

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) są nowotworami tkanki mezenchymalnej zrębu przewodu pokarmowego, charakteryzującymi się dużą złośliwością i opornością na standardową chemioterapię. Obecność błonowego receptora CD 117 (protoonkogen c-KIT) w komórkach nowotworowych wskazuje, że guzy te wywodzą się z komórek Cajala. Diagnostyka tego wyodrębnionego w ostatnich latach mięsaka jest trudna, a wyniki leczenia niezadowalające. Zachęcające wyniki płynące z III i IV fazy badań klinicznych nad zastosowaniem przedstawiciela nowej klasy leków celowanych molekularnie – imatinibu – inhibitora kinaz tyrozynowych dają nadzieję na możliwość uzyskania skutecznego leku dla pacjentów, u których zaawansowanie miejscowe guza wyklucza możliwość wykonania radykalnego zabiegu chirurgicznego. W pracy przedstawiono dotychczasowe doświadczenia kliniczne z badań nad leczeniem imatinibem chorych na GIST. Wprowadzenie imatinibu do terapii znacząco zmieniło sposób leczenia GIST. Większość chorych (77–93 proc.) we wszystkich protokołach badań klinicznych żyje i jest nadal leczona imatinibem, co świadczy o zahamowaniu u nich progresji choroby. Wraz ze wzrostem czasu leczenia wzrasta jednak oporność na imatinib. Toksyczność leczenia w dawce 400–800 mg jest niewielka i dotyczy głównie pojawiających się obrzęków i niedokrwistości. W pracy omówiono także nierozwiązane jeszcze problemy kliniczne u chorych na GIST leczonych imatinibem, m.in. kryteria diagnostyczne GIST, kryteria oceny odpowiedzi na leczenie, czas leczenia oraz kwestię leczenia operacyjnego w skojarzeniu z imatinibem. Autorzy postulują zorganizowanie, we współpracy z zainteresowanymi ośrodkami, programu zdrowotnego, aby w Polsce wszystkim kwalifikującym się chorym na GIST zapewnić dostępność do tego dość kosztownego leczenia, pozwalającego dodatkowo na gromadzenie informacji patologicznych i klinicznych, w celu bieżącego rozwiązywania pojawiających

Imatinib mesilate – inhibitor kinazy tyrozynowej w leczeniu nowotworów zrębu przewodu pokarmowego – *gastrointestinal stromal tumors* (GIST)

Imatinib mesylate – tyrosine kinase inhibitor in the treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST)

Włodzimierz Ruka¹, Piotr Rutkowski¹, Zbigniew Nowecki¹, Urszula Grzesiakowska², Anna Nasierowska-Guttmejer³

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Zakład Diagnostyki Radiologicznej Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie

³Zakład Patologii Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie

WSTĘP

Rozważania teoretyczne i prace doświadczalne nad inhibitorami kinaz tyrozynowych doprowadziły do identyfikacji 2-fenylaminopyrimidyny (grupa badawcza Ciba-Geigy, później Novartis). Zaprojektowano i zsyntetyzowano szereg pochodnych tej cząsteczki, biorąc m.in. pod uwagę zależności między ich aktywnością biologiczną i strukturą przestrzenną. Na tej podstawie rozwinięto badania nad związkiem STI-571 (*signal transduction inhibitor number 571*), początkowo uznanym za specyficzny inhibitor receptora czynnika wzrostowego z płytek krwi – PDGFR (ang. *platelet-derived growth factor receptor*). Wkrótce okazało się, że jest on również selektywnym inhibitorem:

- ▶ onkogenu c-abl i ekspresji nieprawidłowych białek powstających w wyniku fuzji bcr-abl – np. przewlekła białaczka szpikowa, t(9;22),
- ▶ protoonkogenu c-KIT i ekspresji białka KIT – np. mięsak podście-

liska przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*).

Obecnie imatinib jest zarejestrowany w Europie jako Glivec® i w USA jako Gleevec™ wyłącznie do leczenia dwóch nowotworów: białaczki przewlekłej szpikowej i GIST [1, 2, 3].

Największe doświadczenie w ocenie skuteczności terapeutycznej i toksyczności imatinibu pochodzi z badań klinicznych u ponad 3 tys. chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) oporną na leczenie, m.in. interferonem [4]. Odsetek odpowiedzi terapeutycznych wynosił od 75–98 proc. (!) u pierwszego kolejnego tysiąca chorych leczonych dawką 400 mg – raz dziennie doustnie. Progresję obserwowano tylko u 3 proc. (!) chorych. Badana jest skuteczność lecznicza dawki 600 mg doustnie raz dziennie [4].

się nowych problemów diagnostycznych i terapeutycznych.

Słowa kluczowe: nowotwór stromalny przewodu pokarmowego, leczenie, inhibitory kinazy tyrozynowej, imatinib.

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) comprise a group of sarcomas of the gastrointestinal tract at high risk of recurrence and resistance to chemotherapy. The presence of membrane receptor CD-117 (c-KIT protooncogene) in the GIST cells indicates their origin from cells of Cajal. The diagnosis of these tumours is difficult and treatment results unsatisfactory. Results of phase III and IV of clinical trials on the usefulness of the new molecular targeting drug – imatinib – tyrosine kinases inhibitor in treatment of inoperable GISTs show its effectiveness. The paper describes current clinical experience in the treatment of GIST patients with imatinib. The introduction of imatinib to the therapy has markedly altered the clinical approach to GIST. High percentage of patients (77–93%) in all clinical trials is still alive and is treated with imatinib, which implies at least the stop of the progression of the disease. However, with longer follow-up time, the resistance to imatinib is increasing. Imatinib in doses of 400–800 mg demonstrates low toxicity, including mainly edema and anemia. The unsolved clinical problems in GIST patients treated with imatinib are presented: diagnostic criteria of GIST, assessment of the response to imatinib, the period of time of treatment with imatinib, the combination of surgical resection with imatinib. The authors suggest organizing nation-wide health program, in cooperation with interested parties, to ensure access to this expensive treatment for all eligible patients and to collect necessary pathological and clinical data to address present and future problems connected with GIST diagnosis and treatment.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, treatment, tyrosine kinase inhibitors, imatinib.

W leczeniu przewlekłych białaczek szpikowych rozważany jest również wariant podawania imatinibu w połączeniu z leczeniem chemioterapeutycznym (Ara-C, daunorubicyna, cisplatyna/etoposid, INF). Wyczerpujący przegląd możliwości leczniczych imatinibu u chorych na białaczki Ph dodatnie (w tym również ostrej limfoblastycznej) oraz perspektywy rozwoju tej terapii zawarł prof. Jędrzejczak w swoim artykule we *Współczesnej Onkologii* [5].

Kolejnym nowotworem, który został włączony do oceny skuteczności terapeutycznej imatinibu jest mięsak podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – *gastrointestinal stromal tumor*). *Gastrointestinal stromal tumors* (GIST) – stanowią grupę mięsaków (4–16 przypadków/milion mieszkańców/rok) [6, 7] tkanki mezenchymalnej przewodu pokarmowego, najprawdopodobniej wywodzących się z komórek rozrusznikowych nerwowych zwojów śródściennych, tzw. komórek Cajala [6, 8]. Nowotwory te znane były do tej pory pod różnymi nazwami (najczęściej: *leiomyoblastoma*, *leiomyo[-sarco-]ma epitheloides*). Niedawne odkrycie mutacji protoonkogenu c-KIT w komórkach nowotworowych pozwoliło na dokładniejsze usystematyzowanie tych guzów [9]. Następnym mutacji protoonkogenu c-KIT jest nadekspresja błonowego receptora CD117. Immunohistochemiczna detekcja tego receptora w preparatach histopatologicznych z guza jest wysoce specyficzna dla GIST [10]. W GIST, poza leczeniem chirurgicznym, nie istnieje skuteczne leczenie przeciwnowotworowe [11].

U chorych na GIST dane odnośnie zaburzeń cytogenetycznych są rozbieżne. Według Miettiena i Lasoty, w ponad 85 proc. przypadków komórki nowotworowe wykazują cechy delecji w chromosomie 22 i utraty jednego allela [12, 13, 14]. Najbardziej prawdopodob-

nym regionem jest lokalizacja 22q11.23, chociaż w ok. 33 proc. przypadków może mieć miejsce utrata całego chromosomu 22 (tab. 1.). Przypuszcza się, że w tym regionie może znajdować się gen supresorowy odpowiedzialny za powstawanie GIST. Inne regiony delecji w chromosomie 22 obserwuje się w ok. 35 proc. przypadków, co sugeruje, że również inne geny mogą być odpowiedzialne za powstawanie GIST [14]. Dębiec-Rychter zwraca uwagę na delecję w obrębie chromosomu 14, wskazując na przynajmniej 3 krytyczne regiony zlokalizowane w q11-12, q22 i q23-24 [15].

W tej jednostce chorobowej doświadczenie gromadzone jest obecnie najszybciej. Dotychczas opublikowano wczesne wyniki w grupie blisko 2 tys. chorych obserwowanych ok. 12 mies. Obecnie trwają badania III fazy (USA), z rekrutacją ponad 1 tys. chorych, które mają na celu ustalenie czasu do progresji choroby i odsetka odpowiedzi terapeutycznych w przypadkach leczonych imatinibem uzupełniająco przed- i/lub pooperacyjnie. Podobne plany ma EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka).

Imatinib do leczenia chorych na GIST został zarejestrowany w Polsce 30 sierpnia 2002 r. W piśmiennictwie polskim jeszcze nie ma doniesień na temat leczenia tego nowotworu. Dlatego szczegółowe dotychczasowe doświadczenia kliniczne u chorych na GIST podsumowano poniżej.

Badania kliniczne z zastosowaniem imatinibu u chorych na GIST

Dotychczas zamknięto rekrutację chorych w 5 prospektywnych badaniach klinicznych, mających na celu ocenę skuteczności Glivecu w leczeniu dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub rozsiane GIST.

Znacząca większość chorych we wszystkich protokółach żyje (77–93 proc.) i jest nadal leczona imatinibem, co świadczy o zahamowaniu u nich progresji choroby [3, 16, 17, 18, 19]. Wraz z wydłużaniem się czasu leczenia (obserwacji) zwiększa się jednak odsetek niepowodzeń, tj. chorych ulegających progresji, średnio o 10 proc. rocznie (tab. 2.). Obecne doświadczenia sugerują, że uzyskanie CR (rzadkie tj. <15 proc.) lub PR (ok. 40 proc. chorych) jest procesem powolnym, wymagającym wielomiesięcznych obserwacji i stałego podawania leku.

Na podstawie danych uzyskanych dotychczas z badań klinicznych należy szacować zgłaszalność chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST w liczbie 3–4/miliona mieszkańców. Dla populacji polskiej daje to liczbę 120–160 chorych/rok. Obecnie zgłaszalność wynosi poniżej 1 chorego/miliona mieszkańców Polski rocznie.

Rokowanie

Jak dotąd, podstawowe i istotne czynniki rokownicze u chorych na GIST nie są w pełni ustalone [20]. Trudny do zdefiniowania jest stopień potencjalnej złośliwości tego nowotworu i jedynym pewnym kryterium agresywności jest inwazja sąsiednich narządów przez guz pierwotny lub przerzuty. Proponuje się, aby tymi kryteriami były wielkość ogniska pierwotnego nowotworu i liczba mitoz obserwowana w 50 polach widzenia w dużym powiększeniu (tab. 3.) [10].

Doświadczenia kliniczne

Radykalne leczenie operacyjne pozostaje nadal najskuteczniejszą metodą leczenia GIST, dając 50–60 proc. przeżyć 5-letnich [21]. W ciągu 24 mies. występuje 80 proc. wszystkich nawrotów. U 50 proc. chorych wraz ze wznową miejscową pojawiają się jednocześnie przerzuty do wątroby. Dla chorych

zdyskwalifikowanych od leczenia chirurgicznego nie było dotychczas innego leczenia, poza objawowym. Ognisko pierwotne GIST u chorych z rozsiewem dotyczy żołądka (43 proc.), dwunastnicy (11 proc.) i jelita cienkiego (34 proc.) i innych lokalizacji (12 proc.) [6, 22]. Cechy rozsiewu to przerzuty do wątroby (70 proc.), oraz wszczepy śródtrzewnowe (*peritonitis sarcomatosa*) i/lub nieoperacyjne wznowy miejscowe (30 proc.) [23].

W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii-Instytutu (KNTM/K CO-I) w Warszawie leczenie pierwszych chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST rozpoczęto we wrześniu 2001 r. w ramach międzynarodowego badania EORTC 62005. Po zamknięciu rekrutacji do tego badania kontynuowano przyjmowanie kolejnych chorych do leczenia na podstawie protokołu Novartis CSTI571-PL-01.

Do 27 września 2002 r. zakwalifikowano do leczenia imatinibem 36 chorych na nieoperacyjny/rozsiany GIST (19 w ramach protokołu EORTC 62005 i 17 w ramach badania klinicznego Novartis Polska). Tylko u dwóch chorych (6 proc., 2/36) przerwano leczenie z powodu progresji. Nadal leczonych jest 34 chorych (94 proc.) (!) z medianą obserwacji ok. 6 mies.

KRYTERIA KWALIFIKACJI CHORYCH DO LECZENIA

W większości protokołów dotychczas realizowanych kryteria kwalifikacji były bardzo podobne i obejmowały:

- rozpoznanie morfologiczne GIST,
- badanie immunohistochemiczne (IHC) na CD117 – dodatnie
- wiek >18 lat,
- zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty w badaniu tomografii komputerowej (KT) jamy brzusznej,
- zmiany mierzalne w badaniu KT,
- PS wg WHO 0–3,
- uzyskanie pisemnej zgody chorego,
- przestrzeganie zasad GCP.

Podstawowymi kryteriami zakwalifikowania do leczenia imatinibem są:

- ▶ nieoperacyjne nawroty GIST po leczeniu chirurgicznym pod postacią mnogich przerzutów do wątroby i/lub rozsiew śródtrzewnowy oraz nieoperacyjne wznowy miejscowe,
- ▶ rozpoznanie morfologiczne GIST,
- ▶ dodatni wynik barwienia immunohistochemicznego na CD117.

Rekrutacja do badania klinicznego

Ponad roczne doświadczenia związane z rekrutacją chorych na GIST kierowanych do CO-I na konsultacje można podsumować następująco. Ogółem na konsultacje skierowano 84 chorych z klinicznym podejrzeniem GIST, z czego 36 (43 proc.) spełniło warunki włączenia do badań klinicznych i rozpoczęło leczenie imatinibem. Pozostałych 48 chorych (57 proc.) nie zostało zakwalifikowanych do leczenia. U 15 z nich (18 proc.) nie stwierdzono cech nawrotu nowotworu po radykalnym leczeniu chirurgicznym GIST. Wszyscy oni pozostają w ścisłej obserwacji, ponieważ klinicznie należą do pośredniego lub wysokiego stopnia agresywności i znajdują się w stanie znaczącego ryzyka nawrotu w ciągu 2 lat po operacji (tab. 3., 4.).

Najbardziej dramatyczna dla chorych i lekarzy to grupa 13 przypadków (16 proc.), wyłączonych z protokołu z powodu ujemnego wyniku barwienia IHC na CD117 przy jednoczesnym potwierdzeniu rozpoznania rozsianego GIST. Kryterium dodatniej reakcji IHC na c-KIT jest podstawowym warunkiem włączenia chorego do leczenia imatinibem. Osobiście uważam (W.R.), że ze względu na ciężar takiej odpowiedzialności, chorzy ci powinni mieć prawo do wykonania badania IHC w drugim referencyjnym ośrodku i tylko przy dwóch ujemnych wynikach powinni być dyskwalifikowani od leczenia. Referencyjne za-

kłady patologii powinny wprowadzić stałą kontrolę jakości dla barwienia IHC na CD117. Kolejną grupą, równie trudną do klinicznego prowadzenia i leczenia jest 14 chorych (17 proc.) na rozsiane

mięsaki jamy brzusznej, histologicznie inne niż GIST. Trzecią grupę, wcale nie łatwiejszą w pracy klinicznej, ale na szczęście najmniej liczną stanowią wyłączeni z powodu współistnienia innych

nowotworów (3 chorych) lub niekwalifikujący się do badania z powodów mentalnych (odmowa współpracy – 2 chorych, niedorozwój umysłowy – 1 chory). Współistnienie aż u 3 chorych (tj. 4 proc., 3/84) na GIST innych nowotworów jest zaskoczeniem i dodatkowo utrudnia obserwację klinicznych cech rozsiewu (tab. 4.). Doświadczenie kliniczne i zasady dobrej praktyki lekarskiej wskazują, że większość chorych z grupy niezakwalifikowanej do protokołu badawczego wymaga obserwacji, leczenia i pozostania pod ostateczną opieką kliniczną w ośrodku referencyjnym, do którego zostali skierowani.

Dawkowanie

Dotychczas nie ustalono najniższej skutecznej dawki imatinibu u chorych na GIST. Na podstawie doświadczeń zdobytych w leczeniu CML oraz dotychczas wykonanych badań klinicznych u chorych na GIST leczenie rozpoczyna się od dawki 400 mg imatinibu *p.o.* raz dziennie. W przypadku progresji choroby dawkę należy zwiększyć do 600 mg: 2 razy dziennie po 300 mg *p.o.*, a następnie, jeżeli konieczne, do 800 mg imatinibu 2 razy dziennie po 400 mg *p.o.*

Czas leczenia

Dotychczas nie ustalono optymalnego czasu leczenia. We wszystkich wykonywanych do tej pory badaniach klinicznych przy-

Tab. 1. Aberracje chromosomalne w GIST

GIST	del 1p	
	LOH (22)(q11.23)	(~85 proc.)
	del (22)(q???)	(~35 proc.)
	monosomia 14, 22	

GIST – gastrointestinal stromal tumor

Tab. 2. Protokoły badań klinicznych w GIST nieoperacyjnych/rozsianych (M1)

	liczba chorych	okres obserwacji [mies.]	proc. nadal leczonych
EORTC 62005	946	<10	93
USA Intergroup (S0033)	746	<12	88
EORTC 62002	28	>12	86
USA/FIN Study	147	>12	82
EORTC 62001	35	>17	77

Tab. 3. Propozycja oceny stopnia agresywności klinicznej u chorych na GIST

st. agresywności	wielkość	liczba mitotyczna
b. niski	<2 cm	<5/50 HPF
niski	2–5 cm	<5/50 HPF
pośredni	<5 cm 5–10 cm	6–10/50 HPF <5/50 HPF
wysoki	>5 cm >10 cm każda	>5/50 HPF każda >10/50 HPF

HPF – pole w dużym powiększeniu. Wielkość – określona jednym największym wymiarem guza. Może różnić się nieco w materiale nieutralnym i utrwalonym oraz może zależeć od osoby mierzącej. Istnieje ogólna, ale słabo udowodniona opinia, że, być może, kategorie wielkości powinny być o 1–2 cm mniejsze dla guzów położonych w jelicie cienkim.

Tab. 4. Wyniki konsultacji chorych kierowanych do leczenia imatinibem w CO-I

opis	inop/meta	gist	CD117+	inne	razem p-wsk
włączeni do protokołu	tak	tak	tak	nie	36 (42 proc.)
wyłączeni z protokołu:					
bez cech nawrotu	nie	tak	tak/??	nie	15 (18 proc.)
ujemny wynik IHC CD117	tak/nie	tak	nie	nie	13 (16 proc.)
inny typ mięsaka	tak/nie	nie	nie	nie	14 (17 proc.)
inne powody	tak	tak	tak/??	tak*	6 (7 proc.)
					84 (100 proc.)

**) – współwystępujący gruczolakorak żołądka.; rak płuca; rak nerki; odmowa współpracy; brak kontaktu; niedorozwój umysłowy*

jęto zasadę leczenia chorych do czasu wystąpienia progresji. Zaobserwowano, że po odstawieniu leku następuje szybka progresja choroby.

Toksyczność i powikłania

Dotychczas zgromadzone dane wskazują, że toksyczność leczenia w dawce 400–800 mg jest niewielka, przeważnie 1.–2. stopnia wg skali WHO [3, 16, 19]. Do najczęściej obserwowanych objawów należą:

- niedokrwistość 88 proc.
- obrzęki (oczdolów) 67 proc.*
- osłabienie 60 proc.
- nudności 44 proc.*
- granulocytopenia 32 proc.
- kurcze mięśniowe 27 proc.
- wysypka skórna 24 proc.*

Część objawów toksycznych (*) może ustępować samoistnie, bez konieczności przerwania leczenia. Znacznego stopnia niedokrwistość występuje rzadko (<15 proc. chorych) i wymaga przetaczania krwi w warunkach szpitalnych.

Powikłania potencjalnie śmiertelne to posocznica neutropeniczna (1/946 – zgon) oraz krwotoki z martwiczych mas nowotworu (5/946 – wyleczenie chirurgiczne). Powikłanie to wymaga interwencji chirurgicznej w trybie pilnym. Po laparotomii i wygarnięciu mas nowotworowych najlepiej jest zastosować setonowanie łoży guza. Przy zastosowaniu do setonowania ciał obcych (np. serwety) reoperację planuje się 48–72 godz. później.

Ponadto obserwowano pęknięcia zmian nowotworowych bez klinicznych cech krwawienia. W takich przypadkach również jest wymagane intensywne leczenie szpitalne.

KRYTERIA ODPOWIEDZI I OBSERWACJE W TRAKCIE LECZENIA

W polskich warunkach, przy braku dostępności pozytonowej emi-

syjnej tomografii PET [24], skuteczność leczenia monitoruje się na podstawie badań KT jamy brzusznej z kontrastem wykonywanych co 2–3 mies. (zależnie od protokołu badania). Pierwsze badanie wykonuje się na kilka dni przed rozpoczęciem leczenia i obejmuje ono pomiar wszystkich znalezionych zmian nowotworowych oraz pomiar ich gęstości. Na podstawie kolejno wykonywanych badań KT porównuje się wielkość i gęstość zmian, w analogicznych warstwach z poprzednim badaniem. Odpowiedź określa się na podstawie kryteriów RECIST (zmiany mierzalne – suma najdłuższych wymiarów zmian; maksymalnie 5 zmian/narząd; maksymalnie 10 narządów zmienionych przerzutowo).

Efektom skuteczności leczenia może być również ocena zmiany parametrów gęstości przerzutów.

U części chorych reakcja na leczenie następuje powoli i dlatego pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić po 16 tyg. tj. 4 mies. i wykonaniu kolejnych dwóch badań kontrolnych KT. W tym czasie rzadko obserwowano CR (do 15 proc. chorych) a znacznie częściej PR (ok. 35 proc. chorych) i SD (ok. 45 proc. chorych). W ciągu pierwszych 12 mies. leczenia można spodziewać się odpowiedzi terapeutycznych na imatinib u ponad 80 proc. chorych. Wydaje się, że szybciej na leczenie reagują zmiany śródtrzewnowe, a wolniej przerzuty do wątroby. Najdłuższy czas obserwacji pierwszej chorej leczonej imatinibem [24] wynosi 30 mies. – po 25 mies. leczenia zaobserwowano progresję jednego z przerzutów do wątroby.

W obserwacjach lekarskich notuje się stan ogólny chorego, występujące objawy uboczne i toksyczność wg kryteriów WHO.

ZNAKI ZAPYTANIA I PROBLEMY KLINICZNE

Na podstawie zebranych doświadczeń można sformułować kil-

ka problemów klinicznych, wymagających rozwiązania u chorych na GIST, a na które dotychczas nie ma jeszcze odpowiedzi:

Rokowanie

Poza dwoma kryteriami dotychczas zaakceptowanymi (wielkość guza, liczba mitoz) rozważa się znaczenie innych czynników. Niektórzy sądzą, że lokalizacja GIST w jelicie cienkim jest istotnym i niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Za inny parametr niekorzystny uznaje się powikłanie choroby pod postacią pęknięcia guza lub krwawienia ze zmian nowotworowych, w połączeniu z koniecznością wykonania operacji w trybie ostrym a nie planowym. Wydaje się, że wykonanie operacji nieradykalnej (cytoredukcyjnej) nie poprawia przeżyć. Nie obserwowano poprawy przeżyć po reoperacji (nawet radykalnych makroskopowo) kolejnych nawrotów GIST.

Kryteria diagnostyczne

W rozpoczynającym się wieku onkologii molekularnej znaczenie badań immunohistochemicznych (IHC) dramatycznie wzrosło. Z pomocniczego narzędzia w diagnostyce morfologicznej, niektóre badania IHC stały się samodzielnymi kryteriami, niezbędnymi do podjęcia prawidłowej decyzji terapeutycznej. Poprzednio dotyczyło to, np. leczenia chorych na raka piersi z barwieniem dodatnim na *Her-2*. Obecnie dotyczy to chorych na GIST i badań IHC na obecność receptora KIT (CD117). Jak dotąd, brak jest powszechnie akceptowanych, jednolitych wytycznych odnośnie stosowanych przeciwciał i warunków wykonania tego barwienia. Sytuacja taka wymusza stosowanie protokołów badań klinicznych, opisujących szczegółowo m.in. technologię badań IHC. Zapewnia to powtarzalność wyników, jako niezbędnego warunku rozpoczęcia leczeniem imatinibem chorych na GIST.

Kryteria molekularne

Wykonywanie badań genetycznych może poprawić ocenę skuteczności leku i sugerować mechanizmy rozwijającej się oporności na leczenie imatinibem. Mutacje KIT prowadzące do ekspresji receptora kinazy tyrozynowej na powierzchni komórki nowotworowej są związane z mutacjami w eksonie 9 (3–18 proc. przypadków, umiejscowionych głównie w jelicie cienkim i okrężnicy), w eksonie 11 (50–70 proc. przypadków) oraz w 13 (1 proc.) i w 17 (1 proc.) [12, 13]. Mutacje te są pojedyncze i występują na bardzo wczesnym etapie rozwoju GIST, w zmianach o wielkości nawet poniżej 1 cm. Obecnie podejrzewa się, że miejsce mutacji jest związane z kliniczną odpowiedzią na imatinib. Chorzy z mutacją w eksonie 11 wykazują zdecydowanie lepszą odpowiedź i rokowanie niż chorzy z mutacją w eksonie 9 [25].

Kryteria odpowiedzi

W ocenie skuteczności systemowego leczenia przeciwnowotworowego dotychczas stosowano kryterium zmniejszenia się wymiarów przerzutów np. o 50 proc. = PR (ang. *partial response*) podczas 6-tygodniowej obserwacji. W przypadkach leczenia imatinibem powinno się posługiwać również innymi kryteriami, np. zmianami gęstości przerzutów w badaniu KT (? apoptoza nowotworu), a pierwszą ocenę odpowiedzi na leczenie wydłużyć z 6 do 16 tyg., tj. po 4 mies. przyjmowania imatinibu. Najbardziej czułe jest stosowanie badania pozytonowej emisyjnej tomografii PET.

Zastosowanie leków celowanych molekularnie (*small molecules*) prowadzi do zmiany kryteriów skuteczności leczenia. Zamiast kryterium zmniejszenia masy guza (brak guza = brak nowotworu = wyleczenie) podstawą zaczyna być stan wydolności chorego (brak dolegliwości, powrót do normalnego życia zawodowego i prywatnego), bez wzglę-

du na obecność zmian w badaniach obrazowych. Podsumowanie skuteczności leczenia w protokołach dotyczy chorych, którzy są nadal leczeni, a więc w ocenie onkologa są bez cech progresji.

Wskazania do stosowania imatinibu

Nie jest oczywiste, w jakich sytuacjach klinicznych innych niż nieoperacyjne/rozsiarne zmiany nowotworowe, imatinib powinien być podawany chorym na GIST. Nie wiadomo, czy imatinib powinien być stosowany u chorych na GIST-y operacyjne.

Czas leczenia

Nie wiadomo, kiedy przerwać leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź (CR, PR, SD), ponieważ trwałość i czas trwania efektu terapeutycznego imatinibu nie są jeszcze dobrze poznane. Dotychczas chorzy są leczeni do czasu wystąpienia progresji bez względu na czas leczenia, nawet po uzyskaniu CR. Jest jednak mało prawdopodobne, aby tylko podawaniem Glivecu można było uzyskać trwałe wyleczenie chorego na GIST nieoperacyjny i/lub rozsiarny, ponieważ CR obserwuje się rzadko (poniżej 15 proc.). Ponadto, w większości zmian nowotworowych usuniętych po leczeniu imatinibem znajdowano żywe komórki GIST.

Leczenie operacyjne i skojarzone

Brak jest obecnie poglądu czy operować chorych po uzyskaniu regresji i przejściu zmian nieoperacyjnych w operacyjne.

Nie jest jasne, kiedy wrócić do kuracji imatinibem przerwanej z powodu konieczności wykonania operacji z powodu wystąpienia powikłań leczenia (pęknięcie guza, krwawienie śródtrzewnowe z mas martwiczych).

Nie wiadomo, czy wdrożenie skojarzonego leczenia imatinibem i chirurgią poprawia przeżycia

chorych na GIST. Czy stosować imatinib przedoperacyjnie (jak długo?), czy jako uzupełniające (jak długo?) leczenie pooperacyjne?

PODSUMOWANIE

Imatinib jest jednym z leków o najkrótszym czasie zarejestrowania w historii FDA (ok. 2,5 mies.) i bardzo krótkim (ok. 32 mies.) okresie zbierania pierwszych doświadczeń klinicznych w jego stosowaniu u chorych na GIST nieoperacyjny i/lub rozsiarny. Pokazuje to, że prawdziwie skuteczny lek udowadnia przydatność kliniczną wyjątkowo szybko. Odwrotną stroną tego sukcesu jest fakt, że szybko rozchodząca się opinia o *cu-downym leku* prowadzi do tego, że każdy chory na rozsiarny nowotwór chce mieć do niego dostęp, szczególnie przy niepowodzeniu dotychczas zastosowanych terapii przeciwnowotworowych. Niesie to za sobą niebezpieczeństwo niekontrolowanego stosowania imatinibu, niezgodnie z dotychczas ustalonymi wskazaniami i co najważniejsze, przy braku określenia czasu jego stosowania oraz przy braku pełnych danych o profilu efektów ubocznych i toksyczności przewlekłego leczenia imatinibem. Ponadto kryteria odpowiedzi GIST na imatinib są inne niż do tej pory wyuczone i powszechnie stosowane w praktyce onkologicznej. Dodatkowo, nacisk chorych i lekarzy kreuje nowe wyzwania odnośnie zaopatrzenia i dostępności leku w sytuacji, w której jego realnego zapotrzebowania nie sposób obecnie przewidzieć. Istnieje konieczność stworzenia krajowego programu leczenia chorych na GIST z zastosowaniem imatinibu.

Podziękowania

Dziękujemy Paniom: Elżbiecie Bylinie i Dorocie Rataj za pomoc w realizacji protokołów oraz dr. Januszowi Szczepanikowi z firmy Novartis za współpracę.

PIŚMIENNICTWO

1. Verweij J, Judson I, van Oostrom A. *STI 571: a magic bullet?* Eur J Cancer 2001; 37: 1816-9.
2. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells.* Nature Med 1996; 2: 561-6.
3. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. *Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors; a phase I study.* Lancet 2001; 358: 1421-3.
4. Mauro MJ, Druker BJ. *STI571: targeting bcr-abl as therapy for CML.* The Oncologist 2001; 6: 233-8.
5. Jędrzejczak WW. *Inhibitor kinazy tyrozynowej (STI-571) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki limfoblastycznej Ph-dodatniej.* Współczesna Onkologia, 2001; 5: 140-4.
6. Miettinen M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis.* Virchows Arch 2001; 438: 1-12.
7. Kindblom LG. *Incidence and prevalence of GIST: practical considerations.* Konferencja Glivec-First Successful Systemic Treatment for GIST, Londyn 18-20 września 2002.
8. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kinblom JM. *Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristic of the interstitial cell of Cajal.* Am J Pathol 1998; 152: 1259-69.
9. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. *Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors.* Science 1998; 279: 577-80.
10. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach.* Human Pathology 2002; 33: 459-65.
11. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. *Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival.* Ann Surg 2000; 231: 51-8.
12. Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, Lasota J. *Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal tumors: a review.* Human Pathology 2002; 33: 478-83.
13. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. *Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations.* Human Pathology 2002; 33: 484-95.
14. Woźniak A, Sarlomo-Rikala M, Ryś J, Miettinen M, Lasota L. *Gastrointestinal stromal tumors show loss of heterozygosity at 22q11.23.* Pol J Path 2000; 51, 3, 173.
15. Dębiec-Rychter M. *A cytogenetic and FISH analysis of chromosome 14q deletion in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Pol J Path 2000; 51, 3, 167.
16. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van del Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. *Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors.* NEJM 2002; 347: 472-80.
17. Judson IR, Verweij J, van Oosterom A, et al. *Imatinib (Gleevec) an active agent for gastrointestinal stromal tumors (GIST) but not for other soft tissue sarcoma (STS) subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression, results of EORTC phase II studies.* Proceedings American Society Clinical Oncology 2002; 21; P1/2: 403a; abstract 1609.
18. von Mehren M, Blanke C, Joensuu H, et al. *High incidence of durable responses induced by imatinib mesylate (Gleevec) in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs).* Proceedings American Society Clinical Oncology 2002; 21; P1/2: 403a; abstract 1608.
19. Casali PG, Verweij J, Zalcberg J, et al. *Imatinib (Glivec) 400 vs 800 mg daily in patients with gastrointestinal stromal tumors (GIST): a randomized phase III trial from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group (ISG), and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (ACITG).* A toxicity report. Proceedings American Society Clinical Oncology 2002; 21; P1/2: 413a; abstract 1650.
20. Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CDM, Fletcher JA. *Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol 2002; 20: 3898-905.
21. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. *Clinical management of gastrointestinal tumors: before and after STI-571.* Human Pathology 2002; 33: 466-77.
22. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. *Gastrointestinal stromal tumors.* Cancer Control 2001; 8: 252-61.
23. Rutkowski Piotr, Nowecki Zbigniew I, Nowak-Dement Anna i wsp. *Nowotwory zrębu przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors) – obraz kliniczno-morfologiczny.* Polski Przegląd Chirurgiczny (w druku).
24. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. *Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor.* NEJM 2001; 344: 1052-6.
25. Corless CL, Heinrich MC. *Kit mutational status predicts clinical response to Glivec in patients with metastatic GIST.* Konferencja Glivec-First Successful Systemic Treatment for GIST, Londyn 18-20 września 2002.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Rutkowski**

Klinika Nowotworów

Tkanki Miękkich i Kości

Centrum Onkologii

– Instytut w Warszawie

ul. Roentgena 5

02-781 Warszawa

tel. +48 22 644 5024/2184/

faks +48 22 643 97 91

e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl