
Tumori stromali gastrointestinali (GIST) in Ticino, 1996-2005

**P.Mazzola¹, A.Bordoni¹, P.Pury², M.Frattini³, A.Camponovo³,
M.Ghisletta³, L.Mazzucchelli⁴**

¹Registro Tumori Cantone Ticino, Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, Svizzera

²Centre de coordination ASRT (Association Suisse des Registres des Tumeurs), Svizzera

³Laboratorio di patologia molecolare sperimentale e diagnostica, Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, Svizzera

⁴Patologia Clinica e Direzione, Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, Svizzera

SCOPO

- Lo studio ha per scopo la riclassificazione retrospettiva di tutti i tumori stromali a comportamento benigno, incerto, semimaligno e maligno nella nuova entità detta GIST (Gastrointestinal stromal tumor). Mediante procedure informatiche sono stati identificati, analizzati e riclassificati i probabili casi di GIST diagnosticati con varie terminologie durante il periodo compreso tra il 1999 e il 2005 in Ticino. Il lavoro proseguirà con la selezione dei casi per gli anni mancanti (1996-1998). Gli unici 2 studi europei su base di popolazione (entrambi di paesi nordici) e con dimensione della casistica simile a quella ticinese sono messi a confronto con il presente studio, in modo da avere una prima quantificazione dell'entità alle nostre latitudini.
-

INTRODUZIONE

- Il termine tumore stromale gastrointestinale (GIST) è di recente introduzione e definisce una neoplasia non epiteliale che origina lungo l'intera parete del tratto gastrointestinale. In passato questi tumori erano identificati come leiomiomi, leiomiomi cellulari, leiomioblastomi, leiomiosarcomi, angiosarcomi, tumori del sistema nervoso autonomo gastrointestinale (GANT) e codificati come tali. La sovraespressione e successivamente la mutazione di *c-kit* sono state descritte nel 1998 e nel 2002 c'è stato il consenso per diagnosticare i GIST in base all'espressione del c-kit. I GIST colpiscono persone di mezz'età o anziane, senza distinzione di sesso; interessano soprattutto lo stomaco e l'intestino tenue. Generalmente metastatizzano nel fegato e nel peritoneo. Il trattamento rimane primariamente chirurgico; recentemente in alcuni casi è utilizzato un nuovo farmaco a bersaglio molecolare (Gleevec o STI571) che inibisce l'attività del dominio tirosin-kinasico del c-kit.
 - I fattori prognostici più significativi sono il diametro della neoplasia (>5cm), l'attività mitotica (numero di mitosi per 50 campi visivi a forte ingrandimento), la localizzazione, l'età al momento della diagnosi e la resezione completa della neoplasia.
-

MATERIALI e METODI

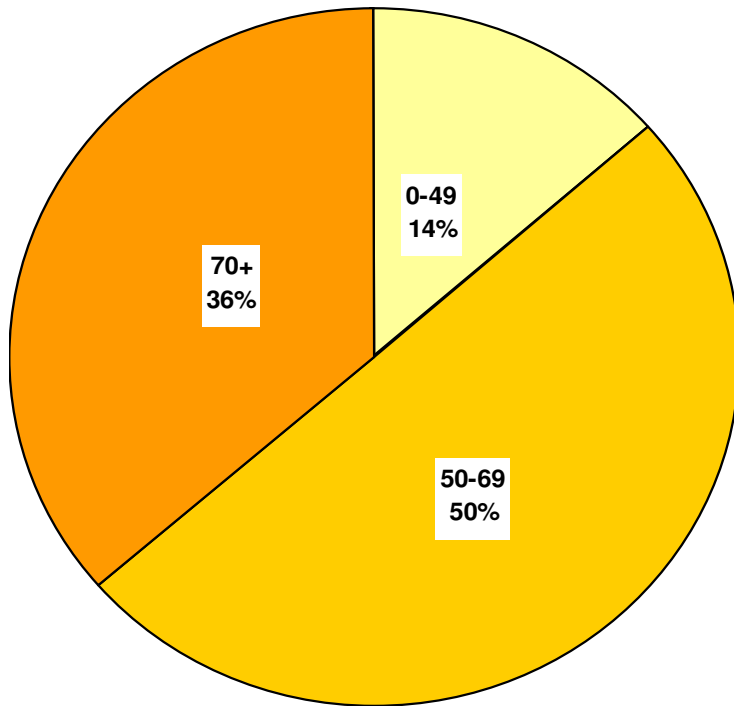
- Inizialmente sono stati identificati circa 100 possibili casi di GIST diagnosticati nel Cantone Ticino (300.000 abitanti circa) dal 01.01.1999 al 31.12.2005. I rispettivi referti istologici sono stati recuperati utilizzando la ricerca per codice e termine nel data-base del Registro Tumori e dell'Istituto Cantonale di Patologia. La ricerca per codice topografico ha incluso tutti i siti del tratto gastrointestinale, intraddominale, retroperitoneale, mesenterico, omentale e delle aree pelviche. I codici morfologici includevano tutti i tipi di lesioni mesenchimali benigne e maligne a cellule fusate ed epiteliodi. E' stata effettuata un'ulteriore ricerca usufruendo dei sistemi informatici cantonali per codice di localizzazione e morfologia dal 1999 al 2005. E' stato consultato anche il registro delle autopsie. Inoltre sono state recuperate le informazioni cliniche riguardanti tutti i pazienti potenzialmente affetti dalla malattia. E' stato verificato se i pazienti risiedevano in Ticino al momento della diagnosi. Sono stati esclusi immediatamente tutti i casi che non rispondevano ai criteri diagnostici di GIST. Per i restanti casi sono stati recuperati i vetrini che sono stati rivisti dai patologi e sono state eseguite indagini immunoistochimiche per il marcatore CD 117 a conferma della diagnosi di GIST.
-

RISULTATI e DISCUSSIONE

- Sono stati identificati con certezza **44** casi di GIST in Ticino fra il 1999 e il 2005. I casi sono stati analizzati e distribuiti per sesso, periodi, gruppi d'età (1)
 - I tassi d'incidenza riguardanti il periodo 1999-2005 sono rappresentati per sesso e per classi d'età (2)
 - I tassi d'incidenza standardizzati per età europea per il periodo 1999-2005 sono rappresentati per sesso e per periodo riguardanti l'area Ticino (3)
 - I casi di GIST sono distribuiti per localizzazione anatomica. Come da letteratura anche in Ticino la neoplasia è localizzata preferenzialmente nello stomaco (27) e nell'intestino tenue (11). La localizzazione è un parametro importante poiché i tumori non gastrici si comportano in modo più aggressivo rispetto ai GIST gastrici (4)
-

-
- I fattori prognostici e la stadiazione della malattia. Su 44 casi identificati sono disponibili il diametro massimo e/o l'attività mitotica di 42 casi. (5)
 - I casi di GIST con metastasi al momento della diagnosi: si contano 4 casi di cui 3 con metastasi al fegato e 1 con metastasi ossee (6)
 - Confronto d'incidenze a livello europeo : la casistica ticinese è comparabile agli unici 2 studi europei di popolazione, 1 svedese (Ovest Svezia) con 288 casi e 1 islandese con 57 casi e tassi d'incidenza rispettivamente di 1.45/100.000 e 1.1/100.000 abitanti. (7)
-

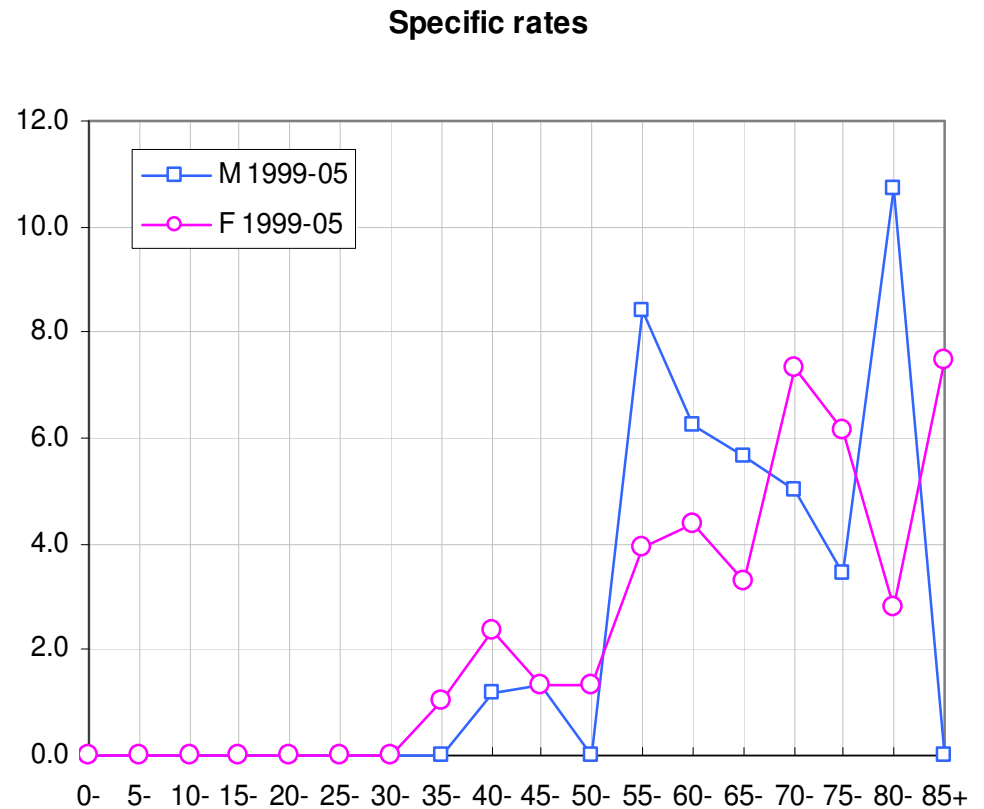
Casi di GIST in Ticino : distribuzione per periodi, gruppi d'età, medie annue e casi totali (1)



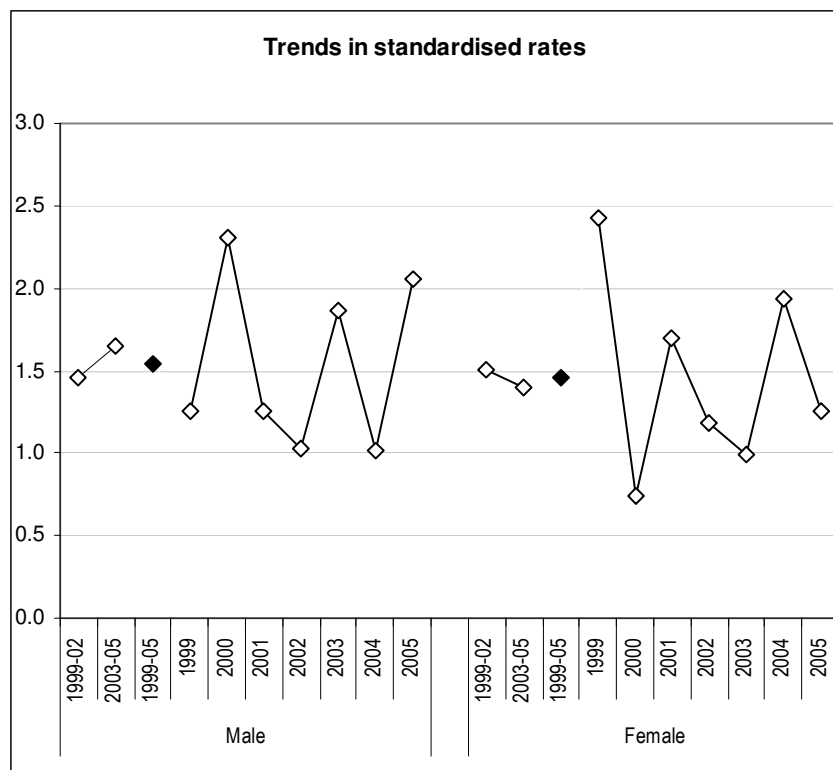
Sex	Period	Age group			Total	Yearly average
		0-49	50-69	70+		
Male	1999-02	2	6	2	10	2.5
	2003-05	0	7	3	10	3.3
	1999-05	2	13	5	20	2.9
	1999	1	1	0	2	2.0
	2000	0	3	1	4	4.0
	2001	1	1	0	2	2.0
	2002	0	1	1	2	2.0
	2003	0	2	2	4	4.0
	2004	0	1	1	2	2.0
	2005	0	4	0	4	4.0
Female	1999-02	1	6	7	14	3.5
	2003-05	3	3	4	10	3.3
	1999-05	4	9	11	24	3.4
	1999	1	2	2	5	5.0
	2000	0	1	1	2	2.0
	2001	0	2	2	4	4.0
	2002	0	1	2	3	3.0
	2003	0	2	0	2	2.0
	2004	3	0	1	4	4.0
	2005	0	1	3	4	4.0
Total	Total	6	22	16	44	6.3

Tassi di incidenza 1999-2005 : distribuzione dei tassi d'incidenza per sesso e classi d'età (2)

Age	M (1999-05)	F (1999-05)
0-	0.0	0.0
5-	0.0	0.0
10-	0.0	0.0
15-	0.0	0.0
20-	0.0	0.0
25-	0.0	0.0
30-	0.0	0.0
35-	0.0	1.0
40-	1.2	2.3
45-	1.3	1.3
50-	0.0	1.3
55-	8.4	3.9
60-	6.3	4.4
65-	5.7	3.3
70-	5.0	7.3
75-	3.4	6.2
80-	10.7	2.8
85+	0.0	7.5
Crude rate	1.9	2.1

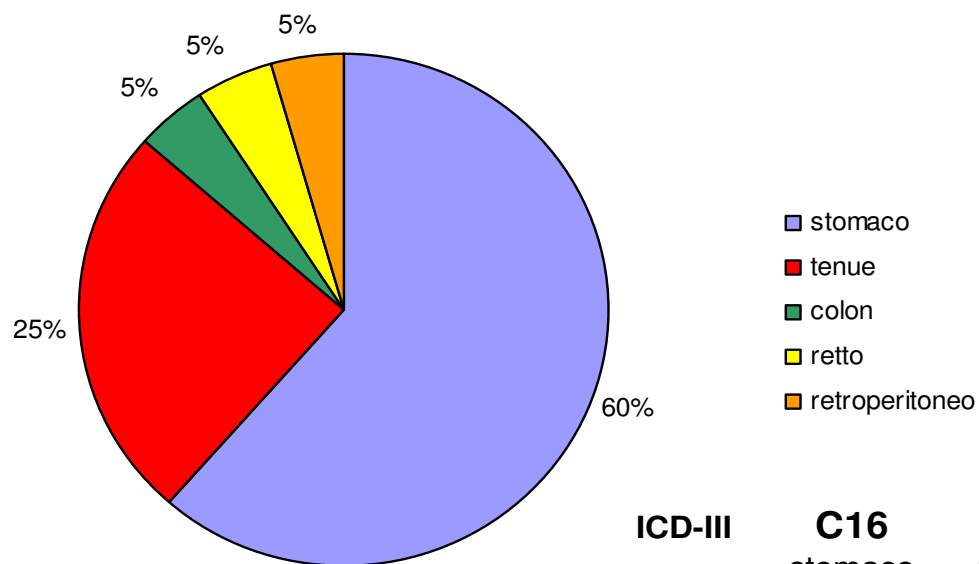


Tassi d'incidenza standardizzati per età (EU) e trend (3)



Sex	Period	Area (Ticino)
Male	1999-02	1.45
	2003-05	1.65
	1999-05	1.55
	1999	1.25
	2000	2.30
	2001	1.26
	2002	1.03
	2003	1.87
	2004	1.02
	2005	2.06
Female	1999-02	1.50
	2003-05	1.39
	1999-05	1.45
	1999	2.43
	2000	0.75
	2001	1.70
	2002	1.18
	2003	0.99
	2004	1.94
	2005	1.25
Male	Annual trend (mean)	1.009
Female	Annual trend (mean)	0.978

Distribuzione per localizzazione (4)

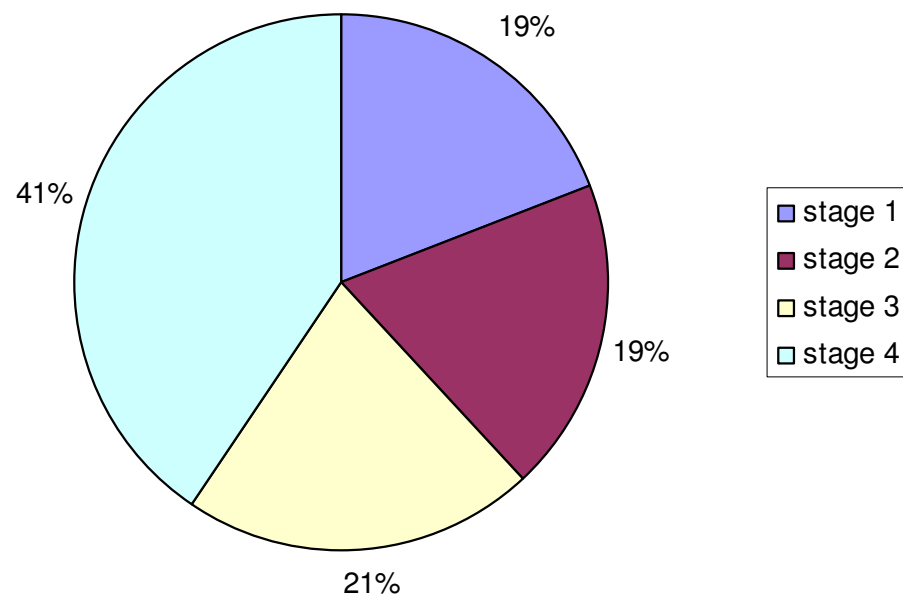


ICD-III	C16 stomaco	C17 tenue	C18 colon	C20 retto	C48 retroperitoneo	Totale
1999	3	2	1	1	0	7
2000	4	1	0	1	0	6
2001	4	2	0	0	0	6
2002	3	2	0	0	0	5
2003	5	0	0	0	1	6
2004	2	3	0	0	1	6
2005	6	1	1	0	0	8
Totale	27	11	2	2	2	44

Fattori prognostici e staging (N=44)

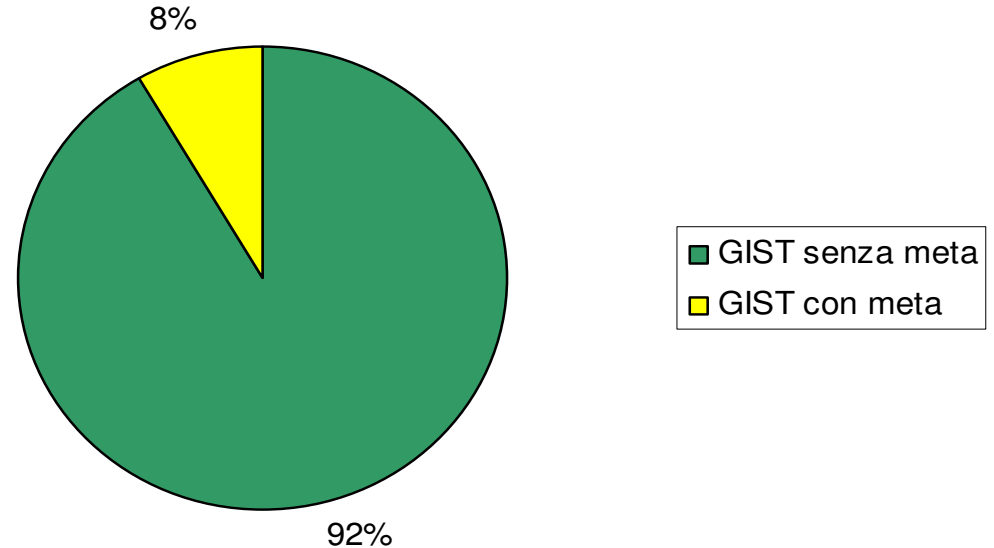
(tabella: NIH risk stratification categories) (5)

Rischio di malignità	NIH staging	Dimensioni	Mitosi
Molto basso (8 casi T1)	1	< 2 cm	≤ 5/50 HPF
Basso (8 casi T1)	2	2 - 4.9 cm	≤ 5/50 HPF
Intermedio (9 casi T1)	3	< 5 cm 5 - 9.9 cm	6-10/50 HPF ≤ 5/50 HPF
Elevato (17 casi T1)	4	≥ 5 cm ≥ 10 cm Qualsiasi	> 5/50 HPF Qualsiasi >10/50HPF



Casi di GIST con metastasi al momento della diagnosi (6)

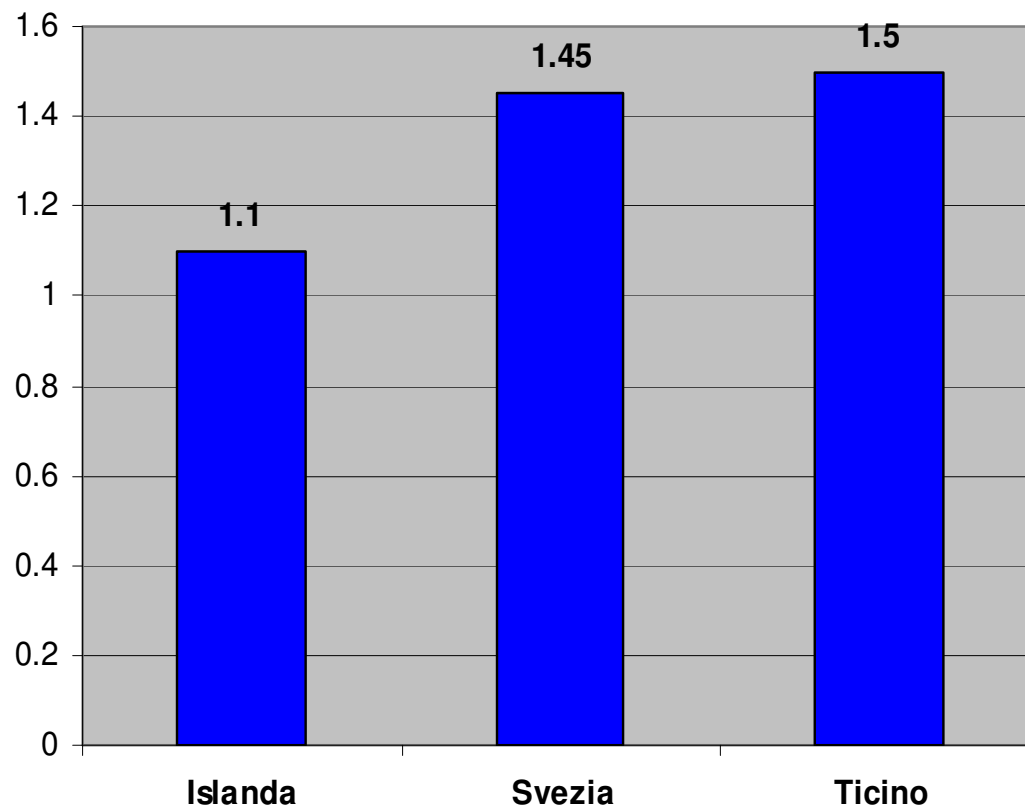
- Sono stati identificati 4 casi di GIST con metastasi sincrone dei 44 totali



Confronto tassi d'incidenza a livello europeo (7)

- Islanda : 1,1/100.000 (N=57)
- Ovest Svezia : 1,45/100.000 (N=288)
- Ticino : 1,5/100.000 (N=44)

Confronto tassi d'incidenza



CONCLUSIONI

I GIST rappresentano un capitolo relativamente nuovo dell'oncologia. Questo studio su base di popolazione ha permesso di focalizzare la realtà ticinese e compararla con quella di altri paesi europei. Inoltre si vuole contribuire a migliorare la conoscenza di tale patologia per aumentare l'interesse verso questi tumori rari che pongono diversi interrogativi relativi alla loro istogenesi, alla difficoltà di definire la natura benigna o maligna. Infine si intende porre le basi per ulteriori studi di analisi della sopravvivenza e della sopravvivenza libera da malattia.

BIBLIOGRAFIA

- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int. J. Cancer* 2005 Nov 1; 117(2) : 289-93
 - Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kidblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era. A population-based study in Western Sweden. *Cancer* 2005 Feb 15; 103(4) : 821-9
 - Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF, Hogendoorn PCW. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54 : 96-103
 - Fletcher CDM, Bermann JJ, Corless CL, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M *et al.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33 : 459-65
 - Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R *et al.* KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001 ,61: 8118-21
-