

*XIX Corso di aggiornamento AIRTUR per Operatori dei Registri Tumori  
Bari, 6 novembre 2019*

# **I GIST (Gastro-intestinal stromal tumor): biologia, quadro clinico, diagnosi e terapia**

---

***M. Guida***

Responsabile U.O.S Tumori Rari e Melanoma

Istituto Tumori “Papa Giovanni Paolo II”, IRCCS, Bari



# I Tumori Rari: quale lo scenario?

---

- Costituiscono interesse primario in campo socio-sanitario tanto da essere costantemente trattate in ambito normativo sia regionale che nazionale (vedi LEA, PSN e PSR)
- Sono state individuate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dall'Unione Europea come una delle aree prioritarie di azione in ambito di sanità pubblica
- Sono poco conosciuti (i dati di incidenza e di prevalenza in Italia sono parziali e frammentari)
- Incidenza per definizione di tumore raro: 5 casi su 100 mila abitanti

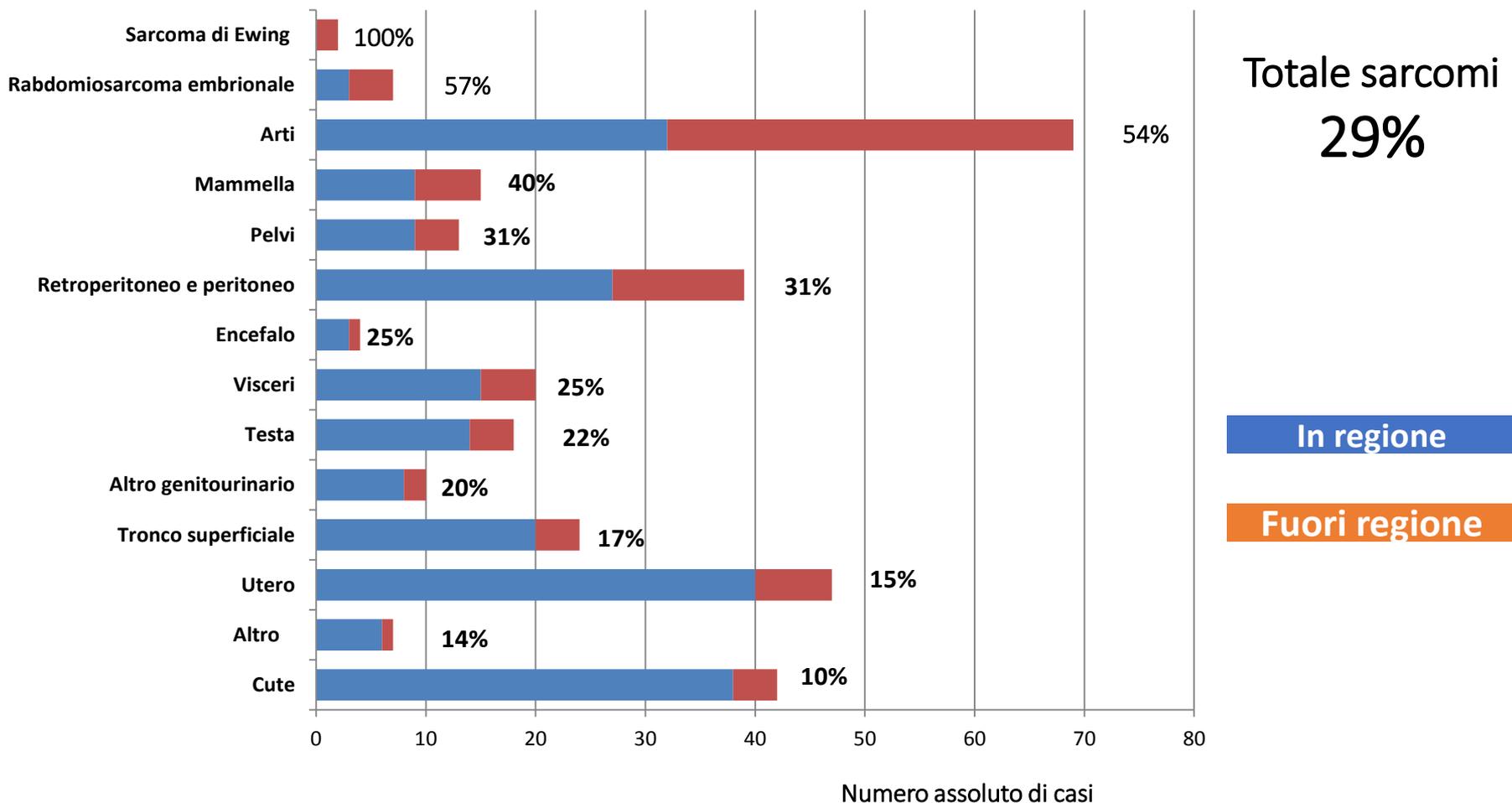
# Perchè occuparsi di Neoplasie Rare?

---

- Costituiscono un problema rilevante in oncologia (circa il 20% di tutti i tumori solidi)
- Richiedono procedure diagnostico-terapeutiche complesse, competenze ed interventi multidisciplinari specifici e un'assistenza specialistica continuativa
- Sono causa di un elevato grado di migrazione sanitaria (in regione Puglia sono tra i tumori a più elevato flusso migratorio)

# RISULTATI (II)

## Proporzione di pazienti che emigrano per il trattamento chirurgico principale per raggruppamento RARECARE

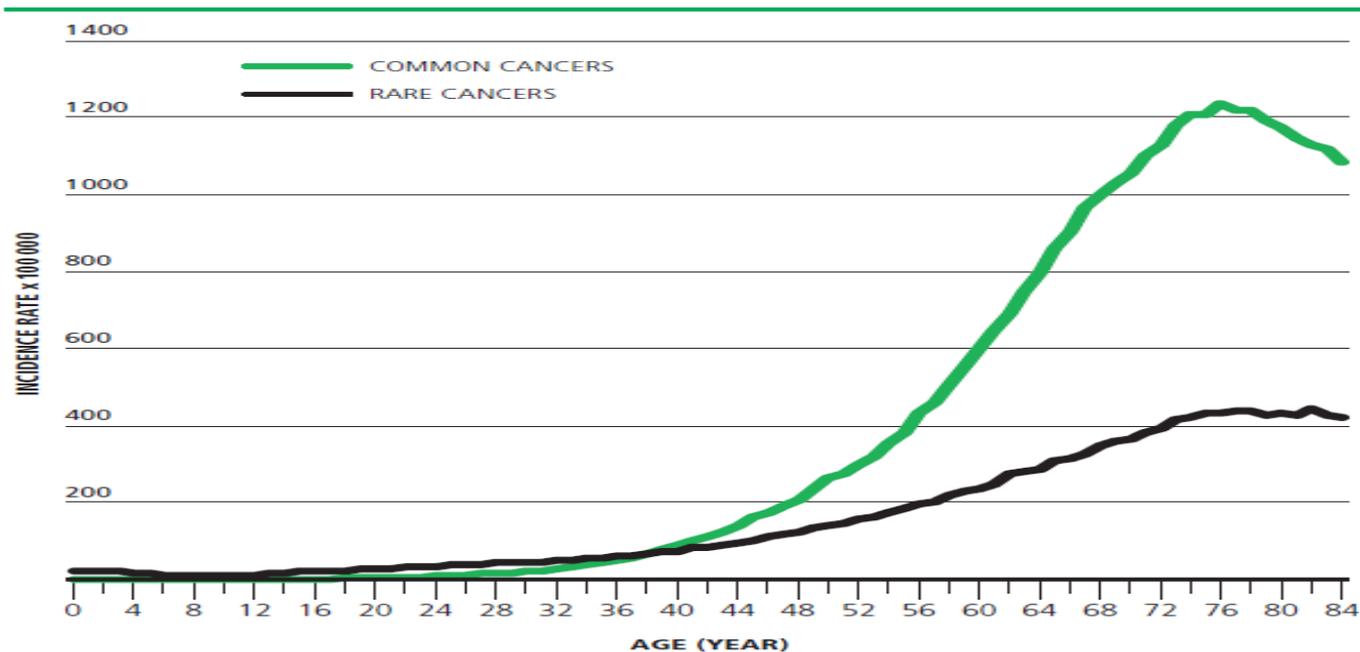


# Rare tumors occur at a younger age than common cancers

**Figure 3.** Age-specific incidence rates for rare and common cancers (solid + haematological tumours) of the RARECAREnet list in Italy, period of diagnosis 2000-2010. AIRTUM Pool of 39 cancer registries.



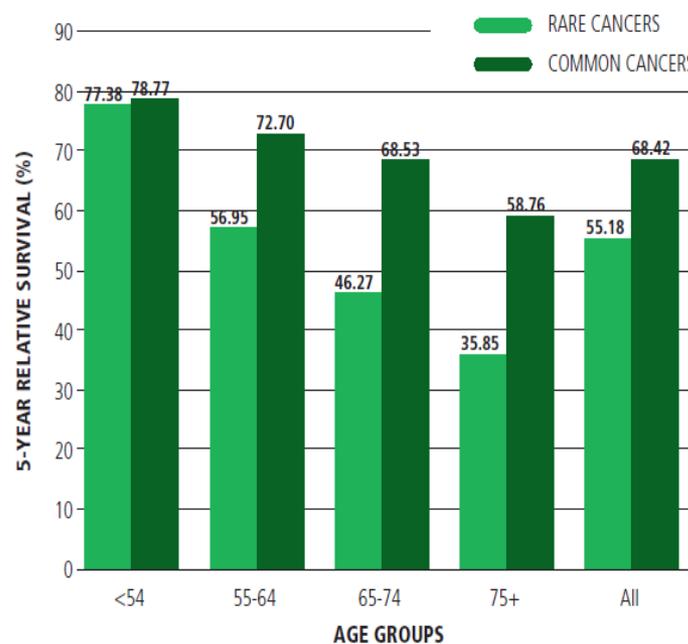
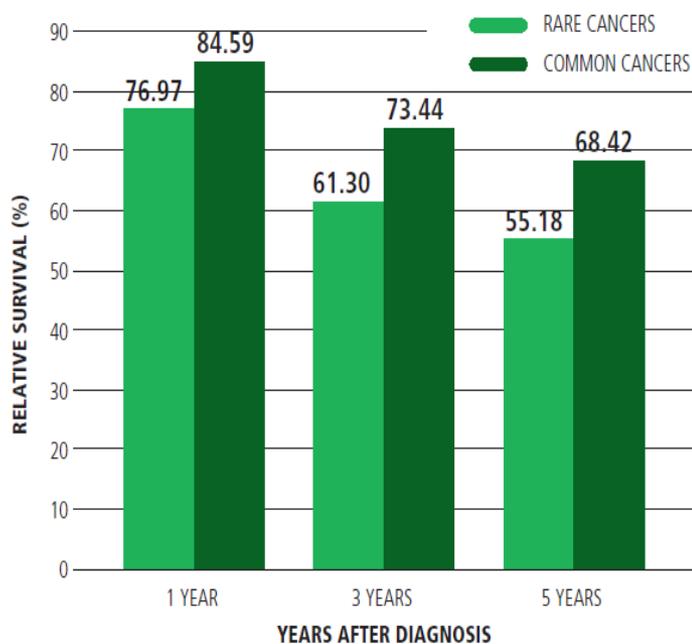
AIRTUM Working Group  
Associazione italiana  
registri tumori



# Rare tumors have a worse survival than common tumors

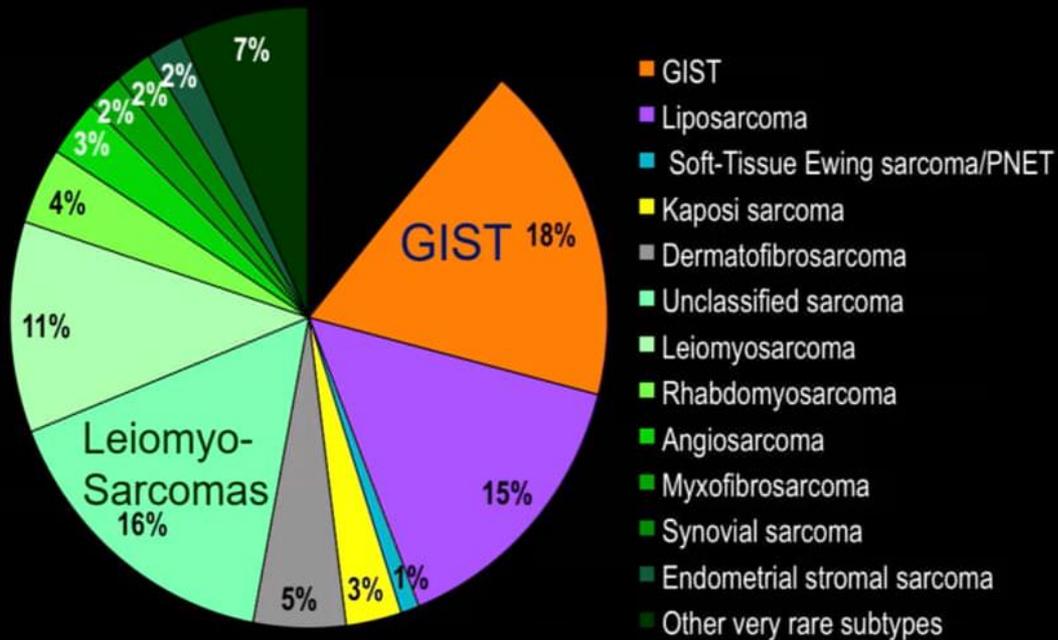


AIRTUM Working Group  
Associazione italiana  
registri tumori



5 ys Overall Survival: 55% for rare tumors vs 68% for common tumors

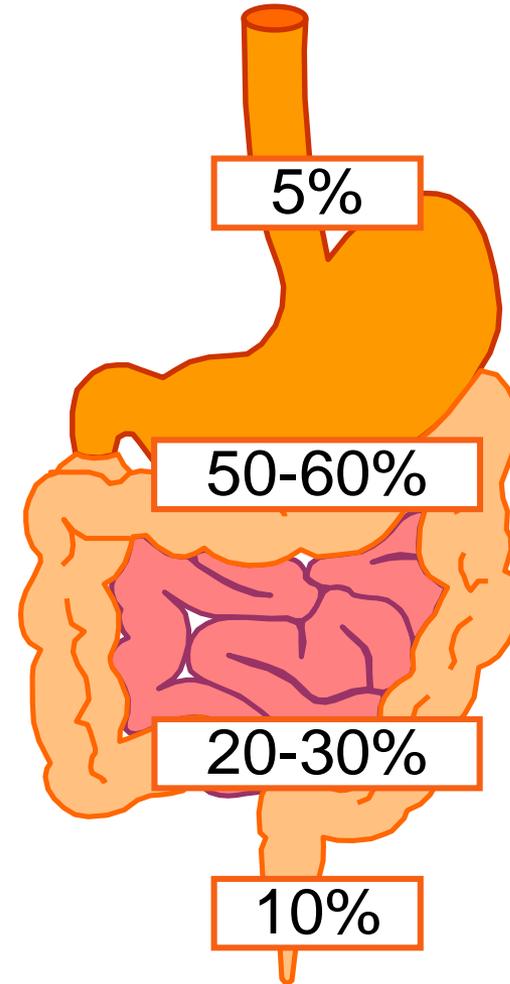
# GIST e Sarcomi dei Tessuti Molli



# GIST: caratteristiche generali

40-70 yrs

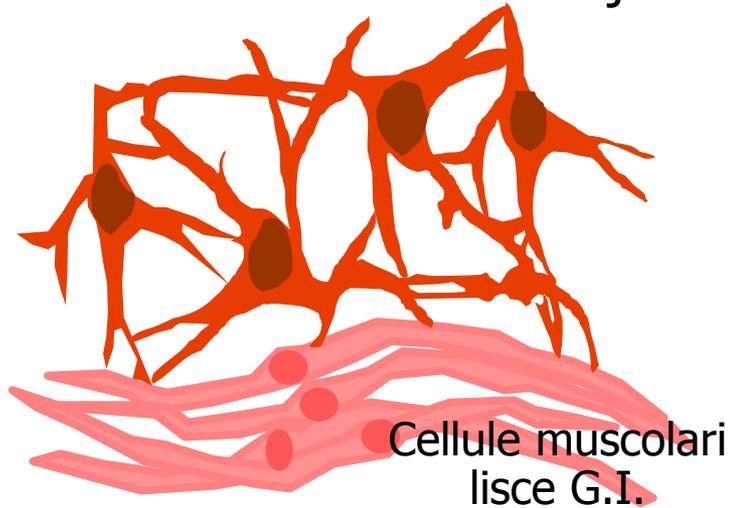
M = F



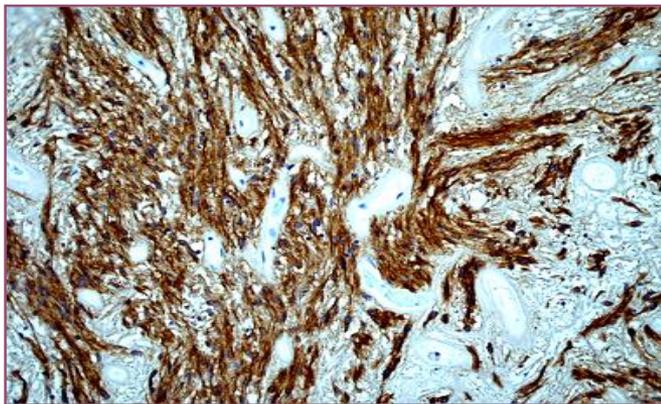
- Incidenza ~ 1-2 /100.000 abitanti/anno; in Italia 500-1000 casi/anno
- Metastasi: fegato, addome, diffusione sistemica
- Tumore resistente alla chemioterapia

# ORIGINE DEI GIST

Cellule interstiziali di Cajal:



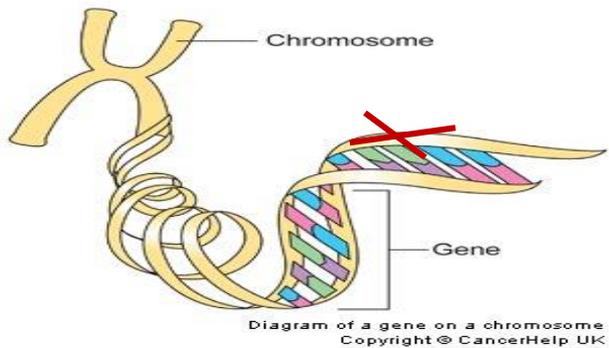
- Svolgono funzione di “pacemaker” della peristalsi intestinale
- Sono localizzate nello spessore della parete dell’intestino tra il sistema di innervazione autonoma e la tonaca muscolare
- Sono cellule c-Kit-positive come i GIST



La positività per c-Kit all’indagine IIC è un marker specifico di GIST

# GIST: ruolo della mutazione c-KIT

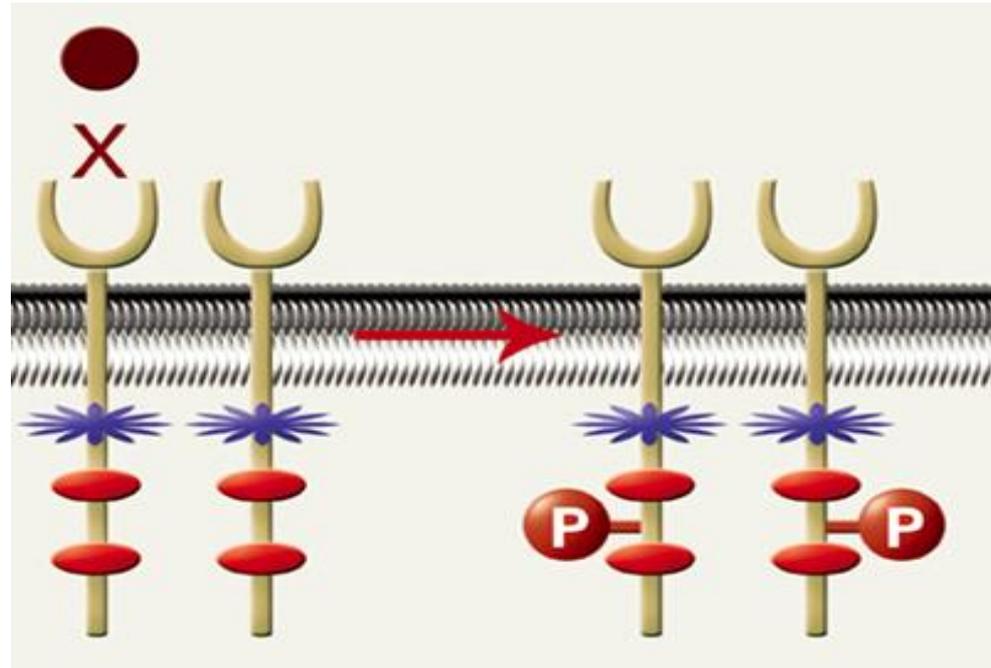
## Gene c-KIT mutato



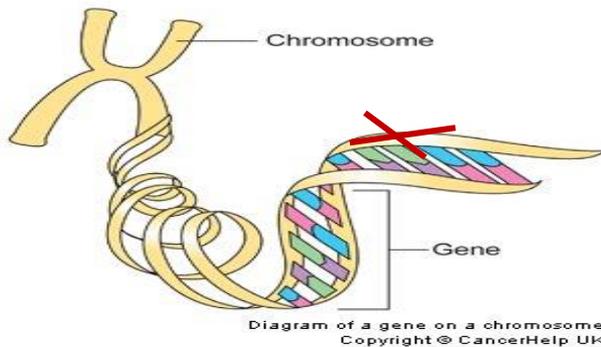
# GIST: ruolo della mutazione c-KIT

Stem-cell  
factor

CD 117



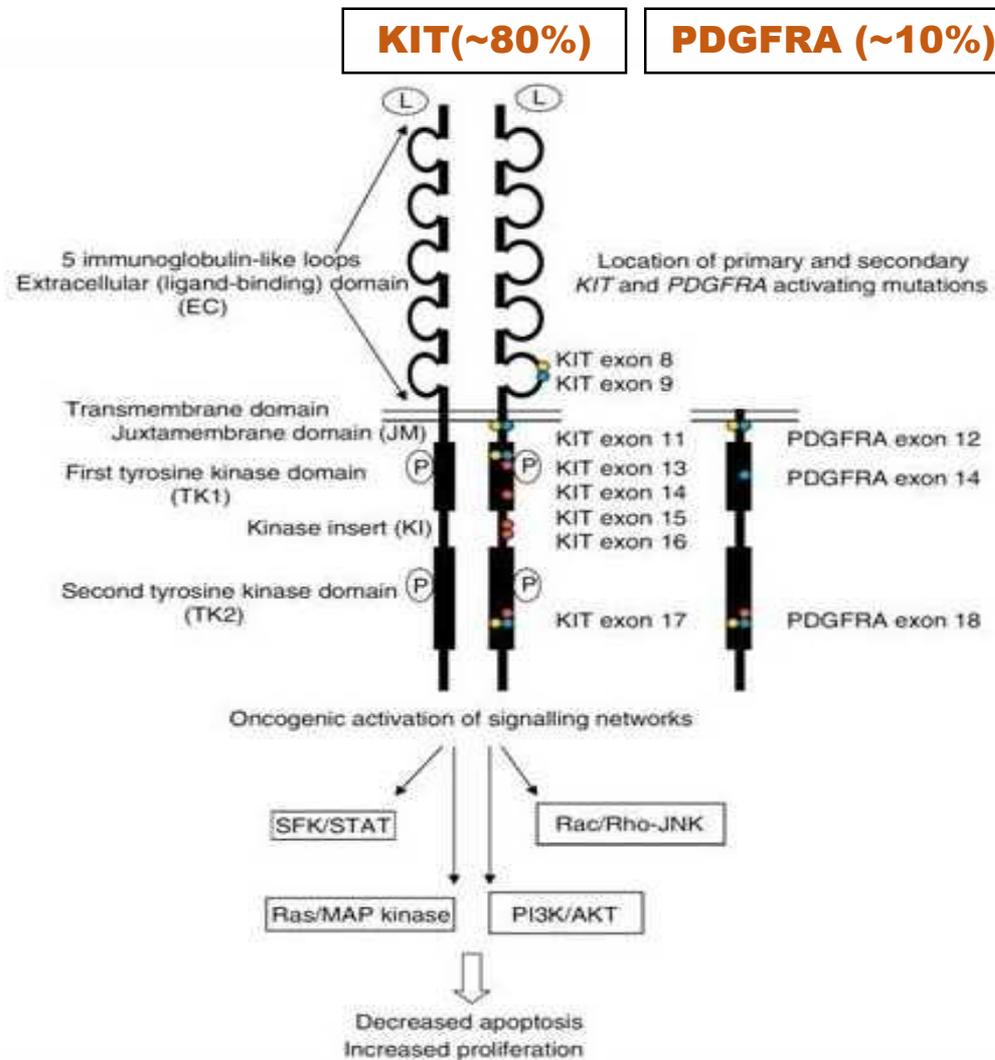
Gene c-KIT mutato



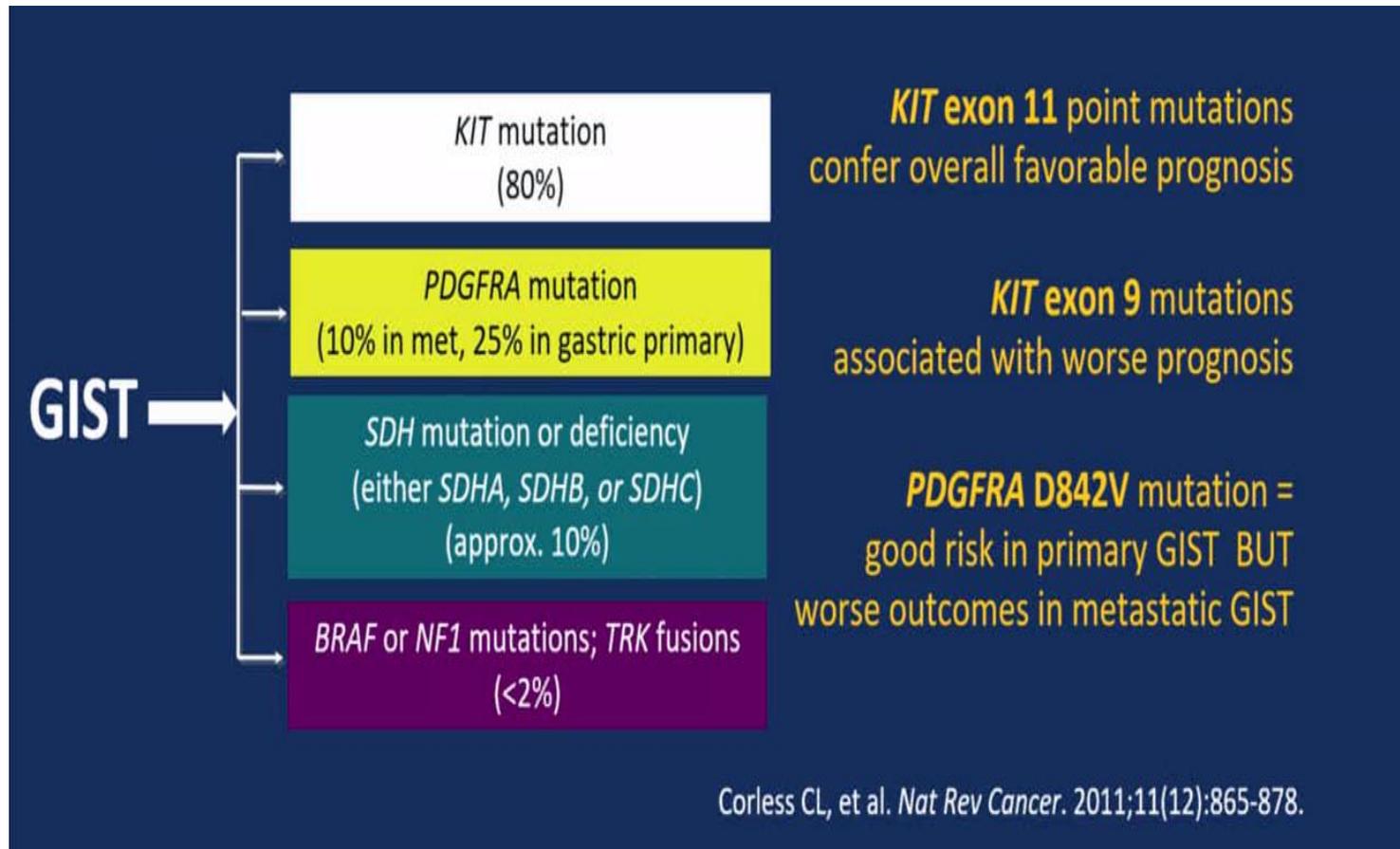
Proliferazione cellulare incontrollata

# L'analisi biomolecolare dei GIST

- Esone 9 (~10%)**
- Esone 11 (~70%)**
- Esone 13 (~5%)**
  
- Esone 17 (~5%)**



# Le mutazioni nei GIST: Come condizionano i «Clinical outcomes»?



# GIST

## (Gastro-intestinal stromal tumor)

---

1

Modello per nuovi approcci diagnostico-terapeutici

2

Modello di successo in oncologia

# L'approccio diagnostico-terapeutico dei GIST



Multidisciplinare ed in Centri di riferimento

# Quadro clinico e Diagnosi di GIST

---

# Quadro clinico e Diagnosi di GIST

---

- 60%: Massa addominale a partenza dagli organi gastro-enterici e ad estrinsecazione peritoneale
- 40%: diagnosi in urgenza per complicanze (perforazione, emorragia digestiva o addominale, ...)
- <5%: incidentaloma (in corso di endoscopia o laparoscopia/tomia)

## Nota:

- Per lesioni di piccole dimensioni (< 1 cm) e lenta evoluzione → follow-up
- Per lesioni evolutive o > 2 cm → biopsia

# Quale materiale per la diagnosi?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Una biopsia transcutanea con ago tranciante di una massa addominale e/o un'ecoendoscopia compatibile con GIST va considerata l'approccio diagnostico di scelta, se effettuata da parte di gruppi multidisciplinari esperti e valutando i potenziali rischi e benefici per il Paziente (10)	<b>Positiva forte</b>
<b>D</b>	L'alternativa alla biopsia transcutanea dovrebbe essere la chirurgia d'emblée. (10)	<b>Positiva debole</b>

L'indicazione deve essere stabilita all'interno del Team

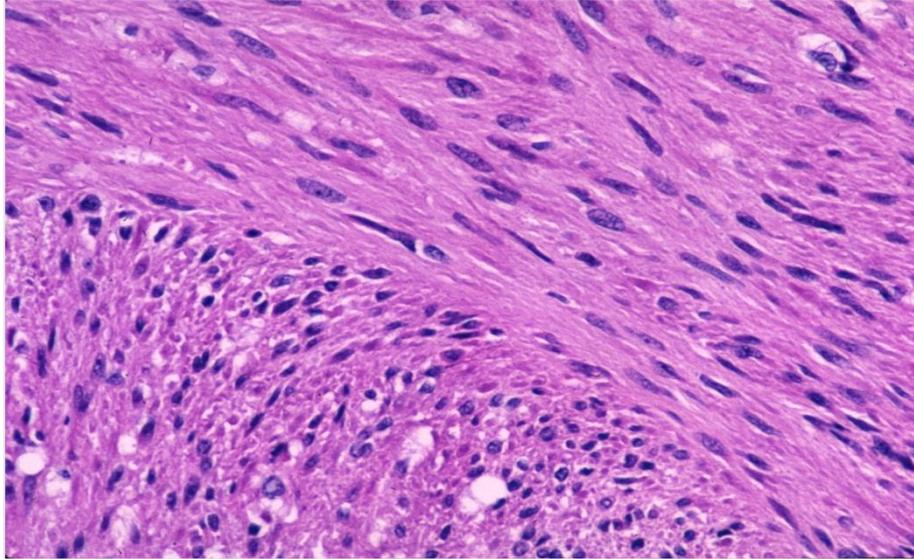
# La diagnosi di GIST: l'esame istologico

---

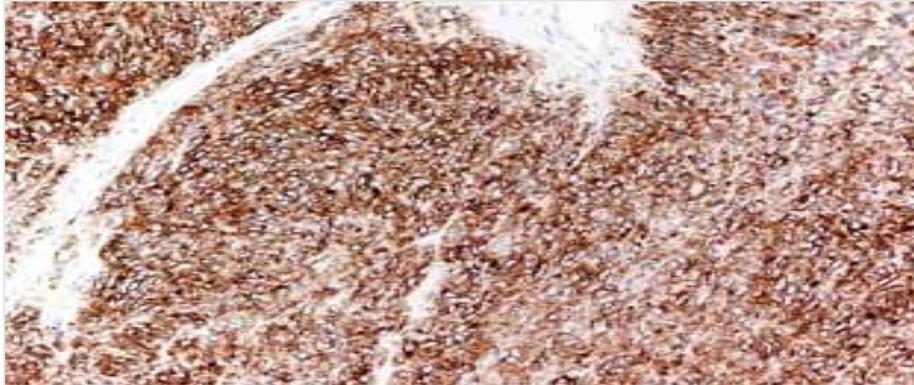
L'esame istologico deve contenere la descrizione dei seguenti parametri:

- Aspetti morfologici tipici (cell. fusate; cell. epitelioidi, cell. miste)
- Indice mitotico (<5; 6-10; >10/per 50 HPF)
- Dimensioni (<2; 2-5; 5-10; >10)
- Immunoistochimica: CD 117+ (nel 80% dei casi)

# La diagnosi di GIST: l'esame istologico



**Indice mitotico**



**C-KIT/CD 117+**

# La diagnosi di GIST: L'analisi mutazionale

---

## Quale ruolo

- Ruolo prognostico
  - PD-GFRA (Plateled Derived Growth Factor Receptor A) → prognosi peggiore in presenza di mutazione PDGFRA in pts con malattia avanzata)
- Ruolo predittivo alla eventuale terapia adiuvante
- Conferma diagnostica, specie se GIST c-KIT negativi

L'analisi mutazionale, pertanto, è sempre indicata a completamento della diagnosi istologica

# GIST: La diagnosi – Raccomandazioni AIOM

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	La diagnosi istopatologica di GIST deve includere l'indice mitotico e le dimensioni, e dovrebbe essere chiaramente espressa la sede anatomica di manifestazione. La rottura della capsula tumorale è evento prognostico sfavorevole (8)	<b>Positiva forte</b>
*	L'analisi mutazionale a complemento della diagnosi di GIST deve essere effettuata in centri di riferimento.	<b>Positiva forte</b>

# GIST: stadiazione

---

## Suddivisione in stadi

- Malattia loco-regionale operabile
- Malattia lo-regionale non operabile
- Malattia estesa (meta epatiche, peritoneo, ...)

# GIST: stadiazione

---

## Indagini di Staging

- TAC T-A-P spirale e con m. di c.
- RMN per le forme del retto
- PET solo per forme molto piccole e per valutazione risposta early

# L'approccio terapeutico dei GIST

---

# La terapia dei Sarcomi dei tessuti molli e GIST

## Punti strategici

- Un esatto approccio terapeutico è strategico (un cattivo intervento può precludere la guarigione)
- L'approccio multidisciplinare deve essere «reale e contemporaneo»
- I pts devono essere trattati in Centri di riferimento
- I livelli di evidenza sono spesso deboli e quindi scelte terapeutiche devono essere condivise col paziente
- L'identificazione del percorso diagnostico-terapeutico deve essere condiviso all'interno di una rete (ISG, RTR, Rete Regionale, ...)



*Linee guida AIOM 2018*

# La Terapia dei GIST

---

## La Chirurgia:

- La chirurgia radicale
- La chirurgia citoriduttiva
- La chirurgia della malattia residua
- La chirurgia della oligoprogressione



## La terapia Medica:

- La terapia adiuvante
- La terapia della malattia avanzata



# LA TERAPIA DEI GIST

---

## La Malattia limitata

- Resezione chirurgica completa (Ro)
- Se non possibile l'Ro o alto rischio chirurgico o CH altamente invalidante → terapia medica neoadiuvante citoriduttiva per 6-12 mesi
- Quindi rivalutazione (meglio con PET) e CH radicale.
- T. Adiuvante per pts ad alto rischio  
(Tumore > di 3 cm, G elevato, sede bassa)

# Terapia medica dei GIST

---

# GIST

## (Gastro-intestinal stromal tumor)

---

1

Modello per nuovi approcci diagnostico-terapeutici

2

Modello di successo in oncologia



# Imatinib



- **Disponibilità:** cps da 100 e 400 mg
- **Somministrazione:** col cibo ed abbondante acqua
- **Assorbimento:** rapido e pressoché totale
- **Metabolizzazione:** epatica
- **Eliminazione:** vie biliari

# GIST: La terapia adiuvante

---

# La terapia adiuvante dei GIST

---

- A quali pazienti?
- Quale impatto sui pazienti trattati?
- Quali pazienti non traggono beneficio dalla terapia adiuvante?

# La terapia adiuvante dei GIST: A quali pts?

---

- Ai pazienti che hanno un rischio di ricaduta elevato (dopo chirurgia radicale)



- Come quantificare il rischio di ricaduta dei pazienti?

# Rischio di ricaduta in PTS radicalmente operati

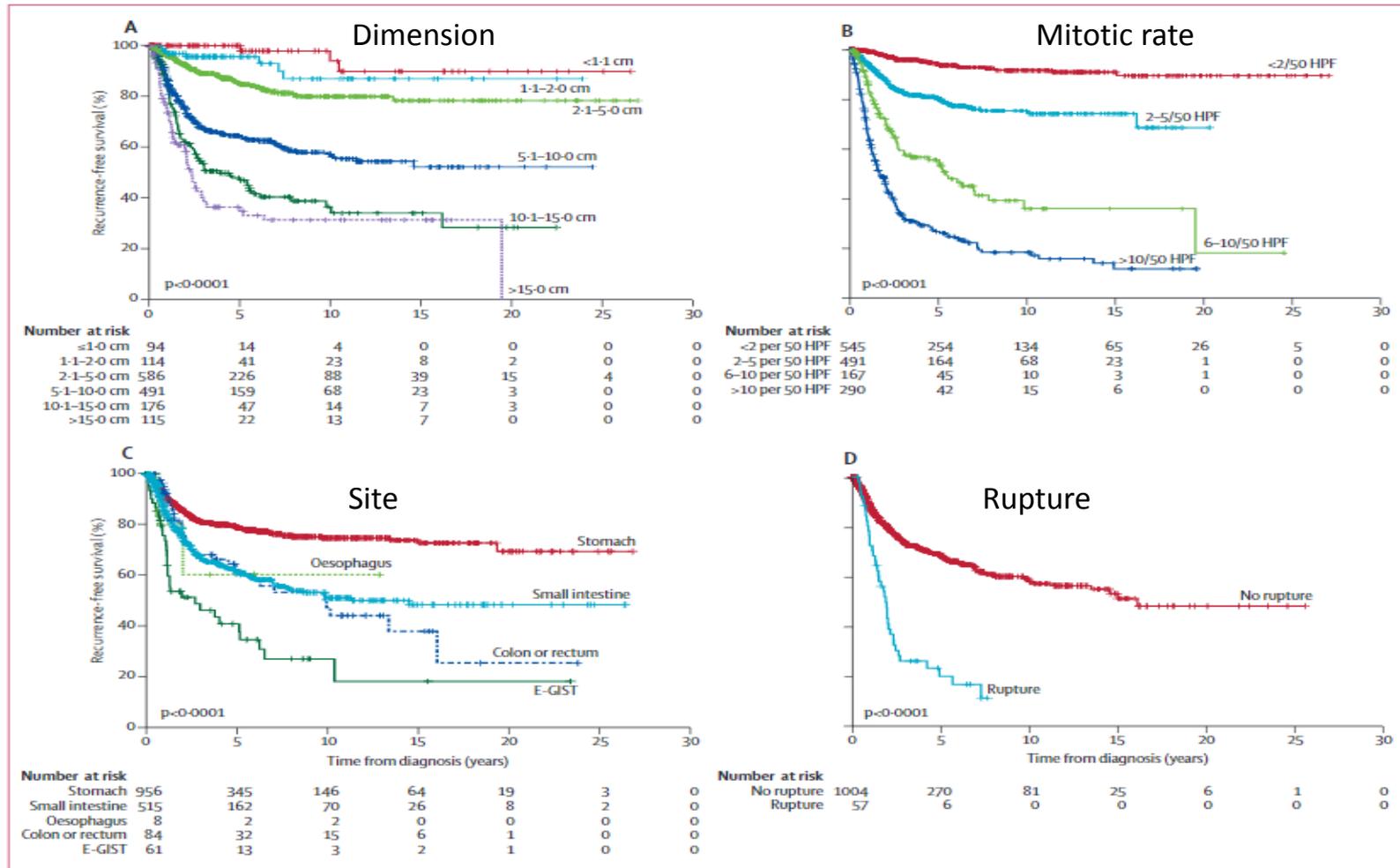
---

## I fattori prognostici nei GIST:

1. Dimensione del tumore
2. La conta mitotica
3. La sede di insorgenza (stomaco↑)
4. La rottura del tumore
5. Sesso (maschi↓)
6. Stato mutazionale (?)
7. .....

# Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: An analysis of pooled population-based cohorts

Data from ten series and 2560 patients pooled



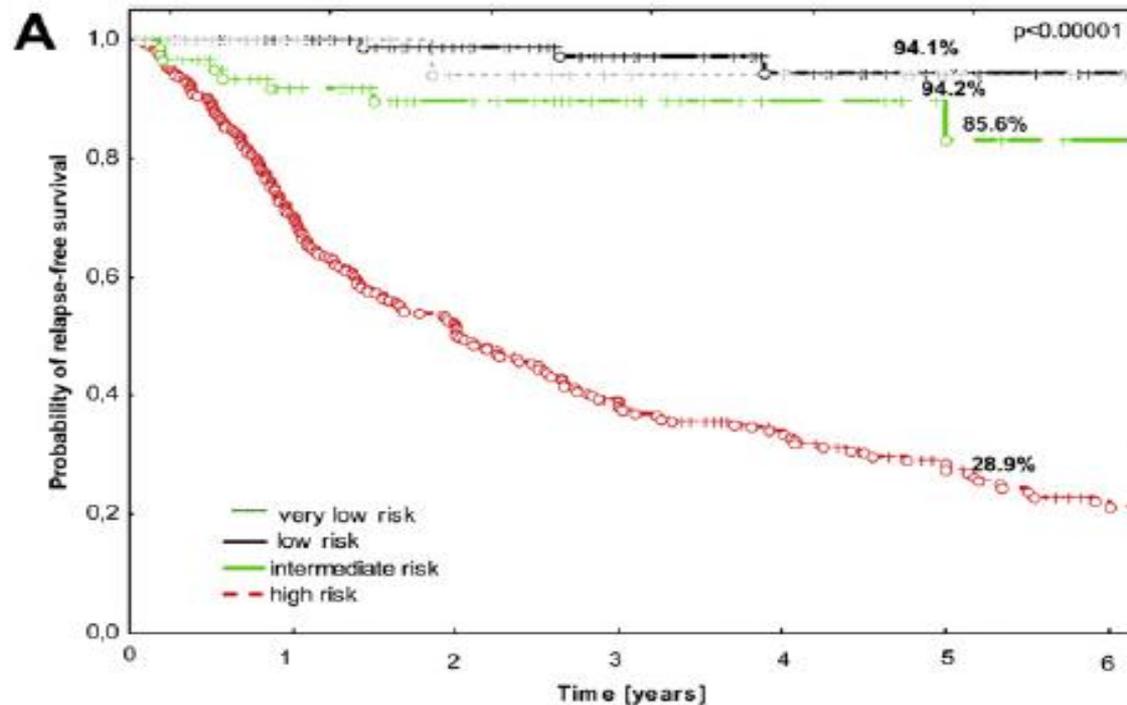
# Stratificazione del rischio

	cm	M/50HPF	gastric	jejunal/ileal	duodenal	rectal
1	≤2	≤5	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2≤5	≤5	1.9% very low	4.3% low	8.3% low	8.5% low
3a	>5≤10	≤5	3.6% low	24% moderate		
3b	>10	≤5	12% moderate	52% high	34% high	57% high
4	≤2	>5	0	50% high		54% high
5	>2≤5	>5	16% moderate	73% high	50% high	52% high
6a	>5≤10	>5	55% high	85% high		
6b	>10	>5	86% high	90% high	86% high	71% high

# Stratificazione del rischio

	cm	M/50HPF	gastric	jejunal/ileal	duodenal	rectal
1	≤2	≤5	0 none	0 none	0 none	0 none
2	>2≤5	≤5	1.9% very low	4.3% low	8.3% low	8.5% low
3a	>5≤10	≤5	3.6% low	24% moderate		
3b	>10	≤5	12% moderate	52% high	34% high	57% high
4	≤2	>5	0	50% high		54% high
5	>2≤5	>5	16% moderate	73% high	50% high	52% high
6a	>5≤10	>5	55% high	85% high		
6b	>10	>5	86% high	90% high	86% high	71% high

# Relapse Free Survival using Joensuu classification and NCCN-AFIP classification in risk stratification



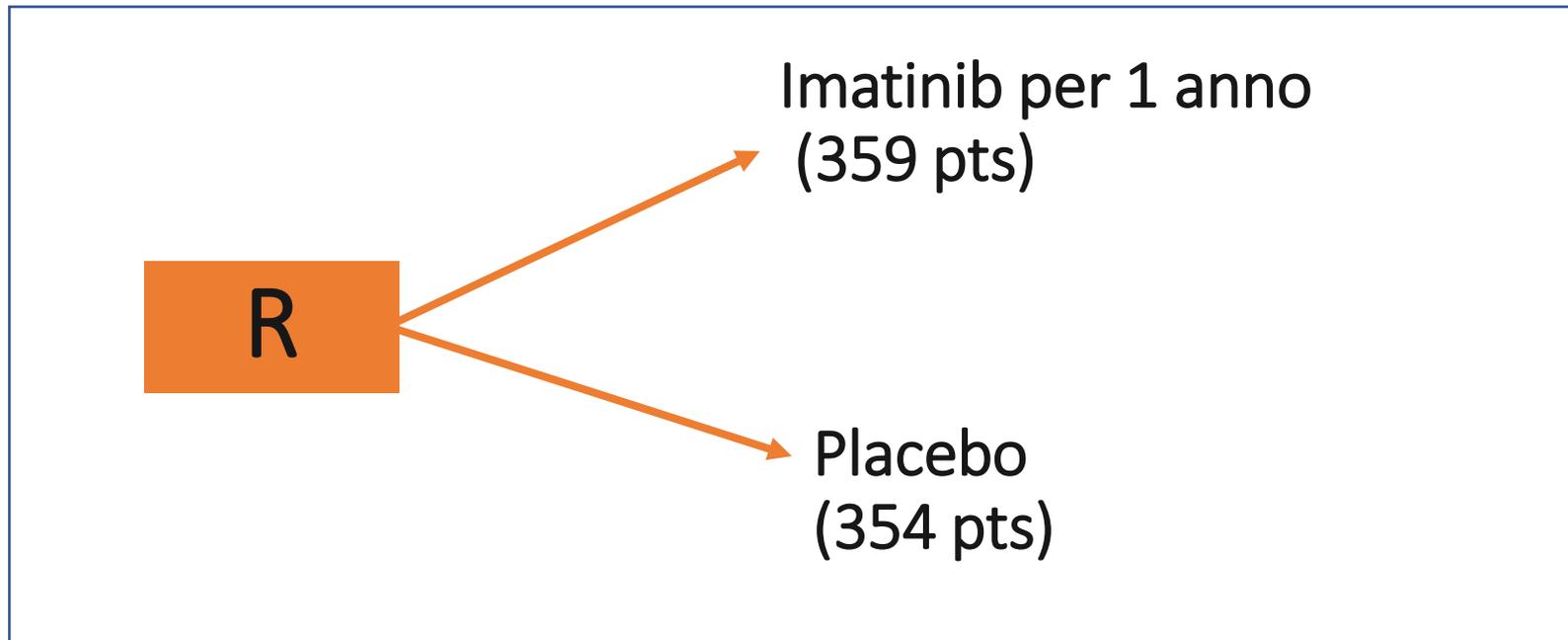
# La terapia adiuvante dei GIST

---

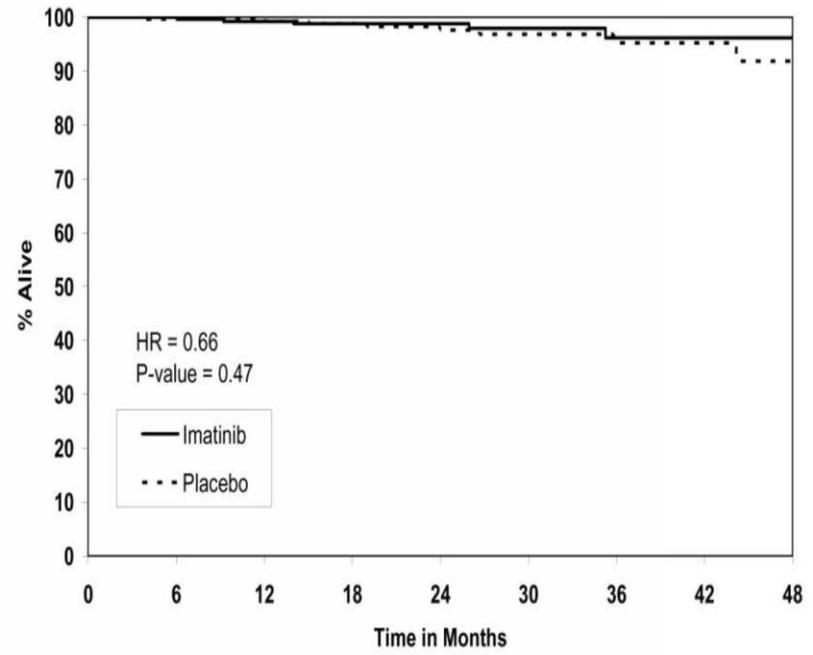
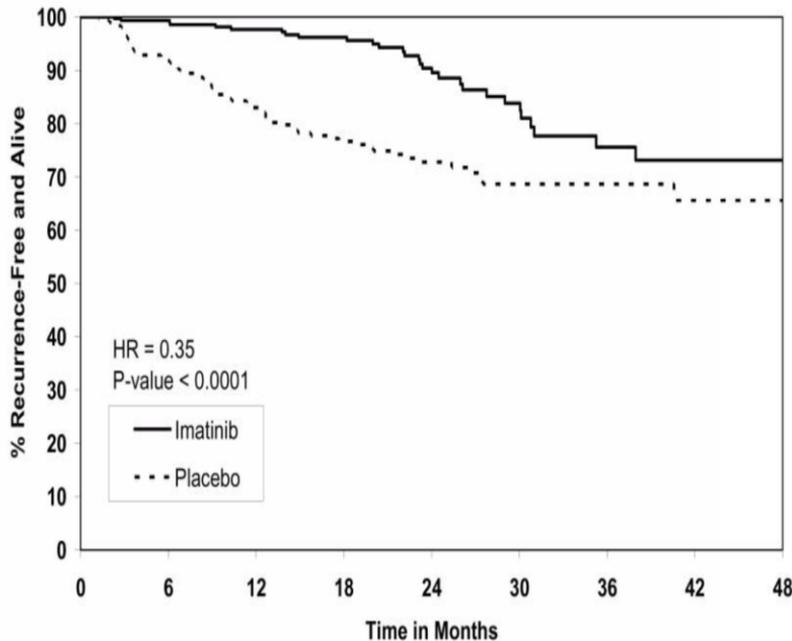
- A quali pazienti?
- **Quale impatto sui pazienti trattati?**
- Quali pazienti non traggono beneficio dalla terapia adiuvante?

# Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour:

A randomised, double-blind, placebo-controlled trial



# Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour

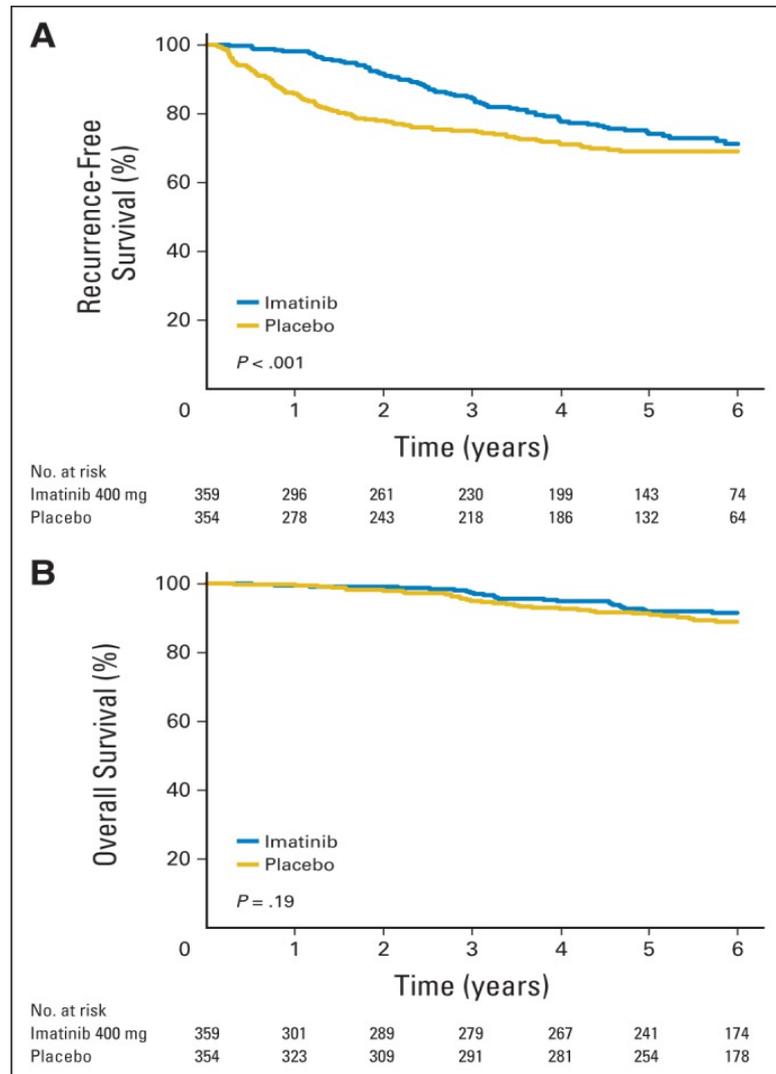


	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	354	188	89	34	8				
Imatinib	359	207	105	33	6				

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	354	241	151	58	15				
Imatinib	359	226	137	51	15				

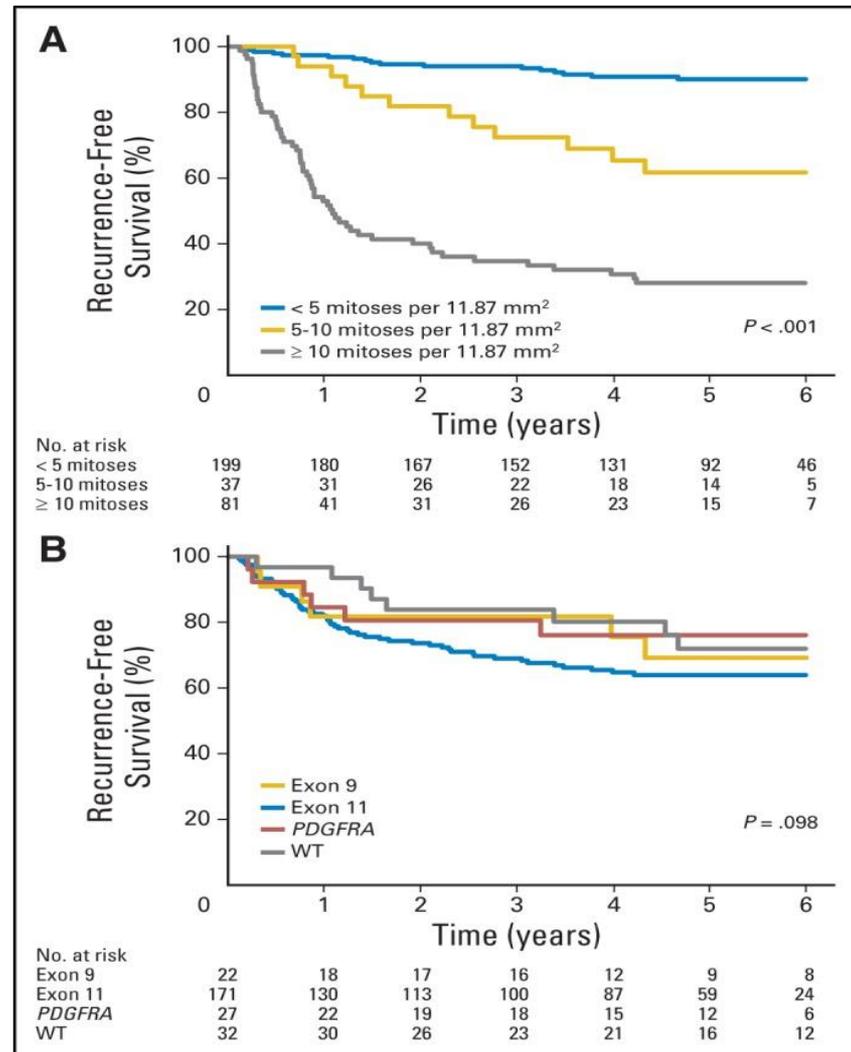
Conclusions: Adjuvant imatinib therapy is safe and compared to placebo treatment appears to prolong RFS, but OS is not different at this time.

# Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial



# Pathologic and Molecular Features Correlate With Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial

645 tumor specimens

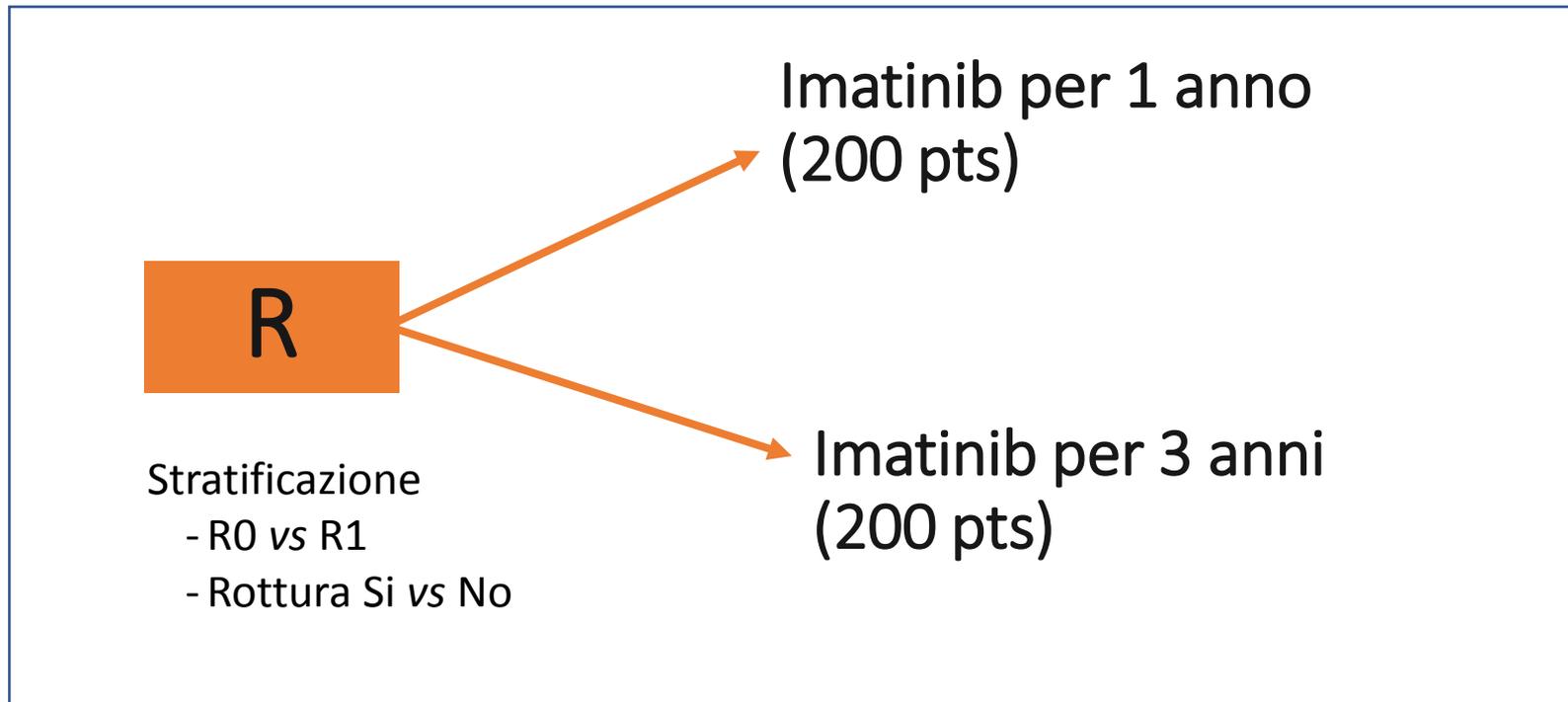


Effect of  
A) mitotic rate

B) genotype on  
recurrence-free  
survival in  
placebo group

# Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour:

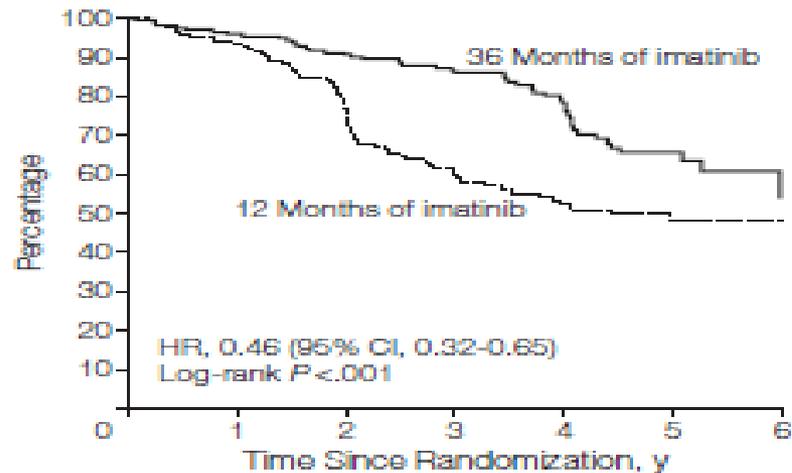
A randomised, double-blind, placebo-controlled trial



# Adjuvant therapy in GIST

## Improved RFS and OS with 3 yrs vs 1 yr with Imatinib

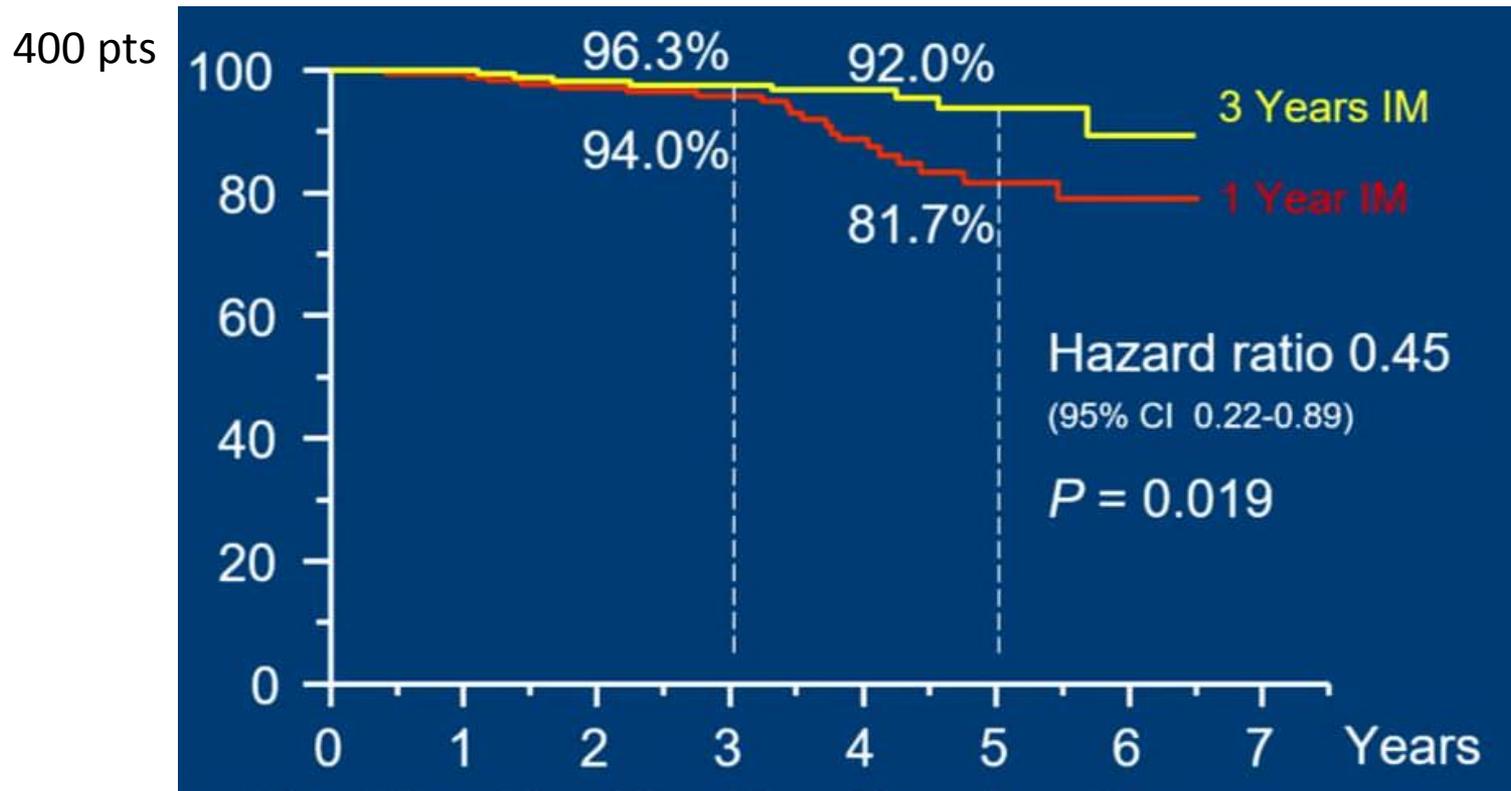
**A** Recurrence-free survival: intention-to-treat population



No. of patients							
36 Months of imatinib	198	184	173	133	82	39	8
12 Months of imatinib	199	177	137	88	49	27	10

# Adjuvant therapy in GIST

Improved Overall Survival with 3 yrs vs 1 yr with Imatinib Adjuvant Therapy

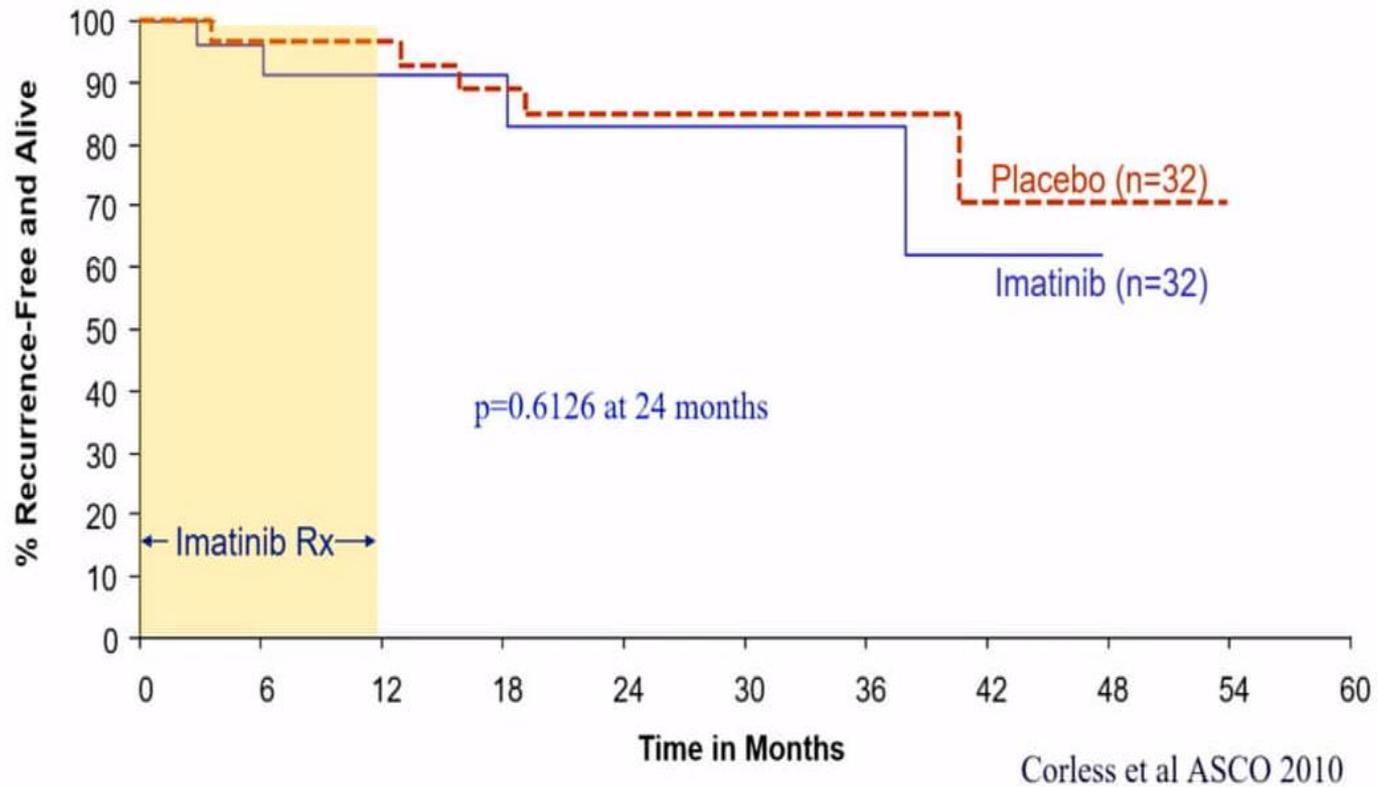


# La terapia adiuvante dei GIST

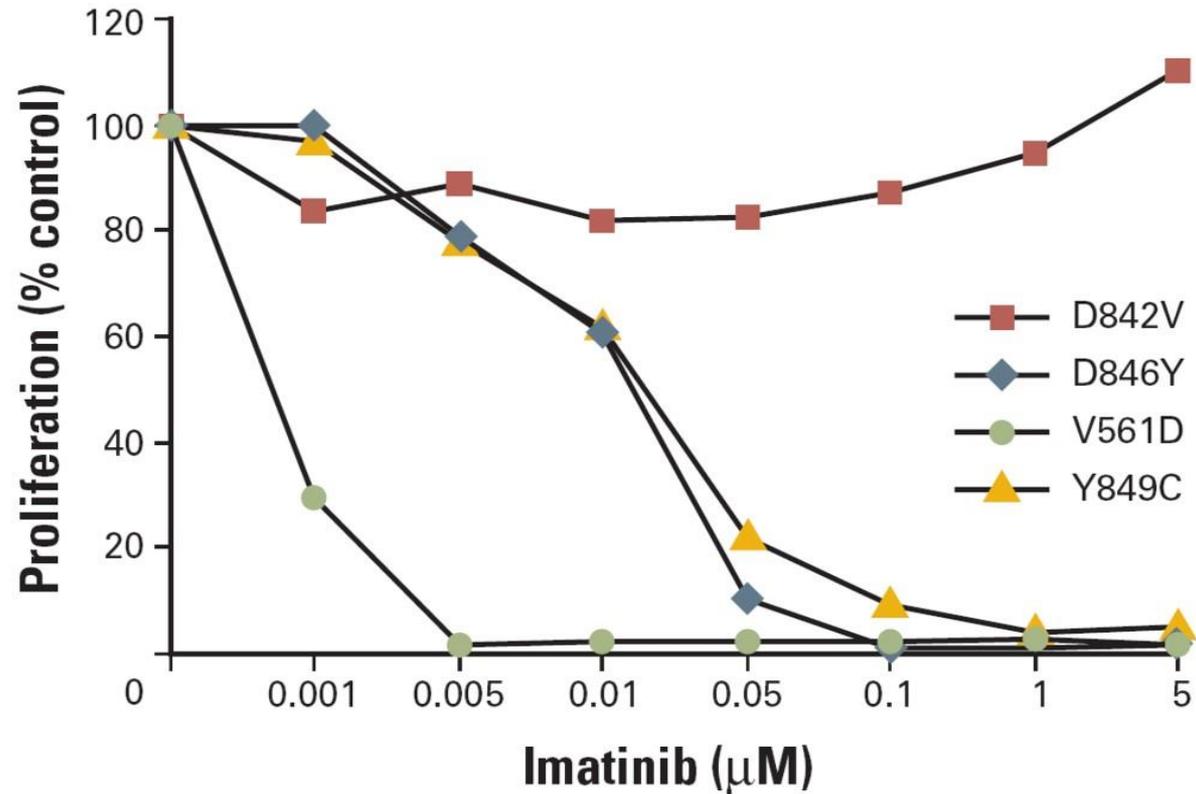
---

- A quali pazienti?
- Quale impatto sui pazienti trattati?
- Quali pazienti non traggono beneficio dalla terapia adiuvante?

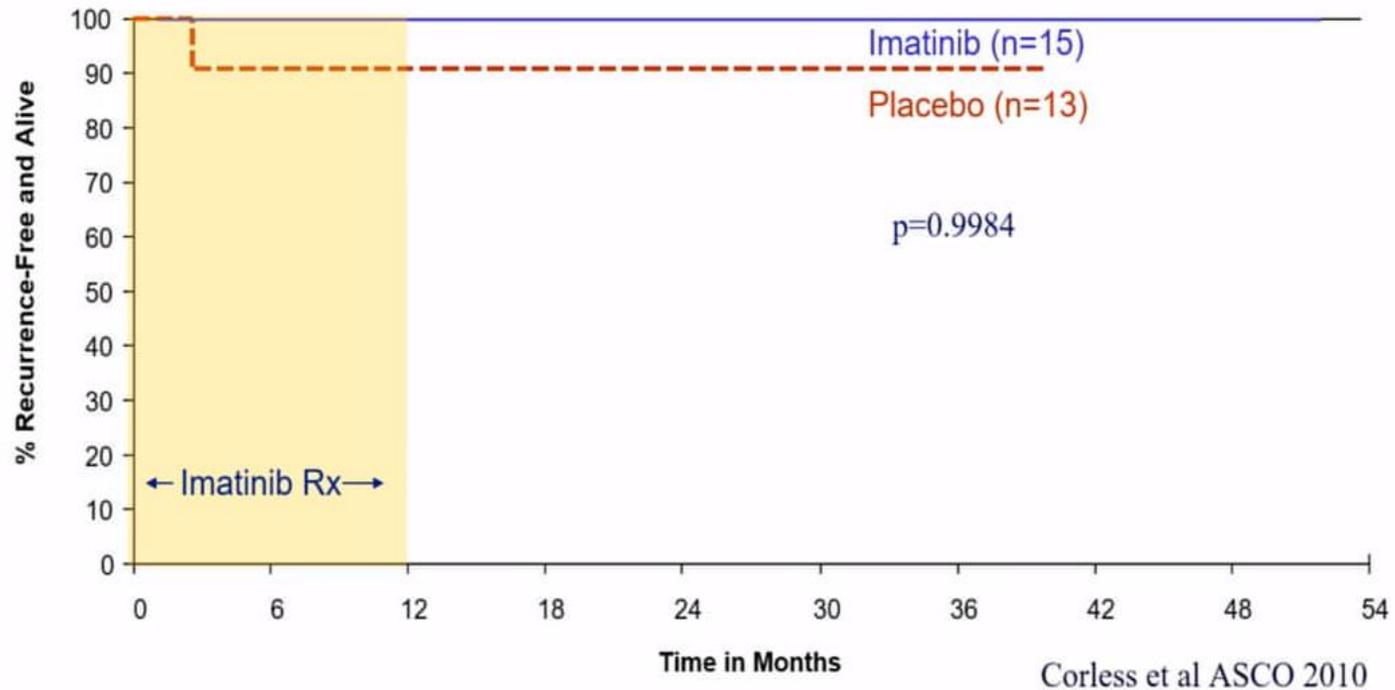
# No benefit with adjuvant Imatinib therapy for GIST with no mutations in cKIT or PDGFRA



# Eterogeneità dell'attività di Imatinib in GIST con mutazione PDGFRA



# Non beneficio clinico della terapia adiuvante con Imatinib in GIST con mutazione PDGFRA D842V



# Terapia adiuvante nei GIST

## Take home message

---

### 1. A quali pts?

- ✓ Solo i pazienti con GIST ad alto rischio di ricaduta

### 2. Quale la durata?

- ✓ La durata del trattamento adiuvante è di 3 anni

### 3. Quale il ruolo dello stato mutazionale?

- ✓ Lo stato mutazionale dovrebbe guidare la scelta perchè in alcuni casi la terapia adiuvante non dà alcun beneficio

# LA TERAPIA DEI GIST

---

## Malattia estesa

Terapia medica con Imatinib 400 mg/die ininterrottamente fino a progressione.

Eventuale riduzione di dose in caso di tossicità

Possibile una chirurgia della malattia residua (anche se non è chiaro il suo impatto sulla OS dei pts).

Per pts con Mutazione di c-KIT (**esone 9**) notoriamente a prognosi peggiore e meno sensibili alla terapia, la dose standard è 800 mg

**GIST:**

**La terapia medica della malattia metastatica**

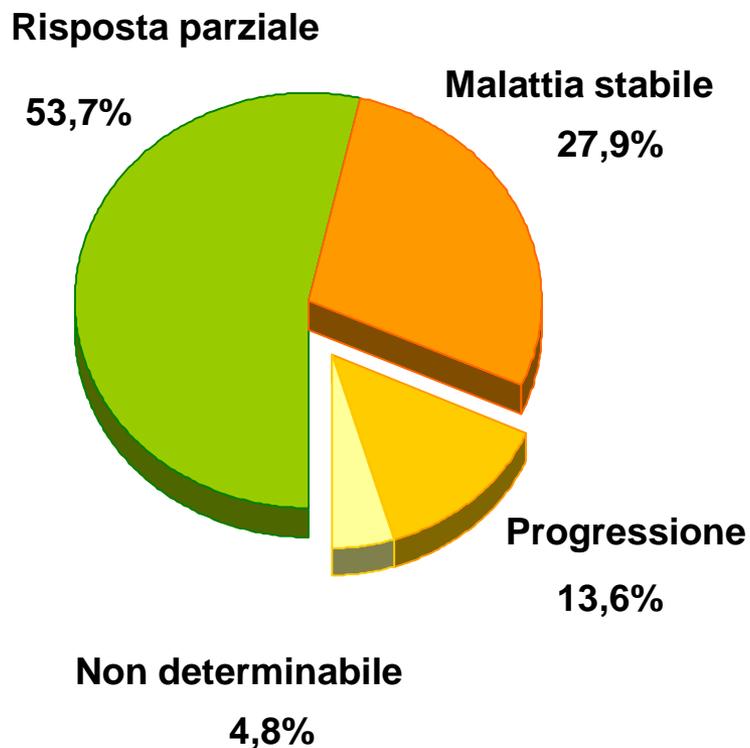
---

# Glivec Studi Clinici

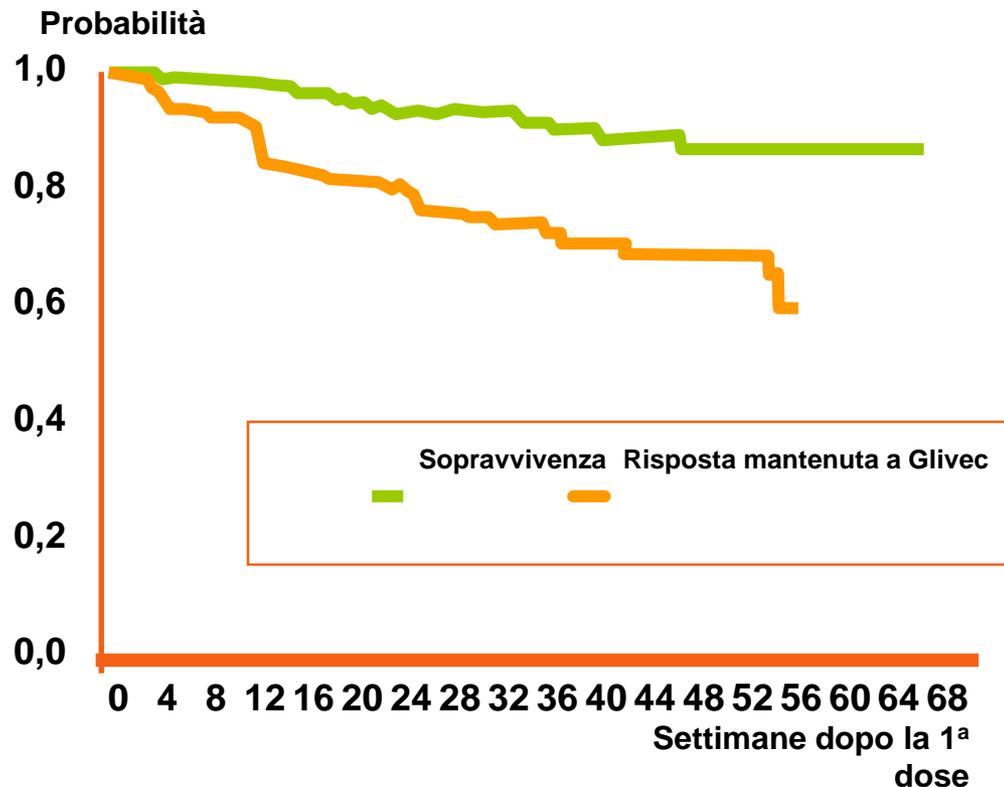
## Studio B2222 – fase II

147 pts

### Risposta obiettiva

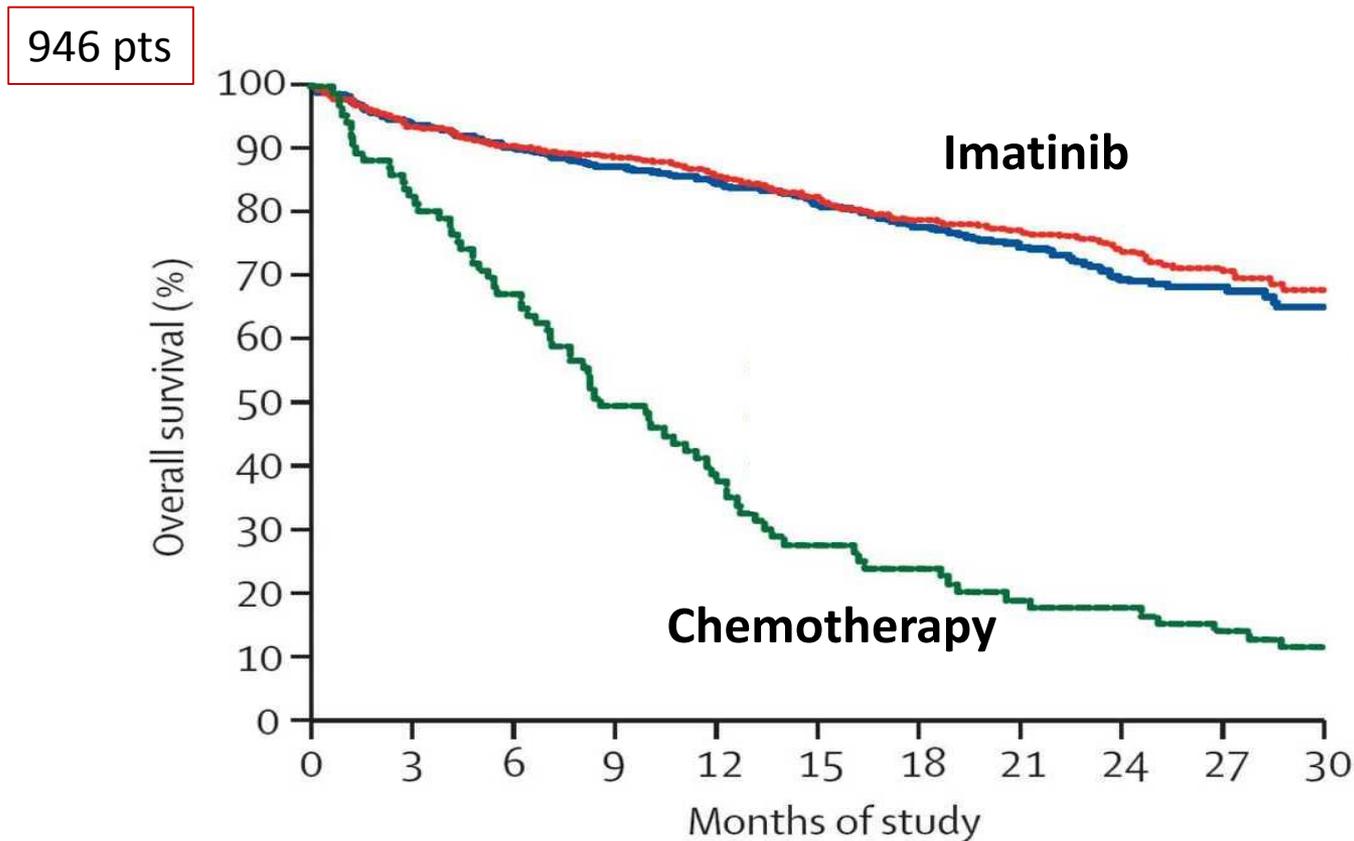


### Sopravvivenza



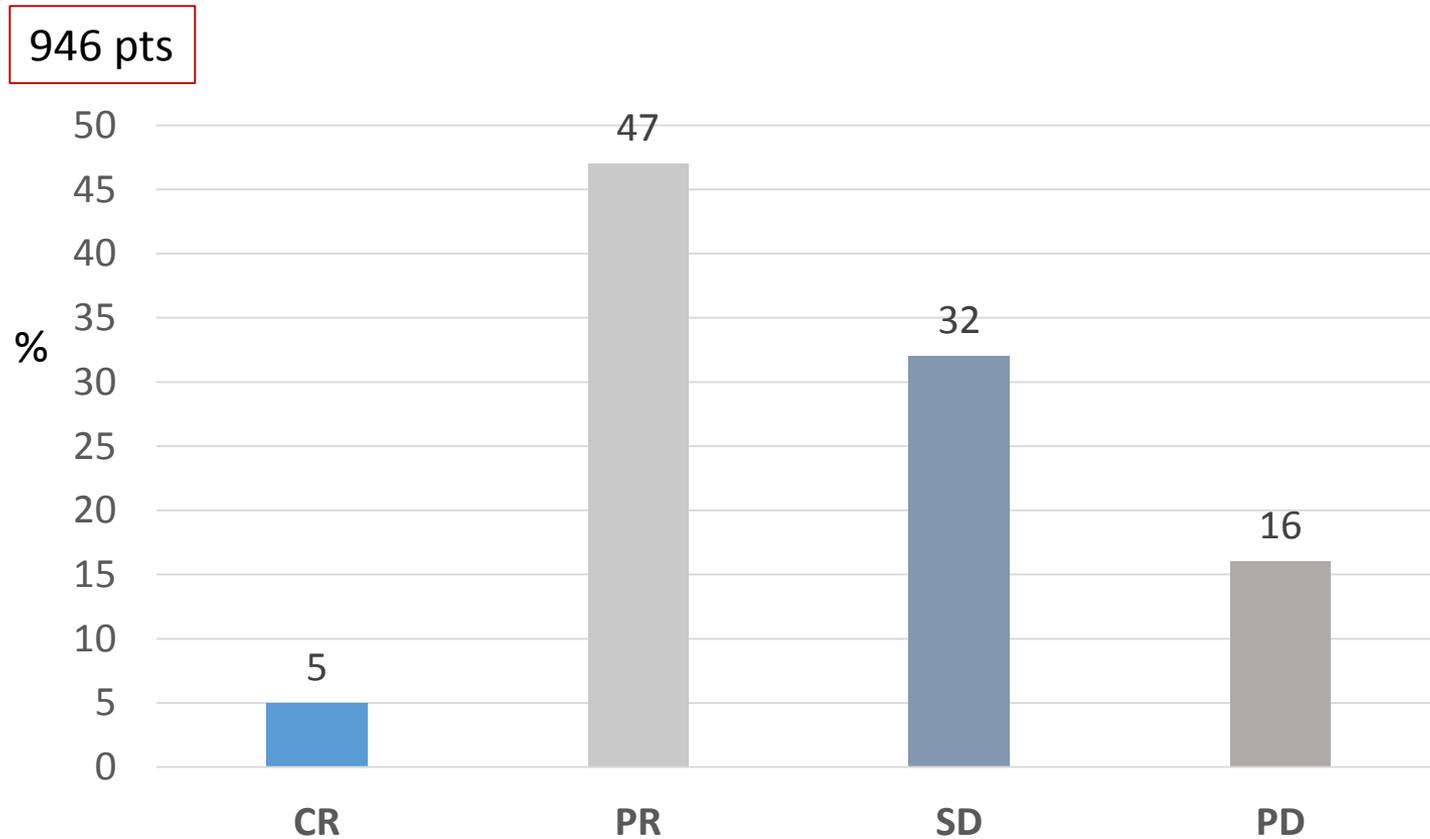
# Imatinib as first line therapy in GIST

The EORTC, ISG, AGTG intergroup phase III study



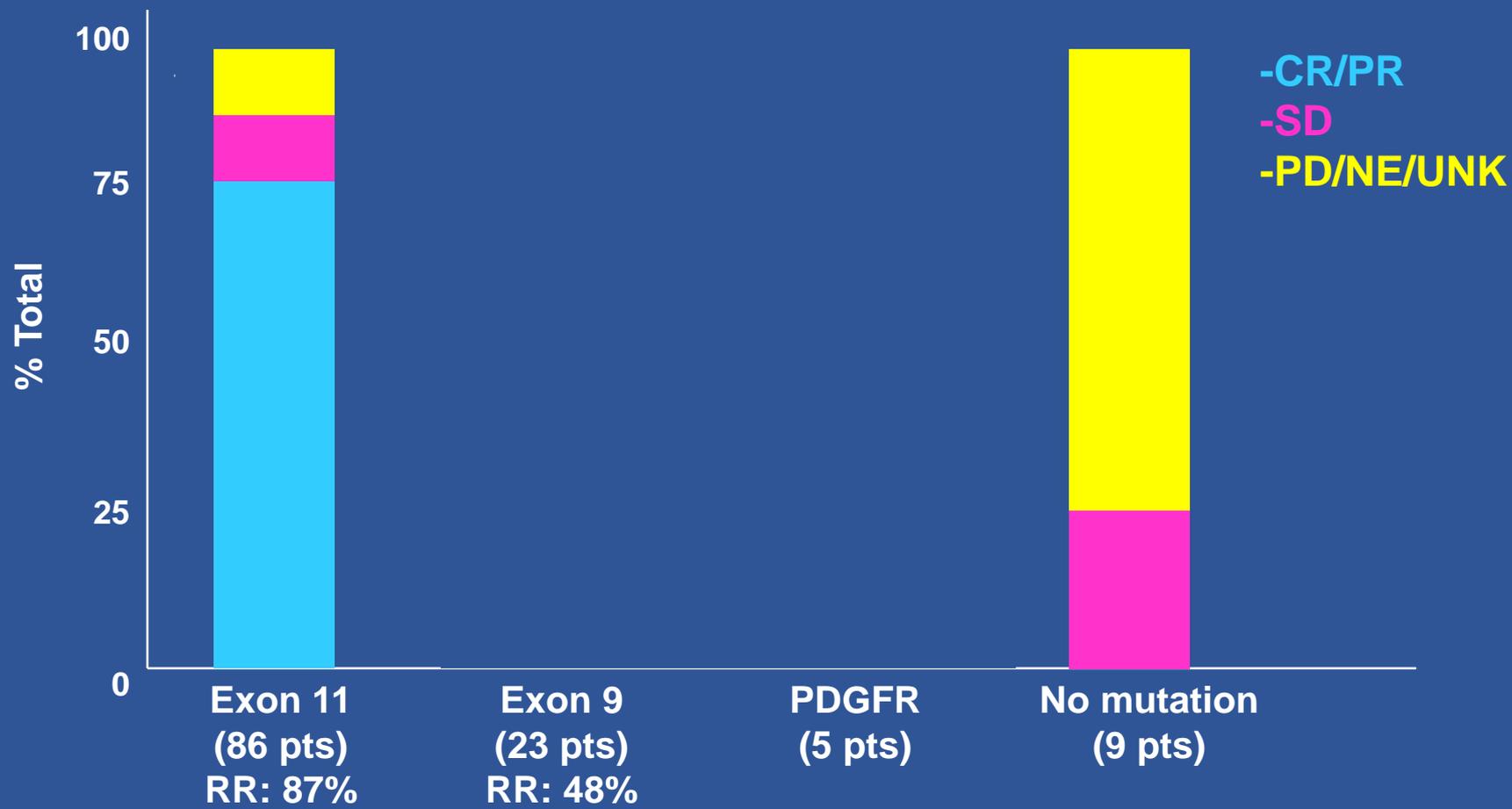
# Overall response to Imatinib in GIST

The EORTC, ISG, AGTG intergroup phase III study

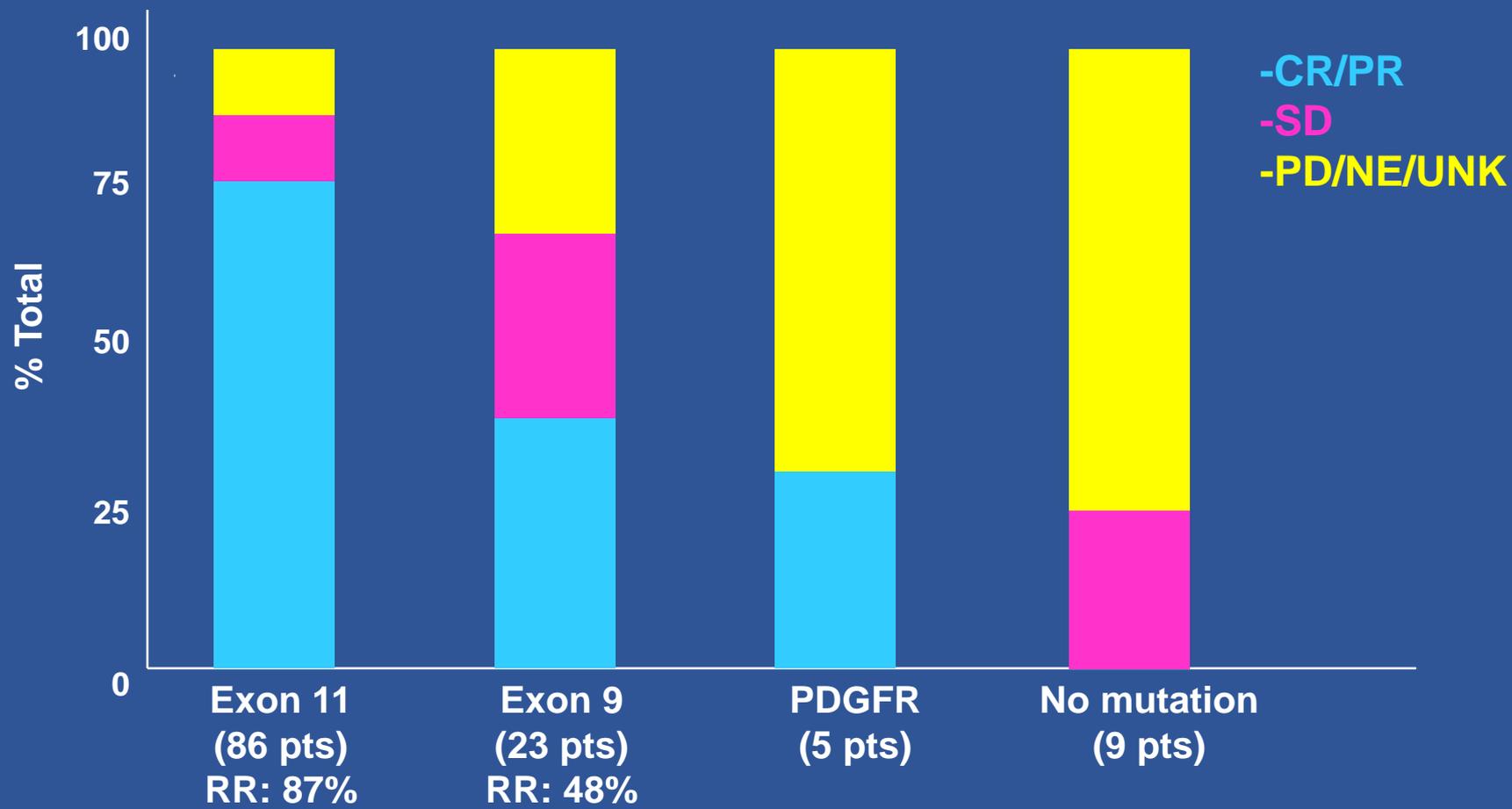


*Verweij et al, Lancet 2004*

# US-Finland Study: Genotype vs Clinical Response

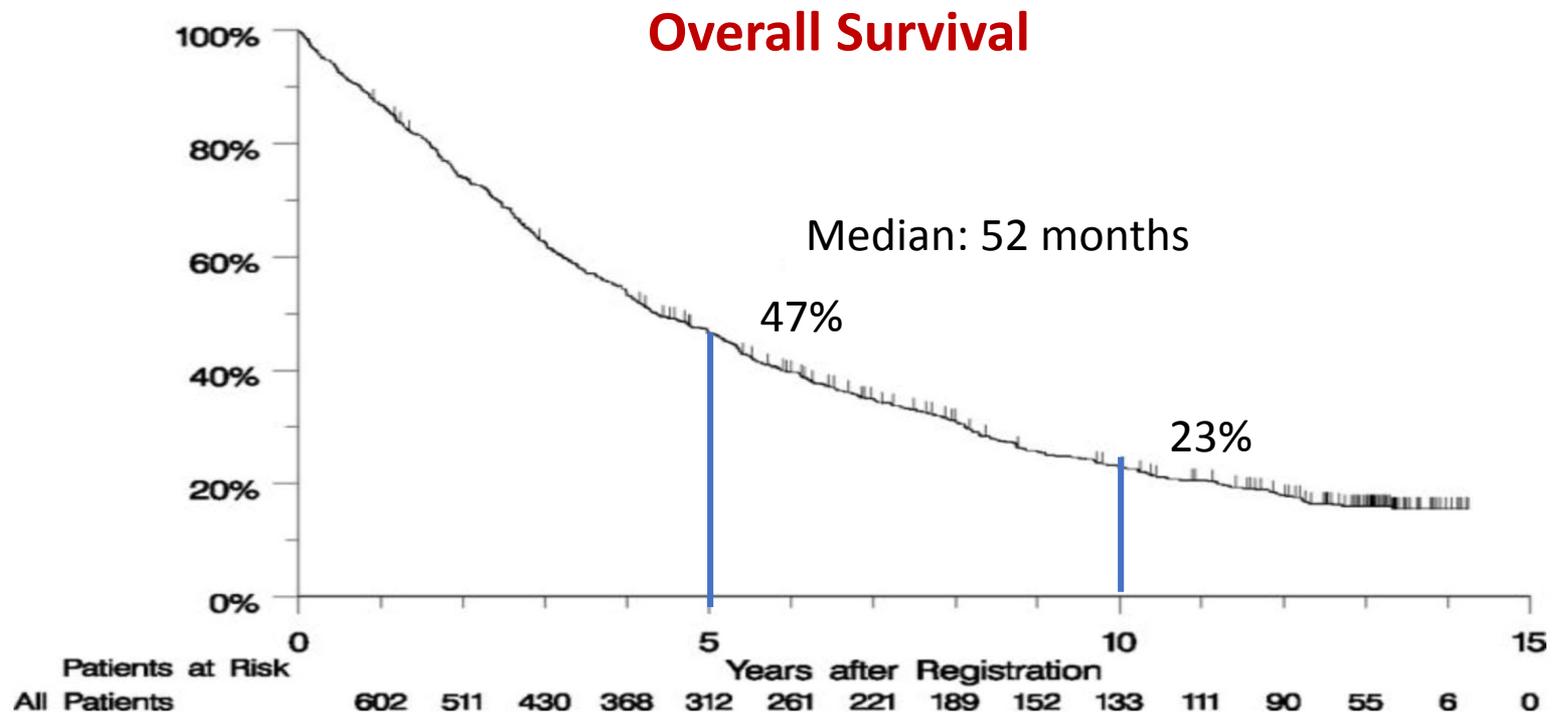


# US-Finland Study: Genotype vs Clinical Response



# 15 Years Long-term Overall Survival with Imatinib as First-line Therapy Analysis of phase III SWOG Intergroup Trial S0033

695 pts; two dose levels were studied: 400 mg and 800mg daily until PD

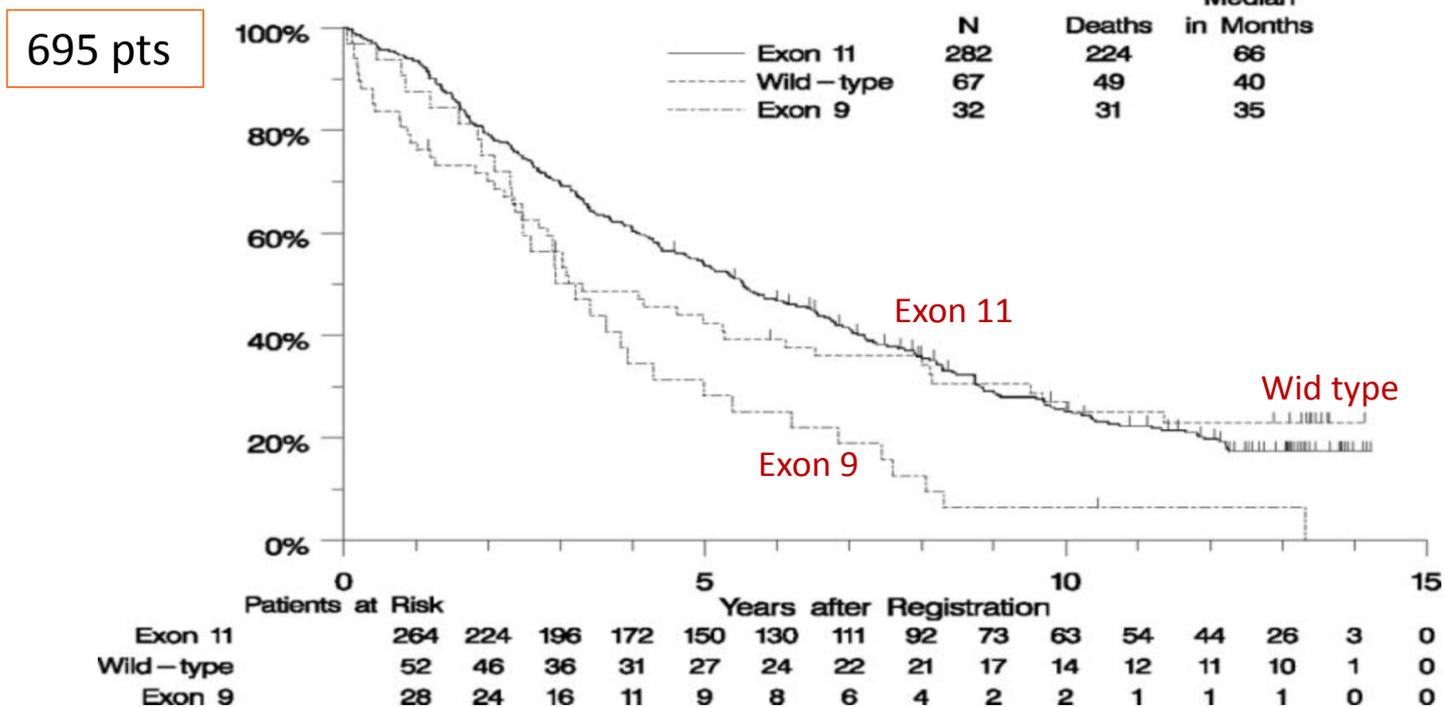


*Heinrich et al, JAMA Oncol 2017*

# 15 Years Long-term Overall Survival with Imatinib as First-line Therapy

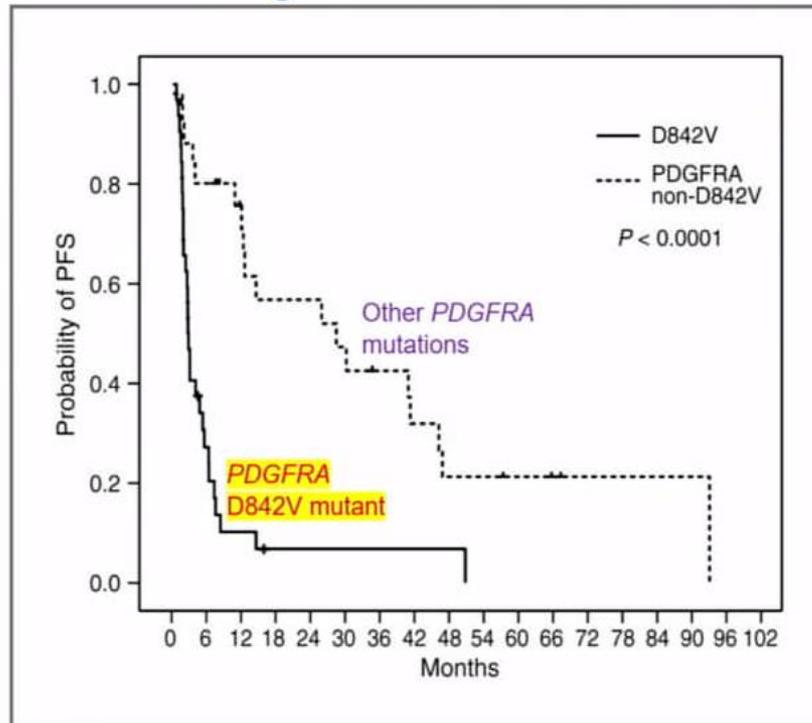
## Analysis of phase III SWOG Intergroup Trial S0033

### Overall Survival according with genotype (Wild type vs Exon 9 vs Exon 11)

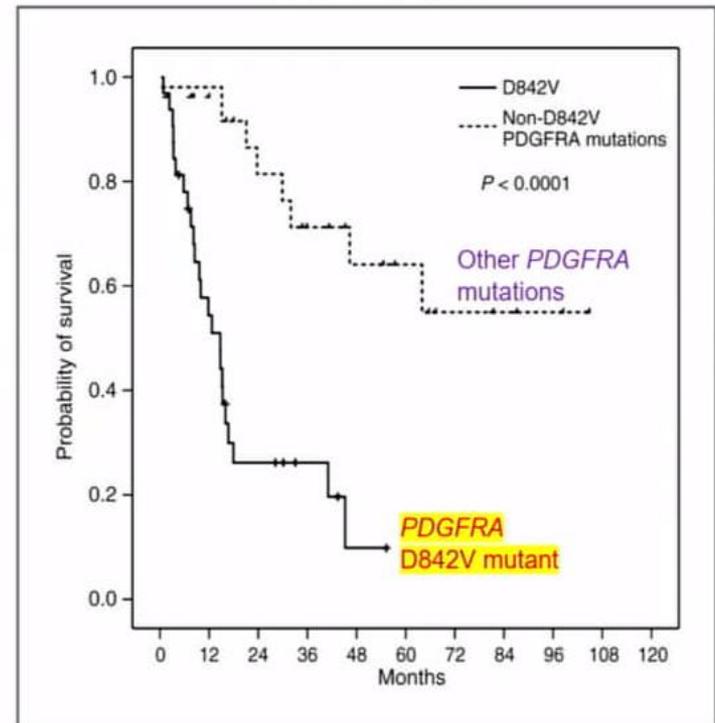


# Different PDGFRA Mutations have different clinical outcomes in Metastatic GIST treated with Tki.

### Progression-Free Survival



### Overall Survival

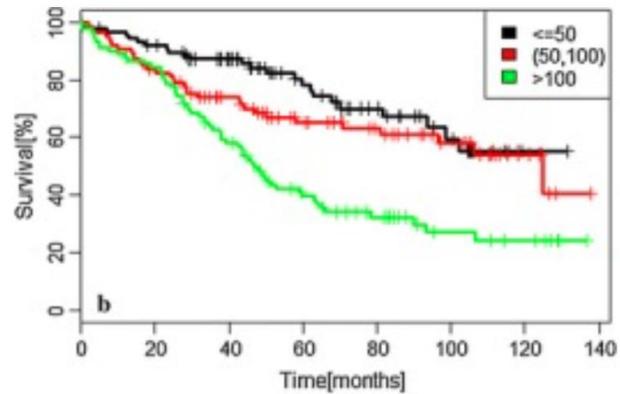
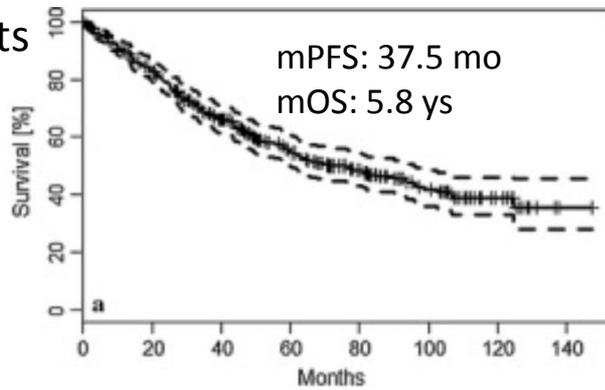


Philippe A. Cassier et al. Clin Cancer Res 2012;18:4458-4464

# Who are the long-term survivors treated initially with imatinib?

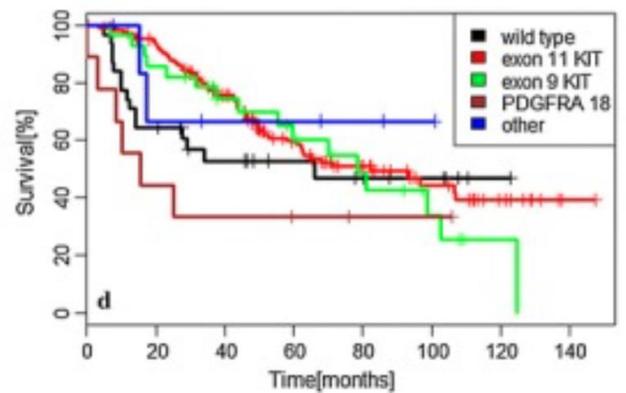
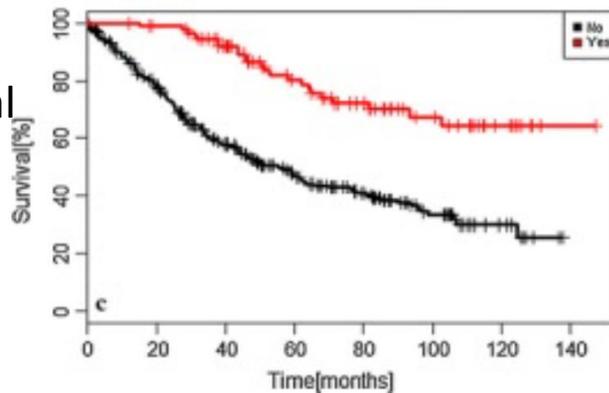
430 pts treated in reference Centers in Poland

All patients



Diameter of tumor

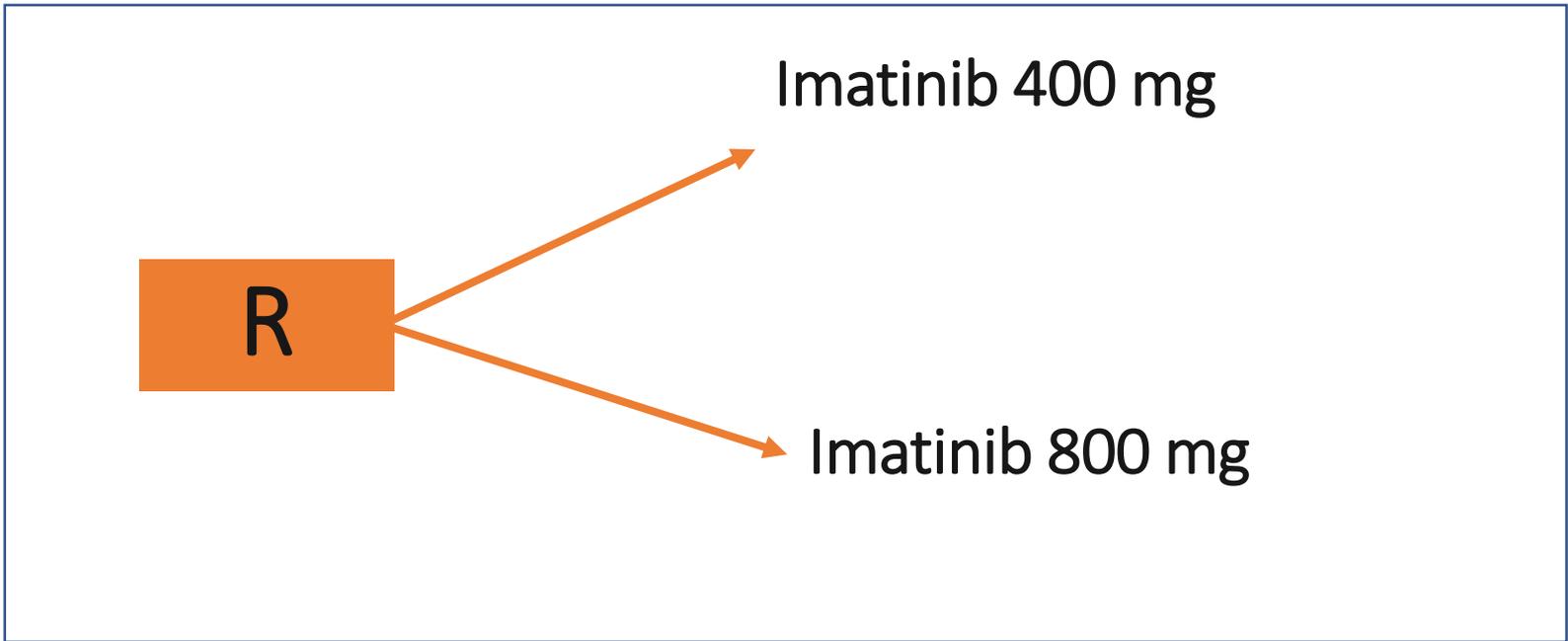
Resection of residual disease



Mutational status

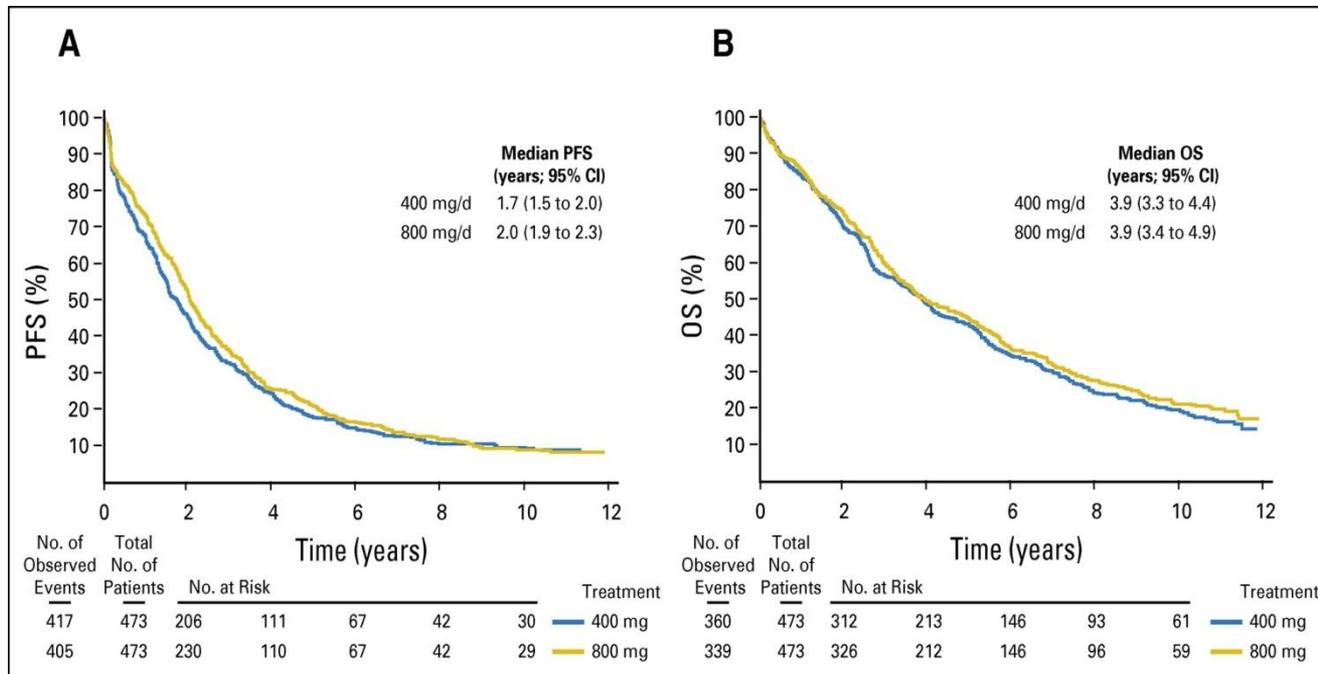
“More is better”?

# EORTC/ISG/AGITG #62005 study



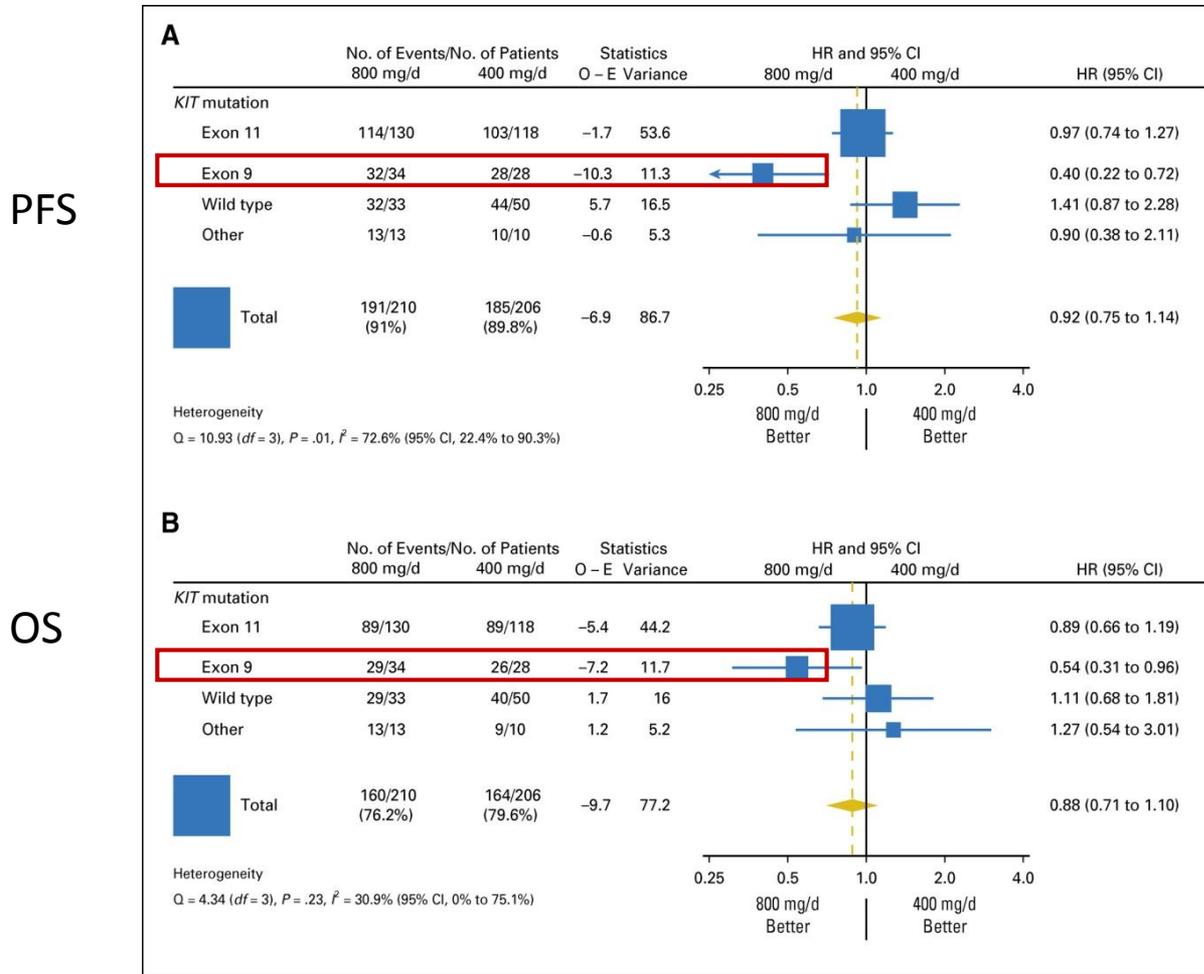
# Which dose of Imatinib in GIST?

The EORTC, ISG, AGTG intergroup phase III study  
(10 ys of follow up)



# Which dose of Imatinib in GIST?

## The EORTC, ISG, AGTG intergroup phase III study (10 ys of follow up)



“More is better”?

Non per tutti

(cKIT esone 9)

# LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI GIST

---

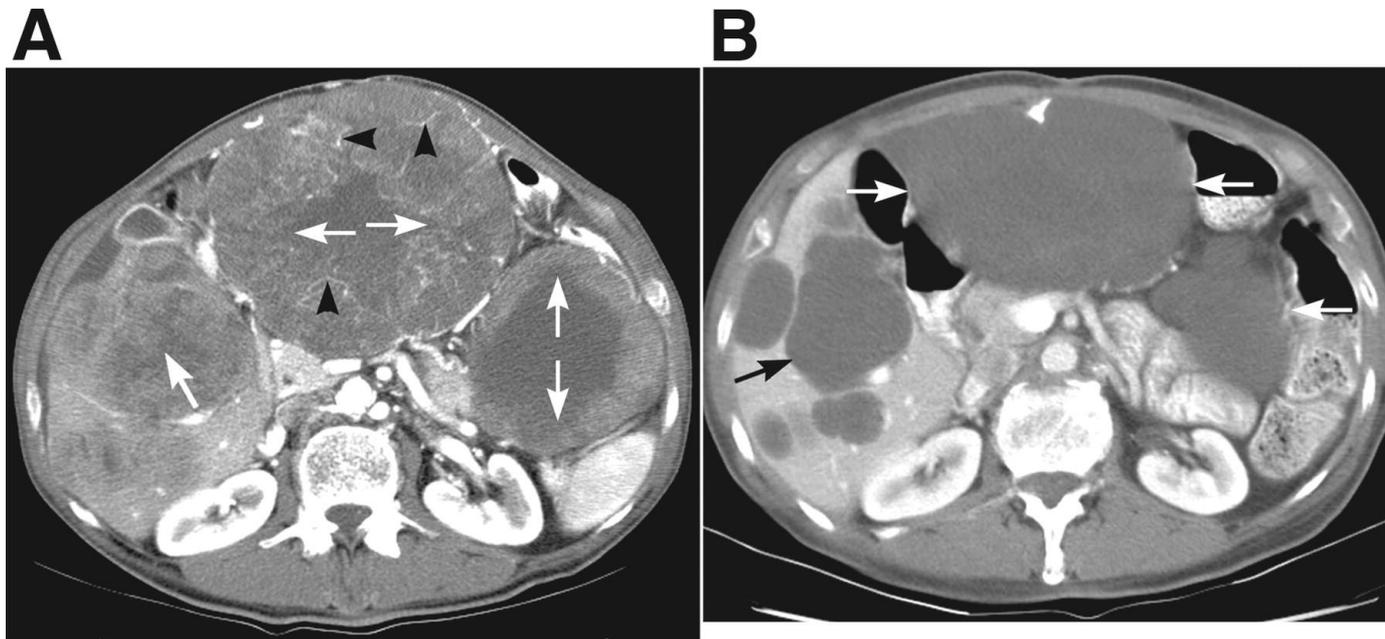
# LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI GIST

---

In genere i pts responders hanno una riduzione dimensionale delle lesioni (t. shrinkage)

Quindi valutabile con TAC

**Figure 1. Typical appearance of a responding gastrointestinal stromal tumor (GIST) in a man aged 70 years with a metastatic gastric GIST**



Choi, H. *Oncologist* 2008;13(Supplement 2):4-7

Fig A1. A 79-year-old male with primary gastrointestinal stromal tumors of stomach



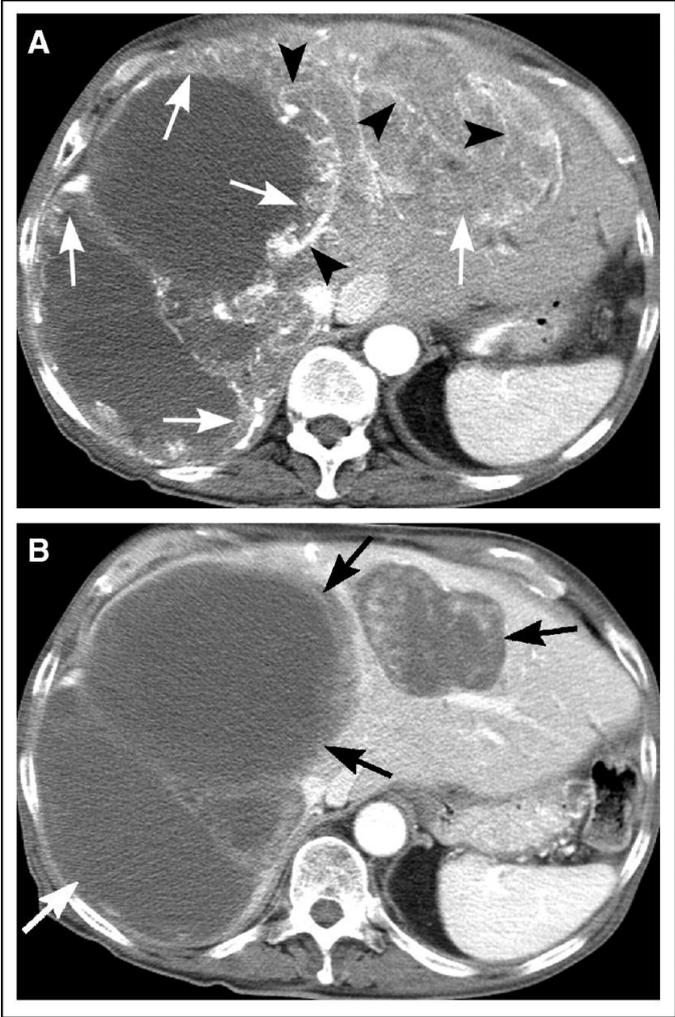
Choi, H. et al. J Clin Oncol; 25:1753-1759 2007

# LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI GIST

---

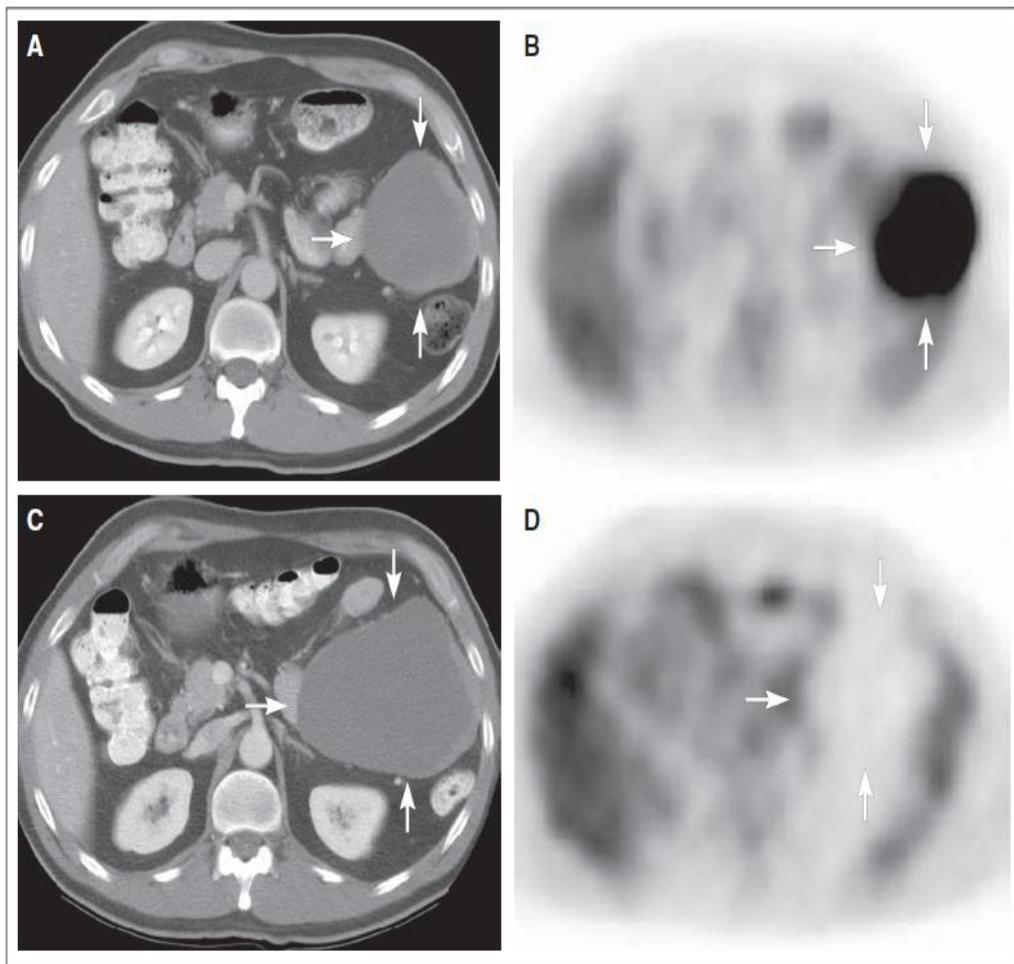
Tuttavia si può avere anche solo modificazione della densità tissutale alla TAC (DIMINUZIONE) con anche possibilità di aumento delle dimensioni delle lesioni all'inizio ed evidenza di nuove lesioni a bassa densità non evidenti prima

**Fig 4. A 77-year-old man with primary gastrointestinal stromal tumors of the stomach and multiple hepatic metastases**



**Choi, H. et al. J Clin Oncol; 25:1753-1759 2007**

**Fig 1. A 51-year-old man with primary gastrointestinal stromal tumors of colon and recurrent peritoneal metastases**



**Choi, H. et al. J Clin Oncol; 25:1753-1759 2007**

# LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI GIST

---

Quindi SEMPRE valutare le

- dimensioni
- densità TAC o RMN

In casi dubbi utilizzare la PET, molto sensibile anche a breve (utile quando occorre una valutazione della risposta in tempi brevi, es. t. neoadiuvante).

# LA TERAPIA DEI GIST

---

## Pts in PRO

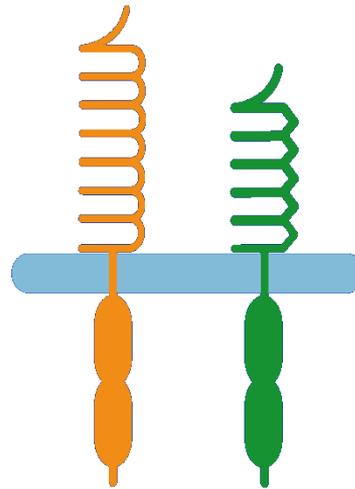
Imatinib 800 mg/die (in particolare se presente mutazione)

Seconda linea con Sunitinib (dosi piene, 4 settimane on e 2 off; o dosi più basse senza interruzione)

Per pts di nuovo in PRO:

farmaci sperimentali o ri-trattamento con Imatinib (Ri-challenge) in quanto riportati casi aneddotici di risposta.

# Sunitinib



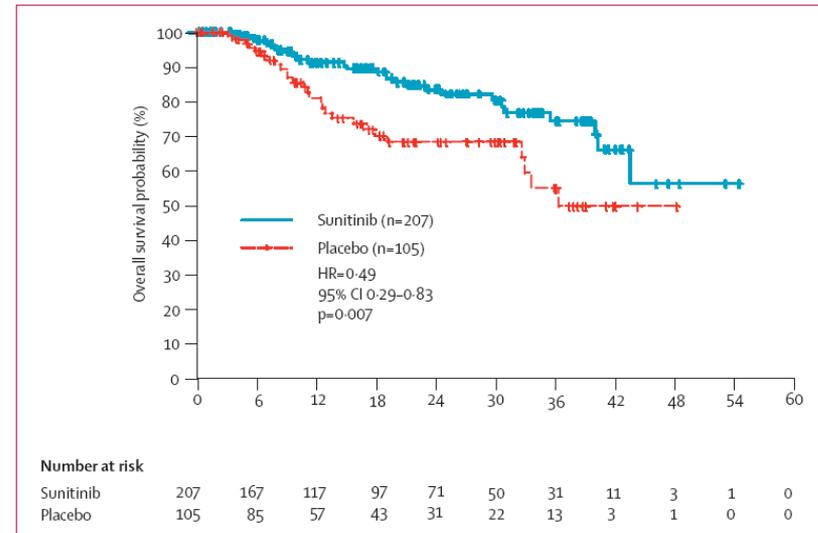
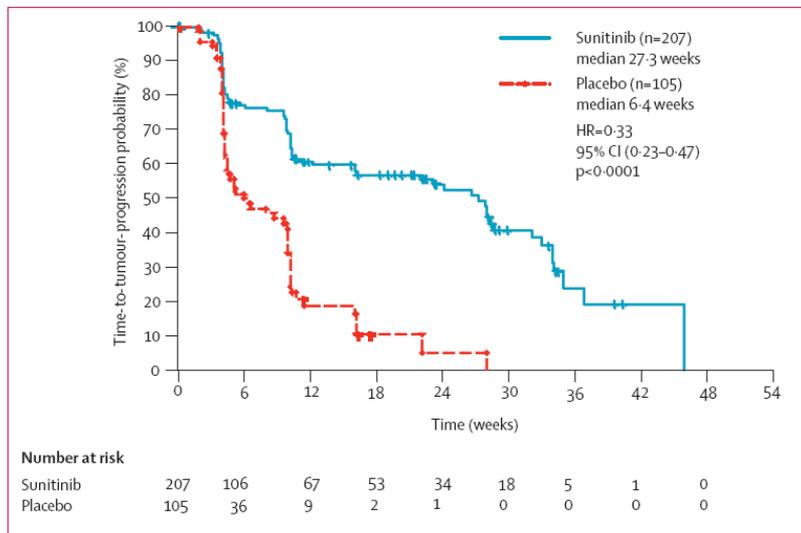
VEGFR-1  
VEGFR-2  
VEGFR-3

KIT  
PDGFR- $\alpha$   
PDGFR- $\beta$   
FLT-3  
RET

# Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial



George D Demetri, Allan T van Oosterom, Christopher R Garrett, Martin E Blackstein, Manisha H Shah, Jaap Verweij, Grant McArthur, Ian R Judson, Michael C Heinrich, Jeffrey A Morgan, Jayesh Desai, Christopher D Fletcher, Suzanne George, Carlo L Bello, Xin Huang, Charles M Baum, Paolo G Casali



- **Imatinib**
- **Sunitinib**
- **Nilotinib**
- **Vatalanib**
- **Sorafenib**
- **Dasatanib**
- **Masitinib**
- **PKC412**
- **AMG706**
- **IPI504**
- **.....**

# New agents with potent and highly selective inhibition of KIT and PDGFRA mutants resistant to Imatinib and other TKIs

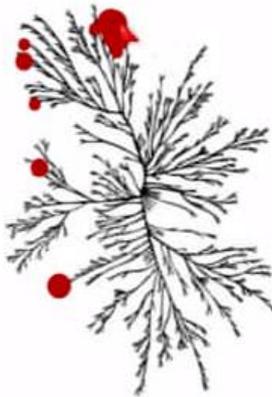
Approved Standard of Care Drugs for GIST in 2019

**Avapritinib  
(BLU-285)**

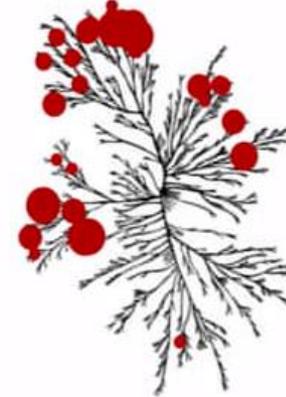
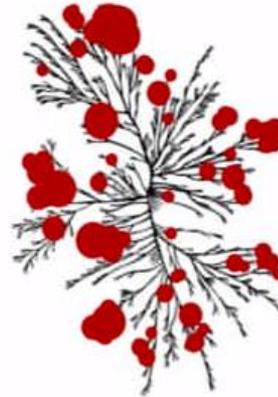
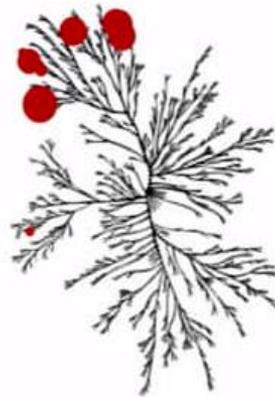
imatinib

sunitinib

regorafenib



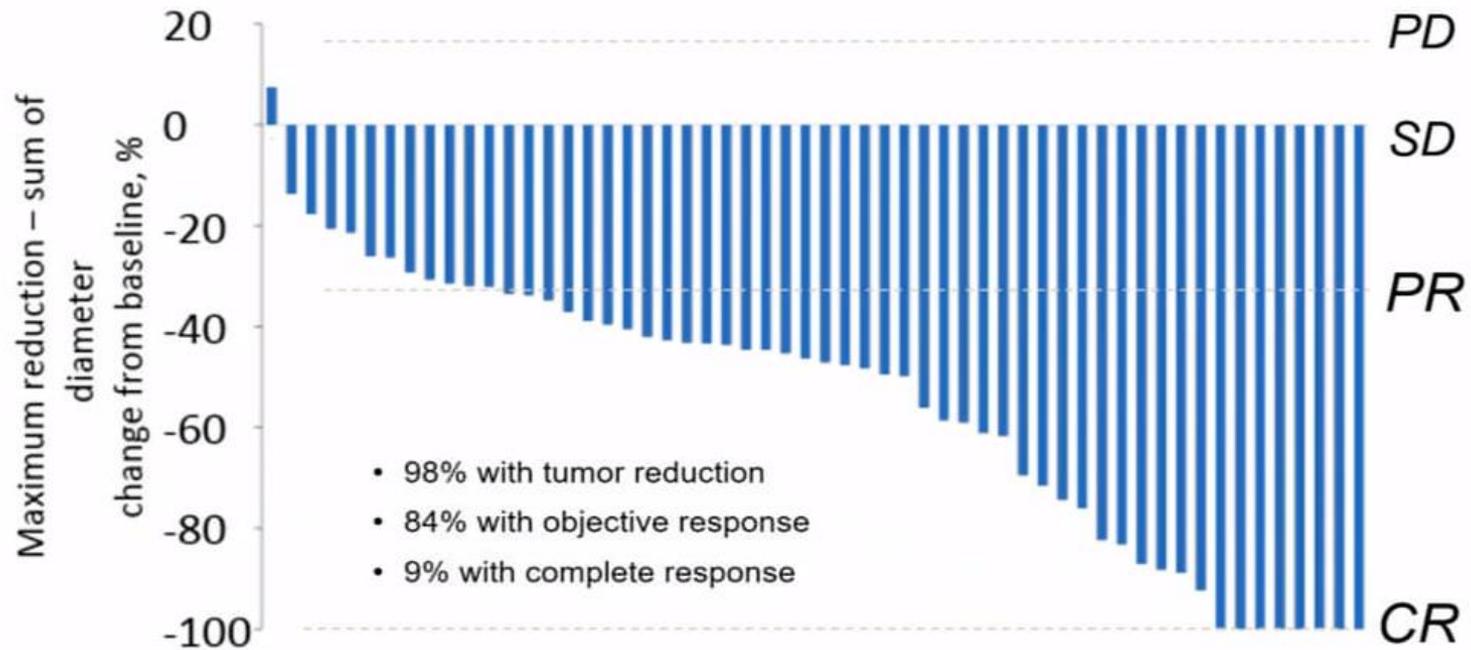
Kinome screening at 3  $\mu$ M



Kinome illustration reproduced courtesy of Cell Signaling Technology, Inc. ([www.cellsignal.com](http://www.cellsignal.com))

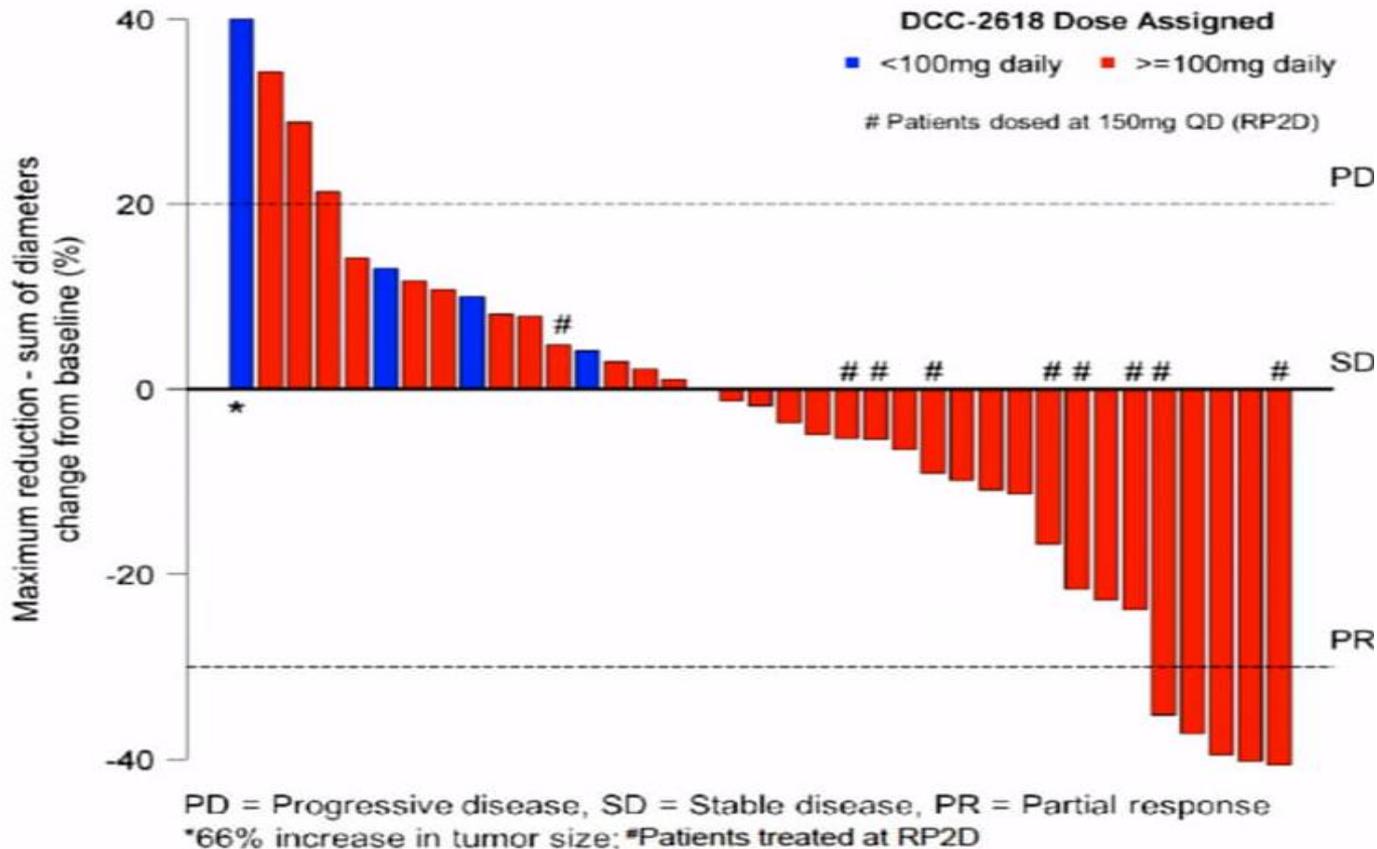
# Antitumor activity of Avapritinib (BLU-285) in PDGFRA D842-mutant GIST pts

56 pts



Adapted from Heinrich, M., et al. CTOS (Rome) Nov 2018

# Ripretinib, a pan-Kit and PDGFRA inhibitor, in advanced GIST



# How to avoid or overcome Tki. resistance in GIST

---

- Several trials designed to overcome resistance
  - Combination of drugs or other new agents
  - PLX-9486
  - Cremitinib
- Immuno-Oncology with new drug combinations  
(poor results with Checkpoint inhibitors)
- New clinical trials

