

**Raccomandazioni cliniche per la diagnosi e cura dei tumori stromali
gastrointestinali GIST
nel paziente adulto e pediatrico**

**Settembre 2008
1° revisione Settembre 2009
2° revisione Agosto 2010
3° revisione Marzo 2012
4° revisione Febbraio 2015**

INDICE

Capitolo 1. Introduzione

Capitolo 2. Epidemiologia

Capitolo 3. Presentazione Clinica

Capitolo 4. Diagnosi

Capitolo 5. Anatomia Patologica

5.1 Campionamento

5.2 Diagnosi

5.3 Fattori prognostici

5.4 Analisi molecolare

Capitolo 6. Esami di diagnosi e stadiazione

6.1 Ruolo della PET

Capitolo 7. Terapia

7.1 Trattamento chirurgico dei GIST

7.1.1 Chirurgia per sedi

7.2. Terapia medica

7.2.1 Terapia adiuvante

7.2.2 Terapia medica neoadiuvante

7.3 Recidiva di malattia

7.4 Terapia medica della malattia avanzata

7.5 Management delle tossicità

Capitolo 8. Valutazione della risposta

Capitolo 9. Follow-up

Capitolo 10. Approccio terapeutico al dolore nei GIST

Capitolo 11. Predisposizione genetica

Capitolo 12. Tumori stromali gastrointestinali in età pediatrica e adolescenziale

Bibliografia

Appendice

Allegato 1-2-3

**GRUPPO DI LAVORO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
CAREGGI FIRENZE E MEYER**

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e nome	Specialità	Ente di appartenenza
Bandettini L.	Chirurgia	AOUC Firenze
Bechi P.	Chirurgia	AOUC Firenze
Bernini G.	Oncologia pediatrica	Referente regionale tumori rari pediatrici/AOU Meyer
Comin C.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Di Costanzo F.	Oncologia	AOUC Firenze
Farsi M.	Chirurgia	AOUC Firenze
Favre C.	Oncoematologia Pediatria ed Emotrapianti	AOU Meyer Firenze
Fucini C.	Chirurgia	AOUC Firenze
Galli A.	Gastroenterologia	AOUC Firenze
Gasperoni S.	Oncologia	AOUC Firenze
Genuardi M.	Genetica Medica	AOUC Firenze
Lionetti P.	Gastroenterologia Pediatria	AOU Meyer Firenze
Manetti A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Mazza E.	Radiologia	AOUC Firenze
Mazzei T.	Farmacologia Oncologica	AOUC Firenze
Messerini L.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Messineo A.	Chirurgia Pediatrica	AOU Meyer Firenze
Mini E.	Farmacologia Oncologica	AOUC Firenze
Pupi A.	Medicina Nucleare	AOUC Firenze
Taddei A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Taddei G.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Tonelli P.	Chirurgia	AOUC Firenze
Valeri A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Vellucci R.	Terapia del dolore	AOUC Firenze

Legenda:

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

AOU Meyer= Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer

1. Introduzione

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono sarcomi dei tessuti molli che originano dal tessuto mesenchimale nel tratto gastrointestinale. Sono tumori rari rappresentando lo 0.1-3% di tutti i tumori gastrointestinali e circa il 5% di tutti i sarcomi dei tessuti molli.

La definizione di GIST si è evoluta negli anni e l'attuale incidenza è probabilmente sottostimata poiché fino a poco tempo fa molti GIST erano classificati come tumori benigni o leiomiosarcomi.

Queste raccomandazioni sono il frutto di un intenso lavoro di gruppo che ha visto la partecipazione di numerosi specialisti (chirurghi, oncologi medici, gastroenterologi, anatomo-patologi, endoscopisti, radiologi), nell'intento di razionalizzare tutte le fasi del percorso clinico alla luce delle attuali conoscenze scientifiche.

Siamo certi che attraverso il miglioramento delle conoscenze scientifiche e della metodologia clinica si potranno ottenere risultati per una migliore utilizzazione delle risorse umane ed economiche. Questo passo rappresenta, infine, l'inizio di un percorso utile al monitoraggio dell'outcome, come parametro di qualità erogata dal servizio sanitario regionale.

2. Epidemiologia

I GIST costituiscono la forma più comune di tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale.

L'incidenza di tali neoplasie è di circa 1,5 casi per 100.000 abitanti/anno. L'età media di insorgenza è intorno ai 60 anni. Tuttavia esistono anche casi sporadici in età infantile e giovanile (GIST infantile). Negli uomini l'incidenza è superiore rispetto alle donne.

Il 60% circa dei GIST originano dallo stomaco, il 30% dall'intestino tenue, meno del 5% dal colon-retto e dall'esofago. In uno studio di 1765 pazienti con GIST che originavano dallo stomaco l'età mediana era di 63 anni, mentre in una serie di GIST del digiuno e dell'ileo, l'età mediana era di 59 anni. Solo il 2.7% di GIST gastrici e lo 0.6% del piccolo intestino sono stati diagnosticati in pazienti più giovani di 21 anni. La diagnosi di GIST è drammaticamente aumentata dal 1992 e la sopravvivenza è notevolmente migliorata dal 2002, quando Imatinib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del GIST.

3. Presentazione Clinica

I GIST possono insorgere in qualunque sede lungo il tratto gastroenterico, ma sono comuni nello stomaco (50%) e nel piccolo intestino (25%). Il colon (10%), l'omento e il mesentere (7%), l'esofago (5%) sono siti di malattia meno comuni. Una piccola percentuale dei GIST insorgono nel retroperitoneo, ma non evidenziano una chiara associazione anatomica con quelli del tratto gastrointestinale. Le metastasi epatiche e/o la disseminazione all'interno della cavità addominale sono manifestazioni cliniche comuni di malattia. Le metastasi linfonodali sono poco frequenti, così come è rara la diffusione al polmone o in altre sedi extra-addominali. Molti GIST sono diagnosticati clinicamente a causa dei sintomi che provocano, altri sono identificati all'autopsia. In genere i pazienti con GIST si presentano con: 1) un quadro acuto di emorragia intra-addominale, sanguinamento gastroenterico, perforazione, o raramente con ostruzione intestinale (addome acuto), 2) voluminose masse con sanguinamento del tratto gastroenterico superiore con o senza sintomi (fatigue dovuta all'anemia); 3) reperto occasionale durante la chirurgia o immagini radiologiche; 4) reperto occasionale all'endoscopia (lesioni <2cm).

4. Diagnosi

Il sospetto diagnostico di GIST avviene mediante esofagogastroduodenoscopia eseguita o per una sintomatologia aspecifica oppure a seguito di anemia acuta o cronica. Altre volte può essere reperto occasionale a seguito di endoscopie eseguite per altri motivi.

All'esame endoscopico si presentano essenzialmente come tumefazioni sottomucose della parete gastrica, talvolta associate a un bulging nel lume del viscere. La mucosa sovrastante la formazione può presentarsi ulcerata, causa questa di eventuale anemia o di sanguinamento a ciel sereno. Le caratteristiche della lesione che devono essere valutate durante l'esame includono una stima delle dimensioni, della forma, della mobilità rispetto ai piani sottostanti, della consistenza, del colore e dell'aspetto della mucosa ed dell'eventuale pulsatilità.

Successivo passo per la diagnosi del GIST è la biopsia:

- tradizionale con pinze biotiche standard, scarso valore diagnostico.
- "biopsia jumbo" (o bite-on-bite) che si esegue con pinze biotiche standard ripetendo il prelievo più volte sulla stessa sede, per ottenere tessuto dagli strati più profondi della parete.
- "trucut"
- deep biopsy con tecnica ESD (endoscopic submucosal dissection). Diagnostico nel 90% dei casi (Tae HJ et al Endoscopy 2014; 46: 845-850).

Procedura di seconda istanza è l'ecoendoscopia (EUS), che ci permette, associata a nuove tecnologie endoscopiche quali la Endomicroscopia Confocale Laser di avere una diagnosi più affidabile di GIST e inoltre ci permette di stabilire se una lesione sottomucosa è intra o extra parietale. Inoltre in caso di lesione parietale l'ecoendoscopia può essere d'aiuto nella diagnosi differenziale tra GIST e le altre lesioni sottomucose parietali. Dal punto di vista ecografico, i GIST sono lesioni ipoecogene ben circoscritte, omogenee, che possono prendere origine dalla muscolarismucosae (II strato ipoecogeno) o, più frequentemente, dalla muscolare propria (IV strato ipoecogeno). Occasionalmente i GIST possono derivare anche dalla sottomucosa (III strato): in questi casi si pensa che la lesione sia originata dalla muscolaris propria o dalla muscolarismucosae e sia successivamente cresciuta fino ad occupare la sottomucosa.

Quando la lesione ha caratteristiche di malignità si presenta invece eterogenea, con depositi ipoecogeni o aree necrotiche anecogene, soprattutto nei tumori di grosse dimensioni.

L'ecoendoscopia inoltre permette l'esecuzione di EUS-guided FNA (con ago 19-22G). L'aspirato, se in quantità sufficiente, consente di eseguire un'analisi immunocitochimica (CD117, CD34, smooth muscle actin SMA, S100). Tecnicamente è consigliato eseguire l'EUS guided FNA lungo il diametro maggiore della lesione, così da aumentare la quantità di materiale prelevato. Per l'agoaspirazione è consigliato utilizzare una siringa da 10 ml ed eseguire almeno 3-5 prelievi. Per ottenere migliori risultati in termini di certezza diagnostica sarebbe utile la presenza di un citopatologo al momento della procedura.

Per aumentare il potere diagnostico della EUS guided FNA si può ricorrere all' l'EUS-guided core needle biopsy, che utilizza un ago trucut 19G che permette di ottenere tessuto sufficiente anche per l'esame istologico. Si possono così valutare anche variazioni nell'architettura tissutale, oltre che cellulari. Anche per questa metodica, i prelievi dovrebbero essere almeno 3-5. La trucut biopsy non dovrebbe sostituire la FNA, ma dovrebbe essere complementare a questa, integrando le informazioni ottenute secondo uno schema di "campionamento in sequenza".

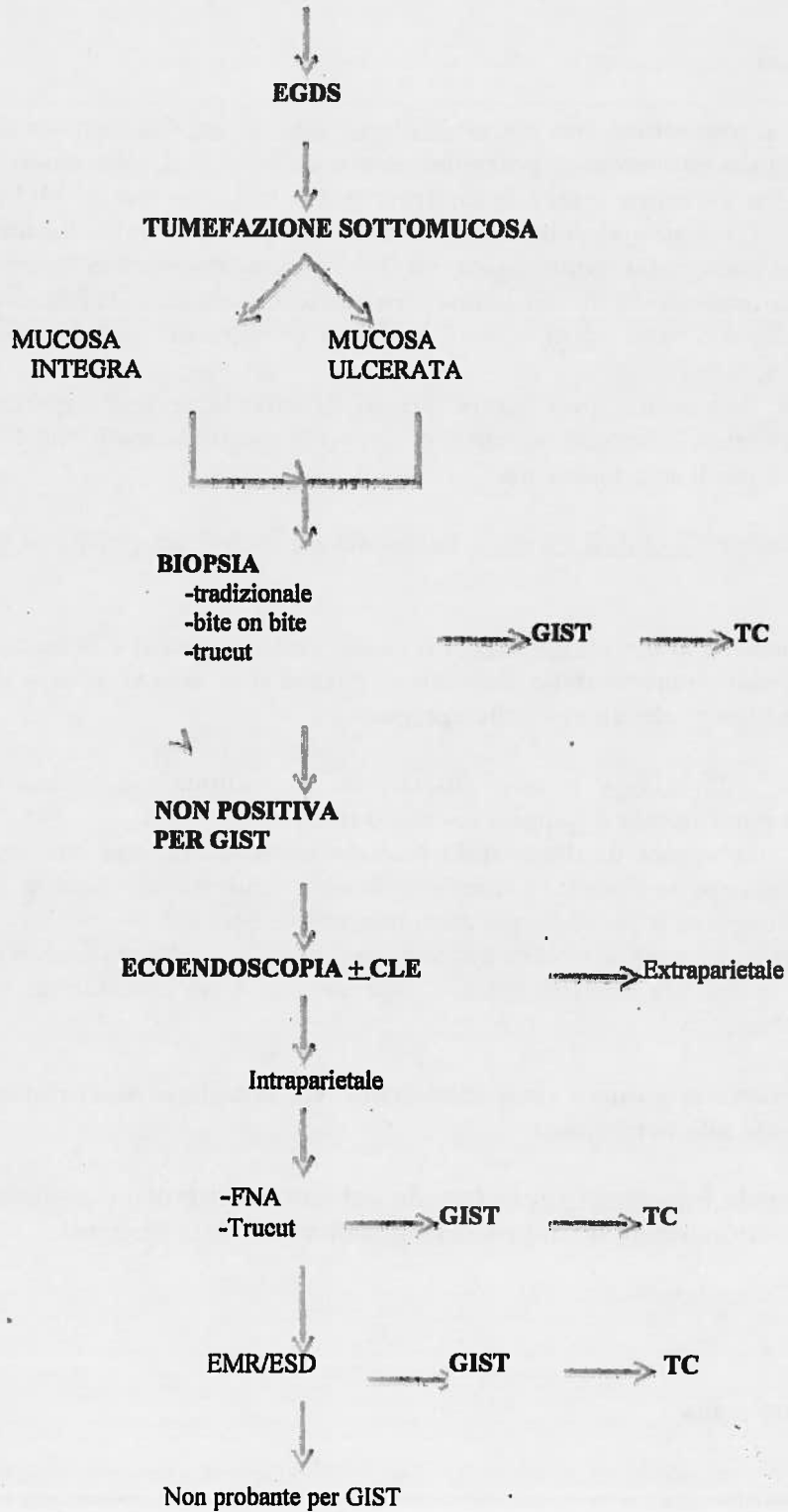
In particolare l'indicazione a una biopsia trucut è a seguito di FNA non risolutivo.

Per diagnosi differenziale di lesioni sottomucose di non grandi dimensioni e di incerta natura si può ricorrere alla resezione mucosa (EMR) o la dissezione sottomucosa (ESD) che permettono un campionamento di tessuto sufficiente per la diagnosi di certezza.

In presenza di neoformazioni sottomucose appartenenti alla parete dell'apparato gastroenterico è indicata sia a scopo diagnostico che di staging la TC. Per lesioni della parete gastrointestinale la cui natura non è accertabile con le metodiche scarsamente invasive, la diagnosi di GIST può essere eseguita con l'asportazione della lesione per via endo-laparoscopica.

QUADRO CLINICO

- Assente
- Aspecifico
- Anemia acuta o cronica



Raccomandazioni

Quando i GIST si presentano con noduli di dimensioni <2 cm del tratto esofago-gastrico o del duodeno, la biopsia endoscopica potrebbe essere difficile e il solo modo per ottenere una diagnosi istologica potrebbe essere la laparoscopia o la laparotomia. Molti di questi piccoli noduli sono GIST a basso rischio o lesioni non maligne. Pertanto, l'approccio standard a questi pazienti è l'ecografia endoscopica ed il follow-up riservando l'escissione nelle lesioni che mostrano un incremento dimensionale o che sono sintomatici. Il follow-up può prevedere il primo controllo a 3 mesi ed in caso di mancata crescita del nodulo adottare schedule di follow-up più ampio.

In accordo con il paziente può essere deciso di effettuare una valutazione istologica e l'escissione chirurgica. Alternativamente, in accordo con il paziente, nel GIST basso rischio può essere deciso per il solo follow-up.

L'approccio standard a noduli >2 cm è la biopsia o l'escissione, poiché se è un GIST, sono a più alto rischio.

L'approccio standard ai noduli del retto (o spazio retto-vaginale) è la biopsia/escissione dopo ecografia, indipendentemente dalle dimensioni, perché sono lesioni ad alto rischio ed anche la sede implica problematiche chirurgiche maggiori.

Se il nodulo è addominale e non suscettibile di valutazione endoscopica, l'escissione laparoscopica o laparotomia è l'approccio standard.

Se la massa è più ampia di dimensioni tale da comportare una chirurgia con resezione multiorgano, l'approccio standard prevede biopsie multiple. Il rischio di disseminazione peritoneale è minimo se la procedura è correttamente eseguita.

Le lesioni cistiche che sono a rischio a questo riguardo dovrebbero essere biopsiate in centri specializzati. L'escissione laparoscopica o laparotomia è un'alternativa, specialmente se la chirurgia è limitata.

La biopsia è necessaria quando viene pianificata una terapia preoperatoria, la EUS-biopsy è preferibile rispetto alla percutanea.

Quando la malattia è metastatica, la biopsia del sito metastatico è sufficiente ed il paziente può non essere sottoposto ad un approccio laparotomico per la diagnosi.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

5. Anatomia patologica

5.1 Campionamento

La neoplasia deve essere campionata eseguendo almeno un prelievo per ogni cm della massa eteroplasica. Il materiale deve essere posto in formalina tamponata per preservare l'assetto antigenico tumorale. Viene suggerito di eseguire un prelievo a fresco per eventuali analisi mutazionali: il materiale a fresco viene inserito in una provetta contenente "RNA lather" che permette la conservazione fino a 30 giorni a temperatura ambiente.

5.2 Diagnosi

La diagnosi istologica di GIST si basa sugli aspetti morfologici e sulla positività immunohistochimica per l'anticorpo CD117 (c-kit) della neoplasia. Negli ultimi due anni è stata avvalorata la sensibilità e la specificità di un altro anticorpo (DOG1) per la diagnosi di GIST.

Lo spettro morfologico dei GIST è variabile ma è riconducibile a tre istotipi principali: GIST a cellule fusate, GIST a cellule epitelioidi, GIST misti (fusati ed epitelioidi). Alcuni elementi morfologici quali i vacuoli chiari perinucleari, le microcisti o le fibre schenoidi possono essere indicativi di GIST anche se va sottolineato che nessuno di questi aspetti da solo può consentire di effettuare una diagnosi sicura. Spesso i GIST presentano una istologia monotona o ripetitiva ma talvolta, possono presentare aspetti profondamente diversi da quelli più usuali: cellule giganti plurinucleate, stroma ialino poco cellulato, nuclei disposti a palizzata, aspetto simil- neuroendocrino (nuclei grandi).

Da queste indicazioni si evince che il solo aspetto istologico, per quanto suggestivo di GIST, non è da solo diagnostico.

Infatti il secondo e più importante requisito per la diagnosi di GIST è la positività immunohistochimica per CD117 (c-kit). Si consiglia di usare un anticorpo policlonale senza effettuare le procedure di smascheramento antigenico. La positività di questo anticorpo è diffusa e citoplasmatica; talora con una reazione immunohistochimica più marcata a livello della membrana citoplasmatica ("rinforzo di membrana") o a livello dell'apparato di Golgi ("dot golgiano paranucleare").

Bisogna sottolineare che la reazione immunohistochimica deve essere valutata da un patologo esperto e in modo contestuale ai reperti morfologici e clinico-strumentali.

In circa il 5%-10% dei casi di GIST l'anticorpo CD117 non è espresso (GIST CD117 negativi), in questi casi per formulare la diagnosi si può utilizzare l'anticorpo per DOG1, oppure fare ricorso all'analisi mutazionale.

Nella valutazione immunohistochimica di un sospetto GIST l'anticorpo CD117 deve essere utilizzato insieme ad un pannello di altri anticorpi che comprende: CD34 (70%), actina (25), pS100, desmina (5%).

5.3 Fattori prognostici

Nella diagnosi istologica devono essere riportate la sede della neoplasia, la dimensione maggiore ed il numero di mitosi valutate su un'area di 5 mm². E' consigliato di valutare l'indice di proliferazione tumorale utilizzando l'anticorpo Mib1 espresso come percentuale di cellule positive.

Diversi sistemi di classificazione del rischio sono stati adottati. Il sistema piu ampiamente utilizzato è stato proposto dalla Armed Forces Intitute of Pathology che ha incluso la sede del tumore, la conta mitotica, la dimensione del tumore. E' stato anche sviluppato un nomogramma che utilizza tutti e tre questi criteri e considera l'indice mitotico e la dimensione del tumore come variabili continue non lineari.

Le mappe prognostiche sono state invece generate da una casistica di pazienti con gist non trattati con terapia adiuvante che includono l'indice mitotico, la dimensione del tumore, come variabili continue non lineari, mentre viene considerata oltre la sede del tumore, la rottura tumorale. E' da sottolineare che la rottura del tumore fa rientrare la neoplasia nella categoria ad alto rischio, indipendentemente dagli altri parametri.

**Predizione del rischio per dimensione ed indice mitotico
(Fletcher CDM et al. Hum Pathol. 2002; 33:459-465)**

	Dimensione	Conta Mitotica
Rischio molto basso	< 2 cm	< 5 per 50 HPF
Rischio basso	2-5 cm	< 5 per 50 HPF
Rischio intermedio	≤ 5 cm	6-10 per 50 HPF
	5-10 cm	≤ 5 per 50 HPF
Rischio alto	> 5 cm	> 5 per 50 HPF
	> 10 cm	Qualunque indice mitotico
	Qualunque dimensione	> 10 per 50 HPF

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

<i>Dimensioni (cm)</i>	<i>Indice mitotico</i>	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

5.4 Analisi molecolare

La maggior parte dei GIST presentano mutazioni del gene KIT (80% dei casi) o del gene PDGFR α (10% dei casi). A fini terapeutici vengono ricercate nei casi selezionati le mutazioni del gene KIT a livello dell'esone 9 e 11. La spesa per eseguire una determinazione di mutazioni degli esoni 9 ed 11 è di circa 100 euro per caso. Questa spesa è relativa alla varie fasi di processazione del materiale: stabilizzazione del campione, sparaffinatura e digestione, purificazione del DNA, prima amplificazione, purificazione prodotto PCR, seconda amplificazione, purificazione prodotto della seconda PCR, sequenziamento. Nei pazienti KIT/PDGFRalfa WT viene eseguita analisi immunohistochimica (IHC) per SDHB. Infatti la perdita di espressione della proteina SDHB (IHC) o mutazioni delle sub unità del gene SDH (con perdita di funzione) sono state identificate nei GIST WT che vengono definiti SDH-deficient GIST. La mutazione di BRAF esone 15 (V600E) è stata riportata in un piccolo subset di pazienti con GIST intestinali ad alto rischio WT per kit e PDGFRalfa.

Tipizzazione istologica della neoplasia

Caratteristiche morfologiche

epitelioido fusato misto altro.....

atipie necrosi emorragia fibre schenoidi

altro.....

stadio patologico: livello d'infiltrazione

n° mitosi x 5mm².....

≤5 6-10 >10

Immunofenotipo

c-kit CD34 actina 1A4 actina HHF35 p-S100 DOG1

pattern c-kit.....

Attività proliferativa

Mib-1+ nel.....% delle cellule neoplastiche

Categoria di rischio

Fletcher 2002

molto basso basso intermedio alto

Miettinen 2006

assente molto basso basso intermedio alto

Analisi molecolare

Tipo di materiale tessuto in paraffina tessuto congelato tessuto in RNA lather

Mutazioni KIT esone 9 esone 11

altro.....

Raccomandazioni

Il campionamento del tumore dovrebbe essere fissato in formalina (evitare la fissazione Bouin, dal momento che inficia la fattibilità di una analisi molecolare).

E' incoraggiato lo stoccaggio di materiale congelato, poiché nuove analisi di patologia molecolare potrebbero essere effettuate in un secondo momento.

Un consenso informato appropriato dovrebbe essere fornito per permettere analisi successive e ricerche ulteriori.

La diagnosi immunohistochimica si basa sulla positività di CD117 e/o di DOG1 (>99% dei casi di diagnosi utilizzando i due anticorpi)

La conta mitotica ha valore prognostico e dovrebbe essere espressa in numero di mitosi per 5 mm².

L'analisi mutazionale per mutazioni coinvolgenti KIT e PDGFRA può confermare la diagnosi di GIST, se dubbia (CD117- o DOG1-).

L'analisi mutazionale ha valore predittivo e prognostico, pertanto è fortemente raccomandata nella diagnosi e nella gestione di tutti i GIST. Nei GIST WT viene eseguita l'analisi immunohistochimica di SDHB. Dovrebbero essere considerate anche le mutazioni di BRAF e del gene SDH.(allegato 3).

La centralizzazione dell'analisi mutazionale in un laboratorio con programma di qualità certificati e sufficiente esperienza nella malattia potrebbe rendere più facile la diffusione della metodica.

Il rischio di recidiva può essere stimato sulla base di alcuni fattori prognostici: la conta mitotica, la dimensione del tumore, i margini chirurgici, la rottura della neoplasia.

La rottura del tumore, sia se spontanea sia se avvenuta durante l'intervento chirurgico deve sempre essere segnalata. Sono pazienti ad alto rischio di ricaduta peritoneale e dovrebbero essere sottoposti a terapia con Imatinib.

La classificazione TMN presenta molte limitazioni ed il suo uso non viene raccomandato.
TMN (AJCC VIIth edition)

GASTRIC GIST				
Group	T	N	M	Mitotic rate
IA	T1-T2	N0	M0	Low
IB	T3	N0	M0	Low
II	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
IIIA	T3	N0	M0	High
IIIB	T4	N0	M0	High
IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

Small intestinal GIST**				
Group	T	N	M	Mitotic rate
I	T1-T2	N0	M0	Low
II	T3	N0	M0	Low
IIIA	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
IIIB	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate

*Also to be used for omentum

** Also to be used for esophagus, colorectal, mesentery and peritoneum.

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence for primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Low grade	Mitotic rate \leq 5/50 HPF
High grade	Mitotic rate \geq 5/50 HPF

6. Esami di diagnosi e stadiazione

Le tecniche di diagnostica per immagini nella valutazione dei GIST includono: endoscopia, ecografia endoscopica, tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), PET con FDG (fluorin-18-fluorodeossiglucosio). La TC addome e pelvi con mdc rappresenta l'esame di scelta nello staging e nel follow-up. La RMN può essere un'alternativa. L'aspetto TC più frequente dei GIST è dato dalla presenza di una lesione esofitica, spesso di cospicue dimensioni (oltre i 10 cm), a contorni lobulati. Per quanto riguarda la densità, essa risulta essere spesso disomogenea in relazione alla presenza di aree emorragiche e/o necrotiche, nonché di spazi cistici, specie nelle lesioni di maggiori dimensioni, mentre le lesioni di piccole dimensioni presentano tendenzialmente aspetto omogeneo. La presenza di calcificazioni è un reperto incostante ed aspecifico, apprezzabile più di frequente a livello delle metastasi epatiche. L'ulcerazione della lesione rappresenta un indice di malignità: non sempre però è possibile evidenziarla. Nei pazienti che hanno subito una resezione chirurgica di un GIST, la TC è indicata per monitorare metastasi o eventuali recidive: la TC addome\pelvi è consigliata ogni 3-6 mesi. Per i GIST con un rischio molto basso, sono sufficienti controlli meno frequenti. La TC è anche usata per monitorare la risposta alla terapia. Infatti, in caso di risposta al trattamento con Imatinib, il GIST diventa omogeneo e ipodenso e il contrast enhancement (c.e.) dei noduli scompare. Questi cambiamenti si possono osservare dopo 1-2 mesi dall'inizio della terapia. La diminuzione della densità della massa dopo terapia indica una risposta e coincide con necrosi del tumore o con degenerazione mixoide. Pertanto è raccomandabile eseguire una TC ogni 3 mesi dall'inizio del trattamento con Imatinib. Per quanto riguarda il follow-up dei pazienti non in trattamento, le Linee guida Europee per i GIST a rischio alto/intermedio raccomandano l'esecuzione di TC ogni 3 - 4 mesi per tre anni, TC ogni 6 mesi fino a 5 anni e successivamente TC ogni anno. Per i GIST a rischio basso deve essere eseguita una TC ogni 6 mesi per 5 anni, poi controllo TC annuale. Nei GIST a rischio molto basso non è necessario un follow-up di routine, anche se il rischio di recidiva non è pari a zero. La TC o la radiografia del torace e gli esami di laboratorio routinari sono complementari agli accertamenti di stadiazione di un paziente asintomatico.

La Risonanza Magnetica è la procedura di scelta per lo studio dei GIST di origine rettale, perché presenta una migliore risoluzione di contrasto per i tessuti molli e una multiplanarità che aiuta nella localizzazione del tumore e per la definizione dei rapporti con gli organi adiacenti. L'aspetto RM varia a seconda del grado di necrosi, della presenza di emorragia e di ulcerazioni: è apprezzabile un c.e. periferico per i tumori voluminosi e un c.e. più omogeneo nei tumori più piccoli. Tale metodica

non offre, però, informazioni aggiuntive rispetto alla TC per quel che riguarda la caratterizzazione del tessuto intra-lesionale. L'Ecografia endoscopica (EUS) è una tecnica utile per la diagnosi di lesioni di dimensioni < 2 cm, che solitamente sono riscontrate in modo incidentale. Tale tecnica è indicata per lo studio di alcuni distretti: esofago, stomaco, duodeno, ano-retto. I limiti intrinseci risiedono nel fatto che l'EUS può sottostimare l'estensione del tumore, con una sensibilità diagnostica per i GIST maligni che varia di caso in caso tra l'80% e il 100%.

Raccomandazioni

La diagnosi definitiva di tumori stromali gastrointestinali richiede due criteri: il primo, istologico, rappresentato dalla presenza di cellule fusate, meno comunemente epitelioidi o raramente entrambe, ed il secondo, immunochimico, basato sulla positività per la proteina CD117 e/o DOG1.

La TC è attualmente da considerare indagine fondamentale per lo studio dei GIST, poiché consente di riconoscere la patologia, stabilire i suoi rapporti e ricercare eventuali metastasi.

La TC per la sua elevata risoluzione di contrasto e per l'elevata panoramicità fornisce indicazioni indispensabili nella pianificazione terapeutica e nel follow up dei pazienti trattati sia chirurgicamente che mediante terapia farmacologica.

Nei pazienti che hanno subito una resezione chirurgica di un GIST una TC addome/pelvi è consigliata ogni 3-6 mesi.

La TC è raccomandata ogni 3 mesi dall'inizio della terapia nei pazienti in trattamento farmacologico.

La TC è attualmente la modalità di diagnostica per immagini d'elezione nella valutazione della risposta.

La Risonanza Magnetica è la procedura di scelta per lo studio dei GIST di origine rettale.

L'Ecografia endoscopica (EUS), è una tecnica utilizzata per la diagnosi di lesioni di dimensioni <2 cm a livello di esofago, stomaco, duodeno ed ano-retto.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

6.1 Ruolo Della PET

L'uptake di 18F-FDG risulta aumentato in molti tumori maligni e può essere misurato tramite l'utilizzo della PET (Positron Emission Tomography). Tale uptake è rappresentativo della quota di cellule metabolicamente attive e dunque in fase vitale. Un gran numero di piccoli studi clinici hanno infatti indicato che la quantificazione della captazione di 18F-FDG può essere utilizzata come precoce e sensibile marker farmacocinetico dell'effetto citotossico dei farmaci chemioterapici.

L'uptake di 18F-FDG è misurato come SUV, che definisce il rapporto tra la concentrazione del radio tracciante nel tumore moltiplicato per la superficie corporea e l'attività iniettata.

Secondo le linee guida EORTC 1999 si definisce:

- Progressione metabolica di malattia se la SUV del 18F-FDG a livello tumorale aumenta di più del 25% rispetto allo scan basale, se c'è un incremento visibile nell'estensione dell'uptake del tracciante >20% nella dimensione maggiore o se compaiono nuove lesioni metastatiche.
- Malattia metabolicamente stabile se la SUV di 18F-FDG aumenta di meno del 25% o diminuisce meno del 15% o non ci sono aumenti visibili di uptake tumorali (>20% nella dimensione tumorale maggiore).
- Risposta metabolica parziale se c'è una riduzione di almeno 15-25% di SUV del 18F-FDG dopo un ciclo di chemioterapia e più del 25% dopo più di un ciclo di trattamento.
- Risposta metabolica completa se l'uptake di 18F-FDG nel volume tumorale scompare completamente all'interno della lesione.

In particolare, nello studio dei GIST, sia primitivi che metastatici, vengono routinariamente utilizzate metodiche di diagnostica per immagine sia in fase diagnostica, sia per la stadiazione che per la valutazione della risposta al trattamento. Esistono studi che dimostrano un alto uptake di 18F-FDG nei GIST non trattati. La PET assume un ruolo marginale nella diagnostica e nella stadiazione, ma l'acquisizione dell'attività metabolica delle lesioni può giustificare il suo utilizzo prima dell'inizio della terapia con Imatinib per valutare la risposta precoce al trattamento. Tale metodica di imaging infatti sembrerebbe aver dimostrato di essere superiore nel rivelare precocemente i parametri funzionali indicativi della risposta al trattamento con Imatinib. Nei GIST è stato evidenziato come il solo aspetto dimensionale può non essere sufficiente a documentare la risposta, dal momento che in alcuni casi di risposta "paradosa" da un punto di vista dimensionale, con stazionarietà o addirittura incremento volumetrico della lesione dovuta a fenomeni necrotico-emorragici. Pertanto, non ci si deve limitare alla valutazione della risposta al trattamento molecolare dei GIST mediante i soli criteri dimensionali delle tecniche morfologiche, in quanto si può correre il rischio di sottostimare la risposta in un numero significativo di casi, in particolare nei primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento. Per contro, nelle fasi successive (6-12 mesi) la maggior parte delle risposte tissutali si trasformano in risposte dimensionali. La PET può dunque essere utile per valutare una risposta precoce al trattamento e per dirimere i casi dubbi, soprattutto quando debba

essere valutato un approccio chirurgico entro poche settimane nel caso di malattia non responder. Si raccomanda dunque nei GIST sottoposti a terapia con Imatinib l'esecuzione di una 18FDG-PET al momento basale, a 1, a 3 e a 6 mesi dall'inizio della terapia. Non ci sono attualmente evidenze che indicano conveniente l'utilizzo della PET nel monitoraggio dei pazienti non in trattamento, per i quali sono validi i principi di utilizzo delle metodiche di imaging metabolico validi per gli altri tumori maligni.

Raccomandazioni

Le procedure di staging devono tenere in considerazione che la ricaduta avviene a livello del peritoneo e del fegato. CT pelvica e addominale con contrasto è l'esame di scelta per lo staging ed il follow-up.

Per i GIST del retto, la MRI fornisce migliori informazioni nello staging preoperatorio.

La CT del torace o la radiologia del torace e gli esami di laboratorio di routine completano lo staging del paziente asintomatico.

La valutazione dell'uptake del 18 fluoro deossi glucosio (18F-FDG) con la PET, o PET /CT-MRI, è utile soprattutto per la valutazione precoce della risposta tumorale ad Imatinib .

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7. 7. Terapia

E' necessaria una pianificazione multidisciplinare del trattamento (che coinvolga il patologo, il radiologo, il chirurgo, l'oncologo medico ecc) all'interno di un network di collaborazioni con esperti di diverse discipline.

7.1 Chirurgia: Trattamento chirurgico dei GIST

1) In molti casi l'escissione chirurgica è l'unico modo di ottenere una diagnosi certa di GIST (le lesioni piccole potrebbero non essere GIST!)

2) Quali GIST trattare chirurgicamente: *potenzialmente* tutti.

(escludere pazienti ad alto rischio chirurgico, pazienti con aspettativa di vita breve, persone anziane?)

3) La chirurgia è al momento la terapia di prima linea per il trattamento dei GIST primitivi localizzati e reseccabili (*Blay et al Ann Oncol 2005*). La chirurgia è indicata anche per le neoplasie non reseccabili o metastatiche dopo *terapia* con Imatinib neoadiuvante con retrostadiazione

4) I principi generali della chirurgia sono:

- Resezione completa del tumore senza rottura della pseudocapsula che comunemente avvolge la massa (tecnica no touch, asportazione in blocco)
- Ottenimento di margini istologicamente negativi
- Linfadenectomia non necessaria a meno di interessamento linfonodale clinicamente evidente
- Eventuale resezione en-bloc di organi adiacenti adesi al tumore (*da valutare per alcune sedi l'effetto mutilante e la qualità di vita*)
- Ispezione accurata del fegato e di tutta la cavità peritoneale

5) Tipo di intervento:

- ampia escissione con margini liberi
- evitare manipolazioni che possono determinare la rottura del tumore (la rottura comporta il passaggio a malattia metastatica!)
- Il trattamento laparoscopico se eseguito secondo i criteri di preservazione della integrità del tumore e con raggiungimento della radicalità non è controindicato (riserva per le lesioni di grandi dimensioni e per le sedi di difficile approccio)
- la linfektomia non è in genere necessaria eccetto i casi in cui siano evidenti linfonodi interessati dalla malattia (raro) .

Chirurgia per sedi

Non sono presenti linee guida basate su trial randomizzati in letteratura

Stomaco

Wedge resection, antrectomia, gastrectomia subtotale, gastrectomia totale

- Sono descritte anche procedure condotte per via laparoscopica, sebbene la laparoscopia sia controindicata per alcuni Autori per lesioni >2 cm (NCCN) e secondo altri per lesioni >5 cm (*Langer et al Chirurg 2008, Nakamori et al Am J Surg 2008*)
- Sono descritte lesioni trattate per via laparoscopica di dimensioni fino ad 8,5 cm e dimensioni medie di 4,5 cm (*Novitsky et al Ann Surg 2006, Pinna et al J Gastrointest Surg 2008*)
- Descritto anche approccio combinato endoscopia-laparoscopia (*Wilhelm et al World J Surg 2008*)

Intestino tenue

Escissione locale, resezioni segmentarie, duodenocefalopancreasectomia

- La casistica maggiore descritta è di 100 casi con: 7 escissioni locali, 87 resezioni segmentarie e 6 Whipple (per i GIST del duodeno) (*Wu et al BMC Gastroenterology 2006*)
- Casistica maggiore per GIST del duodeno 7 casi: 5 duodenocefalopancreasectomie e 2 resezioni parziali del duodeno (*Winfield Am Surg 2006*)
- Descritta una resezione segmentaria della terza e quarta porzione duodenale (*De Nicola Suppl Tumori 2005*)
- Descritta escissione locale e riparazione diretta del duodeno per lesione periampollare (*Cavallini et al Tumori 2005*)

Retto

Escissione transanale, resezione trans-sacrale, resezione anteriore del retto e resezione addomino-perineale

- Descritti 2 casi con approccio trans-sacrale (*Matsushima Surg Today 2007*)
- Casistica maggiore 7 casi: 5 Miles, 1 escissione transanale, 1 Hartmann con prostatectomia (*Baik et al Surg Today 2007*)
- Descritta RAR laparoscopica (*Guerin et al Acta Chir Belg 2006*)
- Descritta Miles laparoscopica (*Nakamura et al Surg Today 2007*)

Nella malattia metastatica Imatinib è il trattamento di scelta: la chirurgia può essere indicata per:
 -progressione limitata di malattia refrattaria alla terapia medica: nodulo nel nodulo, associata allo stesso intervallo libero da progressione di una seconda linea con Sunitinib
 -tumore localmente avanzato o inizialmente non resecabile responsivo ad un trattamento preoperatorio con Imatinib

L'escissione completa della malattia metastatica residua si associa ad una buona prognosi, nel paziente che sta rispondendo alla terapia con imatinib, ma non è stato ancora dimostrato se dipenda dalla chirurgia o dalla selezione dei pazienti

Raccomandazioni:

Il trattamento standard del GIST localizzato è l'escissione chirurgica completa, con margini liberi (R0) senza dissezione dei linfonodi clinicamente negativi (III A).

Se è in programma una escissione laparoscopica, la tecnica necessita di seguire i principi della chirurgia oncologica (III A).

L'approccio laparoscopico è sconsigliato in quei pazienti che hanno tumori di grandi dimensioni, per il rischio di rottura tumorale.

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere una resezione R0. Nei casi in cui sia stata eseguita una resezione R1, con margini microscopicamente positivi il re intervento può essere una opzione.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7.2. Terapia medica

La chemioterapia citotossica standard non deve essere usata nei GIST come terapia primaria. La sopravvivenza mediana dei pazienti con GIST trattati con chemioterapia è in genere inferiore a 2 anni (range, 14-18 mesi). Sebbene l'intervento chirurgico rappresenti la terapia di prima linea per i tumori stromali del tratto gastrointestinale, le recidive sono frequenti e si verificano in un tempo mediano di 24 mesi dall'intervento. La probabilità di ricaduta è funzione di alcune caratteristiche cliniche: dimensione del tumore, numero di mitosi, sede della malattia.

7.2.1 Terapia adiuvante

Il trattamento adiuvante con Imatinib per 3 aa è associato ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale in uno studio di confronto con un 1 aa di terapia nei pazienti ad alto rischio (SSGXVIII/AIO: 5yrs RFS: 6/ vs 48%; $p < .0001$, 5 yrs OS: 92% s 82%, $p = .019$). Uno studio precedente placebo-controllo aveva dimostrato che imatinib per la durata di 1 aa prolunga la sopravvivenza libera da progressione nel GIST localizzato con diametro >3 cm sottoposto a resezione completa macroscopica (ACOSOG Z9001: 1 yr RFS 98% vs 83%, $p < 0.01$, OS 99.2 vs 99.7%, $p = 0.47$). La terapia adiuvante con Imatinib per 3 aa è il trattamento standard nei pazienti con significativo rischio di ricaduta. La terapia adiuvante non deve essere considerata quando il rischio è basso, deve essere condiviso con il paziente il trattamento nel rischio intermedio. L'analisi mutazionale è fondamentale nella scelta della terapia adiuvante: esiste consenso nel non trattare i gist con mutazione PDGFRalfa D842V. Nel GIST avanzato con mutazione dell'esone 9 è indicata la dose di 800 mg/die, in adiuvante nessuno studio controllato ha dimostrato la medesima indicazione. Esiste consenso nel non trattare i GIST associati con NF1 che non sono sensibili ad Imatinib in fase avanzata. Non vi è consenso invece se i GIST WT SDH negativi debbano essere trattati in adiuvante, in relazione alla minor sensibilità ad Imatinib e per il loro comportamento indolente. I pazienti che durante l'intervento abbiano avuto la rottura del tumore, presentano malattia peritoneale occulta, questo li rende ad alto rischio di ripresa

peritoneale. I GIST con rottura tumorale devono essere considerati candidati a terapia adiuvante, la durata del trattamento in questi casi non è definita in quanto dovrebbero essere considerati come metastatici.

. Raccomandazioni:

Il rischio di recidiva viene valutato in base alla conta mitotica, la dimensione del tumore, il sito della malattia.

Il trattamento medico adiuvante con Imatinib per almeno 3 anni mostra un vantaggio in sopravvivenza libera da recidiva e sopravvivenza a 5 anni nei pazienti ad alto rischio di ricaduta (tumore di dimensioni > 5 cm, alto indice mitotico > 5 x HPF o alto rischio di ricaduta >50%).

Imatinib in uso adiuvante può essere proposto come un'opzione per quei pazienti con significativo rischio di ricaduta (II, C), l'analisi mutazionale è mandatoria.

Esone 11 mut	Terapia adiuvante	Evidenza livello
PDGFRalfa 842	No terapia adiuvante	IV,A
NF1GIST	No terapia aiuvante	C
WTGIST	Caso per caso	C
Altre mutazioni	Terapia adiuvante	I,A

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7.2.2 Terapia medica neoadiuvante

Il setting neoadiuvante deve essere ben distinto da quello citoreducente preoperatorio. L'uso di un trattamento preoperatorio citoreducente permette infatti di ricevere un intervento chirurgico meno invasivo o meglio tollerabile se preventivamente è riuscito a ridurre le dimensioni della massa tumorale. L'obiettivo prevalentemente è dunque il controllo locale, laddove in un trattamento neoadiuvante, invece, l'agente utilizzato si colloca in una strategia terapeutica globale dove il target principale è sistemico e il farmaco viene proposto alla stessa popolazione di pazienti dell'adiuvante.

La terapia citoreducente è oggi fortemente consigliata perché può ridurre la morbilità associata alla chirurgia, il rischio di sanguinamento intraperitoneale e il rischio di rottura del tumore. Due studi sono stati pianificati per verificare l'efficacia di Imatinib preoperatorio (600 mg) nel GIST primitivo e nella malattia metastatica potenzialmente resecabile, ma con tempi di somministrazione diversi: uno studio americano, denominato RTOG S0132, recentemente concluso, nel quale la durata della terapia preoperatoria è stata di 8 settimane (malattia primitiva potenzialmente resecabile o malattia recidiva potenzialmente resecabile o metastatica) e lo studio tedesco, denominato Apollon, ancora in corso, con una durata della terapia preoperatoria di 6 mesi.

Nello studio di fase II RTOG 0132 la OS stimata era del 93% e del 91% per i pazienti con GIST primitivo e per quelli con GIST metastatico recidivato. La PFS a 2 anni era del 83% e 77% rispettivamente. In questo studio l'Imatinib postoperatorio è stato continuato per 2 anni.

Lo studio randomizzato condotto al M.D.Anderson Cancer Center 19 pazienti candidabili a resezione chirurgica sono stati randomizzati a ricevere 3, 5 o 7 gg di Imatinib (600mg) preoperatorio: il tasso di risposte osservato con la PET e TC è stato del 69% e 71%. La DFS mediana dei pazienti trattati con chirurgia e Imatinib è stato di 46 mesi. La dimensione del tumore si è rivelata predittiva di recidiva dopo Imatinib post operatorio.

Entrambi gli studi hanno evidenziato la tollerabilità e l'efficacia della terapia preoperatoria con Imatinib, ma il beneficio in sopravvivenza potrebbe non essere documentato dal momento che sia nello studio RTOG che nello studio dell'MD Anderson Imatinib è stato somministrato per 2 anni nel postoperatorio. Nei dati di follow-up a lungo termine dello studio RTOG è emerso che un'alta percentuale di pazienti è ricaduta alla sospensione della terapia con Imatinib dopo i 2 anni.

Nell'analisi del sottogruppo di pazienti con GIST primitivi non metastatici, localmente avanzati, trattati con Imatinib nello studio BRF14 di fase III, è stato ottenuto un tasso di PR del 60%, e il 36% e resezione chirurgica del tumore primitivo dopo una mediana di 7.3 mesi di terapia. Tutti i pazienti sottoposti a resezione sono stati trattati con 2 anni di terapia adiuvante. La PFS e OS a 3 aa è stata del 67% e 89% per i pazienti resecati.

La terapia preoperatoria è fortemente indicata nei casi in cui la riduzione della massa tumorale può permettere una chirurgia d'organo più conservativa come nei GIST del retto, dove la somministrazione di Imatinib può consentire la preservazione dello sfintere e della funzionalità.

Dal momento che la durata ottimale della terapia preoperatoria rimane ancora sconosciuta, nei pz che rispondono alla terapia, Imatinib dovrebbe essere continuato fino alla massima risposta (definita come l'assenza di ulteriore miglioramento tra 2 successive TC, che sono eseguite a 6-12 mesi), la PET può dare indicazioni sulla risposta ad Imatinib dopo 2-4 settimane di terapia. Una rivalutazione TC è indicata ogni 8-12 settimane, se non vi è PD, è indicata la continuazione della terapia con la medesima dose, se vi è PD confermata alla TC, viene raccomandata la chirurgia dopo sospensione di Imatinib.

Raccomandazioni:

Se non è possibile ottenere una chirurgia R0 o potrebbe essere raggiunto un intervento meno mutilante nel caso di una citoriduzione, il trattamento preoperatorio con Imatinib è raccomandato [IV, A].

Dopo aver ottenuto la massima risposta, generalmente dopo 6-12 mesi, viene effettuata la chirurgia.

L'analisi mutazionale potrebbe aiutare a individuare mutazioni non sensibili a Imatinib ed escludere questi pazienti dalla pianificazione terapeutica con questo farmaco.

La PET o la PET/CT-MRI potrebbe essere d'aiuto nel valutare rapidamente la risposta, in termini di poche settimane, così che la chirurgia non sia dilazionata nei casi non responsivi.

Se non è fattibile una chirurgia R0 che rimane comunque lo standard di riferimento, oppure è necessario eseguire una resezione complessa multi organo, è raccomandato un pre-trattamento con Imatinib al fine di ottenere una riduzione della massa tumorale (IV A). Questo trattamento può essere indicato anche nel caso in cui il chirurgo ritenga che l'intervento chirurgico sia più sicuro dopo una citoriduzione della massa tumorale, come pure che la citoriduzione diminuisca il rischio di sanguinamento o di rottura della lesione in corso d'intervento. In questi casi specifici, la massima risposta del trattamento citoriduttivo si ottiene generalmente dopo 6-12 mesi; trascorso tale periodo, durante il quale il paziente deve essere attentamente monitorizzato per valutare la risposta di questo trattamento neoadiuvante, viene eseguita la chirurgia.

Allo stesso modo la chirurgia del GIST del retto dovrebbe prevedere la preservazione dello sfintere, se la resezione addomino-perineale è necessaria per ottenere margini di resezione negativi, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento pre-operatorio con Imatinib.

L'analisi mutazionale può aiutare ad escludere mutazioni non sensibili dalla terapia con Imatinib (PDGFRalfa D842V).

La PET o la PET/TC possono essere utili per valutare molto rapidamente la risposta del tumore, in poche settimane, per non ritardare la chirurgia nella malattia non responsiva.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7.3 Recidiva di malattia

Molti GIST presentano progressione focale o multifocale dopo aver risposto a Imatinib. Un incremento di dose da 400 a 800 mg/die può rallentare la crescita delle lesioni resistenti. Un ulteriore trattamento chirurgico potrebbe essere un'opzione per pazienti con progressione limitata.

Raccomandazioni:

La chirurgia di una malattia in progressione, come ad esempio un nodulo all'interno di una massa, è stato associato con un intervallo libero da progressione equiparabile ad una seconda linea con Sunitinib.

Procedure non chirurgiche come trattamenti locali (termo ablazioni, chemioembolizzazioni) potrebbero essere indicate in casi selezionati.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7.4 Terapia medica della malattia avanzata

Nei pazienti affetti da tumori stromali gastroenterici in fase localmente avanzata o metastatica, che non sono candidabili all'intervento chirurgico, la terapia sistemica con Imatinib, un inibitore di tirosino-kinasi come KIT e PDGFR α , rappresenta il trattamento di scelta. Imatinib infatti ha significativamente aumentato la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale nei pazienti affetti da GIST metastatici, come dimostrato da diversi studi clinici di fase I e II, portando la mediana di sopravvivenza da 2 a 5 anni totali.

I dati di follow-up dello studio B2222 (147 pazienti randomizzati a ricevere la dose di 400 o 600 mg/die di Imatinib) hanno evidenziato che Imatinib è in grado di indurre un controllo duraturo della malattia avanzata, con un tasso di sopravvivenza stimata a 9 anni del 35 % per tutti i pazienti: 38% per quelli risposta completa o parziale e 49% per quelli con malattia stabile. Un basso carico tumorale al basale è predittivo di un più lungo TTP e migliore sopravvivenza globale.

In relazione allo stato mutazionale è emerso in questo studio un 83.5% di risposte parziali nei pazienti mutazione dell'esone 11 vs 47.8% per i pazienti con mutazione dell'esone 9.

La schedule di trattamento standard prevede la somministrazione per os di Imatinib 400 mg/die (I A). I pazienti in cui si sia stata documentata una mutazione dell'esone 9 di KIT si giovano, in termini di sopravvivenza libera da progressione, di una dose maggiore di farmaco, come dimostrato dalla meta-analisi internazionale dei trials di fase III EORTC e SWOG (MetaGIST), che è stata condotta al fine di individuare i pazienti che per assetto molecolare possono trarre vantaggio da dosi maggiori di Imatinib. Pertanto nei casi con mutazione dell'esone 9 di KIT lo standard di trattamento è 800 mg/die (IIIA).

Nei pazienti responsivi al trattamento o che dimostrano malattia stabile, la terapia con Imatinib dovrebbe essere continuata fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile, in quanto l'interruzione è generalmente seguita da una ricaduta di malattia rapida, generalmente entro 6 mesi dall'interruzione, anche in quei casi dove è stata eseguita una escissione chirurgica delle lesioni eteroplasiche. La *dose intensity* di trattamento dovrebbe essere mantenuta e gestita in relazione ad eventuali effetti avversi, per cui possono essere praticate riduzioni di dose o interruzioni in caso di tossicità eccessiva. La valutazione dei livelli plasmatici può essere utile nei seguenti casi: 1) pazienti che ricevono trattamenti concomitanti che pongono a rischio di interazioni maggiori 2) pazienti sottoposti a resezioni chirurgiche che comportano riduzione dei livelli plasmatici 3) per tossicità inattese 4) per progressione alla dose di 400 mg per portare la dose ad 800 mg giornalieri.

Durante la terapia con Imatinib deve essere eseguito attento monitoraggio delle lesioni con tecniche per immagini, in quanto persiste il rischio di progressione di malattia per tutta la durata del trattamento.

In caso di progressione di malattia l'approccio standard consiste nel praticare una *dose escalation* di Imatinib a 800 mg/die (IIIB) nei pazienti che stavano seguendo una schedule di trattamento a 400 mg/die in prima linea. L'efficacia di tale procedura sembra essere giustificata da una modificazione della farmacocinetica e da un conseguente superamento delle modificazioni molecolari responsabili della resistenza secondaria al farmaco, per cui si può ragionevolmente ottenere un rallentamento della progressione tumorale.

In quei pazienti non responsivi alla dose escalation di Imatinib o che presentano intolleranza al farmaco, la terapia di seconda linea standard è rappresentata da Sunitinib, un farmaco che ha un profilo antiangiogenico associato all'inibizione di KIT/PDGRF α , somministrato per os alla dose giornaliera di 50 mg secondo una schedule che prevede l'assunzione del farmaco per quattro settimane ogni sei, fino a progressione di malattia (IIB). Ci sono dati di letteratura che indicano come Sunitinib a dosi più basse con somministrazione continuativa sia equiefficace alla schedule

on-off e meglio tollerato, per cui la proposta di un regime con queste caratteristiche è da tenere in considerazione in casi selezionati.

Dopo il fallimento di Sunitinib, uno studio prospettico randomizzato controllato ha dimostrato che Regorafenib alla dose di 160 mg giornaliero per 3 settimane ogni 4 è in grado di prolungare statisticamente la PFS. Questa terapia è diventata lo standard di trattamento in terza linea (I,A).

Regorafenib è un inibitore multikinasico con attivi anti VEGF, kit, PDGFRalfa, recentemente approvato dagli enti regolatori per i pazienti con malattia localmente avanza, non resecabile, metastatica precedentemente trattati con Imatinib e Sunitinib. Nello studio di fase III 199 pz sono stati randomizzati a Regorafenib vs placebo: la PFS mediana (4.8 m vs 0.9 m, p<.0001) ed il controllo di malattia (53% vs 9%) erano significativamente maggiori nel braccio con Regorafenib.

L'escissione chirurgica di siti isolati di malattia metastatica è associata ad un intervallo di sopravvivenza libera da progressione pari ad una terapia di seconda linea con Sunitinib (6-12 mesi). Tuttavia questa opzione terapeutica rimane una procedura palliativa, e può essere applicata solo in casi selezionati che presentino una limitata progressione di malattia. In talune situazioni possono essere prese in considerazione procedure ablative locali non chirurgiche, come la termoablazione.

Ci sono alcune segnalazioni secondo cui alcuni pazienti che sono già andati in progressione con Imatinib si gioverebbero di una nuova linea di terapia con lo stesso farmaco. Inoltre, il trattamento di mantenimento con TKI anche nel caso di evoluzione di malattia sembra comunque rallentare la progressione stessa. Naturalmente tali strategie terapeutiche sono da valutare nel caso in cui ormai non ci sia nessun'altra opzione disponibile. Quindi, riprendere o continuare dopo una progressione il trattamento con un TKI a cui il paziente sia già stato esposto potrebbe essere un'opzione in casi selezionati. Al momento attuale non esistono evidenze favorevoli sull'uso di associazioni di più TKI, a causa della potenziale tossicità.

Sorafenib, nilotinib, dasatinib e pazopanib hanno mostrato attività nei GIST resistant a Imatinib e sunitinib. La maggior parte di questi dati derivano da studi di fase II e analisi retrospettive che coinvolgono un piccolo numero di pazienti e sono tutti in era pre-regorafenib.

Studi fase II	DCR	PFS	OS
Sorafenib	68% (55%SD- 13%PD)	5,2m	11.6m
Nilotinib	37% (kit ex 17)	12 set	34 sett
Dasatinib	(PDGFR D842V)	2 m (8,4m WT)	19m
Pazopanib	48%	1.9 m	10.7m

DCR: disease control rate, PFS: progression free serviva, OS: overall serviva.

Raccomandazioni:

Nel paziente con malattia localmente avanzata inoperabile e metastatica, Imatinib è la terapia standard [III, A].

Nel paziente con malattia metastatica che è stato radicalizzato chirurgicamente la terapia standard è con Imatinib.

La dose standard di Imatinib è 400 mg/die [I, A].

Pazienti con mutazione dell'esone 9 hanno una migliore sopravvivenza libera da progressione a dosi più alte (800 mg/die) di Imatinib, che è il trattamento standard in questo sottogruppo. [III, A].

Il trattamento deve essere effettuato continuativamente, in quanto alla sospensione segue una rapida crescita tumorale, anche se le lesioni sono state asportate chirurgicamente. [II, B].

La dose intensity dovrebbe essere mantenuta anche considerando gli effetti collaterali, con opportune riduzioni o sospensioni per tossicità eccessive o persistenti.

Un attento monitoraggio della risposta deve essere effettuata durante tutto il trattamento, dal momento che il rischio di progressione secondaria persiste nel tempo.

L'escissione completa della malattia metastatica residua è correlata ad una buona prognosi, non è ancora chiaro se dovuto alla buona risposta ad Imatinib o al reale effetto della chirurgia. L'opzione chirurgica dovrebbe essere individualizzata dopo aver condiviso con il paziente il grado di incertezza.

A progressione la dose di Imatinib deve essere aumentata a 800 mg/die [III, B].

Per ulteriore progressione a Imatinib o intolleranza, il Sunitinib è il trattamento standard [I, B]. Il Regorafenib è il trattamento standard di terza linea nei pazienti che progrediscono ad Imatinib e Sunitinib (I, B)

Mantenere la terapia con agenti anti tirosin chinasi anche dopo la progressione può rallentare la crescita rispetto alla sospensione completa, nei casi in cui non ci siano altre opzioni terapeutiche.

Re-challenge con un TKI o la continuazione di un trattamento con TKI al quale il paziente è già stato esposto è un'opzione nei pazienti in progressione (V, A)

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

7.5 Management delle tossicità

I più comuni effetti collaterali di Imatinib sono la ritenzione di liquidi, diarrea, nausea, fatigue, crampi muscolari, dolori addominali, e rash. Effetti collaterali severi come alterazioni della frazione di eiezione ventricolare (5%), riduzione della conta leucocitaria, tossicità polmonare, sanguinamento gastrointestinale sono raramente riportate. Un'analisi retrospettiva di 219 pazienti ha evidenziato cardiotoxicità di grado 3-4 nell'8.2%. Aritmie, sindromi coronariche acute e

scompenso cardiaco sono stati riportati nel 1%. I pazienti che presentano ritenzione di liquidi importante devono essere attentamente monitorati.

La tossicità correlata a Sunitinib può essere gestita con interruzioni o sospensioni della terapia: fatigue, nausea e vomito sono le tossicità dose limitanti. Altre tossicità sono: anemia, neutropenia, diarrea, dolore addominale e mucosite anoressia e alterazione della pigmentazione della cute, hand-foot syndrome reaction, l'ipertensione è un effetto collaterale comune, cardiotoxicità (11%) e ipotiroidismo (alterato TSH nel 62%) ed il rischio incrementa con la durata della terapia.

Un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della frazione di eiezione ventricolare (FEV) deve essere attuato durante la terapia con Sunitinib, soprattutto in pazienti con fattori di rischio cardiaco e anamnesi di scompenso cardiaco. E' indicato il monitoraggio ogni 3-6 mesi del TSH, se l'ipotiroidismo si manifesta il paziente deve intraprendere una terapia sostitutiva. I pazienti devono essere monitorati nei loro valori pressori e se viene riscontrata l'insorgenza di ipertensione arteriosa deve essere instaurata adeguata terapia antipertensiva.

I più comuni effetti indesiderati osservati nei pazienti che hanno ricevuto Regorafenib includono debolezza e affaticamento, eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mani-piedi), diarrea, perdita di appetito, ipertensione, ulcere buccali, infezioni, variazioni nel timbro della voce, doloré, perdita di peso, mal di stomaco, eruzioni cutanee, febbre e nausea.

La sindrome mani-pedi compare entro 45 giorni dall'inizio della terapia nel 90% dei pazienti. E' caratterizzata da vesciche fastidiose o dolorose nel palmo delle mani e nella pianta dei piedi, specie nelle zone dove c'è maggiore pressione.

Con la sindrome mani-pedi, la normale attività degli arti è impedita dalla formazione di queste vescicole che dopo diversi giorni danno origine a lesioni ipercheratosiche (aumento di spessore della pelle, a volte con formazione di croste o squame).

Classificazione dei gradi di gravità della sindrome mani-piedi:

Grado 1: minimi cambiamenti della pelle, o dermatite, per es, eritema, senza dolore

Grado 2: cambiamenti della pelle con dolore, ma ciò non interferisce con le funzioni normali di un individuo (si possono avere desquamazione, vescicole, sanguinamento, edema)

Grado 3: dermatite ulcerativa o cambiamenti della pelle con dolore che interferisce con le normali attività giornaliere.

Frequenza della tossicità dermatologica dovuta a Inibitori multichinasi

	Regorafenib	Sutent (Sunitinib)
Eruzione cutanea	40%	20%

Sindrome mani-piedi	30%	20%
Perdita dei capelli	30%	---
Pelle secca	30%	15%
Infiammazione della bocca	35%	25%

Eruzioni come la dermatite seborroica possono comparire sul volto di pazienti che ricevono Sunitinib o Regorafenib entro il primo/secondo mese di terapia e possono essere trattati con antimicotici per uso topico o steroidi per uso topico .

Emorragie lineari e diffuse sotto le unghie delle dita (sembrano delle piccole schegge sotto le unghie) possono verificarsi nel 60% dei pazienti in terapia con Regorafenib e nel 30% di quelli con Sutent, entro le prime 2-4 settimane; non sono associate con alterazioni della coagulazione e rappresentano dei piccoli danni nei capillari nell'area delle unghie.

Trattamento della pelle secca: è importante tenere la pelle ben idratata, usando saponi neutri; i saponi profumati di solito sono aggressivi e bisogna evitarli. E' bene usare creme idratanti senza additivi chimici irritanti, senza fragranze, coloranti, lanolina o formaldeide.

Raccomandazioni

IMATINIB

La dose di Imatinib in fase preoperatoria per GIST resecabili con margini negativi ma a significativo rischio di complicanze è 400 mg/die, con mutazione dell'esone 9 di KIT la dose può essere aumentata a 800 mg (400 mg/ due volte al giorno).

Per la malattia non resecabile e/o metastatica, la dose di Imatinib è 400 mg/die, con mutazione dell'esone 9 la dose può essere aumentata a 800 mg (400 mg/ due volte al giorno).

A progressione di malattia alla dose di 400 mg, la dose di Imatinib può essere aumentata a 800 mg (400 mg/ due volte al giorno).

In pazienti che ricevono Imatinib è fortemente raccomandata la selezione di farmaci concomitanti alternativi con minima o nulla induzione enzimatica. Dovrebbero essere evitati forti induttori di CYP3A4, viene raccomandata cautela con la concomitante assunzione di forti inibitori di CYP3A4.

Imatinib deve essere interrotto per:

- valori di bilirubina >3 volte il limite superiore, transaminasi > 5 volte il limite superiore, ANC < $1 \times 10^9/L$ e/o PLT < $50 \times 10^9/L$, e fino a valori di bilirubina <1.5 il limite superiore e transaminasi <2.5 il limite superiore
- per tossicità non ematologica severa (epatotossicità o ritenzione di liquidi severa) fino a risoluzione dell'evento.

Imatinib deve essere ridotto:

- del 25% per insufficienza epatica severa
- del 50% come dose iniziale per insufficienza renale moderata, poi può essere incrementata se tollerata
- in pz adulti con valori di bilirubina e transaminasi che sono tornati ai valori normali, la dose può essere continuata a dose ridotta (da 400 mg a 300 mg, da 800 mg a 600 mg, da 600 mg a 400 mg)
- per nuova insorgenza di ANC < $1.0 \times 10^9/L$ e/o PLT < $50 \times 10^9/L$ sospendere fino a ANC > $1.5 \times 10^9/L$ e/o PLT > $75 \times 10^9/L$, poi riprendere alla dose di 300 mg.

Imatinib dovrebbe essere assunto con un pasto a basso contenuto di grassi e con un bicchiere d'acqua.

SUNITINIB

La dose raccomandata di Sunitinib è sia 37.5 mg/die per os senza interruzione che 50 mg/die per os per 4 settimane ogni 6.

Nei pazienti che ricevono Sunitinib deve essere considerata la sostituzione della terapia farmacologica concomitante in favore di farmaci che abbiano minima o assente potenziale induzione enzimatica.

E' consigliata modificare della dose di sunitinib in pazienti che devono ricevere terapia concomitante con farmaci inibitori o induttori del citocromo CYP3A4.

Riduzione di dose del Sunitinib:

- dovrebbe essere valutata una riduzione ad un minimo di 37.5 mg se concomitano forti inibitori CYP3A4 (se la dose di inizio era 50 mg/die, schedule 4/2)
- dovrebbe essere valutata una riduzione fino a un minimo di 25 mg/die se la dose di inizio era 37.5 mg/die (se la dose di inizio era 37.5 mg/die, schedule continua)

Incremento di dose del Sunitinib

- dovrebbe essere valutato un incremento di dose ad un massimo di 87.5 mg in caso di terapia concomitante con induttori del citocromo CYP3A4 (se la dose di inizio era 50 mg/die, schedule 4/2)
- dovrebbe essere valutata un incremento di dose a 62.5 mg se la dose di inizio era 37.5 mg/die, schedule continua.

-Sunitinib può essere assunto con o senza cibo.

REGORAFENIB

Dose raccomandata: 160 mg/die per 3 settimane ogni 4.

Deve essere evitata la contemporanea assunzione di induttori e inibitori di CYP3A4, è raccomandata la modifica della dose in pz con terapia concomitante con inibitori e induttori di CYP3A4.

L'interruzione del Regorafenib è raccomandata:

- per hanf foot skin reaction (HFSR) gr 2 (NCI CTCAE) ricorrente o che non migliora dopo 7 gg nonostante la riduzione di dose,
- per HFSR gr 3 (NCI CTCAE)
- ipertensione sintomatica gr 2 (NCI CTCAE)
- reazione avversa gr 3-4 (NCI CTCAE)

La riduzione della dose a 120 mg è consigliata per:

- per HFSR gr 2 alla prima insorgenza
- dopo recupero da reazione avversa gr 3-4
- per incremento transaminasi gr3
-

La riduzione della dose a 80 mg è consigliata per:

- comparsa di HFSR gr 2 alla dose di 120 mg
- dopo recupero di reazione avversa gr 3-4 alla dose di 120 mg
-

Sospensione permanente per:

- non tollerabilità di 80 mg/die
- aumento delle transaminasi >20 il limite superiore
- aumento delle transaminasi >3 volte il limite superiore con aumento concomitante della bilirubina > 2 volte il limite superiore
- nuovo rialzo delle transaminasi > 5 volte il limite superiore nonostante la riduzione a 120 mg
- reazione avversa di gr 4

Regorafenib dovrebbe essere assunto con il cibo (colazione con basso contenuto di grassi)

NCCN guidelines version 2.2014

8. Valutazione della risposta

L'attività antitumorale dei farmaci anti tirosin chinasi trasla in una riduzione dimensionale del tumore nella maggior parte dei pazienti, ma alcuni casi potrebbero mostrare solo un cambiamento nella densità tumorale alla TC oppure questi cambiamenti potrebbero precedere una successiva riduzione dimensionale del tumore. Anche la comparsa di nuove lesioni potrebbe dipendere dal fatto che queste lesioni sono diventate più evidenti quando diventavano meno dense. Pertanto, sia la dimensione che la densità o cambiamenti sostanziali alla RM, dovrebbero essere considerati come criteri di risposta tumorale. Anche un aumento della dimensione del tumore può essere indicativo di risposta se alla TC la densità del tumore è diminuita.

La PET ha inoltre dimostrato di essere altamente sensibile nella valutazione precoce della risposta. L'assenza di progressione di malattia dopo mesi di trattamento equivale ad una risposta. D'altro canto la progressione di malattia potrebbe non essere accompagnata da un aumento dimensionale delle lesioni: infatti un incremento di densità all'interno delle lesioni tumorali potrebbe essere indicativo di progressione di malattia.

Un tipico aspetto di progressione è la presenza di un nodulo all'interno di un altro nodulo, per cui una parte di una lesione in risposta diviene iperdensa alla TC.

I criteri RECIST e SWOG che tengono conto della dimensione del tumore non sono adatti ai GIST: i criteri CHOI rappresentano un metodo sensibile e specifico per identificare la risposta tumorale a Imatinib, in quanto si basano sia sui cambiamenti dimensionali che sulla densità. L'accuratezza dei criteri CHOI potrebbe essere compromessa dalla presenza di emorragie, calcificazioni e perforazione delle lesioni.

9. Follow-up

La valutazione del rischio basata sulla conta mitotica, sulla dimensione del tumore e sulla localizzazione può aiutare nella scelta di come condurre il follow-up. I pazienti ad alto rischio in genere recidivano entro 2-3 anni, mentre i pazienti a basso rischio possono recidivare dopo i 5 anni. In alcune istituzioni i pazienti con un rischio intermedio-alto hanno un follow-up con TC o RMN ogni 3-6 mesi per 3 anni durante la terapia adiuvante, poi ogni 3 mesi per 2 aa poi ogni 6 mesi fino a 5 aa dalla fine della terapia adiuvante e in seguito annualmente, per altri 5 aa; per i pazienti con tumori a basso rischio, il follow-up con TC o RMN è eseguito ogni 6-12 mesi per 5 anni.

I Gist con rischio molto basso probabilmente non meritano follow-up di routine, anche se il rischio di ricaduta non può essere considerato nullo. L'uso della RMN può essere considerata una alternativa negli esami di staging alla TC.

Raccomandazioni

I protocolli di follow-up per l'alto rischio e per l'intermedio prevedono: TC o RMN ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni durante la terapia adiuvante, poi ogni 3 mesi per 2 aa e annualmente fino al decimo anno.

I tumori a basso rischio prevedono TC o RMN ogni 6-12 mesi per 5 anni, poi annualmente fino al decimo anno.

I GIST con rischio molto basso, probabilmente non necessitano di un follow-up di routine, sebbene il rischio di ricaduta non è completamente nullo.

Ann of Oncology 25 (suppl3):iii21-iii26, 2014

10. Approccio terapeutico al dolore nei GIST

Il dolore viscerale è un sintomo frequente in ambito oncologico: quando i pazienti affetti da GIST divengono sintomatici, il dolore viscerale rappresenta uno dei sintomi più frequenti. Le caratteristiche temporali del dolore indotto da GIST variano da un esordio acuto indotto da sanguinamenti, perforazioni o occlusioni viscerali ad un andamento cronico sul quale si iscrivono esacerbazioni transitorie. Sebbene la componente viscerale sia differente a seconda dell'organo coinvolto i meccanismi neurologici coinvolti nel dolore viscerale differiscono da quelli coinvolti nel dolore somatico. Il dolore a genesi viscerale tende ad essere diffuso, a volte mal localizzabile o comunque riferito dal paziente a distanza ed accompagnato da riflessi motori e neurovegetativi come contrattura muscolare, nausea e vomito. Quando la patologia determinante il dolore viscerale si estende al peritoneo parietale o alla parete addominale, al dolore viscerale si aggiunge una componente somatica ed il dolore percepito inizialmente come solamente protopatico diviene improvvisamente epicritico. Le norme per la gestione corretta della sintomatologia dolorosa indotta dai GIST richiedono una attenta personalizzazione del trattamento alle determinanti del dolore, al corteo sintomatologico presente, all'intensità del dolore ed alle caratteristiche del paziente. Generalizzando, rimangono valide le regole suggerite dall'OMS per il trattamento del dolore oncologico, tenendo conto che studi sul dolore viscerale provocato sperimentalmente dimostrano una efficacia dei FANS sovrapponibile a quella degli oppioidi. Per quanto attiene all'utilizzo degli oppiacei va tenuto in considerazione che non tutte le molecole sembrano possedere la stessa efficacia nel trattamento del dolore viscerale. Da uno studio di confronto tra ossicodone, morfina e placebo nel trattamento del dolore provocato dalla stimolazione di visceri (esofago), cute e muscoli in volontari sani, emerge che l'ossicodone riesce a controllare meglio il dolore evocato a livello viscerale rispetto alla morfina. La corretta impostazione del trattamento antidolorifico può richiedere l'uso di farmaci adiuvanti come i corticosteroidi, gli antidepressivi e gli antispastici. Nei

pazienti affetti da dolore di durata ≥ 12 ore, è necessario prevedere un trattamento con formulazioni di oppioidi a rilascio controllato e in presenza di episodi di BTcP somministrare formulazioni a base di Fentanyl a rapido onset. Nella pratica clinica il trattamento del dolore indotto dai GIST non può prescindere dal considerare che uno dei trattamenti di questa patologia è l'Imatinib e che il suo utilizzo è soggetto a numerose interazioni farmacologiche. Nello specifico i pazienti che assumono questo farmaco devono ridurre o evitare l'assunzione concomitante di paracetamolo, infatti in vitro, imatinib inibisce la O-glucuronidazione del paracetamolo (valore K_i di 58,5 micromoli/l a livelli terapeutici). Il paracetamolo è un farmaco largamente utilizzato in monoterapia e presente in molte formulazioni in combinazione con oppioidi (codeina, tramadolo ed ossicodone). Inoltre le sostanze che inibiscono l'attività dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (es. ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina) potrebbero ridurre il metabolismo ed aumentare le concentrazioni di imatinib. Al contrario le sostanze che stimolano l'attività del CYP3A4 potrebbero aumentare il metabolismo e ridurre le concentrazioni plasmatiche di imatinib. La somministrazione contemporanea con farmaci che stimolano il CYP3A4 (es. desametasone, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbitale, fosfenitoina o primidone) può ridurre significativamente l'esposizione a Imatinib, aumentando potenzialmente il rischio di fallimento terapeutico. Va considerato anche che in vitro Imatinib inibisce l'attività dell'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a concentrazioni simili a quelle che influiscono sull'attività del CYP3A4. Aggiustamenti della dose non sembrano essere necessari quando Imatinib è somministrato in concomitanza con substrati del CYP2D6, tuttavia si consiglia cautela per i substrati del CYP2D6 con una stretta finestra terapeutica come il metoprololo. Nei pazienti in trattamento con Imatinib affetti da dolore indotto da GIST è consigliata cautela nell'uso dei farmaci analgesici o adiuvanti che siano substrati del CYP2D6 e del CYP3A4; dai dati attualmente in nostro possesso non è possibile trarre conclusioni definitive in merito a queste interazioni. Tra gli oppioidi il tapentadolo e l'idromorfone possono essere considerati oppioidi a minor rischio d'interazioni con l'imatinib. Il tapentadolo rappresenta un oppioide di particolare interesse, perché possiede il miglior profilo di tollerabilità rispetto agli altri oppioidi. Inoltre tapentadolo determina l'effetto analgesico attraverso un meccanismo duale: agonista sui recettori μ (MOR) e inibizione del reuptake della noradrenalina (NRI). L'attività complementare e sinergica MOR-NRI induce una riduzione della trasmissione ascendente e un potenziamento dell'inibizione discendente fornendo una analgesia a "largo spettro" sul dolore nocicettivo e neuropatico.

Raccomandazioni

I pazienti in trattamento con imatinib devono ridurre o evitare l'assunzione concomitante di paracetamolo.

Nei pazienti in trattamento con imatinib è consigliata cautela nell'uso dei farmaci che siano substrati del CYP2D6 e del CYP3A4.

Tra gli oppioidi il tapentadolo e l'idromorfone possono essere considerati oppioidi a minor rischio d'interazioni con l'imatinib

Il tapentadolo possiede il miglior profilo di tollerabilità rispetto agli altri oppioidi.

11. Predisposizione genetica

Una piccola frazione dei GIST è su base ereditaria, anche se in realtà ancora non sono disponibili stime sull'effettiva frequenza delle sindromi associate a predisposizione allo sviluppo di questi tumori.

I GIST ereditari sono geneticamente eterogenei. Allo stato attuale si conoscono le seguenti sindromi genetiche con predisposizione ai GIST, tutte trasmesse con meccanismo autosomico dominante:

- GIST familiari da mutazione del gene *KIT*
- GIST familiari da mutazione del gene *PDGFRA*
- Sindrome("diade") di Carney-Stratakis, dovuta a mutazioni dei geni *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*
- Neurofibromatosi 1 (NF1), causata da mutazioni del gene *NF1*.

I geni responsabili delle prime due forme sono gli stessi che sono interessati da mutazioni somatiche nella maggior parte dei GIST sporadici. In queste due condizioni i GIST, generalmente multipli, rappresentano la manifestazione clinica prevalente, e il rischio di sviluppare GIST è molto elevato (tra il 91% e il 100% entro i 70 anni). *KIT* è coinvolto nella maggior parte dei casi, mentre finora sono state descritte pochissime famiglie con mutazioni di *PDGFRA*.

Ognuna di queste forme è associata ad altre manifestazioni cliniche, che dipendono dalla funzione e dall'espressione tessutale del gene coinvolto.:

-Nella forma causata da mutazioni di *KIT* si possono riscontrare:

- iperpigmentazione cutanea, in particolare, anche se non esclusivamente, a livello del perineo
- nevi e lentiggini
- orticaria pigmentosa, raramente associata a mastocitosi sistemica
- disfagia

-La sindrome di Carney-Stratakis è caratterizzata dall'associazione GIST-paragangliomi

-I GIST sono una componente della NF1, le cui manifestazioni principali sono macchie caffelatte, neurofibromi sottocutanei, gliomi cerebrali e del nervo ottico, neurofibromi plessiformi, noduli iridei di Lisch, ecc.

Dato il basso numero di famiglie finora riportate, il fenotipo associato a mutazioni di *PDGFRA* non è ancora definito.

I GIST ereditari non presentano caratteristiche istologiche particolari. I pazienti con mutazioni di *KIT* o *PDGFRA* sviluppano generalmente GIST multipli, localizzati nello stomaco, nell'intestino tenue e, più raramente nel retto, e in età mediamente più precoce rispetto alle forme sporadiche (40-50 anni vs 60). Spesso è presente iperplasia delle cellule interstiziali di Cajal (ICC). Anche nella sindrome di Carney-Stratakis, caratterizzata da un'insorgenza molto precoce (<25 anni), si osservano GIST multipli a localizzazione gastrica.

I pazienti con NF1 hanno un rischio di sviluppare GIST compreso tra 5% e 25% (Zoller et al, 1997), mediamente intorno ai 50 anni, localizzati prevalentemente a livello del tenue. Anche in questa patologia i tumori sono spesso multipli, sono caratterizzati da un istotipo a cellule fusate, ed è spesso presente ICC.

Una predisposizione genetica, su base ancora ignota, è verosimilmente implicata anche in alcuni particolari tipi di GIST sporadici: GIST multipli sporadici, GIST pediatriche, e triade di Carney (GIST, condroma polmonare e paraganglioma).

La consulenza genetica per i GIST ha lo scopo di 1) individuare i pazienti affetti da forme su presumibile base ereditaria; 2) fornire ai pazienti e ai loro familiari a rischio gli elementi di conoscenza necessari a prendere decisioni consapevoli sul test genetico; 3) nel caso sia identificata una mutazione nel probando, fornire la possibilità di effettuare il test (test "predittivo") ai parenti sani a rischio di averla ereditata (trattandosi di patologie autosomiche dominanti, la probabilità che un individuo eterozigote per la mutazione la trasmetta ad un figlio è pari al 50%); 4) arruolare i pazienti in protocolli sperimentali di riduzione del rischio, laddove disponibili.

Quando un test predittivo ha esito negativo è possibile escludere un rischio aumentato di GIST e di altre manifestazioni della sindrome associata allo specifico gene mutato nella famiglia. In caso di esito positivo, il rischio corrisponde a quello della specifica sindrome. Allo stato attuale non sono

però disponibili strumenti validati di prevenzione e diagnosi precoce. In particolare, non vi è consenso sull'utilità di eseguire indagini radiologiche (TAC, PET) periodiche, poiché è dubbia l'indicazione ad effettuare interventi chirurgici in caso di riscontro di GIST asintomatici.

Raccomandazioni

-E' indicato indirizzare i soggetti affetti da GIST o con storia familiare di GIST alla consulenza genetica (da eseguire presso un centro che abbia esperienza di genetica oncologica) nelle seguenti circostanze:

- 1. GIST multicentrici, sporadici o familiari**
- 2. GIST associati a paragangliomi**
- 3. GIST associati a manifestazioni di NF1**
- 4. GIST singoli ad insorgenza < 40 anni**
- 5. GIST associati a iperpigmentazione cutanea, soprattutto se perineale, o orticaria pigmentosa con o senza mastocitosi sistemica**
- 6. Storia familiare di una condizione ereditaria associata a rischio aumentato di GIST.**

-Nei pazienti con GIST multipli o precoce età d'insorgenza va eseguito un accurato esame obiettivo mirato a identificare segni di manifestazioni cutanee: iperpigmentazione, nevi e lentiggini, orticaria pigmentosa

-A questi pazienti va offerta la possibilità di effettuare specifico test genetico ("test di screening mutazionale"), previa esauriente informazione sulla storia naturale della malattia, sulle opzioni di riduzione del rischio disponibili, e sulle caratteristiche (specificità, sensibilità) e implicazioni del test genetico. I geni da indagare devono essere opportunamente selezionati in base al quadro clinico e alla storia familiare.

-In caso di esito positivo del test sul probando, è possibile offrire il test (predittivo) ai familiari. Il probando dovrà essere indirizzato a misure specifiche di sorveglianza (si veda sotto).

-In generale non è indicato effettuare test predittivi per geni responsabili di GIST su soggetti minorenni, dato che questo tumore si manifesta generalmente in età adulta nelle forme ereditarie. Fa eccezione il test per ricerca di mutazioni del gene *NF1*, data l'importanza di avviare programmi di sorveglianza fin dall'infanzia nella *NF1*.

-I soggetti il cui test predittivo abbia avuto esito negativo devono essere rassicurati che il loro rischio è pari a quello della popolazione generale.

-Quando il test predittivo ha avuto esito positivo va discussa la possibilità di ricorrere a indagini radiologiche addominali (TAC, PET) periodiche insieme alle incertezze a queste associate. E' comunque indicato allertare sui sintomi dei GIST (dolore, emorragia digestiva, segni di ostruzione intestinale), invitando a riferirne tempestivamente la comparsa a medico di famiglia o all'oncologo. In caso di mutazioni a carico di geni implicati nella sindrome di Carney-Stratakis vanno effettuate indagini mirate a evidenziare la presenza di paragangliomi.

Test di screening mutazionale: test genetico che viene effettuato su una persona affetta ("probanda") per identificare la specifica mutazione che in una famiglia è responsabile di una particolare malattia su base genetica o su sospetta base genetica. Se l'esito è positivo si può procedere ad esaminare altri familiari. Se è negativo, non è possibile effettuare test predittivi su altri familiari ma nello stesso tempo non è possibile escludere che in famiglia non vi sia un'altra forma genetica (pertanto il test negativo viene in questo caso definito "test non informativo").

Test predittivo: viene eseguito su soggetti sani a rischio, a seguito dell'identificazione della mutazione specifica della famiglia (ovvero la mutazione responsabile della malattia in famiglia).

12. Tumori stromali gastrointestinali in età pediatrica e adolescenziale

A differenza si verifica nell'adulto, nella età evolutiva e nel giovane adulto i tumori gastrointestinali stromali, costituiscono una vera e propria eccezione.

Differente è inoltre il loro comportamento in età pediatrica. Essi si distinguono infatti oltre che per la rarità anche per caratteristiche biologico-molecolari, cliniche e prognostiche tali da essere considerati entità diverse rispetto a quanto si verifica nell'adulto.

Caratteristiche peculiari tipiche di questa età della vita sono rappresentate dal fatto che insorgono per lo più nella femmina (70%), la sede gastrica è la preferita (80%) ma spesso sono multifocali, di tipo per lo più epitelioide o a morfologia mista, hanno in genere una storia clinica tipicamente lenta e se metastatici prediligono i linfonodi. Altra caratteristica che li contraddistingue è rappresentata dal fatto che molto spesso sono "wild-type" per i geni KIT e PDGFR α (platelet-derived growth factor receptor α). Una peculiarità biologica del GIST del bambino è inoltre rappresentata dal fatto che di frequente viene rilevata, in questa età della vita, una elevata espressione di IGF1R (insulin-like growth factor 1 receptor) senza amplificazioni genomiche di IGF1R. Per quanto riguarda il trattamento al di là del tempo chirurgico, la terapia medica con imatinib e sunitinib, data l'esiguità delle casistiche, ha dato risposte contrastanti per cui necessita di ulteriori approfondimenti prima di essere validata. La prognosi anche nelle forme metastatiche sembra migliore che nell'adulto.

Tab. 1 – diversità salienti tra GIST pediatrici e GIST adulti

ADULTI	PEDIATRICI
Non sostanziali differenze di sesso	Sesso femminile prevalentemente
In qualsiasi punto del tratto gastroenterico e anche in addome; per lo più lesione unica primitiva	In genere stomaco (+++ antro)
Metastasi linfonodali rare	Unico o multifocale (simultanei o metacroni)
	Metastasi linfonodali più frequenti
Crescita rapida, maggior aggressività	Lenta crescita, minor aggressività
Tipo prevalente a cellule fusate	Tipo prevalente epitelioide o misto
Responsivo +++ a Imatinib	Poco responsivo a Imatinib
Nel 95% dei casi presenta mutazioni geni KIT e PDGFR α	mutazioni geni KIT e PDGFR α (< 10%);

Epidemiologia

Come è già stato accennato, i tumori gastrointestinali stromali sono molto rari per non dire eccezionali in queste età della vita. Per questo motivo e per la conseguente mancanza di registri dedicati, è difficile stabilire una incidenza definita per questi tumori. I dati più corretti sono quelli derivanti dal UK National Registry of Childhood Tumors con una incidenza annuale dello 0.02/milione di bambini di età inferiore a 14 anni (Tab.2)

- GIST familiari	21
- GIST sporadici (< a 21 aa.)	113
Incidenza 0.02/milione/anno (adulto ~ 1.5/100.000/anno)	

Vengono distinte:

- **forme sporadiche**
- **forme familiari** (autosomico dominante , mutazioni gene KIT) (età tra 6 e 18 anni ; sede +++ stomaco). Caratteristiche fenotipiche associate : mastocitosi, disfagia, iperpigmentazione cutanea o orticaria pigmentosa.
- **forme associate a sindromi diverse** (Tab. 3)

Tab. 3 – GIST pediatriche associate a forme sindromiche

- **NF1**(GIST multifocali in genere localizzati a livello del tenue , raramente associati alle mutazioni tipiche di KIT e PDGFRA)
- **Triade di Carney** (GIST + leiomiomasarcoma + paraganglioma extrasurrenalico + condroma polmonare), (nessuna mutazione germinale KIT, PDGFRA, SDH attualmente identificata, prevalentemente sesso femminile), 1977
- **diade di Carney-Stratakis** (GIST + paraganglioma) (eccezionali mutazioni germinali interessanti le subunità B,C,D di SDH),, 2002

Di recente sono stati descritti pazienti di età compresa tra 20 e 25 anni con GIST le cui caratteristiche cliniche e biologico molecolari sono sovrapponibili a quelle del bambino e dell'adolescente(sesso femminile ++,spesso metastasi linfonodali, assenza di mutazioni KIT e PDGFRA, decorso clinico relativamente indolente). Essi sono stati definiti GIST di tipo pediatrico e la maggior parte dei ricercatori ritiene che essi debbano essere studiati e trattati nello stesso modo dei GIST pediatrici.

GIST SPORADICI IN ETA' PEDIATRICA

Manifestazioni cliniche

Nella maggior parte dei casi la sintomatologia si rende evidente alla fine della prima o durante la seconda decade di vita. L'età mediana è di 13 anni con un rapporto maschi / femmine a favore di queste ultime (incidenza 2.7 volte maggiore). Sono stati descritti rarissimi casi di GIST pediatrico in epoca neonatale (**GIST neonatale o congenito**), che non mostra evidenti predilezioni di sesso, e ha origine intestinale piuttosto che gastrica. Una revisione recente della letteratura in proposito segnala solo 5 reports di casi neonatali.

In genere la sintomatologia si caratterizza per una anemia cronica ipocromica, microcitica conseguente a sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore. In una buona percentuale dei casi la sintomatologia è aspecifica con perdita dell'appetito, dolori addominali ricorrenti, addome disteso, nausea, vomito, talora stipsi, altre volte diarrea. Più raramente ci può essere una sintomatologia conseguente a ostruzione intestinale.

Il rilievo di una massa addominale palpabile è inconsueto negli stadi iniziali mentre è suggestivo di una stadio avanzato di malattia.

Localizzazione/i

La maggior parte dei GIST pediatrici sono localizzati nello stomaco (antro in genere), seguono il tenue e il colon/retto. Più raramente l'omento e la parete addominale. Le dimensioni sono variabili da pochi cm (1.5-5.7 cm) a grosse lesioni (> 50cm).

In alcuni casi sono stati trovati tumori multipli o tumori primitivi con numerose lesioni satelliti anche in assenza di sindromi tumorali associate.

In genere il tumore ha una forma nodulare con una superficie spesso ulcerata. Talora la sottomucosa può essere infiltrata.

La sede più frequente di metastasi è il fegato, seguono linfonodi, peritoneo, mesentere.

Diagnosi

Nel sospetto di GIST in età pediatrica le indagini principali da eseguire sono diverse:

- esami strumentali → (ecografia, TC e/o RM)

rilievo di una massa unica o multipla. Solida in genere ben circoscritta, talora rotondeggiante che può comportare un difetto di riempimento del lume del tratto gastroenterico.

Di particolare utilità può essere la **ecografia endoscopica** per il rilievo di piccole lesioni sottomucose (< 2 cm)

TC-PET per meglio definire la lesione (i)

Angiografia o scintigrafia con GR marcati possono essere di utilità solo in alcune particolari condizioni da valutare caso per caso.

La diagnosi definitiva non può prescindere dalla istologia e dalla immunohistochimica

Bisogna a questo punto precisare che :

- la **biopsia endoscopica** spesso non è diagnostica e quindi da evitare specie in età pediatrica ,
- la **biopsia percutanea** espone il paziente al rischio di sanguinamento e disseminazione tumorale intraperitoneale ed è controindicata sia nel bambino che nell'adulto

Dal momento che nella maggior parte dei casi pediatrici la lesione è localizzata e quindi radicalmente asportabile la biopsia come definita sopra non è indicata ed è invece più opportuno andare all'intervento chirurgico.

Istopatologia , biologia molecolare e genetica

In generale i GIST osservati in pediatria sono del tipo epitelioide anche più raramente si riscontrano forme miste o a cellule fusate .

L'immunohistochimica sul pezzo operatorio si fonda sul rilievo di CD 117, CD34, actina, desmina, S100.

L'analisi delle mutazioni KIT e PDGFR α è condizione " sine qua non " per una corretta diagnosi.

A differenza dell'adulto nei GIST pediatrici sporadici le mutazioni dell'oncogene KIT (esoni 9,11, 13, 17) e di PDGFR α (esoni 12, 14, 18) si riscontrano in una piccola percentuale di pazienti (<10%) .

Altrettanto rari sono in età pediatrica i GIST con mutazioni germinali delle subunità B,C,D di SDH . La possibilità che pazienti pediatrici con GIST abbiano questo tipo di mutazioni deve essere sempre tenuta presente dal clinico e valutata attraverso tests genetici per il rischio che questi soggetti hanno di sviluppare altre malignità associate. Conviene ricordare che i geni del complesso SDH sono interessati nella tumorigenesi non solo dei paragangliomi/feochromocitomi, ma anche di altre neoplasie e in particolare anche dei tumori gastrointestinali stromali. Il che rende di particolare interesse il loro studio attraverso la immunohistochimica .

Un'altra peculiarità biologica del GIST del bambino è rappresentata dal fatto che di frequente viene rilevata nel bambino una **elevata espressione di IGF1R** (insulin-like growth factor 1 receptor) **senza amplificazioni genomiche di IGF1R**.Altri geni sopraespressi riscontrati lo FGF 4 (fibroblast growth factor 4) e il BAALC (brain and acute leukemia cytoplasmatic).

Trattamento

La **chirurgia** rimane anche in età pediatrica il momento fondamentale della terapia. Essa deve essere :

- radicale

- con margini di resezione liberi
- per quanto possibile conservativa (per es. la gastrectomia totale o subtotale deve essere limitata a tumori di grosse dimensioni o in casi di recidiva locale e comunque discussa in maniera multidisciplinare); nel caso che il tumore sia localizzato al tenue o al colon può essere indicata l'escissione a margini larghi, la resezione segmentale, l'emicolectomia.

Più precisamente :

- l'exeresi delle lesioni gastriche può essere eseguita mediante antrectomia, gastrectomia parziale o resezione cuneiforme
- Le lesioni a livello intestinale necessitano di una exeresi ampia con anastomosi intestino-intestinale
- Per le forme colon-retto può essere indicata la emicolectomia

Nel caso di metastasi epatiche queste vanno escisse chirurgicamente (resezione epatica atipica, epatectomia parziale, emiepatectomia, resezione cuneiforme.

La terapia medica prevede anche in pediatria in special modo nei pazienti con mutazioni KIT e PDGFR α l'uso di inibitori di RTK(tirosino-kinasi) quali, in prima linea imatinib e solo in via sperimentale sunitinib e nilotinib con risultati che al momento attuale necessitano di conferma. Da tenere presente inoltre la tossicità derivante dall'uso prolungato di imatinib particolarmente importante in questa età della vita , che si traduce in una compromissione della crescita e una diminuzione della densità ossea. Di recente è stato usato, con buoni risultati, sempre nell'adulto e per il controllo della malattia non resecabile, il regorafenib ma non si hanno dati per quanto riguarda il suo uso nell'età pediatrica .

Farmaci promettenti ma ancora del tutto sperimentali sono gli inibitori di IGF1R che , conviene ricordare è iper-espresso nei GIST pediatrici.

Prognosi e valutazione del rischio

Al momento attuale non è possibile applicare per la stratificazione del rischio gli stessi criteri usati per l'adulto

- sede del tumore
- dimensioni
- indice mitotico

perché la esiguità della casistica non lo permette.

Nella maggior parte dei pazienti pediatrici per quanto riguarda i tumori localizzati, la prognosi è buona ma il decorso indolente di questi tumori e la possibilità di recidiva anche a distanza di tempo in sede limitrofa alla lesione primitiva oppure attraverso la comparsa di metastasi, consiglia un accurato follow up nel tempo.

Quanto finora rilevato sui GIST in età pediatrica suggerisce che essi, una volta sospettata la diagnosi, debbano essere tempestivamente avviati per la diagnosi di certezza e per le cure a Centri Oncologici pediatrici specializzati presso i quali siano possibili ulteriori ricerche atte a definire meglio la storia naturale e la biologia di questi tumori e suggerire terapie innovative.

Qualche notizia utile

La rarità di alcuni tumori dell'età pediatrica e la assenza di trias clinici adeguati ha fatto sì che siano nati gruppi di studiosi a livello nazionale e internazionale con l'intento di allargare le casistiche e confrontarsi. A questo proposito conviene segnalare:

- **Progetto TREP – AIEOP** si tratta di un progetto cooperativo nato nell'anno 2000 in Italia sotto gli auspici della AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) e in collaborazione con la Società Italiana Chirurgia Pediatrica – SICP, con lo scopo di sviluppare studi clinici e ricerca di base per quanto riguarda i tumori pediatrici più rari allo scopo di fornire raccomandazioni atte a facilitare il percorso diagnostico-terapeutico. Il progetto si propone inoltre di sviluppare anche collaborazioni con gli specialisti del settore, oncologi dell'adulto.

Coordinatori del progetto TREP sono: G. Bisogno (Pd), G. Cecchetto (Pd), progettotrep@pediatria.unipd.it; A. Ferrari (Mi), (andrea.ferrari@istitutotumori.mi.it); <http://www.trepproject.org/pages.php>.

Il dott. Andrea Ferrari è responsabile dei GIST pediatrici per l'Italia e fa parte dello European Working Group on pediatric GIST (SIOP).

Rientrano nel progetto TREP tutti quei tumori solidi extracranici che si contraddistinguono oltre che per la rarità (incidenza annuale < 2/milione e che non rientrano in altri trias clinici).

- **European Working Group on pediatric GIST (SIOP)** → per collaborazioni cliniche e di ricerca soprattutto con i gruppi di oncologia medica dell'adulto per unificare le forze e allargare il campo delle conoscenze in special modo per quanto riguarda la citogenetica e la biologia molecolare (Pediatric.GIST@amc.nl).

- **NIH pediatric and wild type GIST Clinic** (<http://www.pediatricgist.cancer.gov/>), USA.

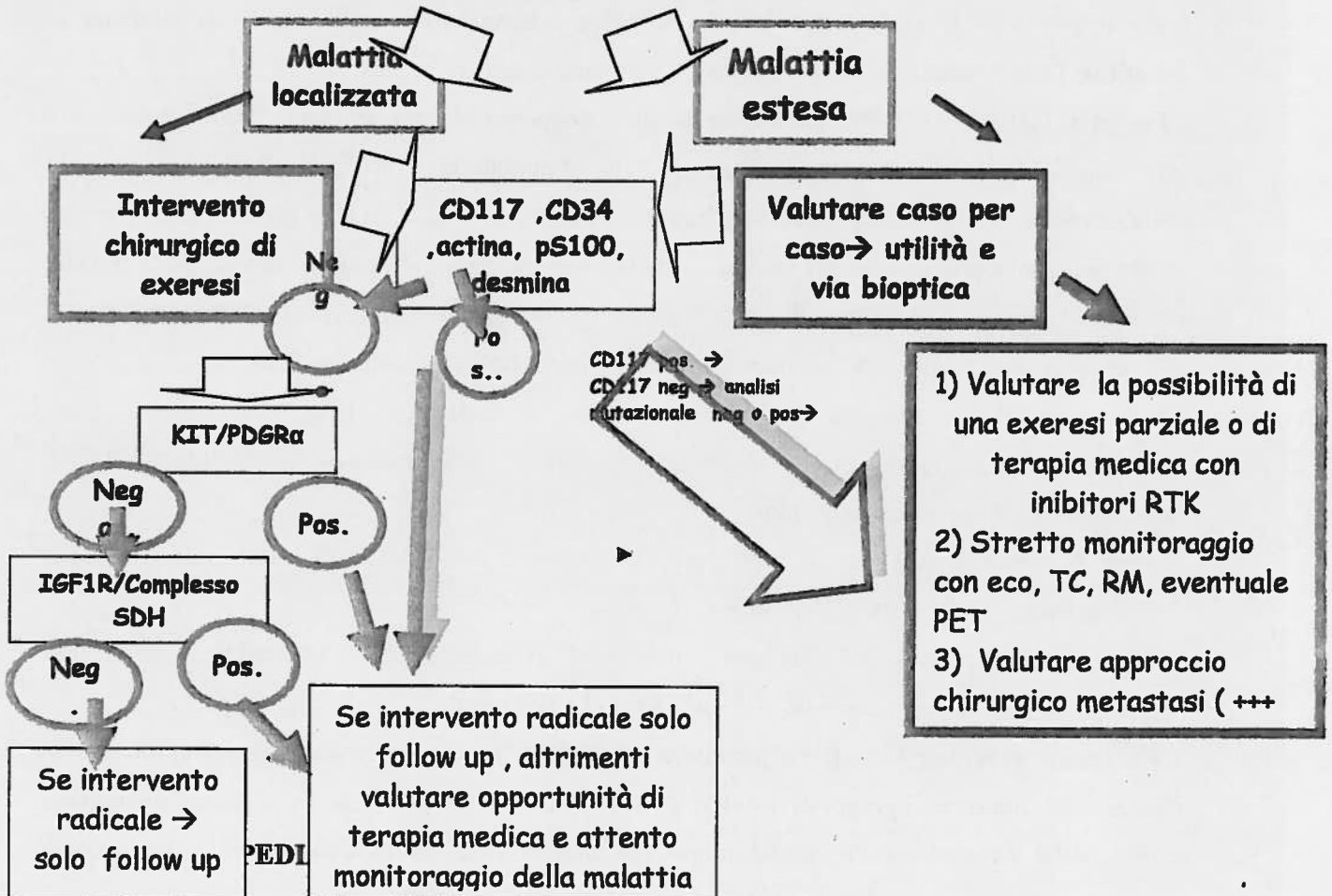
ALGORITMO DIAGNOSTICO - TERAPEUTICO GIST PEDIATRICI (AII.1)

Sanguinamento, anemia ipocromica, dolori addominali
rilievo di massa, sintomatologia aspecifica generale

Sospetto di GIST

**Centro di Oncologia
Pediatria**

- ultrasonografia addominale
- (ecografia endoscopica add.)
- TC/RM addome
- TC Torace
- PET



GIST PEDIATRICI MALATTIA LOCALIZZATA

- chirurgia radicale → esclusivo monitoraggio
 - ogni 3 mesi nei primi 2 anni
 - ogni 6 mesi nei successivi 2 anni
 - annuale per 5 anni
- chirurgia non radicale → se **asintomatici** :
 - attento monitoraggio ogni 6 settimane



GIST PEDIATRICI MALATTIA ESTESA

- se chirurgicamente
 - non radicale e sintomatico
 - inoperabile o metastatico :



Il numero esiguo di GIST pediatrici non ci permette di trarre conclusioni più precise nel merito delle raccomandazioni per un buon approccio e monitoraggio dei GIST pediatrici. Per questo motivo è condizione sine qua non, una collaborazione stretta con gli specialisti oncologi dell'adulto onde potersi confrontare e decidere il percorso migliore per il paziente .

Bibliografia di riferimento

1. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293–1301.
2. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75:154–170.
3. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005;100:162–168.
4. Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289–293.
5. Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868–2872.
6. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43:144–148.
7. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821–829.
8. Tae HJ et al *Endoscopy* 2014; 46: 845-850
9. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show *c-KIT* mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31: 113–120.
10. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527–1535.
11. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52–68.
12. Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477–489.
13. Gold JS, Gonen M, Gutierrez A et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10:1045-1052.
14. Joensuu H, Vehtari A, Riihimaki J et al. Risk recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012;13:265-274.

15. Perez EA, Livingstone AS, Franceschi D, et al. Current incidence and outcomes of gastrointestinal mesenchymal tumors including gastrointestinal stromal tumors. *J Am Coll Surg* 2006;202:623–629.
16. Steigen SE, Eide TJ. Trends in the incidence and survival of mesenchymal neoplasm of the digestive tract within a defined population of northern Norway. *APMIS* 2006;114:192–200.
17. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82–87.
18. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577–585.
19. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
20. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70–83.
21. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33: 459–465.
22. Dow N, Giblen G, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:111–119.
23. Chirieac LR, Trent JC, Steinert DM, et al. Correlation of immunophenotype with progression-free survival in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate. *Cancer* 2006;107:2237–2244.
24. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M, et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J Pathol* 2004;202:430–438.
25. Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am J Surg Pathol* 2004;28:889–894.
26. Duensing A, Joseph NE, Medeiros F, et al. Protein kinase C theta (PKCtheta) expression and constitutive activation in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Cancer Res* 2004;64:5127–5131.
27. Peterson MR, Piao Z, Weidner N, Yi ES. Strong PDGFRA positivity is seen in GISTs but not in other intra-abdominal mesenchymal tumors: immunohistochemical and mutational analyses. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006;14:390–396.
28. West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107–113.

29. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1–12.
30. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813–3825.
31. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–1478.
32. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708–710.
33. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003;125:660–667.
34. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:3898–3905.
35. Kim TW, Lee H, Kang YK, et al. Prognostic significance of c-kit mutation in localized gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2004;10:3076–3081.
36. Andersson J, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT exon 11 deletions are associated with poor prognosis. *Gastroenterology* 2006;130:1573–1581.
37. Martin J, Poveda A, Llombart-Bosch A, et al. Deletions affecting codons 557-558 of the c-KIT gene indicate a poor prognosis in patients with completely resected gastrointestinal stromal tumors: a study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). *J Clin Oncol* 2005;23:6190–6198.
38. Corless CL, McGreevey L, Haley A, et al. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimetre or less in size. *Am J Pathol* 2002;160:1567–1572.
39. Antonescu CR, Sommer G, Sarran L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with non-gastric primary site and aggressive behaviour: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:3329–3337.
40. Lasota J, Kopczynski J, Sarlomo-Rikala M, et al. KIT 1530ins6 mutation defines a subset of predominantly malignant gastrointestinal stromal tumors of intestinal origin. *Hum Pathol* 2003;34:1306–1312.
41. Lasota J, Dansonka-Mieszkowska A, Sobin LH, et al. A great majority of GISTs with PDGFRA mutations represent gastric tumors of low or no malignant potential. *Lab Invest* 2004;84:874–883.
42. Lasota J, Stachura J, Miettinen M. GISTs with PDGFRA exon 14 mutations represent subset of clinically favorable gastric tumors with epithelioid morphology. *Lab Invest* 2006;86:94–100.

43. Celestino R, Lima G, Faustino A et al. Molecular alterations and expression of succinate dehydrogenase complex in wild type KIT/PDGFR α /BRAF gastrointestinal stromal tumors. *Eur J of Human Genetics*, 2013; 21: 503-510.
44. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000;96:925–932.
45. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exper Thera* 2000;295:139–145.
46. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054–5058.
47. Prenen H, Cools J, Mentens N, et al. Efficacy of the kinase inhibitor SU11248 against gastrointestinal stromal tumor mutants refractory to imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2006;12: 2622–2627.
48. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342–4349.
49. 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;42:1093–1103.
50. Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1373–1381.
51. Prakash S, Sarran L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:179–187.
52. Janeway KA, Matthews DC, Butrynski JE, et al. Sunitinib treatment of pediatric metastatic GIST after failure of imatinib [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 1):524s. Abstract 9519.
53. Blanke CD, Corless CL. State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Invest* 2005;23:274–280.
54. Demetri G, von Mehren M, Blanke C, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472–480.
55. Ryan DP, Puchalski T, Supko JG, et al. A phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2002;7:531–538.
56. Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC, et al. Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Invest* 2002;20:605–612.

57. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Med* 1996;2:561–566.
58. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
59. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61: 8118–8121.
60. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344:1052–1056.
61. von Mehren M, Blanke C, Joensuu H, et al. High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:403a. Abstract 1608.
62. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034–3038.
63. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–1134.
64. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304–311.
66. van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421–1423.
67. Verweij J, van Oosterom A, Blay J, et al. Imatinib mesylate (STI-571 Glivec, Gleevec) is an active agent for gastrointestinal stromal tumours, but does not yield responses in other soft-tissue sarcomas that are unselected for a molecular target. Results from an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group phase II study. *Eur J Cancer* 2003;39:2006–2011.
68. Benjamin RS, Rankin C, Fletcher C, et al. Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI 571) for GIST: Intergroup S0033 early results [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:814. Abstract 3271.
69. Dileo P, Rankin CJ, Benjamin RS, et al. Incidence and reasons for dose modification of standard-dose vs. high-dose imatinib mesylate (IM) in the phase III Intergroup Study S0033 of patients (pts) with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl 1):824s. Abstract 9032.

70. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006;91(6 Suppl):ECR27.
71. van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002;38(suppl 5):S83–S87.
72. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006–2013.
73. Joensuu H, Reichardt P. Imatinib and altered bone and mineral metabolism [letter]. *N Engl J Med* 2006;355:627–628.
74. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Med* 2006;12: 881–882.
75. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323–329.
76. Dutreix C, Peng B, Mehring G, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:290–294.
77. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:433–438.
78. Bolton AE, Peng B, Hubert M, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of imatinib mesylate (Gleevec, STI571) in healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:102–106.
79. O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome P450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2003;89:1855–1859.
80. Hidaka M, Okumura M, Fujita K, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2005;33:644–648.
81. Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Is a stable disease according to RECIST criteria a real stable disease in GIST patients treated with imatinib mesylate (IM) included in the intergroup EORTC/ISG/AGITG trial? *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 1):522s. Abstract 9510.
82. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bumming P, et al. Incidence, prevalence, phenotype and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST) – a population-based study of 600 cases [abstract]. *Ann Oncol* 2003;13. Abstract 157.
83. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al. Long-term followup of a phase II randomized trial in advanced GIST patients treated with imatinib mesylate [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:526s. Abstract 9526.

84. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764–4774.
85. 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;128:270–279.
86. Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in *KIT* kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2004;64:5913–5919.
87. 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;11:4182–4190.
88. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–1338.
89. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145:660–664.
90. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, et al. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217:72–77.
91. Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;58:80–88.
92. Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery: too soon to decide. *Gastric Cancer* 2005;8:135–136.
93. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2006;243:738–745; discussion 745–747.
94. Otani Y, Furukawa T, Yoshida M, et al. Operative indications for relatively small (2-5 cm) gastrointestinal stromal tumor of the stomach based on analysis of 60 operated cases. *Surgery* 2006;139:484–492.
95. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68–77.
96. Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, et al. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375–1384.
97. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence WJ, et al. Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706–710.
98. Bonvalot S, Eldweny H, Pechoux CL, et al. Impact of surgery on advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) in the imatinib era. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1596–1603.

99. DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. *J Clin Oncol* 2005;23(suppl 1):818s. Abstract 9009.
100. Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992;69:1334–1341.
101. Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, et al. Is there a role for surgery in patients with “unresectable” cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg* 2003;186:665–669.
102. Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003;89:460–464.
103. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005;117:316–325.
104. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325–2331.
105. Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14–24.
106. Hohenberger P, Langer C, Pistorius S, et al. Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 1):520s. Abstract 9500.
107. 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;245:341–346.
108. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Surg* 2007;245:347–352.
109. Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, et al. Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization. *Cancer* 2006; 107:1617–1623.
110. Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: response, survival, and prognostic factors. *Cancer* 2006;107:2833–2841.

111. Choi HC, Macapinlac HA, Burgess MA, et al. Correlation of computerized tomography (CT) and proton emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated at a single institution with imatinib mesylate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:819. Abstract 3290.
112. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) in patients with metastatic GIST treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new CT response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
113. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *Am J Roentgenol* 2004;183:1619-1628.
114. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-1764.
115. Holdsworth CH, Manola J, Badawi RD, et al. Use of computerized tomography (CT) as an early prognostic indicator of response to imatinib mesylate (IM) in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract 3011.
116. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliché JP, et al. Response to imatinib mesylate (Gleevec™) therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) is demonstrated by F-18-FDG-PET prior to anatomic imaging with CT. *Radiology* 2002;225:424P.
117. Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, et al. Gastrointestinal stromal tumor: new nodule-within-a-mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 2005;235:892-898.
118. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S60-S65.
119. Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-1782.
120. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007;242:360-385.
121. Van den Abbeele AD, for the GIST Collaborative PET Study Group. F18-FDG-PET provides early evidence of biological response to STI571 in patients with malignant gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20: 362a. Abstract 1444.

122. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliche JP, et al. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate (Gleevec) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:403a. Abstract 1610.
123. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliche JP, et al. FDG-PET as a surrogate marker for the response to Gleevec (imatinib mesylate) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Nucl Med* 2003;44:24P-25P.
124. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Manola J, et al. Effects of cessation of imatinib mesylate (IM) therapy in patients (pts) with IMrefractory gastrointestinal stromal tumors (GIST) as visualized by FDG-PET scanning [abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22(14 suppl): Abstract 3012.
125. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses. *Gastroenterology* 2006; 130:2217-2228.
126. Davila RE et al. GI stromal tumors. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58:80-88.
127. Varadarajulu S. et al. Comparison of EUS-guided 19-Gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine needle aspiration. *Endoscopy* 2004; 36 (5): 397-401.
128. Storch I. et al. Advantage of EUS trucut biopsy combined with FNA without immediate on site cytopathologic examination. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 64 (4): 505-511.
129. Aithal GP. et al. EUS-guided tissue sampling: comparison of "dual sampling" (trucut biopsy plus FNA) with "sequential sampling" (trucut biopsy and then FNA as required). *Endoscopy* 2007;39:725-730
130. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2145-8. Lenz GR, Evans SM, Walter DE, Hopfinger AJ. *Opiates*. New York: Academic Press, Inc., 1986.
131. Ladabaum U, Minoshima S, Owyang C. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000 Jul;279(1):G1-6.
132. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Pumo S, Kargar J, Garofalo S. Analgesic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. *J Pain Symptom Manage*. 1999 May;17(5):351-6.
133. Staahl C, Upton R, Foster DJ, Christrup LL, Kristensen K, Hansen SH, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol*. 2008 May;48(5):619-31
134. Staahl C, Dimceviski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Mar;42(3):383-90.

135. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be μ -opioid receptor mediated. *Pain* 1997;73:151–157.
136. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves Neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71–78.
137. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in Neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
138. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):927-34.
139. Lupescu IG, Grasu M, Boros M et al. *Gastrointestinal stromal tumors:retrospective analysis of the computer-tomographic aspects*. *J Gastrointestin Liver Dis*, June 2007 Vol.16 No 2, 147-151.
140. De Leo C, Memeo M, Spinelli F and Angelelli G. *Gastrointestinal stromal tumors:experience with multislice CT*. *Radiol Med* (2006) 111:1103-1114.
141. Rimondini A, Belgrano M, Favretto G et al. *Contribution of CT to treatment in patients with GIST*. *Radiologia Medica* 2007.
142. Demetri GD et al. *NCCN Task Force Report: management of patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST)- Update of the NCCN Clinical Practice Guidelines*. July 6, 2007:
143. Casali PG, Jost P, et al. *Gastrointestinal Stromal Tumours:ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncol* 19 (Supplement2):ii35-ii38, 2008.
144. Lau S, Tam KF, Kam CK et al. *Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. *Clin Radiol* 2004; 59:487-498.
145. Young H, Baum R, Cremerius U et al. *Measurements of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron mission tomography: review and 1999 EORTC recommendation*. *Eur J Cancer*, vol. 35, No 13, pp 1773-178, 1999.
146. Rosai J. *Gastrointestinal tract*. In: Rosai J, eds. *Ackerman's surgical pathology*, St.louis, MO: Mosby Year-Book. Inc, 1996, pp 65-6932.
147. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours*. *European Organisation for research and treatment of Cancer, National Cancer Insritute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. *J Nal Cancer Inst* 200;92:205-216.
148. Choi H, Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors, *The Oncologist* 2008, 13(suppl); 4-7.

149. 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;27:3141-3147.
150. 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 tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009;99:42-47.
151. 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;35:739-745.
152. Gold JS, Gönen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045-1052.
153. Gronchi A, Judson I, Nishida T, 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;45:1103-1106.
154. Jason S Gold, Mithat Gönen, Antonio Gutiérrez, 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;10:1045-1052.
155. Mussi C, et al. 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 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28:1247-1253.
156. Ronellenfitsch U, Jakob J, et al. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010;21:403-408.
157. 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;134:165-170.
158. Kang YK, Ruy MH, YOO C et al. Resumption of Imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1175-.1182.
159. NCCN guidelines version 2.2014 Updates soft tissue sarcoma.

160. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J et al. Twelve vs 36 months of adjuvant Imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: final result of a randomized trial SSGVIII/AIO. *Asco meeting abstracts 2011*; 29:LBA1.
161. I. L. Ray-Coquard, N. Bin Bui, A. Adenis, et al. Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: A French Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 10032).
162. A. Le Cesne, I. Ray-Coquard, N. Bin Bui, et al. Time to onset of progression after imatinib interruption and outcome of patients with advanced GIST: Results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 10033).
163. P. Reichardt, J. Blay, H. Gelderblom, et al. Phase III trial of nilotinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): First results from ENEST g3. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 10017^).
164. C. L. Corless, K. V. Ballman, C. Antonescu, 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. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 10006)
165. 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 III trial. *Lancet* 2013;381:295-302.
166. Agarwal N, Robson M. Inherited predisposition to gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am*. 23:1-13, (2009).
167. Zoller, M.E., Rembeck, B., Oden, A., Samuelsson, M. and Angervall, L. (1997) Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, 79, 2125-2131.
168. M. Benesh – Gastrointestinal stromal tumors in : Rare tumors in children and adolescents, D.T. Schneider, I.B. Bercht, T.A. Olson, A. Ferrari Eds., Springer Verlag , Berlin – cpt.34.pp. 279-282, 2012.
169. M. Benesh et al. – Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in children and adolescents : a comprehensive review of the current literature - *Pediatr. Blood Cancer* 2009, 53:1171-1179.

170. K.A.Janeway et al. – Sunitinib treatment of pediatric metastatic GIST after failure of imatinib – *Pediatr Blood Cancer* 52,767-771, 2009
171. K.A.Janeway et al. – Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lackin KIT and PDGFRA mkutations – *Proc.Natl.Acad.Sci. USA* 108,314-318,2011
172. K.A.Janeway, C.B.Weldon – Pediatric gastrointestinal stromal tumors – *Seminars in Pediatr. Surg.* 21,31-43,2012
173. A.S. Pappo, K.A.Janeway - Pediatric gastrointestinal stromal tumors – *Hemathol.Oncol.Clin. North Amer.* 23, 15- 34,2009
174. A. Verschuur et al. – Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) en pédiatrie : une revue de la littérature de cette maladie orpheline – *Bull.Cancer* 98,79-86,2011
175. L.Rink, A.K.Godwin – Clinical and molecular characteristics of Gastrointestinal Stromal Tumor in the Pediatric and Young Adult population – *Curr.Oncol.Rep.* 2009 ;11(4) :314-21
176. Kaemmer DA et al. - The Gist of literature on pediatric GIST: review of clinical presentation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(2):108-12.
177. Oudijk L et al. - SDHA mutations in adult and pediatric wild-type gastrointestinal stromal tumors. - *Mod Pathol.* 2013;26(3):456-63.
178. Kang G et al. - Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic and molecular genetic study of 22 Korean cases. - *APMIS.*2013;121(10):938-44
179. Kurucu N et al. - Gastrointestinal stromal tumor in a newborn diagnosed in prenatal period: a case report and review of literature.- *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(8):649-52.
180. Brecht IB et al. - Rare malignant pediatric tumors registered in the German Childhood Cancer Registry 2001-2010. - *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1202-9.

Appendice

1. Prognosi

Tab. 1 – Stratificazione del rischio del GIST in base a: Indice mitotico, Dimensione, Sede

<i>Parametri tumorali</i>	<i>Rischio di progressione di malattia (%)</i>				
	Dimensione	Gastrico	Duodeno	Digiuno /ileo	Retto
≤5 x 50 hpf	≤ 2 cm	(0)%	(0)%	(0)%	(0)%
≤5 x 50 hpf	>2 ≤ 5 cm	Very low (1.9%)	Low (4.3%)	Low (8.3%)	Low (8.5%)
≤5 x 50 hpf	>5 ≤ 10 cm	Low (3.6%)	Moderate (24%)	Insuffic Data	Insuffic Data
≤5 x 50 hpf	> 10 cm	Moderate (10%)	High (52%)	High (34%)	High (57%)
>5 x 50 hpf	≤ 2 cm	(0%)	High	Insuffic Data	High (54%)
>5 x 50 hpf	>2 ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (73%)	High (50%)	High (52%)
>5 x 50 hpf	>5 ≤ 10 cm	High (55%)	High (85%)	Insuffic Data	Insuffic Data
>5 x 50 hpf	> 10 cm	High (86%)	High (90%)	High (86%)	High (71%)

Tab. 2 - Relazione tra Genotipo delle Kinasi, Risposta e Outcome alla terapia con Imatinib

	<i>B2222 Fase I (n= 127)I</i>	<i>EORTC- Australasian Fase III (N=363)</i>	<i>North America SWOG s0033 Fase III (N=324)</i>
Risposta obiettiva^o			
Kit esone 11	83%*	70%*	67%*
Kit esone 9	48%	35%	40%
Nessuna mutazione	0%	25%	39%
Progressione di malattia			
Kit esone 11	4.7%	3.2%	NR
Kit esone 9	17.4%	17.2%	NR
Nessuna mutazione	55.6%	19.2%	NR

NR: non riportato

*Differenza statisticamente significativa vs KIT esone 9 e gruppo con nessuna mutazione

^oDefinito come risposta completa o parziale secondo i criteri RECIST.

2. Follow-up

A. Paziente con GIST ALTO/INTERMEDIO RISCHIO

	1°-3° Anno (mesi)					4°-5° Anno * (mesi)	
	1	3	6	9	12	3	6
Anamnesi	X	X	X	X	X	X	X
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	X
Esami:							
<u>Esami ematochimici</u>	X	X	X	X	X	X	X
<u>TC/RMN addome</u>	X	X	X	X	X	X	X
<u>Endoscopia</u>	X	X	X	X	X		X
<u>Rx torace/CT torace</u>	X						

Proseguire dopo il 5° anno con follow-up annuale fino al decimo anno.

Altri esami sono indicati su sospetto clinico o per ulteriore precisazione diagnostica.

B. Paziente con GIST BASSO RISCHIO

	1° Anno (mesi)					2° Anno (mesi)				3° Anno (mesi)		4° - 5° Anno * (mesi)	
	1	3	6	9	12	3	6	9	12	6	12	6	12
Anamnesi	X		X		X	X		X		X	X	X	X
Esame obiettivo	X		X		X	X		X		X	X	X	X
Esami:													
<u>Esami ematochimici</u>	X		X		X	X		X		X	X	X	X
<u>TC/RMN addome</u>	X		X		X	X		X		X	X	X	X
<u>Endoscopia</u>	X				X ¹							X ²	
<u>Rx Torace/TC torace</u>	X												

Proseguire dopo il 5° anno con follow-up annuale fino al decimo anno.

Altri esami sono indicati su sospetto clinico o per ulteriore precisazione diagnostica.

3. Algoritmo comunicazione col paziente

Al paziente dovrà essere fornito un modulo di consenso informato relativo alla procedura diagnostica, chirurgica o medica, previa lettura e spiegazione di tutte le implicazioni relative, con domande di verifica della comprensione di quanto letto e spiegato.

Al paziente verrà inoltre fornito un consenso informato per l'analisi istologica e per l'analisi mutazionale che possa prevedere ulteriori approfondimenti futuri di mutazioni importanti per la sua prognosi o per eventuali prospettive terapeutiche.

4. Terapia

Terapia adiuvante

Rischio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Basso rischio	Nessuna terapia		
Rischio Intermedio	Terapia con Imatinib 400 mg/die per 3 anni in casi selezionati	II	C
Alto rischio	Terapia con Imatinib 400 mg/die per 3 anni	I	A

Terapia Medica prima linea

Tipo mutazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Mutazione esone 11	Imatinib 400 mg/die fino a progressione o tollerabilità	I	A
Mutazione esone 9	Imatinib 800 mg/die fino a progressione o tollerabilità	III	A

Terapia Medica di seconda linea

Tipo mutazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Mutazione esone 11	Sunitinib 50 mg/die x 4 settimane ogni 6 o 37,5 mg/die fino a progressione o tollerabilità (III,B)	I	B
Mutazione esone 9	Sunitinib 50g/die x 4 settimane ogni 6, o 37,5 mg/die fino a progressione o tollerabilità (III,B)	I	B

Terapia Medica di terza linea

Tipo mutazione	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Mutazione esone 9/11	Regorafenib 160 mg/die x 3 settimane ogni 4	I	B

5. Criteri Di Valutazione Della Risposta (Choi Criteria)

Modified Computed Tomography Response Evaluation Criteria (Choi et al.'s Criteria)

Response	Definition
-----------------	-------------------

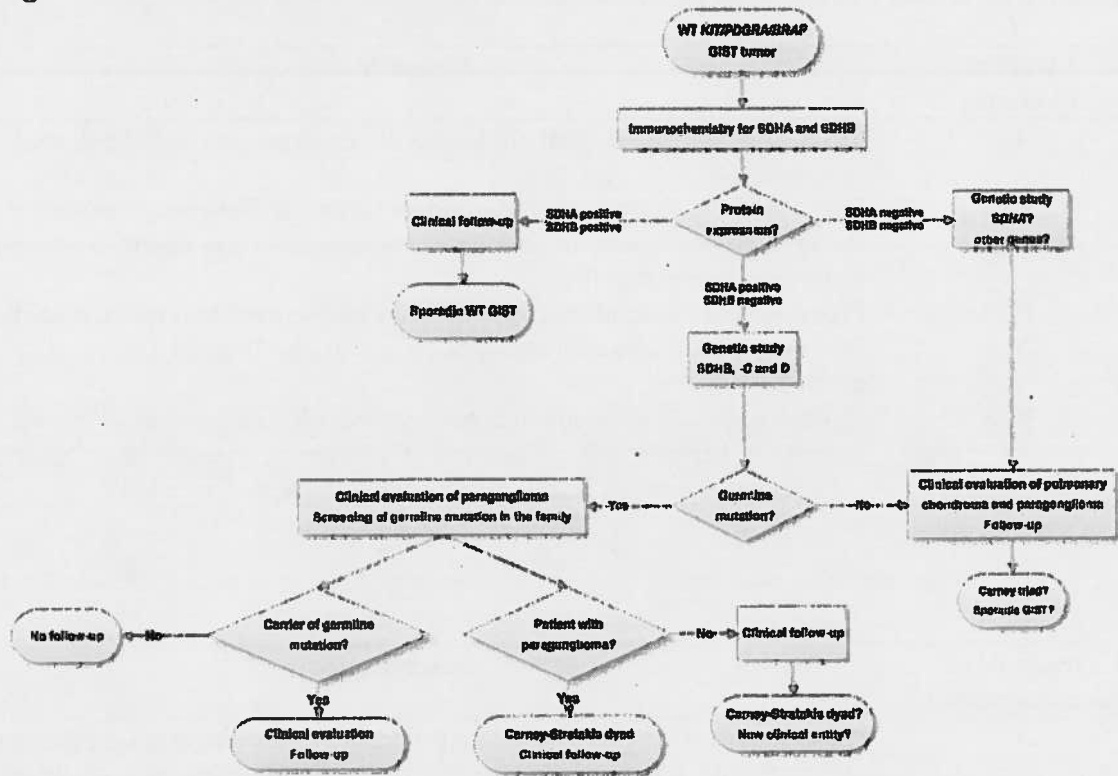
Complete response	1. Disappearance of all lesions 2. No new lesions
Partial response	1. A decrease in size† of 10% or more OR a decrease in tumor density (HU) of 15% or more on CT 2. No new lesions 3. No obvious progression of non measurable disease
Stable disease	1. Does not meet criteria for complete response, partial response, or progression 2. No symptomatic deterioration attributed to tumor progression
Progression	1. An increase in tumor size† of disease 10% or more AND does not meet criteria of partial response by tumor density (HU) on CT 2. New lesions 3. New intratumoral nodules or increase in the size of existing intratumoral tumor nodules

6. Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni

Livelli di Evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Grado delle Raccomandazioni	Descrizione
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Allegato 1 ALGORITMO GIST WT



European Journal of Human Genetics (2013) 21, 503–510

DRUG INTERACTIONS WITH THE TYROSINE KINASE INHIBITORS IMATINIB, DASATINIB AND NILOTINIB

Table legend

The Table (in 17 parts) summarizes observed or potential drug interactions between TKIs and commonly concomitantly prescribed drugs or classical interacting agents (lines) sorted according to the ATC classification. The arrows ↑ and ↓ indicate an increase or decrease of drug concentration respectively. **Boldface text** outlines interactions reported in the literature (reference number), whereas **standard characters** represent potential interactions predicted from theoretical considerations (but not yet reported in the literature). **Absence of interaction** means that a clinical study concluded to the absence of interaction (reference number), and a box shaded in grey means that no interaction is either reported or theoretically expected.

Alimentary tract and metabolism

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
PPI	Omeprazole	• inhibition of Pgp by omeprazole : ↑ imatinib exposure ^{6,10,65}	• ↓ dasatinib absorption ⁸	
	Esomeprazole	• inhibition of Pgp by esomeprazole : ↑ imatinib exposure ^{6,10,65}	• ↓ dasatinib absorption ⁸	
	Pantoprazole	• inhibition of Pgp by pantoprazole : ↑ imatinib exposure ^{6,10,65}	• ↓ dasatinib absorption ⁸	
H2-antagonists	Cimetidine	• inhibition of CYP 3A4 and Pgp by cimetidine : ↑ imatinib exposure ^{12,66} • inhibition of hOCT1 by cimetidine : ↓ imatinib intracellular exposure ^{12,66,68}	• ↓ dasatinib absorption ⁸	• inhibition of CYP 3A4 by cimetidine : ↑ nilotinib exposure ^{12,66}
	Ranitidine	• inhibition of Pgp by ranitidine : ↑ imatinib exposure ^{12,66} • inhibition of hOCT1 by ranitidine : ↓ imatinib intracellular exposure ^{12,66,68}	• ↓ dasatinib absorption ⁸	
Antiemetics	Metoclopramide		• ↑ QT interval ¹⁹ (additive effect) → monitor ECG	• ↑ QT interval ¹⁹ (additive effect) → monitor ECG
Antidiabetic drugs	Insulin			
	Metformin	• inhibition of hOCT1 by metformin : ↓ imatinib intracellular exposure ^{6,10,68}		
	Glibenclamide	• inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib : ↑ glibenclamide exposure ^{2,7,19} • inhibition of Pgp by glibenclamide : ↑ imatinib exposure ^{6,10,68}	• inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ glibenclamide exposure ^{2,7,19} • inhibition of Pgp by glibenclamide : ↑ dasatinib exposure ^{7,10,66}	inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib : ↑ glibenclamide exposure ^{2,7,19}
	Acarbose			
	Rosiglitazone	• inhibition of CYP 2C9 by imatinib : ↑ rosiglitazone exposure ^{2,7,19}		inhibition of CYP 2C9 by nilotinib : ↑ rosiglitazone exposure ^{2,7,19}
	Pioglitazone	• inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}	• inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}	inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}
	Nateglinide	• inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib : ↑ nateglinide exposure ^{2,12,19}	• inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ nateglinide exposure ^{2,12,19}	inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib : ↑ nateglinide exposure ^{2,12,19}
	Repaglinide	• inhibition of CYP 3A4 by imatinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}	inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by dasatinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}	inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib : ↑ pioglitazone exposure ^{2,12,19}

Blood and blood forming organs

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Antiplatelet drug ^a	Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and 2C19 by imatinib:^{2,12,19} ↑ clopidogrel exposure^{2,12,19} ↓ clopidogrel bioactivation^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib:^{2,12,19} ↑ clopidogrel exposure^{2,12,19} ↓ clopidogrel bioactivation^{2,12,19} • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib:^{2,12,19} ↑ clopidogrel exposure^{2,12,19} ↓ clopidogrel bioactivation^{2,12,19}
	Anticoagulants ^a	Acenocoumarol	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:^{2,12,19} ↑ anticoagulation → monitor PT/INR^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19}
Phenprocoumon		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:^{2,12,19} ↑ anticoagulation → monitor PT/INR^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:^{2,12,19} ↑ anticoagulation → monitor PT/INR^{2,12,19}
Warfarin		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:^{2,12,19} ↑ anticoagulation → monitor PT/INR^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:^{2,12,19} ↑ anticoagulation → monitor PT/INR^{2,12,19}
Heparin		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of Pgp by heparin:²⁷ ↑ imatinib exposure²⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} • Inhibition of Pgp by heparin:^{27,28,29,30,31,32,33} ↑ dasatinib exposure^{27,28,29,30,31,32,33} 	
Enoxaparin			<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	
Nadroparin			<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	
Dalteparin			<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib:^{2,12,19} ↑ risk of bleeding^{2,12,19} 	

Cardiovascular system

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Calcium channel blockers	Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: ↑ verapamil exposure^{6,24,25,70-74} Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by verapamil: ↑ imatinib exposure^{25,70-73} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ verapamil exposure^{6,9} Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by verapamil: ↑ dasatinib exposure^{6,10,63,66-68} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ verapamil exposure^{6,12,72,73} Inhibition of CYP 3A4 by verapamil: ↑ nilotinib exposure^{6,12,19}
	Diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ diltiazem exposure^{6,18} Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by diltiazem: ↑ imatinib exposure^{6,24,25,70-74} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ diltiazem exposure^{6,18} Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by diltiazem: ↑ dasatinib exposure^{6,10,63,66-68} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ diltiazem exposure^{6,9} Inhibition of CYP 3A4 by diltiazem: ↑ nilotinib exposure^{6,12,73}
	Nifedipine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ nifedipine exposure^{6,12,70} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ nifedipine exposure^{6,12,72} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP3A4 by nilotinib: ↑ nifedipine exposure^{6,72}
	Amlodipine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ amlodipine exposure^{6,72,18} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ amlodipine exposure^{6,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ amlodipine exposure^{6,72,18}
NO precursors	Molsdomine			
	Isosorbid mononitrate (ISMN)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ ISMN exposure^{6,7,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ ISMN exposure^{6,7,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ ISMN exposure^{6,12,18}
	Isosorbid dinitrate (ISDN)	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ ISDN exposure^{6,7,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ ISDN exposure^{6,7,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ ISMN exposure^{6,12,18}
	Nitroglycerine			
HMG-CoA reductase inhibitors	Simvastatin	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ simvastatin exposure^{6,12,19,48} Inhibition of Pgp by simvastatin: ↑ imatinib exposure^{6,24,25,70-74} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ simvastatin exposure^{6,12,19,48} Inhibition of Pgp by simvastatin: ↑ dasatinib exposure^{6,12,31,62,69} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ simvastatin exposure^{6,12,19}
	Pravastatin			
	Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ atorvastatin exposure^{6,12,19} Inhibition of Pgp by atorvastatin: ↑ imatinib exposure^{6,24,25,70-74} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ atorvastatin exposure^{6,12,19} Inhibition of Pgp by atorvastatin: ↑ dasatinib exposure^{6,10,62,69} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ atorvastatin exposure^{6,12,19}
	Rosuvastatin			
Antiarrhythmic drugs	Amlodarone	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: ↑ amlodarone exposure^{6,24,25,70,71,73,77} Inhibition of CYP3A4 and Pgp by amlodarone: ↑ imatinib exposure^{6,24,25,70,71,73,77} Inhibition of hOCT1 by amlodarone: ↓ imatinib intracellular exposure^{6,12,63} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ amlodarone exposure^{6,24,25,70,71,73,77} Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by amlodarone: ↑ dasatinib exposure^{6,10,62,67} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of Pgp and CYP 3A4 by nilotinib: ↑ amlodarone exposure^{6,12,62,75} Inhibition of CYP 3A4 by amlodarone: ↑ nilotinib exposure^{6,12,19} ↑ QT interval¹⁹ (additive effect) ⇒ monitor ECG
	Quinidine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ quinidine exposure^{6,12,19} Inhibition of Pgp by quinidine: ↑ imatinib exposure^{6,24,25,70-74} Inhibition of hOCT1 by quinidine: ↓ imatinib intracellular exposure^{6,12,63} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ quinidine exposure^{6,12,19} Inhibition of Pgp by quinidine: ↑ dasatinib exposure^{6,10,69} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ quinidine exposure^{6,12,19}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Diuretics	Furosemide	• Absence of interaction ⁷⁵		
	Torsemide	• Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ torsemide exposure ^{8,18}		• Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ torsemide exposure ^{8,18}
	Hydrochlorothiazide			
	Spirolactone	• Inhibition of Pgp by spironolactone: ↑ imatinib exposure ^{2,85}	• Inhibition of Pgp by spironolactone: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,25,28}	
Beta blockers	Metoprolol	• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ metoprolol exposure ¹⁸	• Inhibition of Pgp by metoprolol: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,28}	• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ metoprolol exposure ^{8,18,19}
	Bisoprolol	• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ bisoprolol exposure ¹⁸	• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ bisoprolol exposure ^{8,18}	• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ bisoprolol exposure ^{8,18,19}
	Carvedilol	• Inhibition of CYP 2C9 and 2D6 by imatinib: ↑ carvedilol exposure ¹⁸ • Inhibition of Pgp by carvedilol: ↑ imatinib exposure ^{82,72,79}	• Inhibition of Pgp by carvedilol: ↑ dasatinib exposure ^{1,10,23,25,28,79}	• Inhibition of CYP 2C9 and 2D6 by nilotinib: ↑ carvedilol exposure ^{3,18,19}
	Atenolol	• Absence of interaction ⁹		
ACE inhibitors	Captopril	• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ captopril exposure ⁹ • Inhibition of Pgp by captopril: ↑ imatinib exposure ^{8,18,24,25,71,73}	• Inhibition of Pgp by captopril: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,28}	• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ captopril exposure ^{8,18,19}
	Enalapril	• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ enalapril exposure ⁹ • Inhibition of Pgp by enalapril: ↑ imatinib exposure ^{8,78,24,25,71,73}	• Inhibition of Pgp by enalapril: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,28}	• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ enalapril exposure ^{8,18,19}
	Ramipril			
	Lisinopril	• Inhibition of Pgp by imatinib: ↑ lisinopril exposure ^{8,18,24,25,71,73} • Inhibition of Pgp by lisinopril: ↑ imatinib exposure ⁹	• Inhibition of Pgp by lisinopril: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,28}	
AT II receptor blockers	Losartan	• Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by imatinib: losartan exposure and ↓ losartan bioactivation ^{8,18,19} • Inhibition of Pgp by losartan: ↑ imatinib exposure ^{8,18,19}	• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ losartan exposure ^{8,13} • Inhibition of Pgp by losartan: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,23,28}	• Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by nilotinib: ↑ losartan exposure and ↓ losartan bioactivation ^{8,18,19}
	Candesartan			
Cardiac glycosides	Digoxin	• ↓ digoxin absorption ^{8,18,19} (unknown mechanism)	• ↑ QT interval ¹⁸ (additive effect) → monitor ECG	• ↑ QT interval ¹⁸ (additive effect) → monitor ECG • Inhibition of Pgp by nilotinib: ↑ digoxin exposure ^{8,18,19}

Hormonal preparations

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Corticosteroids	Prednisone			
	Dexamethasone	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by dexamethasone : ↓ imatinib exposure¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by dexamethasone : ↓ dasatinib exposure¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by dexamethasone : ↓ nilotinib exposure^{8,12,19}
	Betamethasone			
Thyroid therapy	Levothyroxine	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of UGTs by imatinib : ↓ levothyroxine^{22,23} • Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ imatinib exposure^{32,33} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ dasatinib exposure^{6,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ nilotinib exposure^{8,19}
	Carbimazole			
Antineoplastic agents	Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by imatinib: ↑ cyclophosphamide exposure ↓ cyclophosphamide bioactivation^{24,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ cyclophosphamide exposure ↓ cyclophosphamide bioactivation^{9,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 2B6 by nilotinib: ↓ cyclophosphamide exposure ↑ cyclophosphamide bioactivation¹⁰
Antiestrogen agent	Tamoxifen	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by imatinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation^{18,20} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation^{18,20} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by nilotinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation^{18,20}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Azoles	Itraconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ imatinib exposure ^{9,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ dasatinib exposure ^{12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 by itraconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13}
	Fluconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fluconazole: ↑ imatinib exposure ^{9,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fluconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by fluconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Voriconazole	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ imatinib exposure ^{8,12,13,14}	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Ketoconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ imatinib exposure ^{8,12,13,17}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ dasatinib exposure ^{9,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by ketoconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
Allylamine	Terbinafine	• Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}
Nitroimidazole	Metronidazole			
Antiviral/Nucleoside analog	Aciclovir	• Absence of interaction ⁶¹		
	Valaciclovir	• Absence of interaction ³¹		
	Ganciclovir	• Inhibition of hOCT1 by ganciclovir: ↓ imatinib intracellular exposure ^{9,12,13}		
	Valganciclovir	• Inhibition of hOCT1 by valganciclovir: ↓ imatinib intracellular exposure ^{9,12,13}		
Antimycobacterials	Rifampicine	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ imatinib exposure ^{9,12,13}	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ dasatinib exposure ^{8,12,13}	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ nilotinib exposure ^{9,12,13}
	Isoniazide			
	Ethambutol			

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Azoles	Itraconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ Imatinib exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 by itraconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13}
	Fuconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fuconazole: ↑ Imatinib exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fuconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by fuconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Voriconazole	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ Imatinib exposure ^{8,12,13,14}	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Ketoconazole	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ Imatinib exposure ^{8,12,13,14}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ dasatinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG	• Inhibition of CYP 3A4 by ketoconazole: ↑ nilotinib exposure ^{8,12,13} • ↑ QT Interval ^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
Allylamine	Terbinafine	• Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}	• Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ terbinafine exposure ^{8,12,13}
Nitroimidazole	Metronidazole			
Antiviral/Nucleoside analog	Aciclovir	• Absence of interaction ⁸¹		
	Valaciclovir	• Absence of interaction ⁸¹		
	Ganciclovir	• Inhibition of hOCT1 by ganciclovir: ↓ Imatinib intracellular exposure ^{8,12,13}		
	Valganciclovir	• Inhibition of hOCT1 by ganciclovir: ↓ Imatinib intracellular exposure ^{8,12,13}		
Antimycobacterials	Rifampicine	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ Imatinib exposure ^{8,12,13}	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ dasatinib exposure ^{8,12,13}	• Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ nilotinib exposure ^{8,12,13}
	Isoniazide			
	Ethambutol			

Anti-Infectives

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Penicillins	Amoxicillin			
	Flucloxacillin			
Cephalosporins	Cefuroxime			
	Cefpodoxime			
	Ceftriaxone			
Macrolides	Clarithromycin	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by clarithromycin: ↑ imatinib exposure ^{8,10,16,37}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by clarithromycin: ↑ dasatinib exposure ^{8,16,19}	• Inhibition of CYP 3A4 by clarithromycin: ↑ nilotinib exposure ^{8,10,19}
	Azithromycin			
	Erythromycin	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by erythromycin: ↑ imatinib exposure ^{8,10,16,37}	• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by erythromycin: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,19}	• Inhibition of CYP 3A4 by erythromycin: ↑ nilotinib exposure ^{12,19}
Tetracyclines	Doxycycline			
	Ciprofloxacin	• Inhibition of Pgp by ciprofloxacin: ↑ imatinib exposure ^{8,10,34,65,71,73}	• ↑ QT interval ^{18,19} (additive effect) → monitor ECG • Inhibition of Pgp by ciprofloxacin: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,51,58,60}	• ↑ QT interval ^{18,19} (additive effect) → monitor ECG
Quinolones	Levofloxacin	• Inhibition of Pgp by levofloxacin: ↑ imatinib exposure ^{8,10,24,65,71,73} • Inhibition of hOCT1 by levofloxacin: ↓ imatinib intracellular exposure ^{24,65}	• ↑ QT interval ^{18,19} (additive effect) → monitor ECG • Inhibition of Pgp by levofloxacin: ↑ dasatinib exposure ^{8,10,51,58,60}	• ↑ QT interval ^{18,19} (additive effect) → monitor ECG
	Norfloxacin		• ↑ QT interval ^{8,19} (additive effect) → monitor ECG	• ↑ QT interval ^{18,19} (additive effect) → monitor ECG
Sulfonamides	Co-trimoxazole	• Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ co-trimoxazole ^{8,19}		• Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ co-trimoxazole ^{8,10,19}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Protease inhibitors	Ritonavir		<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ritonavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ dasatinib exposure^{8,12,19,23} • ↑ QT interval (additive effect)^{18,19} → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by ritonavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nilotinib exposure^{9,12,15,23} • ↑ QT interval (additive effect)^{13,19} → monitor ECG
	Saquinavir	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ saquinavir exposure^{8,12,19,23} Inhibition of hOCT1 by saquinavir: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib intracellular exposure^{8,12,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ saquinavir exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ saquinavir exposure^{8,12,19,23}
	Darunavir	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by darunavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ imatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by darunavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ dasatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by darunavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nilotinib exposure^{8,12,19,23}
	Atazanavir	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ atazanavir exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ atazanavir exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ atazanavir exposure^{8,12,19,23}
	Tipranavir	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ tipranavir exposure^{8,12,19,23} Inhibition of CYP 3A4 by tipranavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ imatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ tipranavir exposure^{8,12,19,23} Inhibition of CYP 3A4 by tipranavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ dasatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ tipranavir exposure^{8,12,19,23} Inhibition of CYP 3A4 by tipranavir: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nilotinib exposure^{8,12,19,23}
	Indinavir	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ indinavir exposure^{8,12,19,23} Inhibition of hOCT1 by indinavir: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib intracellular exposure^{8,12,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ indinavir exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ indinavir exposure^{8,12,19,23}
Nucleoside and nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Lamivudine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of hOCT1 by lamivudine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib intracellular exposure^{8,12,23} 		
	Emtricitabine			
	Zidovudine			
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ efavirenz exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by efavirenz: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ efavirenz exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by efavirenz: <ul style="list-style-type: none"> ↓ dasatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ efavirenz exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by efavirenz: <ul style="list-style-type: none"> ↓ nilotinib exposure^{8,12,19,23}
	Nevirapine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nevirapine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by nevirapine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nevirapine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by nevirapine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ dasatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ nevirapine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by nevirapine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ nilotinib exposure^{8,12,19,23}
	Etravirine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by imatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ etravirine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by etravirine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ imatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ etravirine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by etravirine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ dasatinib exposure^{8,12,19,23} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by nilotinib: <ul style="list-style-type: none"> ↑ etravirine exposure^{8,12,19,23} Induction of CYP 3A4 by etravirine: <ul style="list-style-type: none"> ↓ nilotinib exposure^{8,12,19,23}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Antimalarial drugs	Quinine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ quinidine exposure^{5,18,19} • Inhibition of CYP 2D6 and Pgp by quinidine: ↑ imatinib exposure^{2,18,19} • Inhibition of hOCT1 by quinine: ↓ imatinib intracellular exposure^{3,13,55} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ quinidine exposure^{2,18,19} • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ quinidine exposure^{5,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ quinidine exposure^{2,18,19}
	Chloroquine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of Pgp by chloroquine: ↑ imatinib exposure^{2,13,18} • Inhibition of hOCT1 by chloroquine: ↓ imatinib intracellular exposure^{3,13,55} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of Pgp by chloroquine: ↑ dasatinib exposure^{2,13,18} • ↑ QT interval^{12,13} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Mefloquine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: ↑ mefloquine exposure^{2,18,19} • Inhibition of Pgp by mefloquine: ↑ imatinib exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ mefloquine exposure^{2,18,19} • Inhibition of Pgp by mefloquine: ↑ dasatinib exposure^{2,18,19} • ↑ QT interval^{12,13} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ mefloquine exposure^{2,18,19} • ↑ QT interval^{12,13} (additive effect) → monitor ECG
	Proguanil	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C19 and Pgp by imatinib: ↑ proguanil exposure • ↓ proguanil bioactivation^{2,18,19} 		
	Atovaquone			
	Doxycycline			

Immunomodulating agents

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Immunosuppressants	Ciclosporin	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by Imatinib: ↑ ciclosporin exposure^{28,29} • Inhibition of Pgp and CYP 3A4 by ciclosporin: ↑ Imatinib exposure^{28,29} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ ciclosporin exposure^{2,12,13,34} • Inhibition of CYP3A4 and Pgp by ciclosporin: ↑ dasatinib exposure^{2,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ ciclosporin exposure^{5,12,13,34} • Inhibition of CYP3A4 by ciclosporin: ↑ nilotinib exposure^{9,12,34}
	Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by Imatinib: ↑ tacrolimus exposure^{2,12,13,34} • Inhibition of Pgp by tacrolimus: ↑ Imatinib exposure^{2,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ tacrolimus exposure^{2,12,13,34} • Inhibition of Pgp by tacrolimus: ↑ dasatinib exposure^{2,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ tacrolimus exposure^{2,12,13,34}
	Sirolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by Imatinib: ↑ sirolimus exposure^{2,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ sirolimus exposure^{2,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ sirolimus exposure^{2,12,13,34}
	Everolimus	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by Imatinib: ↑ everolimus exposure^{9,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ everolimus exposure^{9,12,13,34} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ everolimus exposure^{9,12,13,34}
	Mycophenolate mofetil			
	Methotrexate			
	Azathioprine			

Musculo-skeletal system

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
NSAIDs	Aspirin		<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenic effect of dasatinib: ↑ risk of bleeding^{8,12,13} 	
	Ibuprofen	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ ibuprofen exposure^{8,12,25,26} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 by dasatinib: ↑ ibuprofen exposure^{8,12,25,26} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 and 2C9 by nilotinib: ↑ ibuprofen exposure^{8,12,25,26}
	Mefenacid	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ mefenacid exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 by dasatinib: ↑ mefenacid exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 and 2C9 by nilotinib: ↑ mefenacid exposure^{8,12,13}
	Metamizole	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by metamizole: ↓ imatinib exposure^{8,12,27} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by metamizole: ↓ dasatinib exposure^{8,12,27} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by metamizole: ↓ nilotinib exposure^{8,12,27}
	Diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 by imatinib: ↑ diclofenac exposure^{8,12,28} • Inhibition of Pgp by diclofenac: ↑ imatinib exposure^{8,12,28} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 by dasatinib: ↑ diclofenac exposure^{8,12,28} • Inhibition of Pgp by diclofenac: ↑ dasatinib exposure^{8,12,28} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C8 and 2C9 and by nilotinib: ↑ diclofenac exposure^{8,12,28}
Antigout preparations	Alopurinol			

Nervous system

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
SSRI	Fluoxetine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ fluoxetine exposure^{8,12,22,23} 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ QT interval^{8,12,13,22,23} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ QT interval^{8,12,13,22,23} (additive effect) → monitor ECG
	Fluvoxamine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ fluvoxamine exposure^{8,12,13} 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ fluvoxamine exposure^{8,12,13}
	Paroxetine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ paroxetine exposure^{8,12,13} 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ paroxetine exposure^{8,12,13}
	Citalopram	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ citalopram exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ citalopram exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ citalopram exposure^{8,12,13}
	Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ sertraline exposure^{8,12,13,22} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ sertraline exposure^{8,12,13,22} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ sertraline exposure^{8,12,13,22}
SSNRI	Venlafaxine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ venlafaxine exposure^{8,12,13,22} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ venlafaxine exposure^{8,12,13,22} • ↑ QT interval (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ venlafaxine exposure^{8,12,13,22} • ↑ QT interval (additive effect) → monitor ECG
	Duloxetine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ duloxetine exposure^{8,12,13} 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ duloxetine exposure^{8,12,13}
Tetracyclic agent	Mirtazapine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ mirtazapine exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ mirtazapine exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ mirtazapine exposure^{8,12,13}
Tricyclic agents	Trimipramine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ trimipramine exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{8,13} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{8,13} (additive effect) → monitor ECG • Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ trimipramine exposure^{8,12,13}
	Amitriptyline	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ amitriptyline exposure^{8,12,13} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ amitriptyline exposure^{8,12,13} • ↑ QT interval^{8,13} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ amitriptyline exposure^{8,12,13} • ↑ QT interval^{8,13} (additive effect) → monitor ECG
Phenothiazines	Levomepromazine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ levomepromazine exposure^{8,12,13} 		<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ levomepromazine exposure^{8,12,13}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Z-drugs	Zolpidem	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ zolpidem exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ zolpidem exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ zolpidem exposure^{2,12,19}
	Zaleplon	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ zaleplon exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ zaleplon exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ zaleplon exposure^{2,12,19}
	Zopiclone	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ zopiclone exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ zopiclone exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ zopiclone exposure^{2,12,19}
Benzodiazepines	Alprazolam	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ alprazolam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ alprazolam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ alprazolam exposure^{2,12,19}
	Bromazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ bromazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ bromazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ bromazepam exposure^{2,12,19}
	Clonazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ clonazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ clonazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ clonazepam exposure^{2,12,19}
	Oxazepam			
	Lorazepam			
	Diazepam	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ diazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ diazepam exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ diazepam exposure^{2,12,19}
	Midazolam	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ midazolam exposure^{2,12,19} • Inhibition of Pgp by midazolam: ^{2,12,19} ↑ imatinib exposure^{2,12,19} • Inhibition of hOCT1 by midazolam: ^{2,12,19} ↓ imatinib intracellular exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ^{2,12,19} ↑ midazolam exposure^{2,12,19} • Inhibition of Pgp by midazolam: ^{2,12,19} ↑ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ midazolam exposure^{2,12,19}
Barbiturates	Phenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 and 2C19 by imatinib: ^{2,12,19} ↑ phenobarbital exposure^{2,12,19} • Induction of CYP 3A4 by phenobarbital: ^{2,12,19} ↓ imatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by phenobarbital: ^{2,12,19} ↓ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ^{2,12,19} ↑ phenobarbital exposure^{2,12,19} • Induction of CYP 3A4 by phenobarbital: ^{2,12,19} ↓ nilotinib exposure^{2,12,19}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Antipsychotic agents	Haloperidol	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ haloperidol exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ haloperidol exposure^{2,12,19} • ↑ QT interval^{12,19} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{12,19} (additive effect) → monitor ECG
	Clozapine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib: ↑ clozapine exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ clozapine exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ clozapine exposure^{2,12,19}
	Olanzapine			
	Risperidone	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ risperidone exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{12,19} (additive effect) → monitor ECG 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ QT interval^{12,19} (additive effect) → monitor ECG
Antiseizure drugs	Phenytoin	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by phenytoin: ↓ imatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by phenytoin: ↓ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by phenytoin: ↓ nilotinib exposure^{2,12,19}
	Valproic acid	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 and 2C19 by imatinib: ↑ valproic acid exposure • Inhibition of CYP 3A4 by valproic acid: ↑ imatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 3A4 by valproic acid: ↑ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ valproic acid exposure • Inhibition of CYP 3A4 by valproic acid: ↑ nilotinib exposure^{2,12,19}
	Carbamazepine	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 and Pgp by carbamazepine: ↓ imatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 and Pgp by carbamazepine: ↓ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by carbamazepine: ↓ nilotinib exposure^{2,12,19}
	Lamotrigine			
	Gabapentin			
	Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by topiramate: ↓ imatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by topiramate: ↓ dasatinib exposure^{2,12,19} 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 3A4 by topiramate: ↓ nilotinib exposure^{2,12,19}
	Levetiracetam			
Antimanic drug	Lithium			
Aminoketone	Suproprion			<ul style="list-style-type: none"> • Induction of CYP 2B6 by nilotinib: ↓ bupropion exposure ↑ bupropion bioactivation^{2,12,19}

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Opioids	Morphine			
	Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib : ↑ tramadol exposure^{2,18,19} ↓ tramadol bioactivation^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ tramadol exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib : ↑ tramadol exposure^{2,18,19} ↓ tramadol bioactivation^{2,18,19}
	Methadone	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib : ↑ methadone exposure^{2,18,19} Inhibition of Pgp by methadone : ↑ imatinib exposure.^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ QT Interval^{2,18,19} (additive effect) Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ methadone exposure^{2,18,19} Inhibition of Pgp by methadone : ↑ dasatinib exposure.^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib : ↑ methadone exposure^{2,18,19} Induction of CYP 2B6 by nilotinib : ↓ methadone exposure¹⁹ ↑ QT Interval^{2,18,19} (additive effect)
	Hydromorphone			
	Oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by imatinib : ↑ oxycodone exposure ↓ oxycodone bioactivation^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ oxycodone exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib : ↑ oxycodone exposure ↓ oxycodone bioactivation^{2,18,19}
	Buprenorphine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib : ↑ buprenorphine exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ buprenorphine exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib : ↑ buprenorphine exposure^{2,18,19}
Other	Acetaminophen	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of o-glucuronidation by imatinib : ↑ acetaminophen exposure^{2,18,19} 		
Antimigraine preparations	Dihydroergotamine	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by imatinib : ↑ dihydroergotamine exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib : ↑ dihydroergotamine exposure^{2,18,19} 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib : ↑ dihydroergotamine exposure^{2,18,19}
	Sumatriptan			

Respiratory system

		Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
H1-antagonists	Cetirizin			• Inhibition of Pgp by nilotinib: ↑ cetirizin exposure ^{2, 12, 13}
	Levocetirizin			• Inhibition of Pgp by nilotinib: ↑ cetirizin exposure ^{2, 12, 13}
	Loratadin	• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ loratadin exposure ^{2, 12, 13}	• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ loratadin exposure ^{2, 12, 13}	• Inhibition of Pgp by nilotinib: ↑ loratadin exposure ^{2, 12, 13}
	Fexofenadin			
Anti asthma drugs	Sa butamol			
	Theophylline			

ALLEGATO 3

Potenzial drug interaction with Sunitinib Malate

Drug	Interaction
Aprepitant	Inhibit CYP450 may increase Sunitinib plasma concentration. A dose reduction to a minimum 37.5 mg should be considered
Carmazepina	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration. Select an alternate concomitant medication with no or minimal enzyme induction is recommended
Clarithromicina	Inhibit CYP450 may increase Sunitinib plasma concentration.
Desametasone	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration. A dose increase for sunitinib to a maximum of 87.5 mg daily should be considered if sunitinib must be co-administered with a CYP450 3A4 inducer
Eritromicina	Inhibit CYP450 may increase Sunitinib plasma concentration.
St John's wort	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration unpredictably.
Itraconazolo	Inhibit CYP450 3A4 may increase Sunitinib plasma concentration.
ketokonazolo	Inhibit CYP450 3A4 may increase Sunitinib plasma concentration. A dose reduction to a minimum 37.5 mg should be considered
Phenobarbital	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration.
Phenitoin	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration.
Rifabutin	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration.
Rifampin	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration.
Rifapentine	Induces CYP450 3A4 may decrease Sunitinib plasma concentration.

Other drugs that inhibit CYP450 and should be used with caution in conjunction with sunitinib include voriconazole, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and telithromycin.

