

GIST

DIAGNOSI, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Gruppo di Studio Sarcomi e Tumori Rari Anno 2025

Coordinatori: *Boglione Antonella, Brizzi Maria Pia, Gatti Marco, Grignani Giovanni*

A cura del sottogruppo:

Aliberti Sandra, Arabia Federica, Boccone Paola, Cattari Gabriella, Cinquegrana Armando, Dal Canton Orietta, D'Ambrosio Lorenzo, Desi Gian Luca, Grimaldi Serena, Marchigiano Emma, Pirro Valeria, Robba Tiziana, Robella Manuela, Siatis Dimitris, Tolomeo Francesco

Documento approvato dal Gruppo di Studio



1. Definizione ed Epidemiologia

I tumori stromali gastrointestinali (GIST) sono i sarcomi più comuni del tratto gastrointestinale (GI). Si tratta di tumori rari con significative variazioni nell'incidenza riportata (da 0,4 a 2 casi per 100.000 persone all'anno), probabilmente dovute a diversi fattori. I dati più recenti suggeriscono un'incidenza di circa otto casi per milione di persone all'anno.

L'ultima Classificazione del 2020 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definitivamente classificato i GIST come neoplasie maligne.

Si osserva una lieve maggiore incidenza dei GIST nei maschi. L'età mediana di insorgenza è di circa 60-65 anni, con un'ampia variabilità. In rari casi possono essere legati a sindromi genetiche (Sindrome di Carney-Stratakis, Triade di Carney e Neurofibromatosi Tipo 1) con possibilità di insorgenza anche in giovane età.

2. Diagnosi di GIST

- Risccontro occasionale

In seguito all'esecuzione di un maggior numero di esami strumentali sono aumentati i casi asintomatici diagnosticati occasionalmente. In tal caso il paziente va riferito a centro specialistico per il prosieguo del percorso diagnostico-terapeutico.

- Malattia sintomatica

Neoplasie di dimensioni maggiori possono presentarsi con algie addominali e sindromi subocclusive. Lesioni di grandi o anche di piccole dimensioni possono comportare anemizzazione cronica o sanguinamento acuto tale da richiedere un approccio chirurgico in urgenza.

- Esami strumentali

La stadiazione pre-operatoria e post-operatoria (in caso di intervento in urgenza) prevedono sempre l'esecuzione di una TC Torace e Addome completo con m.d.c. con tecnica trifasica.

È indicata in fase di stadiazione l'esecuzione di una FDG-PET al fine di definire il grado di captazione della neoplasia e l'indicazione al successivo monitoraggio in corso di terapia.

In caso di GIST rettali e/o pelvici è consigliato un completamento diagnostico mediante RMN pelvica con eventuale MdC.

L'ecoendoscopia transgastrica e l'ecografia transrettale con FNB permettono la definizione istologica dei GIST gastrici, duodenali e rettali.

In caso di lesioni voluminose è possibile procedere a biopsia TC- o Eco-guidata.

- Caratteristiche anatomopatologiche e molecolari/immunoistochimica

È opportuno giungere ad una diagnosi cito-istologica pre-operatoria di GIST. Su questo punto vi è ampio consenso tra gli esperti e tale indicazione è chiaramente espressa nelle linee guida AIOM ed ESMO.

Il referto anatomopatologico su prelievo biotico deve indicare: istotipo e profilo immunoistochimico (CD117 e DOG1).

L'esame istologico definitivo sul pezzo operatorio deve indicare, oltre ai suddetti dati: morfologia, dimensione massima, numero di mitosi/5mm², integrità della capsula e profilo immunoistochimico.

L'analisi mutazionale (genotipo c-kit e PDGFRalfa) è mandatoria per la valutazione della sensibilità ai farmaci in caso di indicazione a trattamento sistemico.

Le linee guida considerano mandatoria l'analisi del genotipo nel caso di GIST ad alto rischio di ricaduta, opzionale nel basso rischio e indicata nel rischio intermedio.

3. Classificazione per indici prognostici

Trattandosi di tumori stromali con ampio spettro di malignità ed aggressività sia locale che a distanza è importante valutare attentamente gli indici prognostici al fine di definire correttamente l'iter terapeutico post-operatorio.

Caratteristiche		Rischio di ricaduta (%)			
Mitosi	Dimensioni	Stomaco	Duodeno	Digiuno/ileo	Retto
≤5 per 5mm ²	≤2 cm	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)	Nessuno (0%)
	>2–≤5 cm	Molto basso (1.9%)	Molto basso (8.3%)	Molto basso (4.3%)	Molto basso (8.5%)
	>5–≤10 cm	Basso (3.6%)	(Dati insufficienti)	Moderato (24%)	(Dati insufficienti)
	>10 cm	Moderato (10%)	Alto (34%)	Alto (52%)	Alto (57%)
>5 per 5mm ²	≤2 cm	Nessuno	(Dati insufficienti)	Alto	Alto (54%)
	>2–≤5 cm	Moderato (16%)	Alto (50%)	Alto (73%)	Alto (52%)
	>5–≤10 cm	Alto (55%)	(Dati insufficienti)	Alto (85%)	(Dati insufficienti)
	>10 cm	Alto (86%)	Alto (86%)	Alto (90%)	Alto (71%)

Modificata da “Serrano C et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumor”

4. _Trattamento della malattia localizzata

- GIST asintomatici di dimensioni inferiori ai 2 cm (gastrici-duodenali)

Per lesioni <2 cm in assenza di caratteristiche radiologiche, eco-endoscopiche e anatomopatologiche su biopsia (qualora fattibile) suggestive per alto rischio, si consiglia un follow-up econdoscopico ogni 6-12 mesi, riservando l'escissione ai pazienti il cui tumore aumenti di dimensioni o diventi sintomatico. Salvo variazioni del quadro clinico, queste lesioni sono in genere monitorate nel tempo dallo specialista gastroenterologo.

- Chirurgia

Gestione della malattia locale/locoregionale

Il trattamento standard per i GIST localizzati è rappresentato dall'escissione chirurgica completa della lesione, senza la dissezione dei linfonodi locoregionali clinicamente negativi. Un approccio laparoscopico o robotico è sconsigliato nei pazienti con tumori di grandi dimensioni, poiché aumenta il rischio di rottura tumorale, un evento associato a un'elevata probabilità di disseminazione peritoneale. Per alcuni casi selezionati (tumori di piccole dimensioni localizzati nel tratto gastrointestinale superiore o inferiore), può essere presa in considerazione un'escissione endoscopica, ma solo in centri di riferimento specializzati nella chirurgia dei sarcomi. L'obiettivo in tutti i casi è ottenere un'escissione R0, cioè con margini completamente liberi da cellule tumorali. Nei GIST a basso rischio situati in posizioni sfavorevoli, si può valutare, insieme al paziente, l'accettazione di margini R1 (positivi a livello microscopico), dato che non vi è una chiara evidenza che questo influenzi negativamente la sopravvivenza globale. Se è già stata effettuata un'escissione R1, non è generalmente raccomandata una nuova chirurgia. Inoltre, lo stato del margine microscopico non deve essere un criterio per decidere la necessità di una terapia adiuvante.

Rottura del tumore e gestione chirurgica

La rottura tumorale è un importante fattore prognostico negativo. Si verifica quando il tumore si frattura o si diffonde nella cavità addominale, in seguito a resezione frammentata, biopsia incisionale laparoscopica o aperta, perforazione gastrointestinale o rottura spontanea. Tuttavia, alcuni difetti minori, come quelli causati da biopsie con ago tranciante, perforazione dal lato luminale e rottura intracapsulare non influenzano significativamente l'esito del paziente.

Quando si verifica una rottura tumorale, si presume la presenza di malattia micrometastatica, che comporta un elevato rischio di recidiva. Per questo motivo, questi pazienti dovrebbero essere considerati candidati alla terapia con imatinib, anche se la durata ottimale del trattamento post-operatorio rimane incerta, poiché non è chiaro se questi casi debbano essere trattati come malattia metastatica.

Terapia neoadiuvante

Se la chirurgia R0 non è fattibile o potrebbe essere ottenuta con un intervento meno invasivo e conservativo grazie a una riduzione volumetrica (ad esempio, in alternativa a una gastrectomia totale o altre procedure demolitive), il pre-trattamento con imatinib è lo standard, purché il profilo mutazionale

del tumore sia sensibile.

Questa strategia può essere utile anche per ridurre il rischio intraoperatorio di sanguinamento o rottura della lesione. Il team multidisciplinare deve monitorare attentamente il paziente durante il trattamento citoriduttivo per stabilire il momento più opportuno per l'intervento (generalmente tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio della terapia). Dopo un anno di trattamento, ulteriori riduzioni del tumore sono rare, mentre aumenta il rischio di resistenza secondaria e progressione di malattia.

Non esistono indicazioni definitive su quando interrompere l'imatinib prima dell'intervento chirurgico, ma generalmente può essere sospeso pochi giorni prima (indicativamente non più di 7 giorni prima) e ripreso ad ottenimento di una normale funzionalità gastrointestinale per completare, dove indicato, il trattamento della durata totale di almeno 3 anni.

Escissione completa della malattia metastatica residua

L'escissione completa della malattia metastatica residua in risposta al trattamento è stata associata a una prognosi favorevole. Tuttavia, non è mai stato dimostrato in modo prospettico se questo beneficio sia dovuto all'intervento chirurgico o alla selezione dei pazienti. Pertanto, la decisione chirurgica dovrebbe essere personalizzata e condivisa con il paziente.

Terapia adiuvante

Le linee guida indicano che un trattamento adiuvante con imatinib per 3 anni possa migliorare il tempo alla recidiva di malattia nei pazienti ad alto rischio. Il vantaggio in termini di sopravvivenza libera da recidiva è significativo per i pazienti che abbiano un rischio alto di ricaduta e presentino mutazioni di KIT e PDGFR- α sensibili ad imatinib. Inoltre, questo beneficio è stato dimostrato anche in termini di aumento della sopravvivenza nello studio che ha confrontato un anno di terapia adiuvante rispetto a 3 anni. Attualmente, i dati relativi ai pazienti operati per GIST con rischio intermedio non permettono di dare una indicazione conclusiva circa l'utilizzo di terapia adiuvante. L'eventuale indicazione a terapia adiuvante deve quindi essere discussa in ambito multidisciplinare e condivisa con il paziente. Non è invece indicata terapia adiuvante con imatinib in presenza di basso rischio o in assenza di mutazioni attivanti di KIT o PDGFR- α sensibili ad imatinib. Nella valutazione del rischio di recidiva va sempre presa in considerazione la rottura tumorale che colloca il paziente in una categoria di rischio alto. Infine sono state sviluppate delle heatmap che risultano particolarmente utili nelle situazioni border line. Il genotipo non è attualmente incluso nelle stratificazioni del rischio ma deve essere considerato nell'ambito della discussione multidisciplinare sull'iter terapeutico e di follow-up post-intervento.

I dati a supporto della durata ottimale del trattamento adiuvante non sono conclusivi. Attualmente è indicata una terapia adiuvante per 3 anni al dosaggio di 400 mg/die. Non è noto se un trattamento adiuvante possa ottenere l'eradicazione della malattia o solo posticipare la ricaduta. I dati attualmente disponibili per i pazienti con mutazione dell'esone 9 di KIT, per quanto retrospettivi, non suggeriscono un aumento del dosaggio di imatinib in fase adiuvante a differenza di quanto avviene per la fase avanzata di malattia. Pertanto, anche in questo contesto è attualmente consigliato utilizzare in fase adiuvante il dosaggio di 400 mg/die.



4. Follow-up

Non esistono dati pubblicati che indichino quale modalità sia ottimale nella conduzione del follow-up di routine nei pazienti affetti da GIST localizzato, trattati chirurgicamente. La stratificazione del rischio è utile nella scelta delle modalità e delle tempistiche di conduzione del follow-up. In tale stratificazione vanno prese in considerazione anche la radicalità chirurgica e l'eventuale rottura tumorale intraoperatoria.

In generale, i pazienti a rischio intermedio-alto vengono monitorati ogni circa 3-4 mesi per i primi due anni, poi ogni 4-6 mesi il 3° anno e successivamente ogni 6 mesi fino a 5 anni.

L'estensione del follow-up oltre i 5 anni nei pazienti a rischio intermedio-alto è incerta.

Per i tumori a basso rischio, non è nota l'utilità di un follow-up di routine. Questo viene eseguito con una TC o la RMN addome ogni 6-12 mesi per 5 anni. Nei pazienti a rischio particolarmente basso, la strategia può essere condivisa con il paziente prendendo in considerazione l'utilizzo dell'ecografia dell'addome in sostituzione degli esami di secondo livello. Nei pazienti a basso rischio può essere presa in considerazione l'estensione del follow-up fino a 10 anni con cadenza annuale.

Alcuni dati suggeriscono un ruolo del genotipo nel determinare il rischio di recidiva anche se attualmente non esistono indicazioni conclusive.

Durante la terapia adiuvante diverse evidenze suggeriscono la possibilità di aumentare gli intervalli tra gli esami radiologici (circa 6 mesi) che andrebbero invece intensificati nei primi due anni dopo il termine del trattamento adiuvante (ogni circa 3-4 mesi) dato l'aumentato rischio di recidiva nei primi 12-18 mesi dopo la sospensione di imatinib.

E' opportuno considerare la possibilità di impiegare indagini endoscopiche periodiche nel follow-up, in particolare in quelli ad origine rettale.

Nei pazienti affetti da GIST, deve essere considerato un aumentato rischio di secondi tumori. È pertanto importante raccomandare ai pazienti l'adesione ai programmi di screening oncologico.

5. Trattamento della malattia metastatica

Nel paziente metastatico all'esordio o recidivato dopo trattamento locale deve essere sempre presa in considerazione terapia con imatinib in presenza di mutazioni sensibili e prendendo in considerazione il genotipo tumorale. Anche la ripresa del trattamento con imatinib in presenza di progressione di malattia dopo il termine di terapia adiuvante ha una elevata probabilità di ottenere un controllo di malattia (75-86% dei pazienti). In presenza di mutazione D842V di PDGFR- α il trattamento di scelta è rappresentato da avapritinib. In questo contesto lo strumento di monitoraggio della malattia preferenziale è la TC addome con mezzo di contrasto iodato. Può essere utile l'esecuzione di una 18-FDG-PET basale allo scopo di avere uno strumento di controllo precoce della risposta in particolari situazioni cliniche o, viceversa, successivamente per l'interpretazione di quadri clinici TC di incerto significato.

Il trattamento non deve mai essere sospeso salvo che per controllo degli eventi avversi e brevi finestre terapeutiche che devono essere concordate con il paziente per giustificate ragioni cliniche o personali. In presenza di situazioni cliniche di difficile interpretazione viene suggerita la condivisione del caso con

centri ad alto volume di trattamento.

Vi sono alcune piccole casistiche che suggeriscono come in presenza di una risposta clinica parziale, possa essere eseguita una chirurgia di asportazione del residuo di malattia nel caso in cui sia ottenibile una resezione radicale di tutte le lesioni visibili, seguita dalla ripresa del trattamento con imatinib. Tale decisione deve sempre essere presa all'interno di una scelta condivisa con il paziente e con il gruppo multidisciplinare.

Paziente metastatico in progressione dopo imatinib

La durata mediana del trattamento con imatinib in prima linea è di circa 20-24 mesi. In presenza di progressione di malattia in corso di imatinib 400 mg può essere preso in considerazione un incremento di dose a 800 mg/die prima di cambiare farmaco sempre tenendo conto del genotipo. Inoltre, in presenza di progressione focale di malattia possono essere presi in considerazione trattamenti locoregionali mantenendo la terapia medica in atto.

A fallimento di imatinib, è indicato considerare l'avvio di terapia di seconda linea con sunitinib. Il dosaggio dello studio clinico che ha portato alla registrazione del sunitinib ha impiegato il dosaggio di

50 mg al dì per 4 settimane con due settimane di riposo. Studi clinici successivi suggeriscono analoga efficacia al dosaggio di 37.5 mg al dì in modo continuativo che rappresenta oggi la schedula più utilizzata nella pratica clinica nei centri di riferimento. Prima e durante il trattamento con sunitinib è indicato eseguire un monitoraggio della funzionalità tiroidea, della frazione di eiezione cardiaca e dei valori di pressione.

In presenza di progressione di malattia in corso di terapia con sunitinib, è disponibile come trattamento di terza linea regorafenib. Il dosaggio standard del farmaco (160 mg / die per 3 settimane seguite da una settimana di pausa) è scarsamente tollerato nella pratica clinica. Pertanto il dosaggio va personalizzato in funzione della tolleranza del paziente e delle tossicità osservate. Diverse evidenze suggeriscono risultati migliori con una schedula personalizzata.

Dal Settembre 2023 ripretinib ha ottenuto da parte di AIFA la rimborsabilità per il trattamento dei pazienti affetti da GIST in stadio avanzato precedentemente trattati con almeno tre linee di terapie antitumorali, incluso imatinib. Lo studio INVICTUS, trial di fase 3, multicentrico a 2 bracci, randomizzato, controllato con placebo (129 pazienti arruolati) ha evidenziato una sopravvivenza mediana libera da progressione di 6,3 mesi per ripretinib rispetto a 1 mese per il placebo. È stato inoltre dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale, con una mediana di 15,1 mesi per ripretinib rispetto a 6,6 per il placebo. Il profilo di tossicità è stato accettabile e compatibile con quello atteso; l'uso di ripretinib è stato inoltre associato a un mantenimento della qualità di vita rispetto al placebo.

In caso di progressione alle linee terapeutiche disponibili, un tentativo di re-challenge con uno o più dei quattro farmaci può essere preso in considerazione compatibilmente con le condizioni cliniche del paziente.

Anche in fase palliativa, la prosecuzione di questi farmaci può contribuire all'attenuazione dei sintomi e pertanto va proseguita salvo controindicazioni cliniche.

È importante offrire sempre a questi pazienti la possibilità di entrare in studi clinici essendo questo un ambito in costante e rapida evoluzione.



Trattamenti locoregionali

In caso di progressione focale possono essere presi in considerazione trattamenti locali non chirurgici come le terapie ablative.

La radioterapia può essere utilizzata su lesioni sintomatiche a scopo palliativo.

BIBLIOGRAFIA

-Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) – Determina n. 577/2023

-Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 923–934.

-Casali PG, Blay JY, Abecassis N et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33:20-33.

-Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1713–1720

-D'Ambrosio L, Fumagalli E, De Pas TM et al. Italian Sarcoma Group. Guideline-Based Follow-Up Outcomes in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor With Low Risk of Recurrence: A Report From the Italian Sarcoma Group. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(11): e2341522

-Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.

-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

-Fletcher CDM, Baldini EH, Blay JY, et al. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue tumours: introduction. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed. Lyon: IARC Press; 2020:1–12

-Linee guida AIOM Sarcomi dei tessuti molli e GIST 2024. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-sarcomi-dei-tessuti-molli-e-gist/>

-Nishida T, Hølmekær T, Raut CP, Rutkowski P. Defining Tumor Rupture in Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jun;26(6):1669-1675.

-Serrano C, Martin Broto J, Asencio Pascual JN et al. 2023 GEIS Guidelines for gastrointestinal stromal tumor. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 1–18