivenza (mediana di 46 mesi, in caso di resezione completa, contro mediana di 10 mesi, in caso di resezione incompleta-R2)

Dimensioni del tumore (cm)	Conta mitotica (HPF)		
	< 5/50 HPF	5-10/50 HPF	> 10/50 HPF
< 2	Molto basso	Moderato	Alto
2-5	Basso	Moderato	Alto
5-10	Moderato	Alto	Alto
> 10	Alto	Alto	Alto

Tabella I
Rischio di recidiva in base a dimensioni del tumore e conta mitotica. Modificata da [8]

[6]. Dopo la chirurgia, la recidiva è un fenomeno frequente (sopravvivenza libera da recidiva, RFS, del 63% a 5 anni per i GIST ad alto rischio completamente resecati), con un tempo mediano alla ricorrenza compreso tra 7 mesi e 2 anni [7]. Un aspetto chiave nell'inquadramento del paziente è, pertanto, la valutazione del rischio di recidiva. A tale scopo sono stati analizzati vari aspetti istopatologici e clinici utili per un giudizio prognostico e per una terapia mirata.

La classificazione proposta da Fletcher nel 2002 individuava nelle dimensioni tumorali e nell'indice mitotico i più rilevanti fattori per la stratificazione del rischio dopo chirurgia dei pazienti affetti da GIST con malattia localizzata e reseccabili (Tabella I). Si distinguevano 4 categorie di pazienti: a rischio molto basso (diametro tumorale < 2 cm e < 5 mitosi/50 campi ad alto ingrandimento - HPF), basso (diametro 2-5 cm e < 5 mitosi/50 HPF), intermedio (diametro ≤ 5 cm e 6-10 mitosi/50 HPF oppure 5-10 cm e ≤ 5 mitosi/50 HPF) e alto (diametro > 5 cm e > 5 mitosi/50 HPF, oppure diametro > 10 cm indipendentemente dall'indice mitotico, oppure > 10 mitosi/50 HPF indipendentemente dalle dimensioni) [8].

Nel 2006 Miettinen e Lasota, per una più corretta stima del rischio di ricaduta associato ai GIST, estendevano i criteri prognostici associando alle dimensioni e all'indice mitotico la sede di insorgenza della neoplasia

(a parità di dimensioni e indice mitotico la sede gastrica si caratterizza per un comportamento clinico meno aggressivo, rispetto al piccolo intestino). In questa classificazione di rischio vengono considerati 2 parametri per l'indice mitotico (≤ 5/50 HPF e > 5/50 HPF), 4 classi per la dimensione del tumore (≤ 2cm, > 2 ma ≤ 5cm, > 5 ma ≤ 10 cm e > 10 cm) e 4 localizzazioni per la sede tumorale (gastrica, duodenale, digiuno/ileo e retto) (Tabella II).

Agli estremi troviamo neoplasie a basso indice mitotico (< 5/50 HPF), piccole dimensioni (< 5 cm) e localizzazione gastrica, con percentuale di progressione di malattia e metastatizzazione < 5%, e neoplasie ad alto indice mitotico (> 5/50 HPF), grandi dimensioni (> 10 cm) e localizzazione digiuno ileale la cui percentuale di progressione e metastatizzazione è del 90% [1]. La stratificazione del rischio, sia secondo Fletcher che Miettinen, per dimensione, sede e indice mitotico, collocava il GIST del nostro paziente nella classe a rischio intermedio di comportamento maligno, ma la rottura spontanea del tumore, che si era verificata con lo spandimento emorragico in peritoneo, induceva a considerare la neoplasia ad alto rischio di recidiva. La rottura della neoplasia, spontanea o nel corso di manovre chirurgiche, infatti, per la elevata possibilità di impianti tumorali intra-addominali è considerata fattore prognostico negativo per la recidiva e la diffusione peritoneale.

La complicità appare influenzare la sopravvivenza indipendentemente dalle dimensioni del tumore e dalla conta mitotica e comporta l'annullamento del vantaggio di sopravvivenza conferito dalla resezione completa (il decorso clinico e la sopravvivenza dei pazienti con rottura tumorale tendono a uniformarsi a quelli dei casi di GIST non completamente resecati) (Tabella

Tabella II
Rischio di recidiva in base alla localizzazione. Modificato da [9]

* Da notare che in letteratura sono pochi i casi riportati con tali caratteristiche

* Nessun tumore di tale categoria è stato incluso nello studio. Da notare che i GIST del piccolo intestino e gli altri GIST dell'area intestinale mostrano una prognosi molto meno favorevole rispetto ai GIST gastrici

* Questi gruppi sono stati riuniti a causa del basso numero di casi nei singoli gruppi

Conta mitotica	Dimensione (cm)	Rischio di progressione (rischio di metastasi)			
		Stomaco	Digiuno e ileo	Duodeno	Retto
≤ 5/50 HPF	≤ 2	0% (Nessuno)	0% (Nessuno)	0% (Nessuno)	0% (Nessuno)
	2-5	1,9% (Molto basso)	4,3% (Basso)	8,3% (Basso)	8,5% (Basso)
	5-10	3,6% (Basso)	24% (Moderato)	34% (Alto) [#]	57% (Alto) [#]
	> 10	12% (Moderato)	52% (Alto)	34% (Alto) [#]	57% (Alto) [#]
> 5/50 HPF	≤ 2	0%*	50%*	°	54% (Alto)
	2-5	16% (Moderato)	73% (Alto)	50% (Alto)	52% (Alto)
	5-10	55% (Alto)	85% (Alto)	86% (Alto) [#]	71% (Alto) [#]
	> 10	86% (Alto)	90% (Alto)	86% (Alto) [#]	71% (Alto) [#]

III) [10]. La rottura del tumore prima o durante l'intervento chirurgico con emorragia intraperitoneale è, inoltre, uno dei criteri che definisce l'alto rischio, insieme alle dimensioni tumorali ≥ 10 cm e alla presenza di metastasi peritoneali in numero < 5 , dei 107 pazienti valutati nello studio Z9000 dell'*American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG). In questo studio multicentrico di fase II, presentato inizialmente al "ASCO Annual Meeting 2005" [12], la somministrazione di imatinib in adiuvante entro 12 settimane dalla chirurgia completa, alla dose di 400 mg/die per un anno, era ben tollerata e determinava un prolungamento della sopravvivenza libera da recidiva (RFS) e di quella globale (OS) rispetto al controllo storico. L'OS a 1, 2 e 3 anni era rispettivamente del 99%, 97% e 97% e la RFS a 1, 2 e 3 anni era rispettivamente del 94%, 73% e 61%. La OS mediana del controllo storico (sottogruppo di pazienti con GIST > 10 cm) era di 2 anni [13].

Nei pazienti con malattia locale avanzata non operabile e nei pazienti con metastasi, imatinib, inibitore selettivo delle tirosin chinasi c-KIT e PDGFRA, ha rivoluzionato il paradigma di trattamento dei GIST, e rappresenta oggi la terapia standard in grado di determinare incremento della sopravvivenza mediana da 10-12 mesi a 57 mesi. Il successo terapeutico nelle fasi avanzate di malattia e la prospettiva, dai dati emergenti dalla letteratura [14], di poter offrire al nostro paziente ad alto rischio benefici clinici significativi derivati dalla riduzione della probabilità di ripresa di malattia, ha costituito il razionale per avviare la terapia con imatinib mesilato in adiuvante. Altri elementi sono stati considerati nella decisione terapeutica. In primo luogo la mancanza di informazioni circa la radicalità dell'intervento per l'impossibilità, come segnalato dal patologo, di stabilire l'integrità del margine di resezione chirurgica a causa degli importanti aspetti necrotico-emorragici della neoplasia presenti anche a tale livello.

L'altro elemento preso in considerazione è stato il risultato dell'analisi mutazionale del gene c-KIT che evidenziava una mutazione (del 560-57) a carico dell'esone 11. Il tipo di mutazione di KIT o di PDGFRA, oltre a un possibile valore prognostico (mutazioni puntiformi, inserzioni e le duplicazioni a livello esone 11 = prognosi favorevole; delezione codone 557-558 stesso esone = prognosi sfavorevole), è fattore predittivo di risposta alla terapia con imatinib [15,16].

Categoria di rischio	Dimensioni tumore (cm)	Indice mitotico (50/HPF)	Sede primaria del tumore
Molto basso	< 2	≤ 5	Qualsiasi
Basso	2,1-5	≤ 5	Qualsiasi
Intermedio	2,1-5	> 5	Gastrico
	< 5	6-10	Qualsiasi
Alto	5,1-10	≤ 5	Gastrico
	Qualsiasi	Qualsiasi	Rottura tumorale
	> 10	Qualsiasi	Qualsiasi
	Qualsiasi	> 10	Qualsiasi
	> 5	> 5	Qualsiasi
	2,1-5	> 5	Non gastrico
	5,1-10	≤ 5	Non gastrico

Le mutazioni di KIT a carico dell'esone 11 hanno una buona risposta alla terapia in oltre l'80% dei casi, le mutazioni a carico dell'esone 9 presentano una risposta intermedia, mentre le mutazioni dell'esone 13 e 17 sono associate a scarsa risposta. Le mutazioni di PDGFR esone 18 sono sensibili al farmaco ma la più comune mutazione di questo esone, a carico del codone D842V, è associata a resistenza e cattiva risposta. I GIST *wild-type* presentano in genere una scarsa risposta alla terapia.

Nel febbraio 2007 il paziente iniziava la terapia adiuvante con imatinib mesilato somministrato al dosaggio di 400 mg/die per due anni previa acquisizione del consenso informato scritto e dell'autorizzazione per l'uso off-label del farmaco (essendo imatinib indicato fino a quel momento solo nel trattamento della malattia non resecabile o metastatica). La durata della terapia per 24 mesi è stato il risultato di una decisione condivisa con il paziente, un compromesso tra la stima del rischio della malattia e la disponibilità a sottoporsi a una terapia in via di validazione. A consentire il completamento della durata programmata della terapia ha contribuito, d'altro canto, la buona tollerabilità del trattamento con imatinib. Non si è verificata, infatti, tossicità di nessun grado, ematologica, gastrointestinale, del sistema epatobiliare o dell'apparato muscolo-scheletrico.

Gli effetti collaterali più comuni sono stati la comparsa di un modesto edema perimalleolare e periorbitale, ben controllato da una terapia diuretica a basso dosaggio e una moderata *fatigue*, più accentuata nelle prime settimane di trattamento che, comunque, non ha impedito lo svolgimento dell'abitualità lavorativa. Altro disturbo riferito è stata la saltuaria insorgenza durante la notte e, soprattutto, in seguito a esercizio fisico, di crampi muscolari agli arti inferiori che han-

Tabella III

Classificazione per la selezione di pazienti con GIST eleggibili per la terapia adiuvante. Modificata da [11]

no tratto beneficio dalla somministrazione di integratori di calcio e magnesio. Il follow-up è stato condotto con esami ematochimici, radiografia torace, TC addome ogni tre mesi per i primi due anni e programmato con gli stessi esami ogni sei mesi per i successivi tre anni ed annualmente dopo i cinque anni. A 51 mesi dall'intervento chirurgico ed a 23 mesi dal termine del trattamento adiuvante il paziente è libero da malattia.

CONCLUSIONI

Nel 2007 lo studio Z9001 dell'*American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) è stato il primo trial a dimostrare che imatinib, al dosaggio di 400 mg/die per un anno, in pazienti con GIST localizzato di dimensioni ≥ 3 cm trattato con resezione chirurgica completa, migliora in maniera significativa la sopravvivenza libera da recidiva (RFS), rispetto al placebo con un vantaggio assoluto del 15% (98% vs 83%; $p < 0,0001$) [17]. La terapia adiuvante è stata in grado di ridurre il rischio di ricaduta a un anno dell'89%.

Non si è evidenziata alcuna differenza di sopravvivenza tra i 2 gruppi probabilmente a causa del limitato periodo di follow-up (19,7 mesi) e del consentito *cross-over* a imatinib in caso di recidiva nel gruppo placebo. In base a tali risultati il trattamento con ima-

tinib in adiuvante è stato approvato per i GIST dal *U.S. Federal Drug Administration* (FDA) nel dicembre 2008, e dall'*European Medicine Agency* (EMA) nel maggio 2009. Il trattamento con imatinib per almeno un anno è incluso nelle linee guida aggiornate al 2010 dell'ESMO [18] e dell'NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [19] come opzione terapeutica alternativa all'osservazione nei pazienti a rischio intermedio ed alto, dopo resezione chirurgica completa. Nelle stesse linee guida è riportato che la rottura del tumore, sia spontanea sia al momento della resezione chirurgica, dovrebbe essere segnalata, poiché denota un aumento di rischio, indipendentemente dagli altri fattori prognostici. In tali casi, essendo prevedibile una contaminazione del peritoneo, si dovrebbe assumere la presenza di malattia occulta a tale livello. Questo porrebbe il paziente ad alto rischio di ripresa di malattia. Pertanto questi casi sarebbero candidati alla terapia adiuvante.

I risultati degli studi SSG/AIO (pazienti ad alto rischio, imatinib 400 mg/die per un anno vs tre anni, obiettivo primario RFS) ed EORTC 62024 (pazienti a rischio intermedio-alto, imatinib 400 mg/die per 2 anni vs osservazione, obiettivo primario OS) renderanno disponibili ulteriori dati per stabilire la durata ottimale della terapia adiuvante e la sua capacità di impatto sulla sopravvivenza globale.

Temi aperti della terapia adiuvante

- Durata ottimale del trattamento
- Selezione dei pazienti candidati a terapia adiuvante
- Dose del farmaco da utilizzare in relazione al profilo molecolare
- Previene o semplicemente ritarda la recidiva?
- Migliorerà la sopravvivenza a lungo termine?

BIBLIOGRAFIA

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis and different diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466-78
2. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): definition, occurrence, pathology, differential diagnosis and molecular genetics. *Pol J Pathol* 2003; 54: 3-24
3. Kats SC, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *J Surg Oncol* 2008; 97: 350-9
4. Hirasaki S, Fujita K, Matsubara M, Kanzaki H, Yamane H, Okuda M et al. A ruptured large extraluminal ileal gastrointestinal stromal tumor causing hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2928-31

5. Jacobs K, de Gheldere C, Vanclooster P. A ruptured gastrointestinal stromal tumor of the trasverse mesocolon: a case report. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 218-21
6. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8
7. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L, Gönen M, Liau KH, Maki RG et al. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608-15
8. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65
9. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83
10. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Debiec-Rychter M, Woźniak A, Limon J et al. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2018-27
11. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-9
12. DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, You YN, McCall L, Maki R. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety result from U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 9009
13. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri GD, McCarter M et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Data presented at the 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, 2008
14. Nilsson B, Sjolund K, Kindblom LG, Meis-Kindblom JM, Bummig P, Nilsson O et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *British Journal of Cancer* 2007; 96: 1656-8
15. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H et al. Kinase mutation and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9
16. Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki ZI, Wozniak A, Michej W, Limon J. Different factors are responsible for predicting relapses after primary tumors resection and for imatinib treatment outcomes in gastrointestinal stromal tumors. *Med Sci Monit* 2007; 13: 515-22
17. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD et al.; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104
18. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: 98-102
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Disponibili su www.nccn.org