

Wybrane aspekty stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w terapii chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Selected aspects of gastrointestinal stromal tumors management with tyrosine kinase inhibitors

lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz¹, dr n. med. Piotr Tokajuk¹,
prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz^{1,2}

¹ Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii

Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz

² Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Z. Wojtukiewicz



STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi pochodzenia mezenchymalnego przewodu pokarmowego. Najczęściej umiejscawiają się w żołądku i jelicie cienkim. W przeszłości nowotwory te mogły być klasyfikowane jako mięsaki gładkokomórkowe. W ostatnich latach leczenie GIST uległo znaczącej ewolucji. Historycznie leczenie chirurgiczne było jedyną efektywną metodą terapeutyczną, ponieważ nawrotowe i zaawansowane GIST charakteryzowały się opornością na klasyczną chemioterapię i radioterapię. W większości przypadków do rozwoju GIST dochodzi w wyniku wystąpienia mutacji w domenie kinazy tyrozynowej receptora KIT bądź PDGFR α . Wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu – inhibitora KIT i PDGFR α – spowodowało fundamentalne zmiany nie tylko w leczeniu wczesnych i zaawansowanych GIST, ale także w myśleniu o terapii celowanej nowotworów złośliwych. Obecnie imatynib jest wskazany w terapii I linii uogólnionych GIST oraz w leczeniu uzupełniającym chorych na GIST z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.

Sunitynib jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu uogólnionych GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem lub w przypadku jego nietolerancji, jednak wiele leków – głównie inhibitorów kinaz tyrozynowych – jest poddawanych ocenie w kontrolowanych badaniach klinicznych. Jednakże ich wprowadzenie do praktyki klinicznej wywołało także dyskusje i kontrowersje związane z oceną odpowiedzi na leczenie, długością trwania leczenia i właściwym dawkowaniem. Niektóre z tych aspektów stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu GIST i historia wprowadzenia tej grupy do praktyki klinicznej zostały przedstawione w naszej pracy.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, GIST, inhibitory kinaz tyrozynowych, imatynib, sunitynib, ocena odpowiedzi na leczenie, długość trwania leczenia, dawkowanie, toksyczność

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are the most common mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract that most frequently affect the stomach and small intestine. In the past these tumors may have been misclassified as leiomyosarcomas, leiomyomas or leiomyblastomas. In the last decades the management of early and advanced GISTs has evolved substantially. Historically, surgery was the only effective therapeutic modality. There was no standard adjuvant therapy and almost all recurrent and advanced cases were deemed incurable because these tumors were unresponsive to conventional chemotherapy and radiotherapy. The majority of GISTs harbor mutations in genes encoding transmembrane receptors KIT or PDGFR- α that lead to constitutive activation of intracellular signaling, enhanced cell proliferation and consequently neoplastic transformation. Introduction of imatinib mesylate – a potent inhibitor of KIT and PDGFR- α – has dramatically changed GISTs management and profoundly affected the way we think of so-called targeted therapy of cancer. Nowadays, imatinib is a standard first-line therapy of advanced GISTs and adjuvant treatment of resected high-risk GISTs. Currently, sunitinib is the only registered second-line therapy after imatinib failure or intolerance, albeit many new drugs – mainly various tyrosine kinase inhibitors – are evaluated in controlled clinical trials. However, introduction of these new drugs into the clinic created also new controversies and uncertainties regarding assessment of treatment results, duration of therapy and dosing. Some of the aspects of tyrosine kinase inhibitors use in the management of GISTs along with a historical considerations have been addressed in our paper.

KEY WORDS: gastrointestinal stromal tumors, GISTs, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, sunitinib, response assessment, duration of therapy, dosing, toxicity

LECZENIE SYSTEMOWE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKOWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) charakteryzują się opornością na leczenie cytotoksyczne i radioterapię. Wyniki leczenia systemowego zaawansowanych mięsaków jamy brzusznej, zwłaszcza mięsaków przewodu pokarmowego, były wysocenie zadowalające. Od początku lat 90. zwracano uwagę na szczególnie niski odsetek odpowiedzi na leczenie, nieprzekraczający 10%, u chorych na GIST, którzy byli leczeni standardowymi dawkami doksorubicyny w ramach kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych [1]. W grupie 120 chorych na zaawansowane mięsaki gładkokomórkowe przewodu pokarmowego (większość prawdopodobnie stanowili chorzy na GIST) uzyskano zaledwie ok. 3% obiektywnych odpowiedzi na leczenie (RR, *response rate*) programami chemioterapii zawierającymi doksorubicynę lub ifosfamid [2] oraz ok. 13% RR w grupie 30 chorych otrzymujących schematy chemioterapii z udziałem ifosfamidu [3]. Jednakże rzetelną ocenę skuteczności chemioterapii utrudniał fakt, iż do leczenia włączano chorych na różne typy histologiczne mięsaków, w tym także na GIST, przy czym odsetek poszczególnych typów nie był znany. W grupie chorych na mięsaki przewodu pokarmowego mogli znaleźć się m.in. chorzy na mięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*), które charakteryzują się stosunkowo dużą wrażliwością na che-

mioterapię. Edmonson i wsp. [4] poddali ocenie skuteczność dakarbazyny, mitomycyny, doksorubicyny i cisplatyny (przy zastosowaniu GM-CSF) w leczeniu systemowym GIST oraz mięsaków gładkokomórkowych przewodu pokarmowego. Odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 61% w grupie chorych na mięsaki gładkokomórkowe, podczas gdy obiektywną regresję guza nowotworowego wykazano jedynie u 1 spośród 21 chorych na GIST (RR 1,8%). Autorzy tej pracy wyciągnęli wniosek, iż nowotwory złośliwe pochodzenia mezenchymalnego charakteryzują się dość dużą wrażliwością na chemioterapię, natomiast nie ma cytostatyków aktywnych w leczeniu zaawansowanych GIST [4].

IMATYNYB

Przełomem w leczeniu chorych na GIST stało się wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu – pierwszego leku ukierunkowanego na cele molekularne zlokalizowane w komórce nowotworowej (tzw. terapia celowana). Imatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz ABL, BCR-ABL, kinazy tyrozynowej receptora czynnika komórek pnia (c-KIT, *stem cell factor receptor*) oraz receptora α czynnika wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF, *platelet-derived growth factor*) [5–9]. W ogromnej większości przypadków do rozwoju GIST dochodzi w wyniku wystąpienia mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej receptora KIT (ok. 85% chorych) bądź PDGFR α (5–7%) [10–13]. Jedynie u ok. 10% chorych na GIST nie stwierdza się obecności mutacji w żadnym

z tych receptorów (tzw. typ *wild-type*) [10, 11]. Do wystąpienia mutacji w genie kodującym receptor KIT dochodzi najczęściej w obrębie eksonu 11 (67% chorych z różnymi lokalizacjami anatomicznymi GIST) i eksonu 9 (ok. 10%, często obserwowane u chorych na GIST jelit), natomiast w genie kodującym PDGFR α najczęściej występują mutacje w obrębie eksonów 18 i 12 (odpowiednio 6% i 1%, często obserwowane u chorych na GIST żołądka) [10]. Wystąpienie aktywującej mutacji w receptorach KIT lub PDGFR α prowadzi do ciągłej, niezależnej od obecności liganda, aktywacji tych receptorów, które stają się w ten sposób molekularnym celem imatynibu [14].

Imatynib łączy się z domeną kinazy tyrozynowej tych receptorów, przez co zapobiega jej fosforylacji, co prowadzi do hamowania proliferacji i/lub apoptozy komórek wykazujących konstytutywną aktywację receptora KIT lub PDGFR α [5, 7, 9].

IMATYNIB W TERAPII ZAAWANSOWANYCH MIEJSCOWO (NIEOPERACYJNYCH) I/LUB UOGÓLNIONYCH GIST

Imatynib po raz pierwszy został zastosowany w marcu 2000 roku w leczeniu GIST z potwierdzoną ekspresją antygenu CD117 (c-KIT) u chorej z przerzutami do wątroby i rozsiewem nowotworowym w jamie brzusznej, wcześniej bez powodzenia była ona intensywnie leczona konwencjonalną chemioterapią, a także talidomidem i interferonem α [15]. Terapię imatynibem rozpoczęto od dawki 400 mg dziennie. Co ciekawe, już po miesiącu leczenia w kontrolnym badaniu MRI zaobserwowano zmniejszenie wielkości zmian przerzutowych w wątrobie o blisko 50%, a w badaniu PET – całkowitej odpowiedzi metabolicznej (mierzonej utratą wychwytu 18-fluorodeoksyglukozy) [15]. Powyższa obserwacja stała się bodźcem do przeprowadzenia wczesnych badań I i II fazy, w których określono maksymalną tolerowaną dawkę imatynibu, a także potwierdzono jego aktywność w leczeniu GIST w stadium uogólnienia procesu nowotworowego [16, 17]. W ostatnich latach przedstawiono uaktualnione wyniki badania klinicznego II fazy B2222, w którym zastosowano imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg na dobę u 147 chorych na GIST w fazie rozsiewu nowotworowego [18]. Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 68% chorych, przy czym jedynie u 2 chorych uzyskano całkowitą remisję choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 24 miesiące, a odsetek 5-letniego przeżycia wyniósł 57% [18]. Interesujące jest, iż w podczas dokonywania ostatnich obserwacji (mediana czasu obserwacji 63 miesiące, maksymalnie 71 miesięcy) u ok. 28% chorych kontynuowano terapię imatynibem, co może sugerować, że nawet w leczeniu choroby zaawansowanej u części tych chorych możliwe jest uzyskanie przeżycia wieloletniego [18].

DAWKOWANIE IMATYNIBU I DŁUGOŚĆ TRWANIA LECZENIA

Wyniki leczenia imatynibem zaawansowanych stadiów klinicznych GIST oceniono w dwóch dużych, międzynarodowych, randomizowanych badaniach klinicznych III fazy: S0033, przeprowadzonym przez The North American Sarcoma Intergroup, i 62005 przeprowadzonym przy udziale European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Italian Sarcoma Group (ISG) oraz Australasian Gastro-intestinal Trials Group (AGITG) [19, 20]. W obu chorych na zaawansowane miejscowo (nieoperacyjne) i uogólnione GIST (odpowiednio 746 i 946 chorych) przydzielano losowo do dwóch grup. W grupach kontrolnych chorzy byli leczeni imatynibem w dawce 400 mg na dobę, a w grupach eksperymentalnych otrzymywali imatynib w dawce 800 mg na dobę. W badaniu S0033 odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 45% w obu tych grupach chorych. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) wyniosła odpowiednio 18 i 20 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych (OS, *overall survival*) wyniosła odpowiednio 55 i 51 miesięcy, przy czym odnotowane różnice nie były istotne statystycznie [20]. Ponadto w badaniu EORTC/ISG/AGITG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupą kontrolną a eksperymentalną, zarówno w odsetku odpowiedzi na leczenie (łącznie w obu grupach całkowitą remisję obserwowano u 5% chorych, u 47% obserwowano częściową remisję, a u 32% – stabilizację choroby), jak i czasie przeżycia wolnym od progresji choroby [19].

W obu wymienionych badaniach klinicznych III fazy w momencie wystąpienia progresji choroby chorzy z grupy kontrolnej mogli otrzymać imatynib w dawce 800 mg na dobę, w praktyce ok. 50% zostało poddanych takiej terapii [21]. Ocenia się, że u ok. 30% chorych takie postępowanie umożliwiło uzyskanie stabilizacji choroby bądź częściowej remisji. Należy jednak zaznaczyć, że terapia imatynibem w dawce 800 mg na dobę wiązała się z częstszymi działaniami niepożądanymi, ponadto częściej konieczna była redukcja dawki imatynibu i odraczanie leczenia [21].

W badaniach klinicznych II i III fazy wykazano, że leczenie imatynibem w dawkach 400, 600 i 800 mg na dobę ma zbliżoną skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycia całkowitego chorych (OS), dlatego uznano, że standardową dawką imatynibu jest 400 mg na dobę. Obecnie uważa się, iż leczenie imatynibem należy stosować bezterminowo, do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [22, 23]. Co ciekawe, z wydłużaniem się leczenia imatynibem zwiększa się odsetek odpowiedzi częściowych u chorych ze stabilizacją choroby stwierdzaną na początku leczenia [18]. U niektórych chorych odpowiedź na leczenie obserwowana

na jest długo po rozpoczęciu leczenia – od niespełna 1 miesiąca do nawet 39 miesięcy (mediana 2,7 miesiąca), przy czym 75% odpowiedzi na leczenie u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST obserwowano do 5,3 miesiąca od rozpoczęcia terapii imatynibem [18].

Imatynib stosowany jest w standardowej dawce 400 mg na dobę w leczeniu I linii zaawansowanych miejscowo, nieoperacyjnych GIST, a także GIST z przerzutami odległymi. Dotyczy to również chorych na GIST w IV stopniu zaawansowania klinicznego, u których usunięto doszczętnie wszystkie zmiany przerzutowe w trakcie pierwszego leczenia chirurgicznego. Do leczenia imatynibem kwalifikują się chorzy, którzy spełniają następujące kryteria:

- rozpoznanie histopatologiczne GIST
- dodatni wynik badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciał przeciwko CD 117
- nawrót po leczeniu chirurgicznym w postaci przerzutów do wątroby i/lub rozsiewu śródtrzewnowego
- nieoperacyjne ogniska pierwotne i/lub wznowa miejscowa choroby
- obecność zmian mierzalnych stwierdzanych w badaniach obrazowych (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny)
- stan sprawności 0–3 w skali WHO
- wydolność wątroby i nerek
- brak zespołu złego wchłaniania (niezbędny warunek przy terapii doustnej) [24].

ZALEŻNOŚĆ WYNIKÓW LECZENIA IMATYNIIBEM OD CHARAKTERYSTYKI MOLEKULARNEJ GIST

Konstrukcja badań klinicznych III fazy S0033 oraz EORTC/ISG/AGITG umożliwiła dokonanie metaanalizy ich wyników, łącznie w grupie 1640 chorych na zaawansowane GIST (tzw. projekt MetaGIST) [25]. Celem metaanalizy MetaGIST oprócz oceny wyników leczenia była identyfikacja czynników prognostycznych i predykcyjnych stosowania imatynibu u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST. W analizie wieloczynnikowej zidentyfikowano następujące niekorzystne czynniki prognostyczne dla PFS: płeć męska, zły stan sprawności chorego, punkt wyjścia GIST z jelita cienkiego, niskie wyjściowe stężenie hemoglobiny, wysokie wyjściowe stężenie neutrofilii oraz brak mutacji w eksonie 11 genu *KIT* [25].

Wyniki analizy obecności mutacji w genach receptorów *KIT* i *PDGFRα* były dostępne dla 47% chorych (N = 772). Wykazano, iż PFS i czas całkowitego przeżycia chorych z mutacją w eksonie 11 genu *KIT* (odpowiednio 26 i 60 miesięcy) były dłuższe niż u chorych z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* (odpowiednio 13 i 31

miesiące), chorych bez mutacji w genie *KIT* lub *PDGFRα* (odpowiednio 16 i 43 miesiące) i chorych z innymi mutacjami (odpowiednio 11 i 34 miesiące) [25]. Co ciekawe, stosowanie imatynibu w dawce 800 mg na dobę w porównaniu ze stosowaniem 400 mg na dobę było związane z istotnym wydłużeniem PFS ($p = 0,017$) (ale nie OS) jedynie w grupie chorych z mutacją w eksonie 9 genu *KIT*, natomiast nie wiązało się z poprawą wyników leczenia w grupie chorych z innymi mutacjami ani u chorych bez mutacji w genach *KIT* i *PDGFRα* [25].

Ponadto wydaje się, iż obecność mutacji w genach *KIT* i *PDGFRα* może być istotnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie imatynibem zaawansowanych stadiów klinicznych GIST [11, 26, 27]. Mianowicie obecność mutacji w eksonie 11 genu *KIT* była związana z wysokim odsetkiem odpowiedzi na leczenie imatynibem u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST – częściową remisję choroby (PR, *partial remission*) uzyskano u 61,3–83,5% chorych, podczas gdy obecność mutacji w eksonie 9 genu *KIT* wiązała się ze średnim odsetkiem odpowiedzi na leczenie (PR u 29,3–47,8% chorych) [28–30]. Dla porównania, obecność mutacji w genie *PDGFRα* D842V lub typ *wild-type* (tj. bez mutacji) wiązały się z brakiem odpowiedzi lub niskim odsetkiem odpowiedzi na leczenie imatynibem (RR 0–25%) [28–30]. Obecność mutacji w eksonie 9 genu *KIT* wywoływała najbardziej agresywny przebieg choroby spośród zmian genotypowych [13]. Obecność mutacji w eksonie 9 genu *KIT* była także niekorzystnym czynnikiem prognostycznym leczenia imatynibem w badaniu klinicznym III fazy EORTC/ISG/AGITG [30]. U chorych z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* obserwowano krótsze PFS i OS niż u chorych z mutacją w eksonie 11 genu *KIT* (względne ryzyko progresji i zgonu było zwiększone odpowiednio o 171% i 190%; $p < 0,0001$). Rokowanie w grupie chorych bez mutacji w genach *KIT* i *PDGFRα* także było gorsze niż u chorych z mutacją w eksonie 11 genu *KIT* (względne ryzyko progresji i zgonu było zwiększone odpowiednio o 108% i 76%; $p < 0,0001$; $p = 0,028$). Leczenie imatynibem w dawce 800 mg na dobę w grupie chorych z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* wiązało się z istotnie dłuższym PFS niż terapia imatynibem w dawce 400 mg na dobę ($p = 0,0013$; redukcja względnego ryzyka progresji choroby o 61%) [30].

Podsumowując – u chorych leczonych imatynibem w dawce 800 mg na dobę uzyskano nieznaczące, lecz znamienne statystycznie wydłużenie PFS. Chorzy w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* odnosili istotnie większe korzyści z leczenia imatynibem w dawce 800 mg na dobę niż chorzy z innymi zmianami genotypowymi. Wydłużenie PFS u chorych na GIST z mutacją w eksonie 9 genu *KIT* sugeruje (pomimo braku udokumentowanego znamiennego wydłużenia OS), iż stosowanie imatynibu w dawce 800 mg na dobę

może wiązać się z istotnymi korzyściami klinicznymi w tej grupie. Wyniki powyższych analiz stały się przesłanką rekomendowania stosowania imatynibu w dawce 800 mg na dobę w leczeniu I linii pacjentów w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST z mutacją w eksonie 9 genu *KIT*, mimo braku jednoznacznych dowodów na wydłużenie OS przez tę strategię terapeutyczną [31, 32]. Alternatywnie, w przypadku progresji choroby u chorego leczonego imatynibem w dawce 400 mg na dobę zalecane jest rozważenie w pierwszym rzędzie m.in. zwiększenia dawki imatynibu do 800 mg na dobę [32].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE TERAPII IMATYNYBEM

Utrzymanie odpowiedniego dawkowania imatynibu w trakcie długotrwałej terapii jest niezwykle istotne dla jego właściwego działania. Udokumentowano bowiem, iż obniżone stężenie imatynibu w osoczu krwi chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [33]. Ogólnie tolerancja leczenia imatynibem jest dobra, jednak niemal u każdego chorego poddanego terapii tym lekiem obserwowano wystąpienie co najmniej jednego działania niepożądanego [34]. Wystąpienie działań niepożądanych może powodować rezygnację chorego z przestrzegania zaleceń lekarza dotyczących sposobu przyjmowania leku, co z kolei może przekładać się na zmniejszenie klinicznej aktywności terapii [34].

Najczęstszymi pozahematologicznymi działaniami niepożądanymi w stopniu od 1. do 4. według skali CTC (*Common Toxicity Criteria*) związanymi ze stosowaniem imatynibu są: obrzęki obwodowe (w tym obrzęki okolic okołoooczodołowych), biegunka, nudności, wymioty, wysypka skórna, osłabienie i bóle mięśniowe [34, 35]. Zazwyczaj nie nasilają się one z czasem trwania leczenia imatynibem, a część z nich może ustąpić samoistnie. W zmniejszeniu nasilenia tych działań niepożądanych pomocne może być przyjmowanie imatynibu w trakcie największego dziennego posiłku lub alternatywnie jednej dawki dobowej przed snem. Możliwe jest także podzielenie dobowej dawki i przyjmowanie leku w trakcie dwóch oddzielnych posiłków, takie postępowanie jest szczególnie zalecane podczas stosowania imatynibu w dawce 800 mg na dobę [34]. Biegunka, zwykle o łagodnym nasileniu, może wymagać dokonania modyfikacji dietetycznych (częste spożywanie mniejszych posiłków, dieta ubogoresztkowa) lub, w rzadkich przypadkach, leczenia farmakologicznego (nawodnienie, suplementacja elektrolitami, loperamid) [34]. Stosunkowo często obserwowane obrzęki obwodowe kończyn dolnych i okolic okołoooczodołowych zwykle nie wymagają leczenia, jednak niekiedy może być wskazana terapia diuretykami [34, 35]. Wystąpienie wy-

syпки skórnej może wymagać miejscowego stosowania steroidów lub leków antyhistaminowych [34, 35].

Wystąpienie jednego działania niepożądanego lub większej ich liczby w 3. lub 4. stopniu toksyczności w skali CTC (*Common Toxicity Criteria*) związane z terapią imatynibem w dawce 400 mg na dobę obserwowano u od 21% do 43% chorych. Mogą one powodować konieczność zakończenia terapii tym lekiem [34]. Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi leczenia imatynibem są krwawienia do przewodu pokarmowego lub jamy brzusznej, obserwowane nawet u blisko 5% leczonych na zaawansowane GIST [34]. Krwawienia mogą być związane z gwałtowną regresją dużej masy guza w odpowiedzi na leczenie imatynibem lub też wynikać z bezpośredniego uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego przez lek [34, 35]. Istotne klinicznie krwawienia mogą wymagać transfuzji koncentratu krwinek czerwonych i/lub interwencji chirurgicznej w trybie pilnym [34].

W badaniach laboratoryjnych najczęściej ujawniane nieprawidłowości związane z terapią imatynibem to: niedokrwistość, granulocytopenia, hipofosfatemia i zwiększenie aktywności transaminaz, jednakże toksyczność ta rzadko osiąga 3. i 4. stopień według CTC (np. niedokrwistość była obserwowana u ok. 9%, a granulocytopenia u ok. 7% chorych) [34]. W przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia możliwe jest przerwanie leczenia imatynibem do czasu zmniejszenia jej nasilenia do 1. stopnia oraz ewentualna redukcja dawki. Jednocześnie w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych niezwykle istotne jest właściwe postępowanie objawowe, które w wybranych przypadkach może pozwolić na utrzymanie odpowiedniej intensywności leczenia imatynibem.

MONITOROWANIE ODPOWIEDZI NA LECZENIE IMATYNYBEM

W czasie leczenia należy monitorować odpowiedź guza na leczenie. Polega to na okresowym wykonywaniu kontrolnych badań metodą tomografii komputerowej. Odpowiedź na leczenie nadal standardowo określa się za pomocą tzw. kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), które zakładają monitorowanie sumy największych wymiarów mierzalnych zmian przerzutowych (maksymalnie 5 zmian mierzalnych w danym narządzie, ogółem maksymalnie 10 zmian mierzalnych w reprezentatywnych narządach) [36]. Jednakże w GIST dość często mamy do czynienia jedynie ze zmianą gęstości obserwowanych zmian, a nie z jednoznacznym i istotnym zmniejszeniem ich wielkości. Niekiedy progresja choroby może manifestować się pojawieniem się nowego guzka w zmienionej martwiczo zmianie przerzutowej (tzw. objaw guzka w obrębie guza), nawet bez istotnej zmiany jej wielkości [37]. Dlatego Choi

i wsp. [38] zaproponowali kryteria odpowiedzi na leczenie celowane u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST. Obok oceny wielkości zmian w tzw. kryteriach Choi wprowadzono nową jakość – ocenę gęstości zmian w oparciu o jednostki Hounsfielda [38]. Należy również pamiętać, że odpowiedź na leczenie imatynibem może pojawiać się z pewnym opóźnieniem – mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie wynosi 4 miesiące (patrz wyżej) [18]. Z tego powodu odpowiedź na leczenie imatynibem powinna być oceniana najwcześniej po 4 miesiącach leczenia i po wykonaniu co najmniej dwóch kolejnych badań metodą tomografii komputerowej [24]. Monitorowanie odpowiedzi na leczenie celowane u takich chorych powinno odbywać się za pomocą tomografii komputerowej. Badanie ultrasonograficzne jest w takim przypadku nieprzydatne [24]. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być dokonywana bardzo wnikliwie, wydaje się bowiem, że chorzy, u których uzyskano jedynie stabilizację choroby (SD, *stable disease*), mogą odnieść podobną korzyść z leczenia imatynibem jak chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie (PR, *partial response*) [24].

Najwcześniej odpowiedź na leczenie imatynibem u chorych w zaawansowanych stadiach klinicznych GIST można zaobserwować w badaniu PET-CT (pozytonowa emisyjna tomografia sprzężona z tomografią komputerową) [39–41]. Już kilka dni po podaniu pierwszej dawki imatynibu wychwyty fluoro-2-deoksy-D-glukozy przez tkankę guza był niższy od wartości podstawowej u wszystkich chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie [42]. Identyfikacja w badaniu PET-CT zmian niewychwytyjących znakowanej fluoro-2-deoksy-D-glukozy może być także pomocna w różnicowaniu odpowiedzi na leczenie i progresji choroby, np. w przypadkach zmian typu guzek w guzie lub zmian zmniejszających swoją gęstość pod wpływem leczenia i paradoksalnie imitujących progresję choroby [40, 43].

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU PROGRESJI CHOROBY W TRAKCIE LECZENIA IMATYNYBEM

W przypadku podejrzenia progresji choroby u chorego w zaawansowanym stadium klinicznym GIST leczonego imatynibem w dawce 400 mg na dobę należy przede wszystkim sprawdzić, czy stosował się on do zaleceń lekarza dotyczących zasad i sposobu przyjmowania leku, a także wykluczyć potencjalne interakcje farmakologiczne. Należy również szczególnie starannie przeanalizować dostępne wyniki badań obrazowych w celu ich weryfikacji i jednoznacznego potwierdzenia progresji choroby (patrz wyżej). Po wykluczeniu fałszywie dodatniego wyniku badania obrazowego, sugerującego progresję choroby w pierwszym rzędzie należy zaproponować choremu zwiększenie dawki

imatynibu do 800 mg na dobę. Wiadomo bowiem, iż w trakcie długotrwałego leczenia imatynibem u niektórych chorych może dochodzić do zmian farmakokinetyki leku zmniejszających jego stężenie w osoczu krwi [44]. Zwiększenie dawki imatynibu może być szczególnie skuteczne u chorych z mutacją w eksonie 9 genu *KIT*, jednakże będzie ono nieskuteczne w przypadku wystąpienia wtórnej mutacji, związanej z opornością na imatynib [45, 46]. Chorzy z potwierdzoną progresją choroby w trakcie terapii imatynibem lub z nietolerancją imatynibu powinni być kwalifikowani do leczenia II linii z zastosowaniem sunitynibu. W takim przypadku terapię imatynibem należy kontynuować do momentu rozpoczęcia leczenia sunitynibem. Ponadto istnieją doniesienia, iż w przypadku niedostępności terapii II linii kontynuacja leczenia imatynibem może wiązać się ze zwolnieniem dynamiki progresji choroby [24, 32]. W wybranych sytuacjach, na przykład wystąpienia guzka w obrębie guza, chorzy mogą odnieść korzyść kliniczną z leczenia chirurgicznego. Wykazano, iż leczenie chirurgiczne podejmowane w grupie chorych z ograniczoną progresją choroby może wydłużać PFS w zakresie zbliżonym do obserwowanego u chorych poddawanych terapii II linii z użyciem sunitynibu [47].

LECZENIE GIST Z ZASTOSOWANIEM SUNITYNYBU

Obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym do stosowania w II linii leczenia zaawansowanych stadiów klinicznych GIST jest sunitynib. Jest to inhibitor wielokinazowy, hamujący aktywność m.in. kinaz tyrozynowych receptorów dla PDGFR α i PDGFR β oraz receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGFR-1, -2 i -3), kinazy tyrozynowej 3 podobnej do FMS (FLT-3, *FMS-like tyrosine kinase 3*), receptora czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R, *colony-stimulating factor-1 receptor*), receptora RET glejopochodnego czynnika neurotroficznego (*glial cell line-derived neurotrophic factor receptor RET, REarranged during Transfection, RET*) oraz receptora czynnika komórek macierzystych – c-KIT [48]. Częściową odpowiedzią (PR) na leczenie sunitynibem obserwowano u około 7% spośród 207 chorych w zaawansowanym stadium klinicznym GIST z opornością na imatynib, leczonych w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy [49]. Dodatkowo u 58% chorych obserwowano stabilizację choroby trwającą co najmniej 22 tygodnie [49]. Mediana czasu do progresji choroby (TTP, *time to tumor progression*) u chorych leczonych sunitynibem w ramach II linii leczenia wyniosła 27,3 tygodnia, w porównaniu z 6,4 tygodnia u chorych otrzymujących placebo (HR: 0,33; $p < 0,0001$) [49]. Co ciekawe, odpowiedź na leczenie sunitynibem, a także wydłużenie PFS i OS obserwowano istotnie częściej u chorych na GIST z mutacją

pierwotną w eksonie 9 i bez mutacji w genie *KIT* (*wild-type*) niż u chorych z mutacją w eksonie 11 genu *KIT* [45].

Sunitynib stosuje się w standardowej dawce 50 mg na dobę przez 28 dni z 14-dniową przerwą. W badaniu II fazy oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg podawanej w sposób ciągły, bez 14-dniowej przerwy, w godzinach porannych lub wieczornych, w grupie 60 chorych w zaawansowanym stadium klinicznym GIST z nietolerancją imatynibu lub opornością na imatynib [50]. U 13% chorych uzyskano PR, a u około 40% chorych stabilizację choroby przez co najmniej 24 tygodnie [50]. Oszacowana mediana PFS i OS wyniosła odpowiednio 34 tygodnie i 107 tygodni [50]. Wydaje się zatem, iż skuteczność sunitynibu stosowanego w dawce 37,5 mg na dobę podawanej w sposób ciągły jest porównywalna ze skutecznością dawki 50 mg na dobę stosowanej przez 4 tygodnie z 14-dniową przerwą. Nie ma jednak bezpośrednich badań porównawczych z losowym doбором chorych, dlatego ten sposób dawkowania sunitynibu może być wykorzystywany w wybranych przypadkach, zwłaszcza przy szczególnie złej tolerancji terapii w standardowej dawce.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem sunitynibu są obserwowane częściej niż w przypadku imatynibu, a należą do nich: zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, biegunka, nudności, zapalenie błon śluzowych, zespół ręka-stopą, neutropenia, małopłytkowość, niedoczynność tarczycy, zmiana zabarwienia skóry i włosów. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem oraz okresowo w trakcie terapii należy kontrolować morfologię krwi obwodowej, stężenie TSH i hormonów tarczycy w surowicy, a także funkcję układu krążenia (wartość ciśnienia tętniczego, EKG, echokardiografia). W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na kardi toksyczność terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych, w tym także sunitynibem. Stosowanie tych leków może wiązać się z zaburzeniami rytmu serca, spadkiem frakcji wyrzutowej serca, wydłużeniem odstępu QT. W tych przypadkach istnieje możliwość zmniejszenia dawki leku lub przerwania terapii do czasu ustąpienia objawów.

W przypadku niepowodzenia leczenia sunitynibem należy rozważyć możliwość kwalifikacji chorego do leczenia w ramach kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem nowych leków – inhibitorów wielokinazowych, takich jak nilotynib, sorafenib, dasatynib, masatynib. Poddawane ocenie są także leki o innym mechanizmie działania, ukierunkowane na hamowanie alternatywnych szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego, takie jak inhibitory szlaku mTOR, inhibitory receptorów insulinopodobnego czynnika wzrostu i inne. Obecnie nie ma zarejestrowanej terapii III linii u chorych na uogólnione GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.

LECZENIE ADIUWANTOWE Z ZASTOSOWANIEM IMATYNIBU

Postępowaniem z wyboru u chorych na zlokalizowane, pierwotne GIST jest radykalne leczenie chirurgiczne. Jednakże po leczeniu operacyjnym z założeniem radykalnym u 40–90% chorych na pierwotne GIST dochodzi do miejscowego nawrotu choroby lub wystąpienia przerzutów odległych [51, 52]. Co więcej, w wydzielonej z 200 leczonych na pierwotne GIST podgrupie 80 chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu z założeniem radykalnym w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w latach 1982–1998 odsetek osób z pięcioletnim przeżyciem całkowitym wyniósł jedynie 54% [51]. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na zwiększenie ryzyka nawrotu są: indeks mitotyczny, wielkość i lokalizacja guza, stan marginesów chirurgicznych, a także pęknięcie torebki guza w trakcie zabiegu operacyjnego. Obecnie u każdego chorego po resekcji pierwotnego GIST i uzyskaniu ostatecznego wyniku badania histopatologicznego należy ocenić ryzyko nawrotu choroby według klasyfikacji NCCN-AFIP-AJCC [10, 24]. Chorzy z grupy wysokiego i pośredniego ryzyka powinni być poddawani ścisłej obserwacji obejmującej m.in. wykonywanie kontrolnej tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy co 3–4 miesiące przez pierwsze 2 lata, następnie co 6 miesięcy do 5 lat, a po upływie 5 lat – raz w roku. W grupie wysokiego ryzyka rozważane może być leczenie adiuwantowe [24]. Jednakże rola takiego postępowania jest nadal przedmiotem kontrowersji, pomimo zarejestrowania w USA i Unii Europejskiej imatynibu w leczeniu uzupełniającym u chorych po resekcji GIST o znaczącym ryzyku nawrotu choroby [24, 32].

Do randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego ACOSOG (*The American College of Surgeons Oncology Group*) Z9001 byli włączani chorzy po radykalnej resekcji GIST o wymiarach ≥ 3 cm wykazujących ekspresję antygenu CD117 [53]. Chorzy byli losowo przydzielani do jednej z dwóch grup: w grupie eksperymentalnej poddawano ich leczeniu imatynibem w dawce 400 mg na dobę przez rok, a grupa kontrolna otrzymywała placebo. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby chorzy mogli być poddani leczeniu imatynibem w dawce odpowiednio 800 mg na dobę lub 400 mg na dobę [53]. Na podstawie analizy przejściowej wyników tego badania klinicznego podjęto decyzję o jego przedwczesnym zakończeniu z powodu spełnienia odpowiednich założeń statystycznych. Wykazano mianowicie, iż dzięki leczeniu uzupełniającemu imatynibem istotnie większy jest odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem wolnym od nawrotu choroby niż po zastosowaniu placebo (odpowiednio 98% vs 83%; HR: 0,35; $P < 0,0001$) [53]. W badaniu klinicznym ACOSOG Z9001 nie wykazano wpływu terapii imatynibem na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych, jednakże czas obserwacji chorych był

zbyt krótki, ponadto w przypadku wystąpienia nawrotu choroby chorzy zarówno z grupy kontrolnej, jak i eksperymentalnej mogli być leczeni imatynibem. Największą korzyść z leczenia uzupełniającego imatynibem odnieśli pacjenci z GIST o wymiarach > 10 cm, jednakże korzyść z terapii obserwowano we wszystkich analizowanych grupach chorych.

W analizie czynników patomorfologicznych i molekularnych w badaniu ACOSOG Z9001 wykazano, że w grupie chorych otrzymujących placebo ryzyko nawrotu choroby było związane z indeksem mitotycznym (liczbą mitoz powyżej 5/50 pól widzenia w dużym powiększeniu), delecją w eksonie 11 genu *KIT* (w porównaniu z grupą *wild-type*) oraz lokalizacją guza pierwotnego w jelicie cienkim (w porównaniu z lokalizacją żołądkową) i wielkością guza. Jednocześnie leczenie uzupełniające imatynibem przez 12 miesięcy było związane z istotnym zmniejszeniem częstości nawrotów choroby u pacjentów z mutacją w eksonie 11 genu *KIT*, a także z mutacją w genie *PDGFRα*, natomiast nie wpływało na zmniejszenie częstości nawrotów u chorych z grupy *wild-type* (tj. bez mutacji w genach *KIT* i *PDGFRα*) [54]. W czerwcu 2011 roku na konferencji ASCO Annual Meeting przedstawiono wstępne wyniki badania klinicznego *Scandinavian Sarcoma Group XVIII*, w którym porównano stosowanie imatynibu przez trzy lata i przez rok, w ramach leczenia uzupełniającego u chorych na GIST z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po leczeniu chirurgicznym. Co ciekawe, stosowanie terapii uzupełniającej imatynibem przez trzy lata wiązało się nie tylko z istotnie dłuższą medianą PFS, ale także z istotnie dłuższą medianą OS chorych niż stosowanie imatynibu przez rok. Jednakże u znaczącego odsetka chorych (ok. 25%) konieczne okazało się zakończenie terapii imatynibem z powodu złej tolerancji przedłużonego leczenia.

Wydaje się, iż na podstawie obecnie dostępnych danych można stwierdzić, że największą korzyść ze stosowania imatynibu w leczeniu uzupełniającym odnoszą chorzy z grupy największego ryzyka nawrotu choroby (np. z liczbą mitoz powyżej 5/50 pól widzenia w dużym powiększeniu i/lub z guzem pierwotnym wielkości > 5 cm, z lokalizacją guza pierwotnego poza żołądkiem, zajętych marginesami chirurgicznymi lub z pęknięciem torebki guza w trakcie zabiegu operacyjnego). W innych grupach rokowniczych korzyści ze stosowania leczenia uzupełniającego imatynibem przy obecnym stanie wiedzy uważane są za niepewne. Otwartą kwestią pozostaje, czy leczenie uzupełniające imatynibem doprowadza do trwałego wyleczenia GIST, czy jedynie opóźnia wystąpienie nawrotu choroby. Nieznany jest też wpływ tego leczenia na wystąpienie oporności na imatynib. Niezwykle istotne wydaje się wyselekcjonowanie grupy chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia uzupełniającego imatynibem, określenie optymalnej długości jego trwania i optymalnej dawki.

Nierozwiązanym problemem pozostaje jak dotąd postępowanie w przypadku nawrotu GIST po leczeniu adiuwantowym (opcją jest powrót do terapii imatynibem lub leczenie z zastosowaniem innego inhibitora wielu kinaz).

LECZENIE NEOADIUWANTOWE IMATYNIIBEM

Stosowanie imatynibu w ramach leczenia neoadiuwantowego u chorych na miejscowo zaawansowane GIST o granicznej operacyjności nie jest elementem standardowego postępowania, jednakże może być rozważane w wybranych sytuacjach klinicznych. Celem leczenia w takiej sytuacji jest zmniejszenie rozległości choroby, co z kolei może umożliwić wykonanie radykalnego zabiegu chirurgicznego lub przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego wydolność narządów (przykładem może być uniknięcie całkowitej gastrektomii lub resekcji brzuszno-kroczonej odbyticy) [55–57]. Wyniki leczenia chirurgicznego w dłuższej obserwacji były ściśle powiązane ze skutecznością terapii imatynibem w okresie przedoperacyjnym [47, 58]. W obserwacji retrospektywnej z Dana Farber Cancer Center wykazano, iż odsetek jedno-rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie 69 chorych na nieresekcyjne, zaawansowane GIST, u których leczenie chirurgiczne podjęto po stwierdzeniu: stabilizacji choroby, ograniczonej progresji choroby i uogólnionej progresji choroby, w trakcie terapii imatynibem, wyniósł odpowiednio 80%, 33% i 0% ($P < 0,0001$) [47]. Podobnie w obserwacji retrospektywnej pochodzącej z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – odsetek pacjentów z dwuletnim przeżyciem wolnym od progresji choroby w grupie 20 chorych na nieresekcyjne, zaawansowane GIST, u których leczenie chirurgiczne podjęto po stwierdzeniu częściowej remisji lub stabilizacji choroby w trakcie terapii imatynibem, wyniósł 61% [58]. W innej obserwacji retrospektywnej, z Centrum Onkologii w Warszawie, analizie poddano wyniki leczenia chirurgicznego 32 spośród 141 chorych na nieoperacyjne lub zaawansowane GIST (17%) leczonych imatynibem [59]. Celem leczenia chirurgicznego była resekcja rezydualnych zmian nowotworowych (u 24 chorych) lub wykonanie resekcji zmian u pacjentów z progresją choroby w trakcie terapii imatynibem (u 8 chorych). Co ciekawe, jedynie u 3 z 24 chorych nie stwierdzono przetrwałych komórek nowotworowych w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego [59]. Ponadto częstość nawrotów choroby w grupie 5 chorych, u których nie stosowano imatynibu po leczeniu chirurgicznym, była większa (80%) niż w grupie 19 pacjentów, u których kontynuowano leczenie imatynibem po resekcji chirurgicznej (nawrót choroby stwierdzono tylko u 1 z 19 chorych). Jednakże pomimo kontynuowania terapii imatynibem nawrót choroby stwierdzono u 5 z 8 chorych, któ-

rych poddano ratunkowemu leczeniu chirurgicznemu po niepowodzeniu uprzedniej terapii tym lekiem [59]. W innym doniesieniu przedstawiono wyniki leczenia chirurgicznego 4 chorych z opornością na imatynib, których leczono sunitynibem [60]. U 3 chorych możliwe było wykonanie makroskopowo doszczętej resekcji rezidualnych zmian nowotworowych. U jednego chorego stosowanie sunitynibu spowodowało znaczną regresję zmian nowotworowych i konieczność przeprowadzenia resekcji zmian martwiczych. U wszystkich chorych stwierdzono przetrwałe komórki nowotworowe w badaniu histopatologicznym preparatu pooperacyjnego i u wszystkich kontynuowano leczenie sunitynibem po zabiegu chirurgicznym [60].

W badaniu klinicznym II fazy RTOG 0132 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w ramach terapii neoadiuwantowej w grupie 52 chorych na potencjalnie resekcyjne, pierwotne, miejscowo zaawansowane (N = 30) lub nawrotowe, zaawansowane GIST (N = 22) [61]. Protokół badania zakładał wstępne leczenie imatynibem w dawce 600 mg na dobę przez 8–12 tygodni, wykonanie resekcji chirurgicznej zmian nowotworowych oraz kontynuację terapii imatynibem w tej samej dawce po leczeniu chirurgicznym przez 2 lata [61]. Częściową remisję (PR) uzyskano u 2 chorych (7%), a stabilizację choroby (SD) u 25 chorych (83%) na miejscowo zaawansowane, pierwotne GIST, poddawanych przedoperacyjnemu leczeniu imatynibem. W grupie chorych na nawrotowe, zaawansowane GIST uzyskano odpowiednio: PR u jednego chorego (4,5%), SD u 20 chorych (91%), progresję choroby u 1 chorego (4,5%) [61]. Oszacowany odsetek pacjentów z dwuletnim przeżyciem wolnym od progresji choroby wyniósł 82,7% u chorych na pierwotne GIST i 77,3% u chorych na zaawansowane, nawrotowe GIST. Oszacowany odsetek dwuletniego całkowitego przeżycia chorych wyniósł od-

powiednio 93,3% i 90,9% [61]. Toksyczność leczenia imatynibem była akceptowalna, obserwowane działania niepożądane były typowe dla chorych poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym jamy brzusznej [61].

Optymalna długość trwania terapii neoadiuwantowej imatynibem może wynosić około 6 miesięcy, ponieważ u 75% chorych maksymalna odpowiedź na leczenie jest obserwowana do 23. tygodnia terapii tym lekiem [18]. Zasady leczenia chirurgicznego podczas zabiegów u chorych poddawanych terapii neoadiuwantowej są identyczne jak u pacjentów operowanych z powodu pierwotnych, operacyjnych GIST. Po resekcji zmian nowotworowych należy kontynuować terapię imatynibem, przy czym może ona być rozpoczęta, gdy tylko zostanie przywrócona prawidłowa funkcja przewodu pokarmowego [55–57, 61].

PODSUMOWANIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego są najczęstszymi mięsakami przewodu pokarmowego. Charakteryzują się opornością na standardowe leczenie cytotoksyczne. Poznanie molekularnych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju GIST umożliwiło wprowadzenie do powszechnej praktyki onkologicznej leków ukierunkowanych na cele molekularne – w terapii zaawansowanych stadiów choroby (imatynib, sunitynib), a od niedawna także w leczeniu adiuwantowym (imatynib). Mediana całkowitego czasu przeżycia chorych na zaawansowane GIST leczonych imatynibem wynosi około 51–55 miesięcy, co stanowi około 4-krotne wydłużenie OS w stosunku do danych historycznych (mediana przeżycia – około 12–15 miesięcy) [24]. Leczenie GIST stało się modelowym przykładem terapii ukierunkowanej na cele molekularne u chorych na nowotwory złośliwe.

Piśmiennictwo

1. van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Oosterhuis J.W. et al.: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 150-157.
2. Plager C., Papadopoulos N.E., Salem P. et al.: Adriamycin based chemotherapy for leiomyosarcoma of the stomach and small bowel. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1991; 10: 352 (A1251).
3. Patel S.R., Legha S.S., Salem P.A. et al.: Evaluation of ifosfamide in metastatic leiomyosarcoma of gastrointestinal origin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1991; 10: 352 (abstr. 1252).
4. Edmonson J.H., Marks R.S., Buckner J.C., Mahoney M.R.: 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.
5. Heinrich M.C., Blanke C.D., Druker B.J., Corless C.L.: Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1692-1703.
6. Tuveson D.A., Willis N.A., Jacks T. et al.: STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20: 5054-5058.
7. Croom K.F., Perry C.M.: Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63: 513-522.

8. Heinrich M.C., Corless C.L.: Targeting mutant kinases in gastrointestinal stromal tumors: a paradigm for molecular therapy of other sarcomas. *Cancer Treat. Res.* 2004; 120: 129-150.
9. Heinrich M.C., Griffith D.J., Druker B.J. et al.: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000; 96: 925-932.
10. Miettinen M., Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006; 130: 1466-1478.
11. Corless C.L., Heinrich M.C.: Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. *Annu. Rev. Pathol.* 2008; 3: 557-586.
12. Heinrich M.C., Corless C.L., Duensing A. et al.: PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-710.
13. Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C.: Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3813-3825.
14. Trent J.C., Benjamin R.S.: New developments in gastrointestinal stromal tumor. *Curr. Opin. Oncol.* 2006; 18: 386-395.
15. Joensuu H., Roberts P.J., Sarlomo-Rikala M. et al.: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1052-1056.
16. van Oosterom A.T., 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.
17. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472-480.
18. Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. et al.: Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 620-625.
19. Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-1134.
20. Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. et al.: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 626-632.
21. Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G. et al.: Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1751-1757.
22. Heinrich M.C.: Imatinib treatment of metastatic GIST: don't stop (believing). *Lancet Oncol.* 2010; 11: 910-911.
23. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. et al.: Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 942-949.
24. Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M. et al.: Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6: 181-194.
25. 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.
26. Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J., Fletcher J.A.: Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 484-495.
27. Corless C.L.: Assessing the prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a growing role for molecular testing. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 122: 11-13.
28. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. et al.: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342-4349.
29. Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. et al.: PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5357-5364.
30. 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.
31. Casali P.G., Blay J.Y.: Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 21(Suppl. 5): v98-102.
32. Casali P.G., Blay J.Y. on behalf of the ECECPoE. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: v98-v102.
33. Demetri G.D., 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.
34. Joensuu H., Trent J.C., Reichardt P.: Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treat. Rev.* 2011 Feb; 37(1): 75-88.
35. Harrison M.L., Goldstein D.: Management of metastatic gastrointestinal stromal tumour in the Glivec era: a practical case-based approach. *Internal Medicine Journal* 2006; 36: 367-377.
36. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al.: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization 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.
37. Shankar S., van Sonnenberg 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.
38. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. et al.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1753-1759.
39. Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B. et al.: CT and PET: Early Prognostic Indicators of Response to Imatinib Mesylate in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189: W324-330.
40. van den Abbeele A.D.: The Lessons of GIST - PET and PET/CT: A New Paradigm for Imaging. *Oncologist* 2008; 13: 8-13.
41. Prior J.O., Montemurro M., Orcurto M.V. et al.: Early Prediction of Response to Sunitinib After Imatinib Failure by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 439-445.
42. Stroobants S., Goeminne J., Seegers M. et al.: 18FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate (Glivec). *Eur. J. Cancer* 2003; 39: 2012-2020.
43. Choi H., Charnsangavej C., Faria S.C. 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.
44. Judson I., Ma P., Peng B. et al.: Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005; 55: 379-386.

45. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. et al.: Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5352-5359.
46. Antonescu C.R., 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.
47. Raut C.P., 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.
48. 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.
49. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. 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.
50. George S., Blay J.Y., Casali P.G. et al.: Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 1959-1968.
51. DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D. et al.: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann. Surg.* 2000; 231: 51-58.
52. Eisenberg B.L., Judson I.: Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11: 465-475.
53. Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R. et al.: Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-1104.
54. Corless C.L., Ballman K.V., Antonescu C. 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. *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: 10006.
55. Blesius A., Cassier P.A., Bertucci F. et al.: Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced non metastatic GIST in the prospective BFR14 trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 72.
56. Eisenberg B.L., Smith K.D.: Adjuvant and neoadjuvant therapy for primary GIST. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 67(Suppl. 1): S3-8.
57. Reynoso D., Trent J.C.: Neoadjuvant and adjuvant imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent developments. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22: 330-335.
58. DeMatteo R.P., Maki R.G., Singer S. et al.: Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann. Surg.* 2007; 245: 347-352.
59. 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.
60. Ruka W., Rutkowski P., Szawlowski A. et al.: Surgical resection of residual disease in initially inoperable imatinib-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009; 35: 87-91.
61. Eisenberg B.L., Harris J., Blanke C.D. et al.: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J. Surg. Oncol.* 2009; 99: 42-47.

Adres do korespondencji:

lek. Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz
Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej
Białostockie Centrum Onkologii
ul. Ogrodowa 12, 15-027 Białystok
tel.: (85) 664-67-95
e-mail: barlukowicz@poczta.onet.pl