



Raccomandazioni 2019 per l'implementazione dell'analisi mutazionale e la gestione del paziente con Tumore Stromale Gastrointestinale (GIST)

Ottobre 2019



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Associazione Italiana di Oncologia Medica



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA



A cura del Gruppo di Lavoro AIOM – Fondazione AIOM – ISG – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SICO – SIF

Stefania Gori, Ettore Capoluongo, Paolo Casali, Alessandro Comandone, Romano Danesi, Angelo Paolo Dei Tos, Marzia Del Re, Alessandro Gronchi, Lorena Incorvaia, Fabrizio Nicolis, Maria Abbondanza Pantaleo, Antonio Russo

Ottobre 2019



a) *Introduzione*

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne, ma sono i tumori mesenchimali più comuni del tratto gastroenterico.

L'incidenza è di 1,5 casi/100.000/anno. In Italia si calcolano approssimativamente 1.500 nuovi casi di GIST all'anno.

Le sedi di insorgenza più frequenti sono nell'ordine:

- Stomaco (50%);
- Piccolo intestino (25%);
- Esofago (<5%);
- Retto (5%);
- Localizzazioni extra-intestinali (<5%)

I GIST sono lesioni mesenchimali ad insorgenza nel tratto gastroenterico, caratterizzati da morfologia a cellule fusate, epitelioidi o miste, e dalla positività immunohistochimica per **KIT** (CD117) e/o **DOG1** in circa il 95% dei casi.

Dal punto di vista molecolare, i GIST presentano mutazioni attivanti il gene **KIT** (75-80% dei casi) e, in una minoranza dei casi (5%-10%), il gene **PDGFR- α** . Molto più raramente si osservano mutazioni a carico dei geni BRAF e RAS. L'analisi mutazionale dei geni **KIT** e **PDGFR- α** può aiutare a confermare la diagnosi di GIST, se questa è incerta (in particolare in caso di sospetto GIST CD117/DOG1 negativo). Le mutazioni coinvolgono prevalentemente l'esone 11 del gene **KIT**. Con frequenza inferiore sono mutati gli esoni 8, 9, 13, 14 e 17 del gene stesso e gli esoni 12, 14 e 18 del gene **PDGFR- α** . Mutazioni del gene **PDGFR- α** sembrano prevalere nei GIST a morfologia epitelioidi ed insorgenza gastrica. Esistono GIST definiti "**wild-type**" (**WT**) perché prive di mutazioni a carico dei geni **KIT**, **PDGFR- α** , **BRAF**. Tale condizione è più frequente nei casi pediatrici e nei GIST associati a neurofibromatosi tipo 1 legata a mutazione del gene **NF1** (malattia di Von Recklinghausen). Si osservano rari casi in contesto di gruppi familiari ed in complessi sindromici (sindromi di Carney e di Carney e Stratakis). Nei GIST WT che insorgono in età infantile e nel giovane adulto è frequentemente riscontrabile un'alterazione del complesso della succinato deidrogenasi (SDH subunità A B e C). La popolazione di GIST WT è da considerare composita ed è attualmente oggetto di studi che permetteranno una migliore definizione diagnostica. In caso di assenza di mutazione di **KIT**, **PDGFR- α** , **BRAF** e **SDH** si deve supporre una forma sindromica (NF1) ed è importante dare indicazione al counseling genetico.

La diagnosi istopatologica di GIST deve includere l'**indice mitotico** e le **dimensioni** del tumore. Questi due parametri, unitamente alla **sede anatomica** consentono di formulare la stratificazione del rischio secondo lo schema di Miettinen. E' dimostrato che, a parità di dimensioni ed indice mitotico, la sede gastrica presenti un rischio inferiore di recidiva rispetto al piccolo intestino. Di grande importanza è anche la definizione **dell'integrità della capsula tumorale**. La sua rottura determina infatti un aumento del rischio assoluto di recidiva. Questi fattori condizionano il comportamento biologico della malattia e contribuiscono a definire la prognosi del paziente (**Tabella 1**).

Dal punto di vista clinico, l'aggressività dei GIST si estrinseca prevalentemente sotto forma di



disseminazione peritoneale e/o di metastatizzazione epatica. Rare sono le metastasi linfonodali, ossee e polmonari.

La diagnosi di GIST può essere occasionale o successiva allo sviluppo di sintomi clinici. In una proporzione di casi pari a circa il 60%, si osservano noduli di piccole dimensioni, individuati nel corso di una endoscopia o di una laparoscopia o di una laparotomia eseguite per altro motivo. La diagnosi può porsi in urgenza a causa di complicanze indotte dalla massa: perforazione dell'organo di origine, emorragia in cavità addominale, ematemesi e melena.

Il GIST è da considerare una neoplasia maligna e pertanto, al sospetto di GIST, dovrebbe far seguito un accertamento istologico. E' dimostrato che i GIST di piccole dimensioni (<1cm) e con basso indice mitotico (<5/HPF) abbiano un comportamento meno aggressivo e con rischio molto basso di evoluzione nel tempo. I GIST a rischio molto basso sono in genere diagnosticati a livello gastrico. Essendo complessa una biopsia su forme di dimensioni inferiori al centimetro si accetta, in questi casi, di sottoporre la lesione a follow-up gastroscopico. Nelle forme di dimensioni superiori a 2 centimetri o che manifestino evoluzione clinica, vi è necessità di un approfondimento diagnostico di tipo biptico o per via endoscopica o per via transparietale evitando assolutamente la rottura della neoplasia con dispersione del materiale neoplastico in cavità addominale.

Tabella 1: Predizione del rischio per dimensione, indice mitotico e sede. (da Miettinen M, Lasota J. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:70-83)

Dimensioni (cm)	Indice mitotico	GIST gastrico	Duodeno	Digiuno/Ileo	Retto
<2	<5	Nessuno	Nessuno	Nessuno	Nessuno
>2<5		Molto basso	Basso	Basso	Basso
>5<10		Basso	Intermedio	Dati insuff.	Dati insuff.
>10		Intermedio	Alto	Alto	Alto
<2	>5	Nessuno	Alto	Dati insuff.	Alto
>2<5		Intermedio	Alto	Alto	Alto
>5<10		Alto	Alto	Alto	Alto
>10		alto	Alto	Alto	Alto

Bibliografia

1. De Matteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231: 51-58; 2000



2. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 0 (Supplement 0): iv1–iv17, 2018
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
4. Corless C, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23:70-83.
7. Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, 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.
8. Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:165-70.
9. Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naive GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1646-56.
10. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13:265-74.
11. Corless LC, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:1563-70.
12. Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence. *J Clin Oncol.* 2015;33:634-42.
13. Linee Guida AIOM 2018-Sarcomi dei Tessuti Molli e GIST.

b) Analisi Mutazionale

1. Biologia molecolare. Classificazione

Sotto il profilo molecolare, più del 80% dei GIST è caratterizzato da una mutazione specifica a carico del gene *KIT*, un proto-oncogene localizzato sul cromosoma 4q11-q12 che codifica per la proteina di membrana KIT, corrispondente al recettore tirosin-kinasico per lo stem cell factor (SCF). In una piccola percentuale (5-7%) di GIST non si rileva la mutazione di *KIT*, ma del recettore α del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α), una tirosin-kinasi strutturalmente omologa a KIT e coinvolta negli stessi meccanismi di segnalazione intracellulari. Le mutazioni di *KIT* includono varianti puntiformi, delezioni o inserzioni che ricorrono sia nei casi sporadici che ereditari.

Le mutazioni di *KIT* e *PDGFR- α* sono mutualmente esclusive e rappresentano un evento centrale non solo nella patogenesi dei GIST, ma anche per il loro trattamento, poiché specifici farmaci hanno come bersaglio farmacologico proprio le proteine KIT e PDGFR- α mutate.

Le mutazioni a carico di *KIT* e *PDGFR- α* , comportano un'attivazione costitutiva recettoriale e della cascata di segnalazione proliferativa a valle. Le mutazioni di *KIT* si presentano su 4 esoni; le più frequenti sono sull'esone 11 ("juxtamembrane domain") ed includono mutazioni puntiformi, delezioni e duplicazioni. Le mutazioni di PDGFR- α si presentano più frequentemente a carico dell'esone 18 (80%) e più raramente a carico degli esoni 12 (10-15%) e 14 (1-5%). Circa il 10% dei GIST dell'adulto



e circa l'85% dei GIST pediatrici non presenta alcuna mutazione a carico di KIT e PDGFR- α , per questo vengono definiti per semplicità GIST KIT/PDGFR- α wild-type (WT), e possono associarsi a forme sindromiche. In circa il 50% dei casi di GIST KIT/PDGFR- α WT sono state identificate alterazioni del complesso SDH. Le alterazioni molecolari di SDH sono quasi sempre mutazioni e, raramente, sono eventi di metilazione della sub-unità C. Le alterazioni di SDH in qualsiasi della 4 sub-unità portano alla perdita della proteina SDHB, facilmente diagnosticabile con metodica immunohistochimica. Questo sottogruppo di GIST sono denominati SDH-deficient; dal punto di vista clinico si associano spesso alla Sindrome di Carney ed alla Sindrome di Carney-Stratakis, in età giovane-adulta, si localizzano più frequentemente nello stomaco, con una predilezione per il sesso femminile, sono generalmente multifocali e mostrano un pattern anatomico-patologico prevalentemente epitelioido. Sul piano clinico, i GIST SDH-deficient hanno un decorso di malattia indolente anche nei casi metastatici, frequentemente all'esordio. I rimanenti casi di GIST KIT/PDGFR- α WT possono presentare alterazioni a carico del gene NF-1 e si sviluppano nel contesto della Sindrome Neurofibromatosi di tipo 1, oppure presentano mutazioni o altre alterazioni molecolari a carico dei geni *BRAF* e *RAS*, *FGFR*, *NTRK*.

Bibliografia

1. Wu CE, Tzen CY, Wang SY, Yeh CN Clinical Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST): From the Molecular Genetic Point of View *Cancers* (Basel) 2019 16;11(5).
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
3. Corless C, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors *J. Clin Oncol.* 2004;22:3813-25.
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1466-78.
5. Miettinen M, Killian JK, Wang ZF, Lasota J, et al. Immunohistochemical loss of succinate dehydrogenase subunit A (SDHA) in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) signals SDHA germline mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013; 37:234-240.
6. Pantaleo MA, Lolli C, Nannini M, Astolfi A, et al. Good survival outcome of metastatic SDH-deficient gastrointestinal stromal tumors harboring SDHA mutations. *Genet Med.* 2015;17:391-5.
7. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, et al. Molecular Subtypes of KIT/PDGFR- α Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors: A Report From the National Institutes of Health Gastrointestinal Stromal Tumor Clinic. *JAMA Oncol.* 2016;2:922-8.

2. Sensibilità ai farmaci e ruolo predittivo dello stato mutazionale

L'analisi mutazionale dei geni *KIT* e *PDGFR- α* costituisce parametro sia prognostico che predittivo di risposta ai farmaci inibitori dei recettori ad attività tirosin chinasi (TKI). Nonostante la sempre maggiore importanza rivestita dallo stato mutazionale nella risposta ai diversi trattamenti impiegati nei GIST, ad oggi tale dato non è stato inserito in alcuna classificazione del rischio. Esso ha però un significato predittivo della risposta al trattamento con TKI (Tabella n.2) e pertanto l'effettuazione dell'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST è sempre indicata.

Per quanto riguarda i tumori con mutazione di *KIT*, i GIST con mutazioni a carico dell'esone 11 sono



caratterizzati da un profilo più responsivo ad imatinib, con un tasso di risposta di circa l'80%, rispetto al 45% osservato nei pazienti con mutazioni dell'esone 9. Infatti, le mutazioni a carico dell'esone 9 (5-10%), che si ritrovano più frequentemente nei GIST intestinali rispetto a quelli gastrici, sono associate ad una minor sensibilità ad imatinib. I pazienti portatori di mutazioni nell'esone 9 possono beneficiare di un dosaggio raddoppiato di imatinib (800 mg/die) oppure del trattamento con sunitinib. E' noto che, in seguito a trattamento con imatinib, si possono evidenziare mutazioni "secondarie" causate probabilmente dalla selezione clonale determinata dal trattamento. Generalmente queste mutazioni compaiono nel dominio chinasi del recettore e conferiscono resistenza ad imatinib. Le mutazioni secondarie vengono acquisite in corso di trattamento negli esoni 13, 14, 17, 18. Le mutazioni nell'esone 17 di *KIT* sono rare, come la mutazione D816V, e conferiscono resistenza a imatinib. Le mutazioni secondarie conferiscono resistenza anche a sunitinib e regorafenib. Attualmente sono in corso trial clinici con nuovi farmaci in grado di contrastare l'effetto di queste mutazioni. L'acquisizione di mutazioni secondarie può essere multipla, con eterogeneità inter-lesionale ma anche intra-lesionale e questo rende difficoltoso poter controllare la malattia sul piano clinico.

Per quanto riguarda i GIST con mutazioni di *PDGFR- α* , le mutazioni dell'esone 18 (D846Y, N848K, Y849K and H858N) ed altri esoni sono imatinib-sensibili, mentre la mutazione puntiforme a carico dell'esone 18 di *PDGFR- α* (D842V) conferisce resistenza primaria ai farmaci attualmente approvati e disponibili ed attualmente sono in corso nuovi studi clinici per valutare farmaci in grado di inibire questa mutazione.

I GIST *KIT/PDGFR- α* WT sono considerati resistenti ad imatinib, mentre ci sono diversi casi in cui è stata riportata sensibilità a sunitinib e regorafenib. Tuttavia, ad oggi, non esistono terapie mirate e pertanto il percorso terapeutico consigliato rimane quello previsto per tutti gli altri GIST anche se si predilige l'opportunità di arruolamento in trials clinici soprattutto per i casi in cui si identificano alterazioni molecolari specifiche come target di nuove terapie.

Sul piano prognostico, le delezioni dell'esone 11 di *KIT* hanno un significato generalmente negativo, di contro le mutazioni a carico dell'esone 18 di *PDGFR- α* (D824V) e le mutazioni a carico di *SDH* hanno un significato prognostico generalmente positivo. Tuttavia, il significato prognostico delle alterazioni molecolari dei GIST può presentare frequenti eccezioni ed è da considerarsi con cautela.

Tabella n. 2: Mutazioni di *KIT/PDGFR- α* , percentuale di frequenza e sensibilità ai TKIs.

Tipo mutazione	Frequenza*	Sensibilità ai TKIs
<i>KIT</i> esone 11 delezioni	35%	matinib/sunitinib sensibili
<i>KIT</i> esone 11 duplicazioni	7%	Imatinib/sunitinib sensibili
<i>KIT</i> esone 11 mutazioni puntiformi	20%	Imatinib/sunitinib sensibili
<i>KIT</i> esone 9 duplicazioni	8%	Imatinib ad alto dosaggio/sunitinib sensibili
<i>KIT</i> esoni 13/14 mutazioni puntiformi	2%	Imatinib resistenti/sunitinib sensibili
<i>KIT</i> esoni 17/18 mutazioni puntiformi	1%	Imatinib/sunitinib resistenti; Regorafenib sensibili
<i>PDGFR-α</i> esone 18 mutazione puntiforme D842V	8%	Imatinib/sunitinib resistenti
<i>PDGFR-α</i> non D842V	4%	Imatinib/sunitinib sensibili



*Dato medio, variabile, derivante da varie casistiche di analisi molecolare di *KIT* e *PDGFR- α* nei GIST riportate in letteratura.

Bibliografia

- 1) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al.. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23):4342-9.
- 2) Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;;26(33):5352-9.
- 3) Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 1;11(11):4182-90
- 4) Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol*. 2008;216(1):64–74
- 5) Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clin Cancer Res* 2012;18:4458-64.
- 6) Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1563-70.

3. Determinazione dello stato mutazionale

La diagnostica patologica dei GIST dovrebbe prevedere lo screening mutazionale dei geni *KIT*, *PDGFR- α* e *BRAF*.

Sebbene non esistano hotspot mutazionali per *KIT* e *PDGFR- α* , in generale uno screening molecolare dei GIST dovrebbe prevedere l'analisi mutazionale dei seguenti esoni:

1. *KIT* (Esoni 9, 11,13,14,17), utile anche per i pazienti con melanoma
2. *PDGFRA* (esoni 12,14,18)
3. *BRAF*

L'analisi di espressione di *SDHB* è indicata nei casi di GIST WT.

3.1 Selezione del campione e metodiche disponibili

I metodi basati sulle tecniche di sequenziamento massivo parallelo (NGS) impiegano generalmente pannelli multipli di geni: i diversi protocolli di analisi NGS vanno adattati in termini di limite di detection (LoD), minimum read depth (generalmente raccomandata ad un valore di 500), e tipologia di chimica di sequenziamento (enrichment piuttosto che amplicon-based).

I dati di letteratura riportano che una cellularità <50% possa influire negativamente sulla qualità del risultato, seppur migliorabile attraverso l'impiego della microdissezione su tessuti con tale livello di cellularità. Tale procedura viene pertanto raccomandata per migliorare la sensibilità delle tecnologie di sequenziamento (sia Sanger che NGS), in particolare per le varianti a bassa frequenza allelica. Per garantire dati maggiormente riproducibili e affidabili, si raccomanda di partire, quando possibile, da



circa 200 ng di DNA. Il valore di LoD consigliato per analisi in NGS è del 3%. Opportuni controlli di qualità vanno utilizzati nella fase di set-up e di validazione di suddetti parametri.

3.2 Referto stato mutazionale: requisiti minimi di refertazione

Il referto dovrebbe contenere e riportare, oltre ai dati del paziente e del campione informazioni su:

1. Tecnologia e chimica impiegate;
2. Aspetti qualitativi del campione di tessuto FFPE
3. Arricchimento per Microdissezione (sì o no)
4. Cellularità
5. Livello di integrità ed amplificabilità del DNA estratto;
6. LoD
7. Copertura dell'allele chiamato dal software bioinformatico
8. Associazione tra variante identificata e trattamento specifico, con i dettagli di variazione posologica in funzione della mutazione specifica (quando possibile)
9. Sensibilità e specificità del metodo impiegato (metodica dipendente)

Bibliografia

1. Giardina T, Robinson C, Grieu-Iacopetta F, Millward M, Iacopetta B, Spagnolo D, Amanuel B. Implementation of next generation sequencing technology for somatic mutation detection in routine laboratory practice. *Pathology*. 2018;50(4):389-401.

c) Stato mutazionale e gestione del paziente con GIST

1. Quando richiedere l'analisi mutazionale

L'analisi mutazionale non è un esame necessario per la diagnosi. Lo stato mutazionale possiede un significato prognostico e predittivo di risposta alla terapia medica. Pertanto va effettuata sempre prima dell'inizio della terapia con imatinib. In particolar modo, l'analisi mutazionale è imprescindibile prima di avviare il trattamento adiuvante poiché serve a distinguere mutazioni più o meno sensibili e quindi a escludere il trattamento dei pazienti con mutazioni resistenti. Tale valutazione è pertanto indipendente dalla classe di rischio del paziente.

2. Gestione del paziente con GIST operabile

L'**intervento chirurgico** è la scelta primaria nel trattamento dei GIST localizzato. La resezione deve prevedere una resezione completa della neoplasia con margini liberi. Non vi è evidenza certa che un residuo microscopico si associ ad una prognosi peggiore, tuttavia una chirurgia completa, con margini liberi, rappresenta l'obiettivo terapeutico fondamentale per ridurre il rischio di recidiva. In caso di chirurgia già effettuata con margini microscopicamente positivi (R1) un secondo intervento di radicalizzazione deve essere valutato alla luce della sua fattibilità e cercando di evitare ampie



demolizioni. L'intervento chirurgico deve essere condotto in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione peritoneale. La rottura della massa con dispersione del suo contenuto, sia essa spontanea o legata a manovre chirurgiche, si associa ad una prognosi sfavorevole. L'intervento può essere effettuato preferibilmente con tecnica laparotomica. In Centri con importante expertise in tale patologia può essere effettuato con tecnica laparoscopica.

Dopo resezione completa di malattia è da proporre una **terapia adiuvante** con imatinib sulla base della stratificazione del rischio. Ad oggi sono disponibili i risultati di 3 studi randomizzati di fase III. Il primo studio statunitense poneva a confronto un trattamento adiuvante con imatinib 400 mg per un anno *vs.* placebo in pazienti con GIST localizzato avente diametro maggiore di 3 cm dopo resezione chirurgica macroscopicamente completa. Lo studio ha dimostrato un vantaggio nei pazienti ad alto rischio trattati con imatinib in termini di sopravvivenza libera da recidiva ma non in termini di sopravvivenza globale. Il secondo studio tedesco-scandinavo ha dimostrato che la terapia adiuvante con imatinib per 3 anni rispetto ad 1 anno dà un vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da recidiva sia di sopravvivenza globale nei pazienti ad alto rischio di ricaduta a favore di 3 anni di trattamento. Il terzo studio EORTC ha confrontato 2 anni di trattamento adiuvante con imatinib rispetto alla sola osservazione in pazienti affetti da GIST radicalmente operati e a rischio intermedio o alto di recidiva. In questo studio non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di tempo libero al fallimento di imatinib (IFS), ossia il tempo intercorso tra l'inizio del trattamento adiuvante con imatinib e l'inizio di un altro inibitore TKI per ricaduta di malattia, endpoint principale dello studio e considerato un surrogato della sopravvivenza globale.

La terapia adiuvante con imatinib per tre anni è da considerare convenzionale nei pazienti con rischio di recidiva elevato e mutazione sensibile di *KIT* o *PDGFR- α* .

Sulla base dei dati di letteratura presentati precedentemente, il trattamento adiuvante va riservato ai pazienti con rischio significativo di recidiva, valutato in base all'indice mitotico, alle dimensioni della neoplasia ed alla sede anatomica. L'analisi mutazionale è imprescindibile prima di avviare il trattamento adiuvante infatti serve a distinguere mutazioni più o meno sensibili a imatinib. Sulla base di studi retrospettivi sembra che la mutazione in esone 9 di *KIT* possa beneficiare del dosaggio con 800 mg/die. Al momento, però, non è stato condotto alcuno studio clinico che supporti questa indicazione.

La mutazione D842V di *PDGFR- α* e i GIST WT si sono dimostrati non sensibili a imatinib e in questi casi la adiuvante non va proposta. In caso di rottura del tumore al momento dell'intervento chirurgico, è alto anche il rischio di recidiva di malattia in sede peritoneale. Pertanto, in questi pazienti deve essere presa in considerazione la terapia adiuvante anche con fattori di rischio diversi non elevati.

Nei casi di GIST WT è utile indirizzare il paziente a Centri di Riferimento o inserire i Pazienti in protocolli specifici



Bibliografia

1. 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.
2. Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol*. 2002;33:466-77.
3. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738-45.
4. Gouveia AM, Pimenta AP, Capelinha AF, de la Cruz D, Silva P, Lopes JM. Surgical margin status and prognosis of gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg* 2008;32: 2375-82.
5. Dematteo RP, Gold JS, Saran L, et al. Tumor mitotic rate, size and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer*. 2008;112:608-615.
6. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, 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.
7. Corless LC, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:1563-70.
8. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team for the Alliance for Clinical Trials in Oncology. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg*. 2013;258:422-9.
9. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1265-72.
10. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2015;33:4276-83.
11. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant Imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:602-9.

3. Gestione del paziente con GIST localmente avanzato o in sedi complesse

In caso di GIST localmente avanzato o non resecabile radicalmente, vi è indicazione ad un trattamento a scopo citoriduttivo con imatinib. Qualora la riduzione della massa renda possibile un intervento meno demolitivo, la terapia preoperatoria è sempre indicata.

I GIST del retto o di altre sedi anatomiche critiche, candidati a chirurgia demolitiva, possono anch'essi essere trattati con imatinib a scopo citoriduttivo programmando l'intervento chirurgico nel momento in cui sia stata ottenuta un'adeguata risposta di malattia. Tale evento si registra in genere dopo 6-12 mesi di terapia. La risposta tumorale può essere verificata rapidamente con esame PET, oltre che con la ripetizione a breve termine della TC, in modo da minimizzare il rischio di progressione di malattia durante il trattamento farmacologico. L'analisi mutazionale deve orientare nella scelta dei casi in cui si può trarre beneficio dal trattamento con TKI.



Bibliografia

1. Katz D, Segal A, Alberton Y, et al. Neoadjuvant imatinib for unresectable gastrointestinal stromal tumor. *Anticancer Drugs*. 2004;15: 599-602.
2. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*. 2002;347:472-80.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127-34.
4. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-32.
5. Fiore M, Palassini E, Fumagalli E, et al. Preoperative imatinib mesylate for unresectable or locally advanced primary gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:739-45.
6. Mussi C, Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol*. 2010;21:403-8.

4. Gestione del paziente con GIST metastatico

Nella malattia metastatica la terapia medica è il trattamento di prima scelta, evitando interventi demolitivi che non conducono a benefici sulla sopravvivenza. In epoca pre-imatinib i suddetti interventi determinavano sopravvivenze mediane di 12-24 mesi. Imatinib ha cambiato la storia naturale della malattia, portando la sopravvivenza mediana a 5 anni.

La risposta a imatinib è correlata allo stato mutazionale. Le malattie con mutazione dell'esone 11 di *KIT* rispondono meglio rispetto ai GIST WT; malattie con mutazione D842V di *PDGFR- α* risultano essere resistenti alla terapia medica oggi disponibile. I risultati dei principali studi randomizzati completati (USA-Canada e Euro-Australiano e i successivi studi BRF 14) conducono pertanto a queste indicazioni:

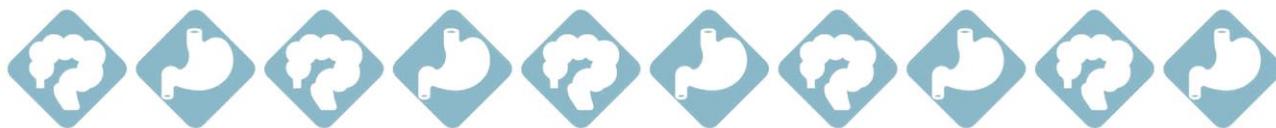
- La dose terapeutica di imatinib è di 400 mg/die;
- La dose di 800 mg/die non porta ad un significativo aumento della risposta, ma è apparsa più efficace limitatamente al sottogruppo dei pazienti con mutazioni dell'esone 9 di *KIT*;
- Il trattamento va protratto indefinitamente fino a progressione di malattia o a tossicità, che deve comunque essere attentamente gestita per permettere un trattamento di lunga durata;
- La percentuale di remissioni complete (CR) è minima (0-4%); prevalgono le remissioni parziali (PR) o le risposte con minima o assente riduzione dimensionale ma con modificazione della densità del tessuto tumorale (cosiddetta risposta tissutale) (CR+PR+SD 83,7%);
- La valutazione del quadro di malattia con la PET ripetuta poco dopo l'inizio della terapia permette di predire la sensibilità del GIST ad imatinib;
- In circa il 15% dei GIST esiste una resistenza primaria per cui GIST non è sensibile ad imatinib sin dall'esordio. In tale categoria sono compresi i GIST *PDGFR- α* esone 18 mutato D842V, alcuni GIST WT e le forme sindromiche.
- In caso di risposta ad imatinib, può essere considerata la chirurgia del residuo di malattia dopo 6-12 mesi. Tale indicazione va presa in considerazione quando sia possibile un'exeresi completa del residuo neoplastico e non siano necessari interventi demolitivi o multi-viscerali. Ad oggi non vi è evidenza conclusiva sull'effettivo beneficio in sopravvivenza di tale condotta e gli studi pianificati per rispondere al quesito sono falliti.



- Tale approccio è invece da escludere senz'altro qualora la malattia sia in progressione generalizzata.
- Nei casi di progressione focale (una singola lesione o una parte di una lesione), la chirurgia può determinare un discreto intervallo libero da progressione e dunque può essere presa in considerazione al pari di metodiche ablativo quali le radiofrequenze che si applicano a zone specifiche e limitate di malattia.

Bibliografia

1. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology*. 2005;128:270-9.
2. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127-34.
3. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer*. 2005;41:1751-7.
4. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-Year Progression-Free and Overall Survival in Patients With Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumors: Long-Term Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup Phase III Randomized Trial on Imatinib at Two Dose Levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1713-20.
5. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4182-90.
6. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:1093-103.
7. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329-38.
8. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumours after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2325-31.
9. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French sarcoma group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1107-13.
10. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-6.
11. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol*. 2008;26:620-5.
12. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the KIT receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26:626-32.
13. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, 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.
14. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol*. 2009;99:42-7.
15. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol*. 2010;28:1247-53.
16. Mussi C, Ronellenfisch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol*. 2010;21:403-8.



17. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-9.
18. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1175-82.
19. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40:412-9.
20. Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer*. 2014;50:1772-8.
21. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1175-82.
22. Heinrich MC. Imatinib treatment of metastatic GIST: don't stop (believing). *Lancet Oncol*. 2010;11:910-1.

5. Gestione della resistenza alla prima linea

In caso di progressione massiva di malattia vi è indicazione ad una seconda linea di terapia con sunitinib, inibitore multichinasico con azione su KIT, PDGFR, VEGFR, RET e FLT₃. Il farmaco da scheda tecnica andrebbe utilizzato alla dose di 50 mg/die per cicli di 4 settimane di cura e 2 settimane di intervallo. Tuttavia è oggi pratica clinica utilizzare la somministrazione del farmaco ad una dose di 37,5 mg/die continuativamente, in quanto esistono evidenze pubblicate di pari efficacia e di migliore tollerabilità. Alla progressione di malattia dopo sunitinib, è attualmente approvato come terza linea di trattamento regorafenib, un altro inibitore multichinasico con attività contro chinasi coinvolte nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF1, BRAF e BRAF V600E) e nella regolazione dell'angiogenesi tumorale (VEGFR1-3 e TEK) e del microambiente tumorale (PDGFR). Il dosaggio del farmaco è di 160 mg al giorno per tre settimane consecutive, seguite da una settimana di sospensione. Al fallimento di regorafenib si deve prendere in considerazione la partecipazione a studi clinici con nuove terapie o combinazioni di farmaci. Sulla base dell'esperienza clinica e dalle conoscenze biologiche della malattia, ci sono evidenze che indicano come il re-challenge con imatinib possa dare qualche beneficio e rallentare l'evoluzione di una malattia in franca progressione. Tale trattamento deve essere valutato compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente.

Avapritinib e ripretinib sono nuovi inibitori delle chinasi che hanno dimostrato attività nei casi di GIST con resistenza secondaria dopo fallimento di regorafenib o con resistenza primaria causata dalla mutazione D842V di PDGFR- α .

Il ruolo di avapritinib e ripretinib sono ancora da definire e sono in corso degli studi clinici.

Inoltre è in corso uno studio con crenolanib, un altro inibitore specifico della mutazione D842V di PDGFR- α .

Bibliografia

1. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368: 1329-38.



2. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.
3. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1175-82.
4. Rose S. BLU-285, DCC-2618 Show Activity against GIST. *Cancer Discov*. 2017;7:121-2.

d) Interazioni farmaco-farmaco (DDI) e farmaco-alimenti (DFI) dei farmaci impiegati per il trattamento dei GIST

Le interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDI) o tra farmaci e cibo (*drug-food interactions*, DFI) avvengono, in generale, per fenomeni di competizione sulla stessa via metabolica o alterazione del pH gastrico. Le DDIs e le DFI devono considerare 4 fattori principali:

1. entità, in termini assoluti, delle variazioni di concentrazione dei farmaci a causa di DDI o DFI, in termini di variazione di concentrazione massima (C_{max}) e area sotto la curva (AUC);
2. l'indice terapeutico del farmaco "vittima" (i.e., brivudina-5-FU vs. probenecid-amoxicillina). La gravità dell'interazione farmacologica è inversamente proporzionale all'indice terapeutico dei farmaci;
3. integrità funzionale dell'organo coinvolto nella clearance del farmaco;
4. percezione della gravità della DDI/DFI dal paziente (anti-istaminici-sonnolenza vs. irinotecano-crampi addominali).

Imatinib

Imatinib è primariamente metabolizzato da CYP3A4 e CYP3A5, ed in minor quota dal CYP2C8, a generare un metabolita attivo, il desmetil-imatinib. Altri citocromi, come CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 sono citati nella scheda tecnica del farmaco come coinvolti in minor quota nel suo metabolismo, sebbene il loro ruolo effettivo rimanga dubbio. Per questi motivi, imatinib può interagire con farmaci inibitori, induttori o substrati del CYP3A4. Inoltre, imatinib è un inibitore competitivo del CYP2C9, CYP2D6, CYP2C8 e CYP3A5.

Sunitinib

Sunitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 con produzione del metabolita attivo principale SU012662.

Regorafenib

Regorafenib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 a formare i metaboliti attivi regorafenib-N-ossido e N-desmetil-regorafenib e dall'UGT1A9 con coniugazione con acido glucuronico.

I composti che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di imatinib, sunitinib e regorafenib, poichè **inibitori** di CYP3A4/5, sono i **farmaci** inibitori delle proteasi quali indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; gli antifungini azolici incluso ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo e gli antibiotici macrolidi come



eritromicina, claritromicina e telitromicina e **herbal medicines/alimenti** (Echinacea purpurea, furanocumarine contenute in alcuni frutti come il pompelmo).

I composti che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di imatinib, sunitinib e regorafenib, poichè **induttori** dei CYP3A4/5, sono gli steroidi quali il desametasone, gli antiepilettici come fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, fosfenitoina, primidone e l'Hypericum perforatum. La somministrazione di **inibitori di pompa protonica (PPI)** può ridurre le concentrazioni di sunitinib ma non regorafenib e imatinib.

Le concentrazioni plasmatiche di **regorafenib** possono essere aumentate da acido mefenamico, diflunisal, acido niflumico in quanto inibitori di UGT1A9

Bibliografia

1. Peng B., Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005
2. Rochat B., Role of Cytochrome P450 Activity in the Fate of Anticancer Agents and in Drug Resistance. Clin Pharmacokinet (2005) 44: 349.
3. Gschwind HP. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. Drug Metab Dispos. 2005.
4. Nebot N., Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes; British Journal of Pharmacology 2010.
5. Murray M. Differential effects of hepatic cirrhosis on the intrinsic clearances of sorafenib and imatinib by CYPs in human liver. Eur J Pharm Sci. 2018.
6. Nebot N. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes. Br J Pharmacol. 2010
7. Siddiqui MA. Imatinib: a review of its use in the management of gastrointestinal stromal tumours. Drugs. 2007
8. Peng B. Clinical pharmacokinetics of imatinib. Clin Pharmacokinet. 2005



Raccomandazioni

La diagnosi istopatologica di GIST deve includere l'indice mitotico e le dimensioni, e dovrebbe essere chiaramente espressa la sede anatomica di insorgenza. La rottura della capsula tumorale e/o il sanguinamento della lesione è evento prognostico sfavorevole e dovrebbe essere sempre riportato nell'atto operatorio.

L'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST deve essere effettuata sempre e va verificata in centri di riferimento soprattutto nel caso di KIT e PDGFR- α wild type.

Terapia adiuvante

L'analisi mutazionale dovrebbe essere utilizzata per una migliore definizione della terapia adiuvante, in particolare per escludere dal trattamento pazienti portatori di mutazioni non sensibili (ad esempio D842V PDGFR- α , SDH, NF1).

I pazienti operati radicalmente per GIST ad alto rischio di ricaduta (> 30%) con genotipo sensibile ad imatinib (mutazione kit esone 11 e esone 9 e PDGFR non D842V) devono ricevere il trattamento adiuvante con imatinib 400 mg die per 3 anni.

I pazienti con mutazione dell'esone 9 KIT potrebbero beneficiare del trattamento con imatinib a 800 mg/die, tuttavia non vi sono dati scientifici in questo setting.

Terapia della malattia metastatica e localmente avanzata

Malattia metastatica:

La dose convenzionale di imatinib deve essere di 400 mg die e di 800 mg die limitatamente ai pazienti con mutazione dell'esone 9 di KIT.

La terapia con imatinib deve essere assunta continuativamente ed attentamente monitorata.

In caso di progressione di malattia, primaria o secondaria, con imatinib alla dose di 400 mg die, può essere indicato un incremento di dose a 800 mg die.

In caso di progressione di malattia con imatinib a 800 mg die, è indicato il trattamento con sunitinib.

In caso di progressione di malattia con sunitinib, è indicato il trattamento con regorafenib.

Malattia localmente avanzata o in sedi complesse:

In caso di risposta ad imatinib con intento citoriduttivo, dovrebbe essere indicata la chirurgia del residuo dopo 6-12 mesi di trattamento.

Bibliografia: Linee guida "SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI E GIST" Edizione 2019.