

# Imatinib mesilato: trattamento adiuvante in un paziente con GIST a rischio significativo

Caso clinico

Giuseppe Aprile<sup>1</sup>

## Abstract

*The presented case regards a 63-year-old male patient who underwent radical surgery for an intermediate risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) and thereafter was treated with imatinib mesilate at a daily dose of 400 mg for one year. Adjuvant therapy for primary GIST has proven benefit in extending relapse free survival in randomised controlled phase III trials; the advantage in overall survival, however, is yet to be proved. Defined risk factors for recurrence are based on GIST size, location, and mitotic rate provide useful guidelines for selecting patients for adjuvant therapy considerations. Nevertheless, it is currently unclear how to select those patients who would benefit the most, which is the optimal dose and treatment duration, and, importantly, if the use of adjuvant imatinib could enhance the chance of cure. The case report will be used as a paradigmatic springboard for further discussion.*

**Keywords:** primary GIST, adjuvant therapy, imatinib mesilate, relapse free survival  
*Adjuvant therapy with imatinib mesilate in a patient with intermediate risk GIST CMI 2011; 5(Suppl. 1): 11-16*

<sup>1</sup> Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

## DESCRIZIONE DEL CASO

Il caso clinico riguarda un paziente maschio di 63 anni in buone condizioni generali. L'anamnesi fisiologica rivelava pregresso tabagismo per fumo di 25 sigarette/die per oltre 20 anni. All'anamnesi patologica remota si registrava che nel 1995 il paziente era stato diagnosticato di un linfoma non Hodgkin con interessamento tonsillare e faringeo. Il paziente era stato allora trattato con cinque cicli di CHOP/F-MACHOP e successivamente sottoposto a consolidamento con trattamento radiante a livello del collo e all'anello di Waldeyer. Nei successivi dodici anni era stato sottoposto a periodici controlli ematologici senza alcuna evidenza di ripresa di malattia. All'inizio del 2008 le sue condizioni generali erano molto buone, il paziente era asintomatico, l'esame obiettivo dimostrava parametri vitali nella norma e risultava sostanzialmente negativo per or-

ganomegalia o linfadenopatie superficiali. Emocromo ed ematochimici erano negativi, ma l'ecografia addominale dimostrava una dilatazione aneurismatica dell'aorta addominale da approfondire con TC addome. Il successivo esame radiologico confermava la presenza della dilatazione aneurismatica,

### Perché descriviamo questo caso

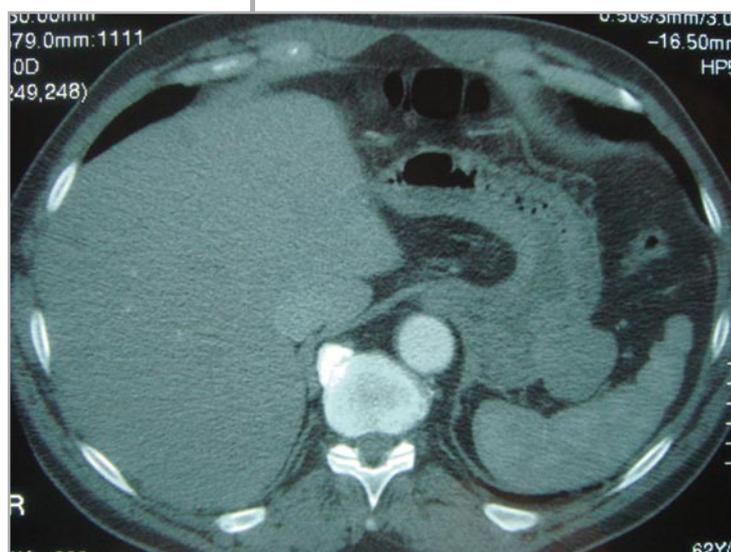
*In caso di GIST reseccabile l'opzione di prima scelta è la terapia chirurgica, tuttavia la sola chirurgia non è spesso efficace nell'eradicare completamente la malattia nei pazienti a rischio intermedio o elevato. Il caso clinico descritto evidenzia l'efficacia del trattamento adiuvante con imatinib mesilato 400 mg/die nel prolungare la sopravvivenza libera da ricaduta dopo resezione chirurgica*

### Disclosure

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

### Corresponding author

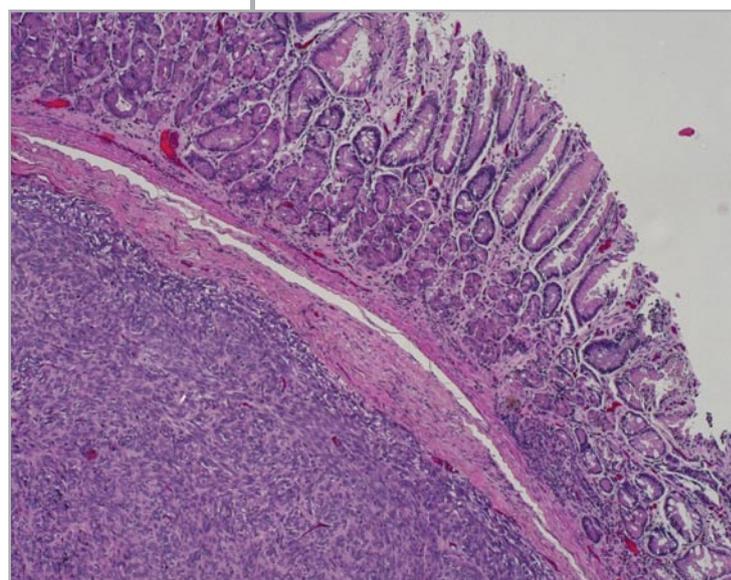
Dott. Giuseppe Aprile  
aprile.giuseppe@aoud.sanita.fvg.it



**Figura 1**  
 Referto TC addominale in cui si evidenzia la comparsa di tessuto solido in sede epigastrica

senza segni di rottura, e si decideva per monitoraggio clinico-radiologico.

Nel settembre 2008 veniva ripetuta una TC addominale che dimostrava la stabilità dimensionale della dilatazione aneurismatica, ma la comparsa di tessuto solido in sede epigastrica (Figura 1), di forma ovoidale e dimensioni massime di poco inferiori ai 4 cm, che improntava la parete gastrica a livello della grande curvatura, non potendosi discriminare tra una ripresa della malattia ematologica e una neoplasia insorta della parete gastrica. Nel novembre 2008 il paziente veniva



**Figura 2**  
 Esame microscopico neoplasia mesenchimale (5x)

sottoposto a una EGDS che dimostrava esofago pervio e indenne. La cavità gastrica era descritta come ben distendibile, con mucosa lievemente distrofica in sede antrale, ma al

passaggio tra corpo e fondo gastrica era evidenziata una compressione *ab estrinseco* con la presenza di un cratere ulcerativo, a tronco conico e base di circa 1 cm di diametro che veniva ripetutamente biopsiato. L'analisi istologica dei campioni evidenziava mucosa gastrica nella norma con note di iperplasia foveolare. Nel dicembre 2008, dopo opportuna sedazione con 3 mg di midazolam ev, 0,1 mg di fentanile e buscopan 1 fl, il paziente era sottoposto ad ecoendoscopia con strumento E2 Petax UT lineare, operativo con frequenze comprese tra 7,5 e 10 MHz. La visione endoscopica preliminare confermava la presenza di grossolana impronta *ab estrinseco* a livello del corpo gastrico prossimale al confine con il fondo verso la grande curva. In corrispondenza dell'impronta sulla parete gastrica l'esame ecografico descriveva la presenza di una grossolana formazione polilobulata ed ecostruttura diffusamente ipoecogena e con multiple lacune anecogene al suo interno. Anche ecoendoscopicamente rimaneva il dubbio diagnostico, non potendo con certezza differenziare tra la recidiva del pregresso linfoma e una neoplasia stromale della parete gastrica.

A febbraio 2009 il paziente era sottoposto a chirurgia con finalità radicale, oltre che diagnostica, con intervento di gastrectomia totale con asportazione *en-bloc* della coda del pancreas e della milza. L'esame macroscopico del campione operatorio dimostrava gli organi resecati tenacemente adesi a una massa lardacea di 3,8 x 3,5 x 2 cm, ma senza apparente infiltrazione. La descrizione microscopica del campione (Figure 2 e 3) rivelava una neoplasia mesenchimale caratterizzata dalla presenza di cellule fusate, riarrangiate in pattern fascicolato e vorticoso, con microfocali aspetti di necrosi e proliferazione con indice mitotico > 5/50 HPF, con espressione immunohistochimica positiva per CD117, negativa per S100 e CD31 e pertanto riferibile a tumore stromale gastrointestinale di grado intermedio secondo la classificazione di Miettinen del 2006 [1]. Il paziente arrivava alla nostra attenzione all'inizio di marzo del 2009. Le condizioni generali rimanevano molto buone nonostante il calo ponderale perioperatorio di quasi 10 kg. I parametri emocromocitometrici e di funzionalità epatica e renale erano nella norma.

## TRATTAMENTO

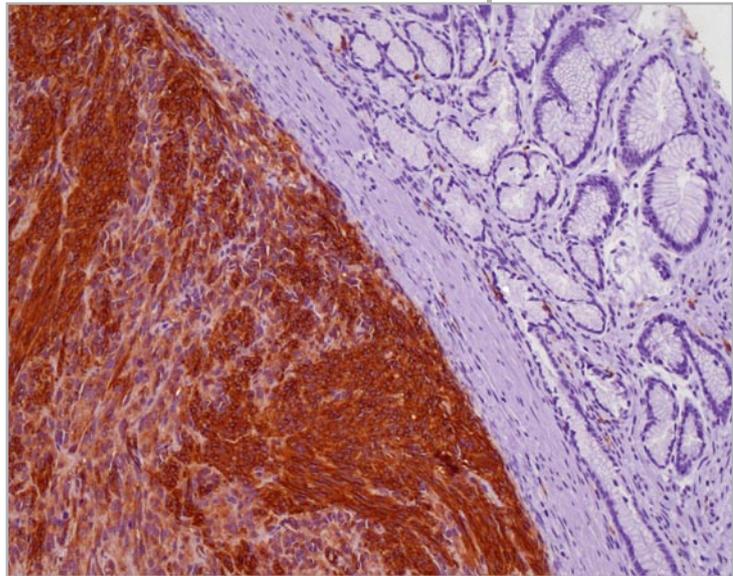
In considerazione dell'età, del buon *performance status* e della completa informa-

zione riguardo alla patologia e al rischio di recidiva, abbiamo proposto al paziente trattamento post-operatorio con imatinib mesilato alla dose di 400 mg/die, discutendo con l'interessato il rapporto rischio/beneficio della terapia e i principali effetti collaterali. Il farmaco è stato fornito in uso compassionevole dalla ditta produttrice, non essendo ancora in indicazione terapeutica in Italia. Il trattamento è stato avviato alla fine di marzo 2009. Il paziente ha continuato la terapia senza interruzioni né modifica del dosaggio fino a novembre 2009, quando è stato sottoposto a laparotomia d'urgenza per occlusione intestinale. L'esplorazione chirurgica intraoperatoria della cavità addominale suggeriva la presenza di volvolo con carcinosi peritoneale, la presenza di malattia neoplastica peritoneale non è stata però confermata all'esame istologico dei multipli campionamenti biotipici eseguiti durante l'intervento. Il paziente ha quindi ripreso il trattamento con imatinib alla stessa dose pochi giorni dopo la procedura chirurgica e lo ha proseguito senza altre interruzioni fino all'inizio di maggio 2010, completando un anno di trattamento. La ristadiografia radiologica al termine del trattamento non evidenziava alcun segno di ripresa di malattia. Il paziente è attualmente seguito in follow-up clinico e radiologico quadrimestrale.

## DISCUSSIONE

I tumori stromali gastrointestinali sono una rara neoplasia maligna stromale esprime c-KIT con un'incidenza media di 15 casi/milione/anno [2], un'età mediana di insorgenza attorno ai 60 anni e una genesi anatomica che nel 50% dei casi ha origine gastrica. La terapia chirurgica è l'opzione di prima scelta nel caso di malattia resecabile [3-4], ma una quota significativa di pazienti è destinato a ricadere dopo la chirurgia [5] e oltre il 50% dei pazienti ad alto rischio (neoplasia di dimensioni > 10 cm o indice mitotico elevato > 50/HPF) avranno una ricomparsa della malattia entro due anni dall'intervento [6]. La sola chirurgia, dunque, spesso non è efficace nell'eradicare completamente la malattia nei pazienti a rischio intermedio o elevato. Tuttavia, l'outcome di questi pazienti può essere migliorato con l'utilizzo di imatinib mesilato in setting post-operatorio.

Imatinib è una piccola molecola somministrata oralmente e disegnata specificamen-



**Figura 3**  
*Esame microscopico  
neoplasia mesenchimale  
(10x)*

te per inibire la tasca di legame dell'ATP con varie tirosinochinasi, tra le quali BCR-ABL, PDGFR-alfa e il c-KIT espresso nei GIST, bloccando la cascata di segnale che porta alla crescita incontrollata e ristabilendo l'equilibrio tra la proliferazione cellulare e l'apoptosi [7]. Con le note evidenze della sua efficacia nel trattamento dei pazienti con GIST metastatico [8], lo sviluppo clinico del farmaco è continuato in setting adiuvante. Estese review hanno recentemente analizzato lo stato dell'arte sul trattamento post-operatorio dei GIST [9,10]; il dettaglio specifico travalica lo scopo di questo case report, quindi ci limiteremo a riassumere i dati di maggiore interesse clinico.

I tre più importanti trial che hanno analizzato l'efficacia dell'imatinib mesilato somministrato alla dose di 400 mg/die nel migliorare la sopravvivenza di pazienti sottoposti a chirurgia sono l'ACOSOG Z9001 [11], il trial Intergroup EORTC 62024 [12] e il trial scandinavo SSG XVIII/AIO [13]. Tra questi solo il primo è a oggi disponibile in forma estesa [11].

In questo trial di fase III multicentrico, condotto in Nord America, oltre 700 pazienti erano randomizzati in doppio cieco a ricevere, dopo la chirurgia radicale di GIST c-KIT positivo di dimensioni superiori a 3 cm, il trattamento con imatinib (n = 359) ovvero placebo (n = 354) per un anno; i due gruppi di pazienti erano bilanciati per età, dimensioni della neoplasia, sito di origine e probabilità di resezione con margini positivi. Il calcolo del campione era stato stimato per verificare una differenza significativa in termini di sopravvivenza libera da ricadu-

ta (*Relapse-Free Survival*, RFS), endpoint primario dell'analisi. Dopo un follow-up mediano di quasi due anni, la probabilità di ripresa di malattia o morte risultava statisticamente ridotta nel gruppo di pazienti che riceveva imatinib mesilato (8% *vs* 20%), con un evidente vantaggio in RFS a un anno (98% *vs* 83%; HR = 0,35; IC95% = 0,23-0,53;  $p < 0,0001$ ). Il vantaggio era mantenuto indipendentemente dalla dimensione della neoplasia primitiva. Imatinib era stato generalmente ben tollerato dai pazienti, seppur con un modesto aumento di effetti collaterali severi quali dermatite (3% *vs* 0%), diarrea (2% *vs* 0%) e dolore addominale (3% *vs* 1%). Sulla base dei dati riportati in questo studio, FDA (nel dicembre 2008) ed EMA (nel marzo 2009) hanno approvato l'utilizzo di imatinib mesilato in setting adiuvante per pazienti resecati radicalmente di GIST. Tuttavia, mentre l'FDA ha esteso l'indicazione a tutti i pazienti, in assenza di criteri di rischio, l'EMA ha limitato l'indicazione a pazienti con rischio significativo di ricaduta (categoria di rischio intermedio o elevato).

Nello studio Intergroup 900 pazienti resecati radicalmente di GIST con rischio intermedio o elevato sono stati randomizzati a ricevere imatinib mesilato per due anni o placebo, inizialmente mirando a un vantaggio in termini di *overall survival*. Tuttavia, considerata l'efficacia dei trattamenti target nella malattia metastatica e la prolungata sopravvivenza di pazienti con malattia avanzata, l'endpoint primario dello studio è stato modificato a tempo allo sviluppo della resistenza secondaria [12]. Nel trial randomizzato scandinavo SSG XVIII/AIO, sono confrontati il trattamento adiuvante per 1 *vs* 3 anni in 400 pazienti sottoposti a chirurgia per GIST ad alto rischio di ricaduta; analogamente allo studio nordamericano, anche lo studio scandinavo si prefiggeva come endpoint primario il vantaggio in RFS [13]. I dati verranno presentati all'ASCO Meeting 2011.

L'evidenza in letteratura riguardo il beneficio del trattamento con imatinib adiuvante in relazione al rischio di recidiva è indiscutibile. Tuttavia rimangono alcuni punti controversi che andranno chiariti nel tempo dai dati provenienti dai nuovi trial clinici [14].

In particolare:

- quali sono i pazienti che beneficiano maggiormente del trattamento adiuvante? I fattori da valutare per stimare il rischio di ricaduta sono dimensioni e sede della neoplasia, l'indice di proliferazione

espresso come numero di mitosi per 50 campi ad alto ingrandimento (HPF), il tipo di mutazione e la qualità dell'intervento chirurgico. Tuttavia, anche l'età del paziente e la sua aspettativa di vita andrebbero tenute in considerazione nella pratica clinica. Le classificazioni di rischio più utilizzate, schematizzate in Tabella I e II, sono quella di Fletcher del 2002 [15] e quella di Miettinen del 2007 [1]. Entrambe le classificazioni trovano un limite nel fatto che dimensioni e indice mitotico siano considerati come variabili qualitative piuttosto che continue e quantitative. Vi sono, per esempio, studi che confermerebbero l'importanza della classificazione molecolare e patologica per definire differenti categorie di rischio anche nei GIST di piccole dimensioni [16]. Un lavoro del 2005 di Joensuu [17] aggiunge alla classificazione di Miettinen il parametro clinico della rottura della neoplasia come fattore di rischio di ricaduta; mentre nella pratica clinica risulta anche molto utile il nomogramma di Gold [5]. Il valore prognostico delle mutazioni è attualmente in corso di studio;

- in considerazione dell'endpoint primario dello studio nordamericano [11], non è chiaro se l'utilizzo di imatinib in setting adiuvante prevenga la ricomparsa della malattia (aumentando il numero dei pazienti guariti) o solamente la ritardi (aumentando la durata del tempo tra la chirurgia radicale e la ripresa della malattia, ma senza che vi sia un maggior numero di guarigioni). L'ambizione primaria di ogni trattamento adiuvante è quella di guarire un maggior numero di pazienti esposti al farmaco dopo la chirurgia radicale: se questo obiettivo sia raggiungibile con l'utilizzo di imatinib mesilato sarà noto solo tra alcuni anni, quando saranno disponibili i dati di sopravvivenza dei pazienti arruolati negli studi di terapia adiuvante;
- la durata ottimale del trattamento post-operatorio non è definita. In considerazione dell'andamento delle curve di sopravvivenza libera da ricaduta dello studio di Dematteo che si avvicinano dopo il termine del trattamento post-operatorio, si deduce che un anno di terapia post-operatoria potrebbe non essere sufficiente [11]. In attesa dei dati di confronto fra 1 [11], 2 [12] e 3 [13] anni, è in corso il trial PERSIST-5 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00867113) nel quale pazienti radicalmente operati per GIST con si-

gnificativo rischio di ricaduta (dimensioni > 3 cm e indice mitotico superiore a 5 o GIST extragastrico con dimensioni > a 5 cm) ricevono imatinib mesilato alla dose di 400 mg/die per 5 anni, con RFS come endpoint primario;

- la dose ottimale da applicare a differenti pazienti non è nota. Per esempio, considerando il setting di malattia metastatica, pazienti con GIST con mutazione dell'esone 9 beneficiano di un trattamento a dosi maggiori (800 mg/die); tuttavia non è noto se questo dato può essere traslato in setting adiuvante [18]. L'analisi per sottogruppi di mutazione, non programmata inizialmente, ha fornito delle indicazioni preliminari sul potenziale ruolo dell'analisi mutazionale nell'indirizzare il trattamento di imatinib in adiuvante [19]. Un anno di trattamento con imatinib in adiuvante ha determinato un ritardo significativo della ricaduta di malattia nei pazienti con mutazione dell'esone 11, ma non per i pazienti con GIST *wild-type*. Nell'ambito del trattamento di pazienti con mutazione dell'esone 9, nessun evento si è verificato durante l'anno di trattamento. La RFS a 2 anni non si è dimostrata statisticamente significativa, ma trattandosi di un'analisi non pianificata occorre ricordare che i due bracci di confronto non erano bilanciati. Saranno quindi necessari ulteriori dati per valutare l'impatto del trattamento adiuvante nelle mutazioni dell'esone 9, valutando anche l'incremento di dose a 800 mg/die. Inoltre, nel setting di malattia metastatica, dati clinici dimostrano che potrebbe esistere una correlazione tra livelli plasmatici di imatinib ed efficacia del farmaco [20];
- l'esperienza aneddotica suggerisce che la maggior parte dei pazienti che ricadono

Mitosi per 50 HPF	Dimensione (cm)	Rischio
≤ 5	< 2	Molto basso
≤ 5	2-5	Basso
6-10	≤ 5	Intermedio
≤ 5	6-10	Intermedio
> 5	> 5	Alto
Ogni valore	> 10	Alto
> 10	Ogni valore	Alto

dopo il termine del trattamento adiuvante con imatinib rispondano al *rechallenge* con lo stesso farmaco. Attualmente non ci sono evidenze che supportino una ridotta sensibilità al farmaco nel momento della comparsa di malattia metastatica.

**Tabella I**  
Classificazioni del rischio secondo Fletcher. Modificata da [15]

## CONCLUSIONI

Dopo la resezione di GIST di dimensioni superiori ai 3 cm, il trattamento adiuvante post-operatorio con imatinib alla dose di 400 mg/die ha dimostrato una chiara efficacia nel prolungare la sopravvivenza libera da ricaduta. La selezione dei pazienti candidati al trattamento adiuvante avviene secondo la classificazione di rischio di Fletcher [15] o quella di Miettinen [1] ed è facilitata nella pratica clinica dall'uso del nomogramma di Gold [5]. Rimane da chiarire quale sia la durata ottimale della terapia post-operatoria, se tutti i pazienti debbano essere trattati con una dose iniziale di 400 mg e se la caratterizzazione molecolare debba condizionare la scelta del dosaggio e, soprattutto, se la terapia adiuvante sia in grado di produrre un maggior numero di guarigioni. Le analisi degli studi attualmente in corso aiuteranno a fare luce sulle questioni e a risolvere questi importanti interrogativi.

Mitosi per 50 HPF	Dimensione (cm)	Stomaco	Duodeno	Digiuno/Ileo	Retto
≤ 5	≤ 2	0	0	0	0
	2-5	1,9%	4,3%	8,3%	8,5%
	5-10	3,6%	24%	34%	57%
	> 10	10%	25%	34%	57%
> 5	≤ 2	-	-	-	54%
	2-5	16%	73%	50%	52%
	5-10	55%	85%	86%	71%
	> 10	86%	90%	86%	71%

**Tabella II**  
Classificazioni del rischio secondo Miettinen. Modificata da [1]

## BIBLIOGRAFIA

- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83
- Kats SC, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *J Surg Oncol* 2008; 97: 350-9
- Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75
- Nikfarjam M, Kimchi E, Shereef S, Gusani NJ, Jiang Y, Liang J et al. Surgical outcomes of patients with gastrointestinal stromal tumors in the era of targeted drug therapy. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2023-31
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1045-52
- 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
- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 2000; 289: 1938-42
- Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80
- Essat M, Cooper K. Imatinib as adjuvant therapy for gastrointestinal stromal tumor- a systematic review. *Int J Cancer* 2010 [Epub ahead of print]
- Eisenberg BL, Smith KD. Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: S3-S8
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104
- European Organization for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Sarcomas GEdIe. EORTC 62024. Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant imatinib mesylate (Glivec) versus no further therapy after complete surgery. 2009 (NCT identifier: NCT00103168)
- Scandinavian Sarcoma Group. SSGXVIII/AIO. Short (12 months) versus long (36 months) duration of adjuvant treatment with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate of operable GIST with a high risk of recurrence. 2009 (NCT identifier: NCT00116935)
- Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: Solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009; 45: 1103-6
- 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
- Rossi S, Gasparotto D, Toffolatti L, Pastrello C, Gallina G, Marzotto A et al. Molecular and clinicopathologic characterization of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of small size. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1480-91
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; 39: 1411-9
- Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093-103
- Corless CL, Ballman KV, Antonescue C, Blanke CD, Blackstein ME, Demetri GD et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Meeting Abstracts* 2010: 10006
- Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141-7