

Leczenie zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST

Nieoperacyjny lub rozsiały GIST jest oporny na konwencjonalną chemioterapię. Rola radioterapii nie jest ostatecznie ustalona. Dotychczasowe doświadczenia wynikające z paliatywnego napromieniania zmian nieoperacyjnych miejscowo (miednica mała) lub przerzutów do kości wydają się być zachęcające. Do niedawna, rokowanie u chorych ze zmianami nieoperacyjnymi lub przerzutami było złe (mediana przeżycia poniżej 12 miesięcy). Przełomem było wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatinibu. Jest to drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej (m.in. KIT, PDGFR), lek celowany molekularnie, skutecznie zastosowany w przewlekłej białaczce szpikowej, GIST rozsiałym i/lub nieoperacyjnym i w zaawansowanym włókniakomięsaku guzowatym skóry (DFSP - *dermatofibrosarcoma protuberans*). Imatinib jest jedynym lekiem pierwszego rzutu zarejestrowanym w Polsce do leczenia chorych na GIST i powinien być z wyboru stosowany w przypadkach zaawansowanych.

Wyniki dotychczasowych (łącznie 5) prospektywnych badań klinicznych I-III fazy w leczeniu imatinibem nieoperacyjnych lub rozsiałych GIST wykazały, że:

- całkowita odpowiedź jest obserwowana rzadko (CR; około 5-7%),
- najczęściej występuje remisja częściowa (PR; około 40%) i stabilizacja choroby (SD; około 36%),
- pierwotna i wczesna oporność są rzadko obserwowane (około 10-15%),
- dla uzyskania odpowiedzi nie ma znaczenia liczba przerzutów.

Ponadto, wraz z wydłużeniem czasu leczenia imatinibem w przypadkach nieoperacyjnych/rozsiałych GIST wzrasta odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją stwierdzoną w pierwszych miesiącach leczenia i jednocześnie wzrasta odsetek progresji (7% przy medianie czasu leczenia poniżej 10 miesięcy i 23% przy medianie powyżej 17 miesięcy). Ostatnio opublikowane wyniki odległe badania II fazy o okresie obserwacji przekraczającym 4 lata stwierdzają, że mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych na zaawansowany GIST wyniosła 4,8 lat, co stanowi około 4-krotne wydłużenie przeżyć chorych w porównaniu z danymi historycznymi (gdzie mediana przeżyć wynosiła 12-15 miesięcy). Podobne wyniki opublikowała polska wieloośrodkowa grupa w ramach Rejestru Klinicznego GIST. Analiza ta objęła 232 chorych na nieoperacyjny/rozsiały GIST leczonych imatinibem.

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że to jedyne skuteczne leczenie należy kontynuować do chwili wystąpienia progresji nowotworu (nawet przez kilka lat), gdyż zaprzestanie leczenia imatinibem może powodować szybką progresję choroby.

Działania niepożądane występują zwykle w stopniu 1 lub 2 według skali WHO i najczęściej obejmują: niedokrwistość, obrzęki (zwłaszcza oczodołów), osłabienie, biegunkę, nudności, granulocytopenię, kurcze mięśniowe i wysypkę skórą. Część objawów toksycznych może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia; znacznego stopnia niedokrwistość występuje rzadko (poniżej 15% chorych) i wymaga przetaczania krwi w warunkach szpitalnych. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania morfologii i biochemii krwi, ocenić stan wydolności według WHO i monitorować chorego pod kątem toksyczności w czasie każdej wizyty kontrolnej podczas leczenia imatinibem, szczególnie podczas początkowego okresu leczenia (co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc; następnie co miesiąc przez 6 miesięcy; następnie w wypadku dobrej odpowiedzi i braku toksyczności leczenia można oceniać chorego co 3 miesiące). Chory powinien zażywać imatinib systematycznie, codziennie w zalecanej dawce. Podczas leczenia imatinibem należy pamiętać o jego interakcjach z wieloma innymi lekami zwłaszcza metabolizowanymi przez układ cytochromów wątroby.

Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem obejmują nieoperacyjne nawroty po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródtrzewnowy oraz nieoperacyjne ogniska pierwotne i/lub wznovy miejscowe. Warunkiem niezbędnym jest rozpoznanie morfologicznie GIST z dodatnim barwieniem IHC na CD117.

Tabela. Kryteria kwalifikacji chorych na GIST do leczenia imatinibem.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- rozpoznanie patologiczne GIST,- badanie immunohistochemiczne na CD117 dodatnie- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu tomografii komputerowej (KT) lub rezonansu magnetycznego (MR),- zmiany mierzalne w badaniu KT, (MR),- stan sprawności 0-3 według WHO,- zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego,- uzyskanie pisemnej zgody chorego (wymóg Narodowego Funduszu Zdrowia),- przestrzeganie zasad GCP (Good Clinical Practice). |
|---|

Leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu doustnie 1 raz dziennie. Obecnie zaleca się, aby przy progresji choroby dawkę zwiększyć do 800 mg – 2 razy dziennie 400 mg. W przypadkach wystąpienia toksyczności 3 – 4 stopnia dawkę należy zmniejszyć do 600 mg – 2 razy dziennie 300 mg. Istnieją dane sugerujące, aby w przypadku występowania określonej mutacji w eksonie 9 *KIT* rozpoczynać terapię u chorych na zaawansowany GIST

od dawki 800 mg dziennie ze względu na lepsze przeżycia wolne od progresji choroby [14].

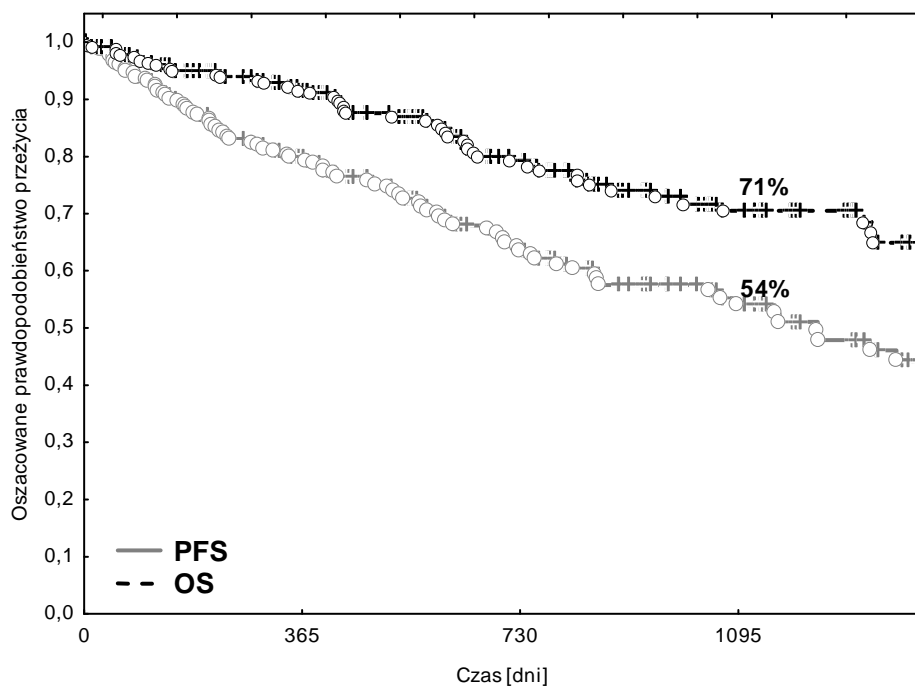
Skuteczność leczenia imatinibem monitoruje się wyłącznie na podstawie badań KT jamy brzusznej z kontrastem. Badanie USG nie jest przydatne do monitorowania efektów leczenia imatinibem. Pierwsze badanie KT wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia, co 2 miesiące przez pierwsze pół roku leczenia i następne co 3 - 4 miesiące. U części chorych korzyść kliniczna z terapii (ang. clinical benefit - CB) następuje powoli (mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące) i pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 4 miesiącach i wykonaniu (minimum) kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. Podstawowymi ocenianymi parametrami są wielkość zmian nowotworowych [kryteria RECIST (ang. *response evaluation criteria in solid tumors*) – ocena sumy najdłuższych wymiarów zmian mierzalnych przy ocenie maksymalnie 5 zmian/narządów i maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo] i ich gęstość (tzw. kryteria Choi). Odpowiedź powinna być oceniana niezwykle uważnie zwłaszcza w odniesieniu do różnicowania między stabilizacją (zahamowanie progresji) a rzeczywistą progresją, gdyż chorzy ze stabilizacją choroby ocenianą według klasycznych kryteriów RECIST mają znaczną korzyść z leczenia, zbliżoną do chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie. Ostrożność ta wynika z faktu, że w początkowym okresie leczenia zmniejszenie gęstości zmian nowotworowych, np. w mnogich przerzutach do wątroby, może powodować fałszywy obraz „ujawniania się” nowych zmian lub pozorne zwiększenie wielkości już występujących, co nie odpowiada progresji choroby, tylko jest wyrazem odpowiedzi na leczenie.

Oporność (progresja choroby) w trakcie leczenia imatinibem

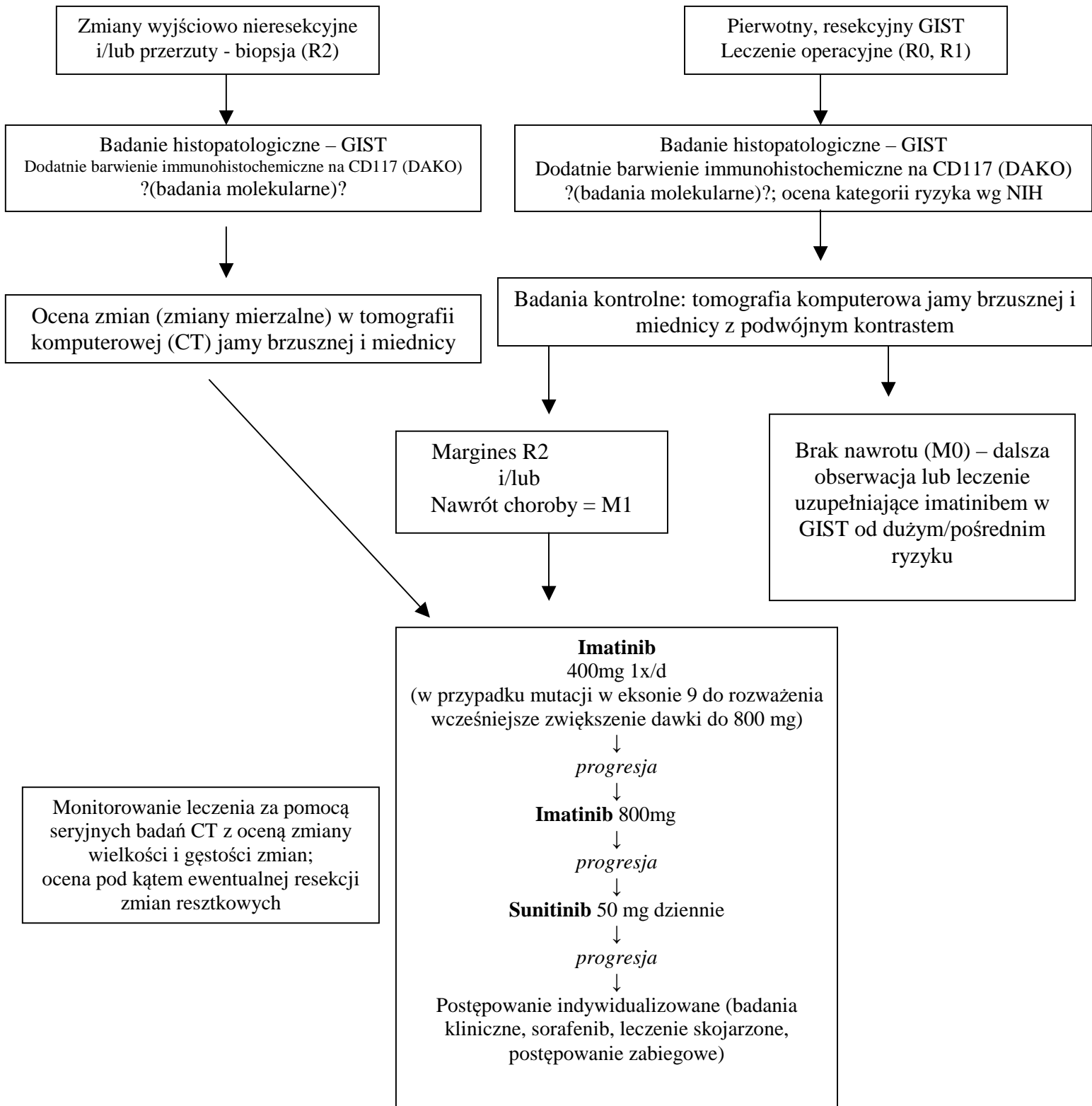
W trakcie leczenia imatinibem u części chorych stwierdza się progresję choroby związaną z opornością na lek. Niewielka część chorych (około 10-15%) prawidłowo zakwalifikowanych do leczenia (GIST, CD117+) wykazuje pierwotną i wczesną oporność, tj. w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia. U chorych odpowiadających na leczenie, wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia, może pojawić się wtórna (nabyta) oporność na imatinib. Szacuje się, że w czasie 2-3 lat leczenia imatinibem około 40% - 50% chorych wykazuje cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych może mieć postać progresji ograniczonej, np. progresja jednej lub dwóch zmian przy utrzymującej się regresji pozostałych przerzutów lub pojawienie się rosnącego guzka w obrębie martwiczo zmienionego przerzutu, (tzw. objaw „guzka w obrębie guza”). Przeważnie jednak obserwuje się objawy progresji wieloogniskowej. U niektórych chorych można uzyskać zahamowanie

progresji poprzez zwiększenie dawki imatinibu z 400 mg do 800 mg dziennie [26], co może szczególnie dotyczyć chorych z obecnością mutacji w eksonie 9 genu *KIT*. Stwierdzono, że prawdopodobnie różne mechanizmy towarzyszą oporności pierwotnej i oporności wtórnej pojawiającej się w czasie leczenia imatinibem. Najczęściej wtórna oporność jest wynikiem nabycia przez nowotwór dodatkowej (dodatkowych) mutacji *KIT* lub *PDGFRA*, które doprowadzają do zmiany konformacji receptora, tak że nie wiąże się on dłużej z imatinibem. Biorąc pod uwagę pierwotną charakterystykę molekularną GIST najlepsze odpowiedzi na imatinib obserwuje się w przypadku stwierdzenia najczęściej występującej mutacji w eksonie 11 (wewnątrzkomórkowa okolica przybłonowa przezbłonowego receptora *KIT*), zaś znacznie gorsze w eksonie 9 lub braku mutacji w genie *KIT* (co niekiedy wiąże się z występowaniem mutacji w genie *PDGFRA*, zwłaszcza D842V).

Rycina. Przeżycia wolne od progresji (PFS) i przeżycia całkowite (OS) w grupie 232 chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST leczonych imatinibem w ramach Rejestru Klinicznego GIST.



Rycina. Proponowany algorytm postępowania u chorych na GIST



? – zalecane, ale nie wymagane.

Tabela. Podsumowanie wyników badań klinicznych w zaawansowanych GIST z zastosowaniem imatinibu

Badanie, faza i liczba chorych	Obiektywna odpowiedź		Stabilizacja choroby	Progresja choroby	Przeżycia całkowite	Przeżycie wolne od progresji
	Częściowa odpowiedź	Całkowita odpowiedź				
EORTC 62001 (van Oosterom i wsp. 2001); I 36	54%	0%	37%	8%	BD	BD
US B2222 (Demetri I wsp.); II 147	67%	1%	16%	12%	mediana 57 miesięcy	mediana czasu do progresji 24 miesiące
EORTC 62002 (Verweij i wsp.); II 27	67%	4%	18%	11%	BD	73% (1rok)
Intergroup S0033 (Blanke i wsp.); III 746						
400 mg/dobę	45%	3%	27%	25	78% (2-lata)	50% (2 lata)
800 mg/dobę	45%	3%	26%	26	73% (2-lata)	53% (2 lata)
EORTC 62005 (Verweij i wsp.); [46]; III 946						mediana 19 miesięcy
400 mg/dobę	45%	5%	32%	13%	69% (2-lata)	44% (2 lata)
800 mg/dobę	48%	6%	32%	9%	74% (2-lata)	52% (2 lata)

BD – brak danych

<http://gist.coi.waw.pl/>