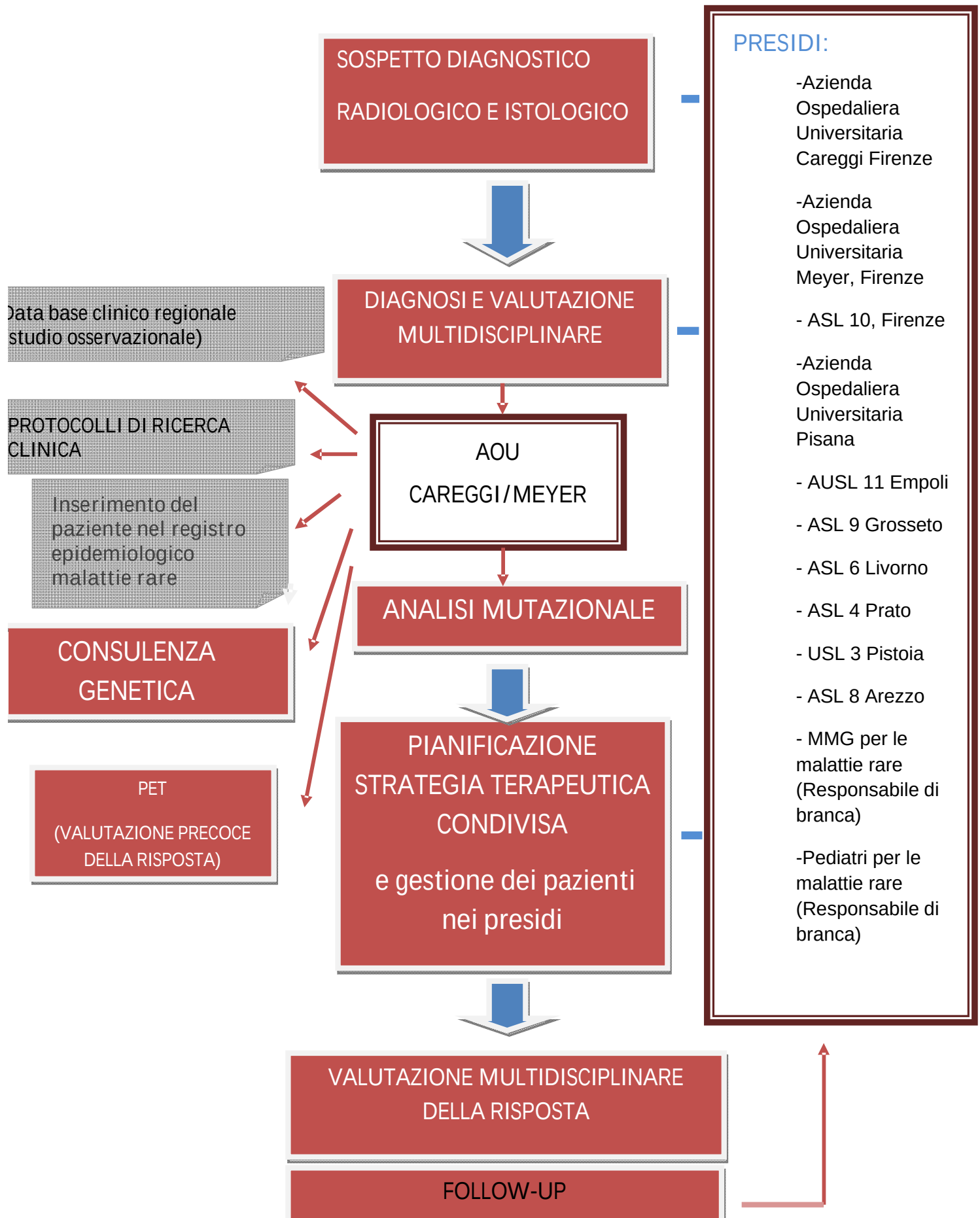


PERCORSO DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO NEI GIST PEDIATRICI E DELL'ADULTO



Il percorso del paziente oncologico con GIST inizia nel momento del sospetto diagnostico sia esso radiologico o istologico in uno dei presidi della rete indicati:

la conferma diagnostica e la complementare valutazione multidisciplinare viene svolta, previ incontri collegiali mensili, nel centro di riferimento della patologia (AOU Careggi/Mayer) insieme ai rappresentanti dei presidi.

In questa sede viene programmata:

a) ANALISI MUTAZIONALE eseguita in sede (AOU Careggi) con doppio controllo con l'Anatomia Patologica dell'Ospedale di Treviso coordinato dal Dr. Dei Tos

b) richiesta, ove necessaria, CONSULENZA GENETICA con il Prof Genuardi (AOU Careggi/Meyer)

c) inserimento del paziente con GIST nel REGISTRO epidemiologico delle MALATTIE RARE (AOU Careggi/Meyer)

d) programmazione degli esami di staging più appropriati per impostare l'iter di cura e valutare la risposta precoce alla terapia (esame PET al basale e dopo 15 gg) (AOU Careggi)

e) inserimento del paziente in PROTOCOLLI DI RICERCA con farmaci sperimentali ed innovativi (AOU Careggi)

f) inserimento del dato clinico del paziente in un DATABASE REGIONALE condotto nell'ambito di uno studio osservazionale (AOU Careggi/Meyer)

La STRATEGIA TERAPEUTICA impostata alla luce delle linee guida condivise, viene poi seguita nei singoli presidi della rete e viene ridiscussa in riunione collegiale con il centro di riferimento ed i rappresentanti dei presidi al momento della VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA alla terapia, nell'ambito di un team multidisciplinare.

In entrambe le riunioni multidisciplinari verrà coinvolto il MEDICO DI MEDICINA GENERALE e/o il PEDIATRA di riferimento per condividere la gestione del paziente nelle singole fasi del percorso di cura.

Durante la fase dei controlli di FOLLOW-UP condotti nei singoli presidi (in accordo alle linee guida condivise), potrà essere richiesta un'ulteriore valutazione multidisciplinare durante una delle riunioni collegiali programmate, per impostare iter di cura alla progressione.



Raccomandazioni cliniche per la diagnosi e cura dei tumori stromali gastrointestinali GIST

Coordinatori: Francesco Di Costanzo, Silvia Gasperoni
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Oncologia Medica- Firenze

Settembre 2008
1° revisione Settembre 2009
2° revisione Agosto 2010

PREFAZIONE

Dr. E. Majno
Direttore Generale AOUC

In medicina, sempre più la qualità tecnica dipende strettamente dalla bontà delle informazioni di cui si dispone. Ogni decisione diagnostica e terapeutica è fondata sull'integrazione tra dati del paziente e le conoscenze in possesso del medico. Nella moderna organizzazione sanitaria, la ricerca del trattamento più appropriato e della medicina basata sulle evidenze (EBM) hanno portato i professionisti, le società scientifiche e le strutture ospedaliere a definire sempre di frequentemente, in modo chiaro e scientificamente documentato, il percorso dei pazienti e le scelte diagnostiche e terapeutiche.

Le linee guida sono entrate sempre più frequentemente nella mentalità dei professionisti come strumento di lavoro e garanzia per i pazienti.

E' mio grande piacere vedere come, sotto la naturale egida del Dipartimento di Oncologia, alcuni esperti della nostra Azienda Ospedaliero Universitaria si siano confrontati per produrre questo documento su una patologia rara come i *tumori gastrointestinali stromali (GIST)*. Quello che maggiormente mi lusinga è il fatto che questo progetto è nato direttamente dai professionisti che hanno lavorato a lungo, riunendosi e discutendo per elaborare un documento non fine a se stesso, ma uno strumento di lavoro. Questo significa che i nostri professionisti hanno una moderna concezione del proprio lavoro, non più documenti imposti dall'alto, ma razionalizzazione dei problemi per meglio lavorare ed offrire ai pazienti prestazioni di elevato contenuto scientifico. Da domani ogni paziente affetto da GIST, medici curanti ed altri professionisti potranno conoscere in modo dettagliato come questo problema è affrontato nell'AOU di Careggi.

Voglio complimentami e ringraziare tutti coloro hanno contribuito a queste linee guida su questo tumore raro e sperare che altre iniziative del genere siano sempre più frequenti.

PREFAZIONE

Prof. L. Cataliotti

Direttore Dipartimento Oncologico

Il Dipartimento Oncologico della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi ha l'obiettivo di garantire, ai pazienti che vi afferiscono, il massimo della qualità sia in ambito terapeutico che relazionale attraverso l'impiego appropriato delle tecnologie disponibili ed esaltando le capacità professionali del personale coinvolto.

Per fare ciò il Dipartimento è strutturato in gruppi oncologici multidisciplinari che hanno il compito di coordinare il percorso assistenziale dei pazienti con patologie neoplastiche che si rivolgono al nostro Ospedale, di redigere le linee guida, di garantire la formazione e l'aggiornamento degli operatori coinvolti e di sviluppare attività di ricerca di base e clinica.

E' evidente che l'impegno dei gruppi multidisciplinari sarà prevalentemente diretto verso le patologie neoplastiche più frequenti. Tuttavia un dipartimento oncologico inserito in una Azienda Ospedaliero-Universitaria come Careggi che ha ottime individualità professionali deve offrire l'eccellenza anche per quelle patologie di minore frequenza.

Questo documento sui tumori stromali gastrointestinali interpreta nella maniera giusta quanto finora detto. Infatti, tutti i professionisti coinvolti nella diagnosi e nella terapia di questa patologia, hanno contribuito a fare il punto sulle attuali conoscenze in questo ambito per quanto riguarda la propria disciplina ma, insieme, hanno suggerito, in base ai livelli di evidenza, il miglior comportamento da tenere nelle varie localizzazioni e nelle diverse situazioni.

Questo documento è quindi fondamentale per garantire in maniera omogenea, ai pazienti affetti da questa patologia, quanto di meglio la scienza medica oggi può offrire ed è un riferimento importante ed uno strumento di lavoro per tutti gli specialisti che tratteranno questi pazienti.

A Francesco Di Costanzo e Silvia Gasperoni insieme a tutti gli Specialisti delle diverse discipline il merito ed i complimenti per quanto fatto.

PREFAZIONE

Prof. G. Amunni

Direttore Operativo Istituto Toscano Tumori

Volentieri presento questo lavoro che è il frutto della discussione e della integrazione di esperienze di alcuni professionisti della Azienda Ospedaliero Universitaria di Careggi sul tema del GIST.

Si tratta di una patologia oncologica per la quale l'interesse è particolarmente alto non solo per le peculiarità biologiche, ma soprattutto per la costante necessità di modulare procedure appropriate anche alla luce di nuove ed interessanti prospettive di trattamento.

Credo che questo lavoro che nasce dalla volontà di definire all'interno di un grande ospedale con compiti anche di alta specializzazione e di ricerca un inquadramento ottimale per una casistica a rischio di inappropriata, sia una utile base per una condivisione più ampia, estesa a tutta la rete oncologica regionale.

Già nel gruppo regionale dei tumori intestinali era emersa la necessità di allargare la rosa delle Raccomandazioni Cliniche a questa neoplasia per cui ritengo che oggi si possa partire da questo documento per confrontare i comportamenti nei diversi dipartimenti oncologici, definire requisiti minimi e procedure appropriate, ipotizzare se necessari, specifici percorsi di diagnosi e cura. In questo senso l'ITT a partire dalla diffusione di questo documento intende, come consuetudine, essere promotore e facilitatore di quella discussione tra professionisti che è la base della omogeneità dei comportamenti clinici e della qualità della nostra offerta di diagnosi e cura.

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 medica con Imatinib

7.2.2 Terapia adiuvante

7.2.3 Terapia medica neoadiuvante

7.3 Recidiva di malattia

7.4 Terapia medica della malattia avanzata

Capitolo 9. Valutazione della risposta

Capitolo 10. Follow-up

Capitolo 11. Approccio terapeutico al dolore nei GIST

Bibliografia

Appendice

Allegato 1

GRUPPO DI LAVORO DELL'AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI FIRENZE

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e nome	Specialità	Ente di appartenenza
Bandettini L.	Chirurgia	AOUC Firenze
Bechi P.	Chirurgia	AOUC Firenze
Busà E.	Terapia del dolore	AOUC Firenze
Comin C.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Di Costanzo F.	Oncologia	AOUC Firenze
Farsi M.	Chirurgia	AOUC Firenze
Fucini C.	Chirurgia	AOUC Firenze
Galli A.	Gastroenterologia	AOUC Firenze
Gasperoni S.	Oncologia	AOUC Firenze
Manetti A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Mazza E.	Radiologia	AOUC Firenze
Mazzanti R.	Oncologia	AOUC Firenze
Mazzei T.	Farmacologia Oncologica	AOUC Firenze
Messerini L.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Mini E.	Farmacologia Oncologica	AOUC Firenze
Moretti R.	Chirurgia	AOUC Firenze
Neri B.	Oncologia	AOUC Firenze
Pupi A.	Medicina Nucleare	AOUC Firenze
Surrenti C.	Gastroenterologia	AOUC Firenze
Taddei A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Taddei G.	Anatomia Patologica	AOUC Firenze
Tonelli P.	Chirurgia	AOUC Firenze
Tonelli F.	Chirurgia	AOUC Firenze
Valeri A.	Chirurgia	AOUC Firenze
Vellucci R.	Terapia del dolore	AOUC Firenze

Legenda:

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Un ringraziamento alla Dr.ssa Elisa Giommoni, Dr.ssa Laura Vannini, Dr. Lorenzo Antonuzzo ed alla Sig.ra Mariolina Tauriello della Segreteria per il contributo fornito con tanta sollecitudine e professionalità.

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

I GIST sono spesso asintomatici e la loro diagnosi avviene in maniera incidentale, in seguito all'esecuzione di studi radiografici, esami endoscopici o interventi chirurgici. All'esame endoscopico appaiono spesso come lesioni sottomucose o come un bulging nel lume del viscere. Un'attenta caratterizzazione della lesione e la differenziazione dalle altre sottomucose è il primo requisito dell'esame endoscopico. 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. Successivamente l'esame ecoendoscopico (EUS), che può facilmente differenziare una lesione intramurale da una extramurale, permette spesso di giungere ad una diagnosi specifica. Dal punto di vista ecografico, i GIST sono lesioni ipoecogene ben circoscritte, omogenee, che possono prendere origine dalla muscolaris mucosae (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 muscolaris mucosae e sia successivamente cresciuta 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.

Ma il comportamento maligno di una lesione e soprattutto la diagnosi definitiva non può basarsi esclusivamente sulle dimensioni e sul pattern ecografico: l'esame istologico, citologico ed una analisi immunoistochimica completano così il quadro diagnostico.

Il prelievo biotico, oltre che per via laparoscopica o laparotomica, può essere eseguito anche a livello endoscopico: data, però, la localizzazione profonda dei GIST nella parete intestinale, le biopsie tradizionali, eseguite con pinze biotiche standard, hanno uno scarso valore diagnostico.

Un ruolo secondario ha anche la "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. L'esecuzione di EUS-guided FNA (con ago 19-22G) consente invece di ottenere materiale citologico e talvolta piccoli frammenti istologici su cui è possibile eseguire un'analisi immunoistochimica (CD117, CD34, smooth muscle actin SMA, S100) sotto guida EUS, si eseguono passaggi attraverso il diametro maggiore della lesione, così da aumentare il potenziale con una siringa da 10 ml. I campioni ottenuti vengono posizionati su un vetrino e fissati in alcool. Questa metodica necessiterebbe della presenza di un citopatologo "on site", tuttavia non disponibile in ogni centro. Per aumentare il potere diagnostico della biopsia FNA è stato proposto anche un nuovo metodo di prelievo istologico tramite EUS: 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 passaggi dovrebbero essere almeno 3-5. La scelta di eseguire una biopsia trucut spetta all'endoscopista, in base: a) all'insufficiente materiale citologico ottenuto con FNA, nonostante ripetuti passaggi, b) quando non è possibile stabilire una diagnosi preliminare "on site" dai campioni FNA, c) quando si sospetta un GIST, sarcoidosi o linfoma.

Così la trucut biopsy non dovrebbe sostituire la FNA, poiché l'accuratezza diagnostica non è significativamente diversa, ma dovrebbe essere complementare alla FNA, integrando le informazioni ottenute, secondo uno schema di "campionamento in sequenza".

L'uso di tecniche quali la resezione mucosa (EMR) o la dissezione sottomucosa (ESD) sono un altro mezzo per l'escissione della lesione e per ottenere tessuto sufficiente per l'esame istologico.

Queste metodiche sono riservate a lesioni localizzate alla sottomucosa o allo strato profondo della mucosa e non sempre sono praticabili.

Il management dei GIST è strettamente legato alla sede in cui si trovano: se la lesione è a livello esofago-gastrico o duodenale, la scelta terapeutica dipende dalle dimensioni: se il nodulo è inferiore o uguale a 2 cm, con caratteristiche di basso rischio di malignità, l'approccio suggerito è quello di un follow-up ecoendoscopico, riservando l'escissione per quelle lesioni che crescono di dimensioni.

Se la lesione è maggiore di 2 cm, l'approccio standard è la biopsia o l'escissione, poiché è aumentato il rischio di malignità.

Diverso è invece l'approccio se la lesione è a livello rettale, o dello spazio retto-vaginale: la biopsia e l'escissione dopo una valutazione EUS, indipendentemente dalle dimensioni della lesione, sono l'atteggiamento suggerito, poiché maggiori sono il rischio di malignità e la difficoltà dell'azione chirurgica.

Poiché spesso una biopsia endoscopica può risultare difficile, l'escissione laparoscopica o laparotomica è l'unico modo per giungere alla diagnosi istologica. Se la massa è più ampia di dimensioni, tale da comportare un intervento chirurgico con resezione multiorgano, l'approccio standard prevede biopsie multiple con ago sottile. 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 biopsate in centri specializzati. 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.

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 e in accordo con il paziente può essere effettuata una valutazione istologica.

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 o l'escissione dopo ecografia, 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 con ago sottile. 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 biopsate in centri specializzati. L'escissione laparoscopica o laparotomia è un'alternativa, specialmente se la chirurgia è limitata.

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.

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 immunoistochimica per l'anticorpo CD117 (c-kit) della neoplasia.

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 immunoistochimica 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 immunoistochimica 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 immunoistochimica 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 possono utilizzare altri anticorpi quali: DOG1, PKC• o PDGFR α , oppure fare ricorso all'analisi mutazionale.

Nella valutazione immunoistochimica di un sospetto GIST l'anticorpo CD117 deve essere utilizzato insieme ad un pannello di altri anticorpi che comprende: CD34, actina, pS100, desmina.

5.3 Fattori prognostici

Nella diagnosi istologica devono essere riportate la sede della neoplasia, la dimensione maggiore ed il numero di mitosi valutate su 50 campi microscopici ad alto ingrandimento (50 HPF, 400X).

I sistemi usati sono quello di Fletcher 2002 e quello di Miettinen 2006.

E' consigliato di valutare l'indice di proliferazione tumorale utilizzando l'anticorpo Mib1 espresso come percentuale di cellule positive.

Il rischio di ricaduta viene valutato sulla base dell'indice mitotico, la dimensione del tumore, la sede del tumore, i margini chirurgici e se è avvenuta la rottura del tumore.

**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
$>2 \leq 5$		molto basso	basso	basso	Basso
$>5 \leq 10$		basso	intermedio	Dati insuff	dati insuff
>10		intermedio	alto	alto	Alto
≤ 2	>5	nessuno	alto	Dati insuff	Alto
$>2 \leq 5$		intermedio	alto	alto	Alto
$>5 \leq 10$		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.

Scheda GIST

Centro proponente:.....

Materiale inviato ÿ blocchetto ÿ sezioni in bianco (n°.....)

Tipo di materiale ÿ resezione chirurgica ÿ biopsia

Biopsia n° **Data di invio materiale.....**

Data intervento chirurgico.....

Dati del paziente

Cognome..... Nome..... Et .....  M  F

Luogo di nascita..... Data di nascita.....

Residente a..... Indirizzo.....

Chirurgo.....

Oncologo di riferimento.....

Patologia associata.....

Caratteristiche neoplasia

Sede

ȳ Esofago ȳ Stomaco ȳ Tenue ȳ Colon ȳ Retto

$\ddot{y}$.

Dimensioni cm.....

$\ddot{y} \leq 2 \text{ cm.}$ $\ddot{y} 2,1 - 5 \text{ cm.}$ $\ddot{y} 5,1 - 10 \text{ cm.}$ $\ddot{y} > 10 \text{ cm.}$

Tipizzazione istologica della neoplasia

Caratteristiche morfologiche

• epitelioide • fusato • misto • altro.....
• atipie • necrosi • emorragia • fibre schenoidi
• altro.....
• stadio patologico: livello d'infiltrazione

n° mitosi x 50 HPF

• 5 • 6-10 • >10

Immunofenotipo

• c-kit • CD34 • actina 1A4 • actina HHF35 • p-S100
• 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 immunoistochimica si basa sul CD117 + anche se il 5% sono CD 117 -.

La conta mitotica ha valore prognostico e dovrebbe essere espressa in numero di mitosi per 50 HPF.

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

L'analisi mutazionale ha valore predittivo e prognostico, pertanto è fortemente raccomandata nella diagnosi e nella gestione di tutti i GIST.

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 (incluso se è avvenuta rottura della massa).

La Consensus del 2002 valuta nella classificazione del rischio la dimensione e la conta mitotica: una più recente classificazione comprende la sede, la conta mitotica e le dimensioni. Questo riflette il dato della miglior prognosi della sede gastrica rispetto all'intestino e retto. I dati provengono da un'analisi retrospettiva singola e necessitano conferme.

La rottura del tumore, sia se spontanea sia se avvenuta durante l'intervento chirurgico deve sempre essere segnalata. (E' incerto se vadano considerati metastatici). Il lavaggio addominale durante l'intervento chirurgico può essere un'opzione in caso di rottura del tumore.

E' inoltre importante l'esplorazione chirurgica dei noduli peritoneali.

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 il gold standard nello studio dei GIST, in quanto svolge un ruolo importante non solo nella caratterizzazione della lesione, ma anche nella sua localizzazione, nell'estensione e nel follow-up. La RMN può essere un'alternativa. Solo attraverso la TC infatti, è possibile porre il sospetto di un GIST, anche se in ogni caso l'esame istologico è essenziale per fare la diagnosi. Essa è inoltre l'indagine di scelta prima dell'intervento chirurgico per la stadiazione di malattia, in quanto riesce ad evidenziare i siti metastatici nella maggior parte dei casi. La morfologia TC dei GIST è risultata priva di specificità ed i tumori appaiono come processi espansivi a partenza extramucosa, con modesto enhancement dopo iniezione di mezzo di contrasto. 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, e una 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, informazione addizionali 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.

La TC-MS 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.

Nel follow-up si raccomanda per i GIST a rischio alto/intermedio l'esecuzione di TC ogni 3 – 4 mesi per tre anni, TC ogni 6 mesi fino a 5 anni e successivamente TC ogni anno fino al decimo anno.

Per i GIST a rischio basso deve essere eseguita una TC ogni 6 mesi per 5 anni, poi TC annuale fino al decimo anno.

Nei GIST a rischio molto basso non è necessario un follow-up di routine.

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.

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- 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 .

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: 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 resecabili (*Blay et al Ann Oncol 2005*). La chirurgia è indicata anche per le neoplasie non resecabili o metastatiche dopo CMT neoadiuvante con retrostadiamento.
- 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
 - 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!)
 - trattamento laparoscopico non indicato secondo alcuni autori (anche se non esiste evidenza di una maggiore incidenza di rottura o di resezione incompleta)
 - la linfettomia non è in genere necessaria eccetto i casi in cui siano evidenti linfonodi interessati dalla malattia (raro) .

Raccomandazioni:

Il trattamento standard del GIST localizzato è l'escissione chirurgica completa, senza dissezione dei linfonodi clinicamente negativi (IV A).

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

L'approccio laparoscopico è sconsigliato in quei pazienti che hanno tumori di grandi dimensioni.

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere una resezione R0. Nei casi in cui sia stata eseguita una resezione R1, si può decidere di eseguire un reintervento per asportare il tumore residuo in maniera radicale. Questa condotta implica che sia stata individuata con certezza la sede d'origine della lesione.

Se non è possibile eseguire una resezione R0 o se la resezione R0 prevede un intervento mutilante per il paziente, può essere condivisa con il paziente la decisione di accettare un intervento con margini R1, in particolare per lesioni a basso rischio, in mancanza di una dimostrazione che la chirurgia R1 sia associata ad una peggiore sopravvivenza globale.

Se non è fattibile una chirurgia R0 che rimane comunque lo standard di riferimento, 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.

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

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.

Chirurgia per sedi

Non sono presenti linee guida basate su trial randomizzati in letteratura

Stomaco

Wedge resection, antrectomia, gastrectomia subtotal, 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 trasanale, 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*)

RACCOMANDAZIONI FRANCESI

- Terapia chirurgica: ampia escissione (per tumori in sedi particolari come duodeno ed esofago; per lesioni del retto basso di diametro inferiore ai 2 cm può essere accettata l'enucleazione)
- NO laparoscopia
- Resezioni segmentarie laddove la wedge resection non sia
- Resezione en bloc per lesioni infiltranti organi contigui
- Nel caso di chirurgia non radicale (R1): in presenza di invasione della sierosa: NO reintervento; senza invasione della sierosa: valutazione multidisciplinare per eventuale ri-resezione
- Linfektomia solo linfonodi positivi
- Tutti i GIST asportabili e tutte le lesioni dubbie devono essere operati

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).

Nello studio di Dimetri et al del 2002 in pazienti con GIST metastatico, il tasso di risposta ai regimi chemioterapici standard è stato dello 0%. Altri trial, che hanno incluso pazienti con diagnosi specifica di GIST, hanno riportato un tasso di risposte obiettive dello 0-5%.

7.2.1 Terapia medica con Imatinib

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.

Imatinib un inibitore del recettore tirosin-chinasico, è attualmente considerato la terapia standard per le forme recidivate o metastatiche della malattia (IV A). Questo si applica anche ai pazienti metastatici nei quali sono state asportate del tutto chirurgicamente tutte le lesioni. Due ampi studi randomizzati di fase III hanno dimostrato l'efficacia di imatinib in pazienti con GIST avanzati, in termini sia di sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival) sia di sopravvivenza globale.

Nonostante la chirurgia ottimale e i dati di sopravvivenza e di qualità di vita dei pazienti con GIST avanzato trattati con Imatinib, la maggioranza dei pazienti sperimentano progressione di malattia. Molti pazienti hanno progressione di malattia senza alcuna risposta (in genere entro 3-6 mesi). Questo implica una resistenza primaria alla terapia con Imatinib e viene registrata nel 10-15% dei pazienti. Questi pazienti hanno in genere una mutazione nell'esone 9 di kit o la mutazione PDGFRA D 842V, o hanno tumori wild type senza altre mutazioni rilevabili. Dall'altro lato, la resistenza secondaria causa progressione di malattia dopo una risposta primaria, la cui durata mediana è in genere di 2 anni. La resistenza secondaria è comunemente dovuta a nuove acquisite mutazioni in kit o PDGFR alfa, che compromettono l'attività inibitoria di imatinib. In questo setting, Sunitinib è un agente efficace, con un intervallo libero da progressione mediano di circa 6 mesi. Questo farmaco potrebbe essere efficace in tumori wild-type come anche in tumori con mutazione di kit dell'esone 9. Questi pazienti sono anche responsivi a dosi più alte di Imatinib (800

mg), che potrebbe essere considerato come il trattamento standard in questo sottogruppo di pazienti (III A).

Una meta-analisi ha valutato complessivamente i risultati di due studi clinici randomizzati gemelli (uno condotto in USA e l'altro in Europa/Australia), che hanno confrontato due differenti dosaggi, 400 mg/die vs 800 mg/die in un totale di 1640 pazienti con GIST non resecabili o metastatici. La PFS è migliorata con la dose superiore (soprattutto nei casi con mutazione dell'esone 9) anche se con un profilo di effetti avversi più sfavorevole, senza alcun vantaggio significativo in termini di OS. La dose standard di Imatinib è quindi da considerare 400 mg/die, riservando la dose di 800 mg/die ai GIST che non rispondano al dosaggio inferiore. I risultati di questa meta-analisi confermano inoltre che la prognosi è influenzata dalla sede d'origine del tumore, dal performance status, dai livelli di emoglobina e dalla conta leucocitaria. Il trattamento con Imatinib deve essere protratto sino a progressione anche quando le lesioni sono state escisse chirurgicamente (II B). E' stato completato lo studio francese randomizzato a 5 anni continuativi di terapia vs sospensione. Imatinib sospeso dopo 5 anni di terapia ha evidenziato un più alto di progressione rispetto al Mantenimento nei pazienti in risposta o stabili. Imatinib deve essere somministrato continuativamente fino a PD o intolleranza nella popolazione di pz non in progressione con malattia avanzata o metastatica.

La terapia di seconda linea standard è il Sunitinib (II B), un inibitore delle tirosin-chinasi attivo anche sul VEGFR, che ha dimostrato di mantenere la malattia sotto controllo per almeno 6 mesi dopo l'insorgenza di resistenza a Imatinib. La dose di 50 mg/die ha dimostrato un profilo di tollerabilità non ottimale. E' stata dimostrata l'efficacia del farmaco in termini di sopravvivenza libera da progressione secondo lo schema posologico di quattro settimane di somministrazione e due di riposo. La dose orale continua giornaliera alla dose di 37.5 mg può essere efficace e ben tollerata sebbene non sia stato condotto uno studio clinico randomizzato di confronto tra le due schedule. Questa schedule può essere considerata un'opzione su base individualizzata.

7.2.2 Terapia adiuvante

Dal momento che la resistenza ad Imatinib sembra sia dovuta all'emergenza o all'espansione di cloni individuali, il rischio di sviluppare questi cloni resistenti potrebbe essere ridotto dall'uso di Imatinib in stadi precoci.

Gli ultimi risultati dello studio Z9000 (ACOSOG Adjuvant trial) indicano che Imatinib alla dose di 400 mg/die per 1 anno dopo la resezione del tumore primitivo ad alto rischio si associa con un incremento in sopravvivenza globale rispetto al controllo storico. Nello studio sono stati arruolati

107 pazienti valutabili, con una dimensione mediana del tumore di 13 cm (3-42 cm). La sopravvivenza libera da recidiva a 1, 2, 3 anni era del 94%, 73% e 61%, rispettivamente.

Lo studio di fase III in doppio cieco, randomizzato verso placebo (Z9001:ACOSOG Adjuvant trial), ha coinvolto 773 pazienti con GIST operato radicalmente con un diametro maggiore di 3 cm a ricevere Imatinib a 400 mg/die per 1 anno verso placebo.

L'end-point primario di efficacia dello studio era la sopravvivenza libera da recidive (RFS), definita come il tempo tra la data di randomizzazione e la data della recidiva o decesso per qualsiasi causa.

Il Glivec ha prolungato significativamente la RFS, con il 75% dei pazienti liberi da recidiva a 38 mesi nel gruppo trattato con Glivec vs i 20 mesi del gruppo con placebo [HR: 0.398 (0.259-0.610), $p < 0.0001$]. Ad un anno la sopravvivenza libera da recidive complessiva era significativamente migliore per il gruppo con Glivec (97.7%) vs placebo (82.3%), $p < 0.0001$. Il rischio di recidiva era quindi approssimativamente del 89% rispetto al placebo [HR: 0.113 (0.049-0.264)].

Il rischio di recidiva nei pazienti, dopo resezione del GIST primario, è stato valutato retrospettivamente sulla base dei seguenti fattori prognostici: dimensione del tumore, indice mitotico, sede del tumore.

I dati dell'indice mitotico erano disponibili per 556 dei 773 pazienti. I risultati delle analisi dei sottogruppi, in accordo con le classificazioni del rischio del National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti e del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) sono riportati in tabella.

La RFS è risultata a favore del trattamento con Imatinib (96% vs 67-86%) nei pazienti con tumori ad alto rischio (>6 cm).

Nessun beneficio è stato riportato nei gruppi con rischio basso e molto basso. Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale.

Criteri di rischio	Classe di rischio	N° eventi/N°pts	Hazard Ratio (95%IC)	Valori di RFS (%)	
				12 mesi	24 mesi
		Glivec vs placebo		Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Basso	0/86 vs 2/90	NS	100 vs 98.7	100 vs 95.5
	Intermedio	4/75 vs 6/78	0.59 (0.17-2.10)	100 vs 94.8	97.8 vs 89.5
	Alto	21/140 vs 51/127	0.29 (0.18-0.49)	94.8 vs 64	80.7 vs 46.6
AFIP	Molto basso	0/52 vs 2/63	NS	100 vs 98.1	100 vs 93.0
	Basso	2/70 vs 6/69	NS	100 vs 100	97.8 vs 100
	Moderato	2/70 vs 11/67	0.16 (0.03-0.70)	97.9 vs 90.8	97.9 vs 73.3
	Alto	16/84 vs 39/81	0.27 (0.15-0.48)	98.7 vs 56.1	79.9 vs 41.5
NS = non stimabile; RFS =relapse free survival					

All'analisi multivariata l'alto indice mitotico, la dimensione del tumore, la sede nel piccolo intestino sono fattori predittivi di RFS e potrebbero essere usati per selezionare i pz per la terapia con imatinib.

La terapia adiuvante con Imatinib per 1 anno ritarda significativamente la recidiva nei pazienti con mutazione dell'esone 11 di kit, mutazione di PDGFR-• (non D842V) ma non nei wil-type; sono necessari maggiori dati per valutare l'impatto sulla ricaduta della terapia adiuvante con Imatinib nella mutazione dell'esone 9 di kit.

Studi di fase III sono stati condotti per definire l'impatto della terapia adiuvante con Imatinib sulla sopravvivenza globale.

Lo studio di fase III (EORTC/GSF/FISG/GEIS/AGITG 62024) randomizzato, controllato, confronta Imatinib 400 mg die per 2 aa vs nessuna ulteriore terapia dopo chirurgia per GIST KIT positivo ad intermedio e alto rischio. In questo studio i pazienti sono stati stratificati per categoria di rischio, calcolata in base a dimensione del tumore e indice mitotico, per sede del tumore e per radicalità di resezione. L'obiettivo primario dello studio è la sopravvivenza globale e gli end points secondari sono la sopravvivenza libera da recidiva e la tollerabilità. L'accruel dello studio è stato esteso a 900 pazienti e i dati finali dello studio sono attesi per il 2012. In seguito all'interruzione precoce dello studio Canadese (Z9001) è stato aggiunto un altro end point secondario: tempo al fallimento con Imatinib.

Lo studio multicentrico SSGXVIII/AIO, è uno studio aperto, randomizzato, prospettico, di fase III, e include pazienti con GIST operati ad alto rischio trattati con imatinib (400 mg die) per 1 o 3 anni. L'accruel è di 400 pazienti. L'obiettivo primario è la sopravvivenza libera da malattia. L'obiettivo secondario è confrontare la tollerabilità della terapia con Imatinib e la sopravvivenza globale.

Imatinib è stato approvato dall' FDA e dall' EMEA per il trattamento adiuvante della durata di un anno per i pazienti con GIST operato KIT positivo, ed è attualmente disponibile in Italia dal Maggio 2009. La selezione dei pazienti candidabili a terapia adiuvante con Imatinib per un anno viene valutata in base al rischio di ricaduta; l'analisi mutazionale può essere di aiuto nel selezionare i pazienti che meglio possono beneficiare del trattamento.

Raccomandazioni:

Il rischio di recidiva può essere sostanziale o relativamente alto, in molti casi, in base alla conta mitotica, la dimensione del tumore, il sito della malattia.

Risultati definitivi sul trattamento medico adiuvante con Imatinib per 1 anno mostrano un vantaggio in sopravvivenza libera da recidiva in uno studio randomizzato di pazienti con GIST localizzato di dimensioni >3 cm.

E' necessario un follow-up più lungo per definire il tasso assoluto di recidiva, la durata del tempo alla relapse, il comportamento della resistenza secondaria ad Imatinib nei pz che

recidivano dopo terapia adiuvante. La sopravvivenza globale, il tempo alla resistenza secondaria, l'intervallo libero alla ricaduta sono end-point rilevanti.

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

7.2.3 Terapia medica neoadiuvante

Il setting neoadiuvante deve essere ben distinto da quello citoriduttivo preoperatorio. L'uso di un trattamento preoperatorio citoriduttivo 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. Molte istituzioni coinvolte nel trattamento dei GIST stanno valutando l'approccio neoadiuvante in un numero di casi, sebbene una dimostrazione formale della sua efficacia sarà difficile da provare, data l'eterogeneità della presentazione clinica.

La terapia citoriduttiva è oggi fortemente consigliata perché può ridurre la morbidità 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 in questo ambito, 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 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.

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

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.

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 localizzata.

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 (termoablazioni) potrebbero essere indicate in casi selezionati.

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. 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. 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•, 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 preliminari 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, dovrebbe essere preso in considerazione l'inserimento dei pazienti affetti da GIST metastatico in trial clinici che valutino nuovi farmaci o nuove associazioni, in quanto non esiste al momento attuale uno standard terapeutico di terza linea. Infatti i meccanismi di resistenza secondaria sono eterogenei dal punto di vista molecolare, per cui i farmaci studiati per trattamenti di seconda e terza linea in studi di fase I e II dopo fallimento di Imatinib sono attualmente molteplici. Tra essi da ricordare i TKI Nilotinib, Dasatinib, Sorafenib, Masatinib, Valatanib, Cediranib e Motesanib, l'inibitore di PKC PKC412, gli inibitori di m-Tor e l'inibitore di HSP90 IPI-540. Sulla base dei risultati ottenuti in fase I e II, è stato condotto il trial clinico randomizzato, open label, multicentrico di fase III che confronta Nilotinib versus best Supportive Care (BSC) con o senza TKI in termini di efficacia e tollerabilità in pazienti affetti da GIST resistenti o intolleranti a Imatinib e Sunitinib (ENESTg3, CAMN107A2201) che non ha evidenziato nell'intention to treat analysis (ITT) un vantaggio in RFS e OS, rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC).

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 termocoagulazione.

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.

In conclusione, appare importante come sia attualmente sotto studio un gran numero di nuovi agenti e di nuove associazioni per una malattia in cui già il primo farmaco a bersaglio molecolare ha cambiato radicalmente la storia clinica di migliaia di pazienti in fase avanzata. Tali trials clinici possono essere un'opportunità per quei pazienti da sottoporre a linee di terapia successive alla seconda. E' dunque evidente come la target therapy si collochi al momento attuale come l'unico ragionevole approccio medico a questo tipo di tumori solidi.

Raccomandazioni:

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

**La chirurgia delle metastasi che rispondono è considerato sperimentale.
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 [II, B].

Dopo Sunitinib i pazienti in progressione dovrebbero essere valutati per trials clinici.

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.

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 ogni 3-4 mesi per 3 anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni e in seguito annualmente; per i pazienti con tumori a basso rischio, il follow-up con TC è eseguito ogni 6 mesi per 5 anni.

I Gist con rischio molto basso probabilmente non meritano follow-up di routine.

Raccomandazioni

I protocolli di follow-up per l'alto rischio e per l'intermedio prevedono: TC ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, poi ogni 6 mesi fino a 5 anni e poi annualmente fino al decimo anno.

I tumori a basso rischio prevedono TC ogni 6 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.

Clin Recommendations Ann of Oncology 21 (Suppl 5): v98-v102, 2010

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 motivazione probabile è da attribuire, secondo gli sperimentatori, all'effetto dell'ossicodone sui recettori κ evidenziato già dal 1997. Questo stesso effetto è stato chiamato in causa per giustificare l'efficacia dell'ossicodone sul dolore neuropatico. La corretta impostazione del trattamento antidolorifico può richiedere l'uso di farmaci adiuvanti come i corticosteroidi, gli antidepressivi e gli antispastici. Nella pratica clinica il trattamento del dolore indotto dai GIST non può prescindere dal considerare che il chemioterapico di scelta nel trattamento 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 (vedi allegato 1); dai dati attualmente in nostro possesso non è possibile trarre conclusioni definitive in merito a queste interazioni. Tra gli oppioidi, l'idromorfone può essere considerato a minor rischio di interazioni con Imatinib.

Raccomandazioni

Nei pazienti affetti da dolore viscerale l'ossicodone si è dimostrato più efficace rispetto alla morfina.

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.

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. 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.
9. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006;37:1527–1535.
10. 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.
11. Miettinen M, Makhlof 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70–83.
18. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33: 459–465.
19. Dow N, Giblen G, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors: differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:111–119.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1–12.
27. Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:3813–3825.

28. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–1478.
29. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708–710.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Antonescu CR, Sommer G, Sarraf 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Prakash S, Sarraf L, Socci N, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:179–187.
48. 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.
49. Blanke CD, Corless CL. State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Invest* 2005;23:274–280.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61: 8118–8121.
56. 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.
57. 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.

- 58.** 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.
- 59.** 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.
- 60.** 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.
- 61.** 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.
- 62.** 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.
- 63.** 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.
- 64.** 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.
- 65.** Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006;91(6 Suppl):ECR27.
- 66.** 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.
- 67.** Berman E, Nicolaides M, Maki RG, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354:2006–2013.
- 68.** Joensuu H, Reichardt P. Imatinib and altered bone and mineral metabolism [letter]. *N Engl J Med* 2006;355:627–628.
- 69.** Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Med* 2006;12: 881–882.

70. 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.
71. 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.
72. de Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, et al. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:433–438.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:4764–4774.
80. 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.
81. 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.
82. 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.

- 83.** 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.
- 84.** 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.
- 85.** 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.
- 86.** Davila RE, Faigel DO. GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2003;58:80–88.
- 87.** Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery: too soon to decide. *Gastric Cancer* 2005;8:135–136.
- 88.** 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.
- 89.** 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.
- 90.** 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.
- 91.** Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, et al. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978;42:1375–1384.
- 92.** McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence WJ, et al. Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors. *Ann Surg* 1987;206:706–710.
- 93.** 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.
- 94.** 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.
- 95.** Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM. Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 1992;69:1334–1341.
- 96.** 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.

- 97.** 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.
- 98.** 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.
- 99.** 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.
- 100.** 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.
- 101.** 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.
- 102.** 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.
- 103.** 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.
- 104.** Maluccio MA, Covey AM, Schubert J, et al. Treatment of metastatic sarcoma to the liver with bland embolization. *Cancer* 2006; 107:1617–1623.
- 105.** 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.
- 106.** 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.
- 107.** 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.
- 108.** 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.

- 109.** Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007;25:1760-1764.
- 110.** 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.
- 111.** Van den Abbeele AD, Badawi RD, Cliché JP, et al. Response to imatinib mesylate (GleevecTM) 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.
- 112.** 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.
- 113.** 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.
- 114.** 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.
- 115.** Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007;242:360–385.
- 116.** 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.
- 117.** 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.
- 118.** 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.
- 119.** 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.
- 120.** American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastric Subepithelial Masses. *Gastroenterology* 2006; 130-2217-2228.

121. Davila RE et al. GI stromal tumors. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58:80-88.
122. 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.
123. 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.
124. 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
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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
129. Staahl C, Dimcevski 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.
130. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be μ -opioid receptor mediated. *Pain* 1997;73:151–157.
131. 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.
132. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in Neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
133. 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.
134. Lupescu IG, Grasu M, Boros M et al. *Gastrointestinal stromal tumors:retrospective analysis of the computer-tomographic aspects*. *J Gastrointest Liver Dis*, June 2007 Vol.16 No 2, 147-151.

135. De Leo C, Memeo M, Spinelli F and Angelelli G. *Gastrointestinal stromal tumors: experience with multislice CT*. Radiol Med (2006) 111:1103-1114.
136. Rimondini A, Belgrano M, Favretto G et al. *Contribution of CT to treatment in patients with GIST*. Radiologia Medica 2007.
137. 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.
138. Casali PG, Jost P, et al. *Gastrointestinal Stromal Tumours: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncol 19 (Supplement 2):ii35-ii38, 2008.
139. Lau S, Tam KF, Kam CK et al. *Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST)*. Clin Radiol 2004; 59:487-498.
140. Young H, Baum R, Cremerius U et al. *Measurements of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendation*. Eur J Cancer, vol. 35, No 13, pp 1773-178, 1999.
141. Rosai J. *Gastrointestinal tract*. In: Rosai J, eds. Ackerman's surgical pathology, St. Louis, MO: Mosby Year-Book. Inc, 1996, pp 65-6932.
142. 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 Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. J Natl Cancer Inst 2000;92:205-216.
143. Choi H, *Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors*, The Oncologist 2008, 13(suppl); 4-7.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.

- 148.** 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.
- 149.** 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.
- 150.** 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.
- Mussi C,
- 151.** 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.
- 152.** 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.
- 153.** P. G. Casali, L. Jost, P. Reichardt, M. Schlemmer, J.-Y. Blay, and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2009) 20(suppl 4): iv64-iv67
doi:10.1093/annonc/mdp131

- 154.** 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).
- 155.** 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).
- 156.** 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[^]).
- 157.** 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)
- 158.** P.G Casali, J-Y Blay and On behalf of the ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts *Clin Recommendations Ann of Oncology* 21 (Suppl 5): v98-v102, 2010.

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>				
Indice mitotico	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 RISHIO

	1°-3° Anno (mesi)					4°-5° Anno * (mesi)	
	1	3	6	9	12	6	12
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>CT</u>	X	X	X	X	X	X	X
<u>Endoscopia</u>	X	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>CT 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 1 anno	II	C
Alto rischio	Terapia con Imatinib 400 mg/die per 1 anno	II	C

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 fino a progressione o tollerabilità	II	B
Mutazione esone 9	Sunitinib 50g/die x 4 settimane ogni 6 fino a progressione o tollerabilità	II	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
Stable disease	3. No obvious progression of non measurable 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

Drugs known to be metabolized by CYP450 isoenzymes 2D6 and 3A4

CYP2D6	
Substrates	
Amitriptyline (hydroxylation)	Methamphetamine
Amphetamine	Metoclopramide
Betaxolol	Metoprolol
Bisoprolol	Mexitetine
Brofaromine	Mianserin
Buturolool	Mirtazapine (hydroxylation)
Bupropion	Molindone
Captopril	Morphine
Carvedilol	Nortriptyline (hydroxylation)
Cevimeline	Olanzapine (minor hydroxymethylation)
Chlorpheniramine	Ondansetron
Chlorpromazine	Orphenadrine
Cinnarizine	Oxycodone
Clomipramine (hydroxylation)	Papaverine
Clozapine (minor pathway}	Paroxetine (minor pathway)
Codeine (hydroxylation, o-demethylation)	Penbutolol
Cyclobenzaprine (hydroxylation)	Pentazocine
Cyclophosphamide	Perhexiline
Debrisoquin	Perphenazine
Delavirdine	Phenformin
Desipramine	Pindolol
Dexfenfluramine	Promethazine
Dextromethorphan (o-demethylation)	Propafenone
Dihydrocodeine	Propranolol
Diphenhydramine	Quetiapine
Dolasetron	Remoxipride
Donepezil	Risperidone
Doxepin	Ritonavir (minor)
Encainide	Ropivacaine
Fenfluramine	Selegiline
Flecainide	Sertindole
Fluoxetine (minor pathway)	Sertraline (minor pathway)
Fluphenazine	Sparteine
Haiofantrine	Tamoxifen
Haioperidol (minor pathway)	Thioridazine
Hydrocodone	Tiagabine
Hydrocortisone	Timolol
Hydroxyamphetamine	

Imipramine (hydroxylation)	Tolterodine
Labetalol	Tramadol
Loratadine	Trazodone
Maprotiline	Trimipramine
m-Chlorophenylpiperazine (m-CPP)	Tropisetron
Meperidine	Venlafaxine (o-desmethylation)
Methadone	Yohimbine
Inhibitors	
Amiodarone	Methadone
Celecoxib	Mibefradil
Chloroquine	Moclobemide
Chlorpromazine	Nortluoxetine
Cimelidine	Paroxetine
Citalopram	Perphenazine
Clomipramine	Propafenone
Codeine	Quinacrine
Deiavirdine	Quinidine
Desipramine	Ranitidine
Dextropropoxyphene	Risperidone (weak)
Diitiazem	Ritonavir
Doxorubicin	Sertindole
Entacapone (high dose)	Sertraline (weak)
Fluoxetine	Thioridazine
Fluphenazine	Valproic acid
Huvoxamine	Venlafaxine (weak)
Haloperidol	Vinblastine
Labetalol	Vincristine
Lobeline	Vinorelbine
Lomustine	Yohimbine
CYP3A3/4	
Substrates	
Acetaminophen	Chlorpromazine
Aifentanil	Cimetidine
Alosetron	Cisapride
Alprazolam	Citalopram
Amiodarone	Clarithromycin
Amitriptyline (minor)	Clindamycin
Amlodipine	Clomipramine
Anastrozole	Clonazepam
Androsterone	Clozapine
Antipyrine	Cocaine
Astemizole	Codeine (demethylation) Cortisol
Atorvastatin	Cortisol

Benzphetamine	Cortisone
Bcpridil	Cyclobenzaprine (demethylation)
Bexarotene	Cyclophosphamide
Bromazepam	Cyclosporine
Bromocriptine	Dapsone
Budesonide	Dehydroepiandrosterone
Bupropion (minor)	Delavirdine
Buprenorphine	Desmethyldiazepam
Buspirone	Dexamethasone
Busulfan	Dextromethorphan (minor;N-demethylation)
Caffeine	Diazepam (minor; hydroxylation, N-demethylation)
Cannabinoids	Nefazodone
Carbamazepine	Nelfmavir
Cevimeline	Nevirapine
Cerivastatin	Nicardipine
Digitoxin	Nifedipine
Diltiazem	Niludipine
Disopyramide	Nimodipine
Docetaxel	Nisoldipine
Dolasetron	Nitrendipine
Donepezil	Omeprazole (sulfonation)
Doxorubicin	Ondansetron
Droxycycline	Oral contraceptives
Dronabinol .	Orphenadrine
Enalapril	Paclitaxel
Erythromycin	Pantoprazole
Estradiol	Pimozide ^{5'}
Ethinyl estradiol	Pioglitazone
Ethosuximide	Pravastatin
Etoposide	Prednisone
Exemestene	Progesterone
Dofetilide (minor)	Proguanil
Felodipine	Propafenone
Fentanyl	Quercetin
Fexofenadine	Quetiapine
Finasteride	Quinidine
Fluoxetine	Quinine
Flutamide	Repaglinide
Glyburide	Retinoic acid
Granisetron	Rifampin
Halofantrine	Risperidone
Hydrocortisone	Ritonavir
Hydroxyarginine	Salmeterol
Isofluramide	Saquinavir
Imipramine	Sertindole
Indinavir	
Isradipine	
Itraconazole	

Ketoconazole Lansoprazole (minor) Letrozole Levobupivacaine Lidocaine Loratadine Losartan Lovastatin Methadone Mibefradil Miconazole Midazolam Mifepristone Mirtazapine (N-demethylation) Montelukast Toremifene Trazodone Tretinoin Triazolam Troglitazone Troleandomycin Venlafaxine (N-demethylation) Verapamil Vinblastine	Sertraline Sibutramine Sildenafil Citrate Simvastatin Sirolimus Sufentanil Tacrolimus Tamoxifen Temazepam Teniposide Terfenadine Testosterone Tetrahydrocannabinol Theophylline Tiagabine Tolterodine Vincristine Warfarin (R-warfarin) Yohimbine Zaleplon (minor pathway) Zatoestron Zileuton Ziprasidone Zolpidem Zonisamide
Inducers	
Carbamazepine Dexamethasone Ethosuximide Glucocorticoids Griseofulvin Nafcillin Nelfinavir Nevirapine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenylbutazone	Phenytoin Primidone Progesterone Rifabutin Rifampin Rofecoxib (mild) St John's wort Sulfadimidine Sulfinpyrazone Troglitazone
Inhibitors	
Amiodarone Anastrozole Azithromycin Cannabinoids Cimetidine	Ketoconazole Metronidazole Mibefradil Miconazole (moderate)