

Neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie imatynibem chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego: stan obecny i najnowsze osiągnięcia

David Reynoso, Jonathan C. Trent

Current Opinion in Oncology 2010, 22: 330-335.

CEL PRACY

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor, GIST) są najczęściej występującymi guzami pochodzenia mezenchymalnego w przewodzie pokarmowym i wzorcowym przykładem możliwości leczenia ukierunkowanego molekularnie chorych na nowotwory lite. Poznanie biologii GIST umożliwiło wdrożenie do praktyki klinicznej imatynibu, leku, który radykalnie zmienił rokowanie chorych na zaawansowane GIST. Standardową metodą leczenia chorych na pierwotne GIST pozostaje wprawdzie resekcja chirurgiczna, natomiast rozsądne i indywidualizowane wykorzystanie imatynibu podawanego adiuwantowo i neoadiuwantowo może zwiększyć szansę na wyleczenie wybranej grupy chorych.

OSTATNIE ODKRYCIA

W prospektywnych badaniach, podczas których stosowano imatynib adiuwantowo i neoadiuwantowo, stwierdzono, że jest to bezpieczna metoda leczenia uzupełniającego resekcję chirurgiczną. W badaniach korelacyjnych materiału tkankowego uzyskanego od uczestników tych doświadczeń klinicznych oceniano wzorce ekspresji genów, odpowiedź metaboliczną i radiologiczną oraz apoptozę po kilku dniach leczenia imatynibem. Ponieważ właściwe wykorzystanie imatynibu podawanego adiuwantowo i neoadiuwantowo wymaga odpowiedniego doboru chorych, opracowanie nomogramów predykcyjnych oraz osiągnięcia w analizie mutacji odzwierciedlają postęp w zakresie indywidualnego podejścia do leczenia.

PODSUMOWANIE

Imatynib jest dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu adiuwantowym oraz neoadiuwantowym, ale wskazania do stosowania tego leku wymagają dokładniejszego określenia. Najbardziej przydatny stanie się dzięki indywidualizacji postępowania uwzględniającej dane uzyskane u wielu chorych, możliwość wykorzystania różnych leków oraz charakterystykę nowotworu w celu oceny ryzyka i prawdopodobieństwa osiągnięcia korzyści w poszczególnych przypadkach.

SŁOWA KLUCZOWE

leczenie adiuwantowe, GIST, imatynib, leczenie neoadiuwantowe

Dr Reynoso,

Department of Sarcoma Medical
Oncology, The University
of Texas M.D. Anderson Cancer
Center, Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Dr Trent,

Department of Sarcoma Medical
Oncology, The University
of Texas M.D. Anderson Cancer
Center, Houston, Teksas,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Jonathan C. Trent, MD, PhD,
Department of Sarcoma Medical
Oncology, The University
of Texas M.D. Anderson Cancer
Center, Houston, TX 77030, USA;
e-mail: jtrent@mdanderson.org

WPROWADZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) to najczęstsze mięsaki przewodu pokarmowego. Morfologia komórek GIST i ekspresja CD34 oraz KIT wyróżniają GIST wśród innych nowotworów mezenchymalnych przewodu pokarmowego i sugerują wspólne pochodzenie z komórkami śródmiąższowymi Cajala. Niemal uniwersalną ekspresję receptorowej kinazy tyrozynowej KIT, występującej w większości GIST, po raz pierwszy opisali Hirota i wsp.,¹ którzy wykazali również, że większość mutacji *KIT* powoduje konstytutywne przekazywanie sygnału. Kolejne odkrycia pozwoliły na ustalenie, że powstawanie i wzrost GIST są stymulowane przez nieprawidłowe przekazywanie sygnału przez KIT lub receptor alfa płytko-pochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor-alpha, PDGFRA),² co umożliwia zastosowanie leczenia ukierunkowanego imatynibem, drobnocząsteczkowym inhibitorem obu kinaz.

Przed wprowadzeniem imatynibu kliniczne wyniki leczenia chorych na zaawansowane GIST były złe. Wyłączna operacja była niewystarczająca, a konwencjonalne chemioterapia i radioterapia pozwalały na uzyskanie odpowiedzi u mniej niż 10% chorych, co przekładało się na medianę przeżycia całkowitego (overall survival, OS) wynoszącą 9 miesięcy.^{3,4} Niezwykłym sukcesem okazała się aplikacja kliniczna imatynibu u chorego na GIST z przerzutami.⁵ W dalszych badaniach prospektywnych potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność imatynibu.^{6,7} W praktyce klinicznej wywiera on korzystne działanie ogółem u ponad 80% chorych na zaawansowany GIST, wydłużając u nich medianę OS do 5 lat, a przeżycie bez progresji nowotworu (progression-free survival, PFS) do około 2 lat.^{8*}

U chorych na GIST zaawansowane miejscowo resekcja chirurgiczna stwarza szansę na wyleczenie, ale w ciągu 5 lat nawroty występują w 50% przypadków,⁹ a podczas dłuższej obserwacji aż w 90%. Skuteczność imatynibu u chorych z przerzutami oraz konieczność poprawy wyników leczenia chirurgicznego skłoniły do rozpoczęcia badań oceniających przydatność leku w ramach postępowania adiuwantowego i neoadiuwantowego. W niniejszym artykule uzasadniono słuszność takiego postępowania i poparto ją aktualnymi dowodami, zwracając szczególną uwagę na indywidualne podejście do adiuwantowego i neoadiuwantowego stosowania imatynibu w praktyce klinicznej.

LECZENIE ADIUWANTOWE IMATYNIBEM

Chociaż operacja stwarza szansę na uzyskanie trwałego wyleczenia, rzadko jest możliwe doszczętne usunięcie GIST. Skłonność GIST do nawrotów potwierdza słuszność przypuszczeń o istnieniu mikroprzerzutów w trakcie operacji u wielu chorych i sprawia, że zastosowanie imatynibu przed lub po zabiegu chirurgicznym staje się atrakcyjną metodą mającą na celu uzyskanie wyleczenia.

Szczególne korzyści z podania imatynibu po operacji wynika z możliwości zniszczenia przetrwałych lub nieujawnionych klinicznie ognisk GIST oraz mikroprzerzutów, dzięki czemu zmniejsza się częstość występowania nawrotów nowotworu i wydłuża się przeżycie chorych.

W kilku badaniach oceniano słuszność hipotezy, zgodnie z którą adiuwantowe podanie imatynibu skutkuje poprawą przeżycia wolnego od nawrotu nowotworu (recurrence-free survival, RFS) u chorych na pierwotnie miejscowo zaawansowane GIST (tabela 1^{10••,11,12,13•14••,15••}).

W wielośrodkowym badaniu III fazy Z9001 grupy American College of Surgical Oncology Group (ACOSOG), przeprowadzonym przez DeMatteo i wsp.,^{10••} 713 chorych na pierwotnie miejscowo zaawansowane GIST wielkości ponad 3 cm i ze stwierdzoną ekspresją KIT przydzielono losowo do grupy otrzymującej imatynib (400 mg/24 h) lub placebo przez rok po doszczętnej resekcji pierwotnego ogniska nowotworu. Głównym punktem końcowym doświadczenia było RFS. W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 19,7 miesiąca, nawrót lub zgon w grupie imatynibu i w grupie placebo wystąpiły odpowiednio u 8 i 20% chorych. Po roku w grupie otrzymujących imatynib uzyskano znamienne poprawę RFS (98%, 95% przedział ufności [PU] 96-100) w porównaniu z grupą placebo (83%, 95% PU 78-88), co przekłada się na iloraz zagrożeń wynoszący 0,35 (95% PU 0,22-0,53, $p < 0,0001$). Chociaż w projekcie badania nie uwzględniono oceny różnic między podgrupami, korzystny wpływ imatynibu na RFS był wyraźniejszy u chorych na GIST wielkości ponad 10 cm (iloraz zagrożeń 0,29, 95% PU 0,16-0,55, $p < 0,0001$) w porównaniu z obserwowanym u chorych na nowotwór wielkości 3-6 cm (iloraz zagrożeń 0,23, 95% PU 0,07-0,79, $p < 0,011$) lub wielkości 6-10 cm (iloraz zagrożeń 0,5, 95% PU 0,25-0,98, $p < 0,041$). Nie obserwowano różnic w OS między grupami imatynibu i placebo (iloraz zagrożeń 0,66, 95% PU 0,22-2,03, $p < 0,47$), co można wyjaśnić krótką medianą czasu obserwacji oraz projektem badania, który pozwalał na przeniesienie chorych z grupy placebo do grupy imatynibu po odśledzeniu badania lub pojawieniu się nawrotu nowotworu. Co ważne, analiza etapowa ujawniła, że wstępne dane uzyskane w badaniu Z9001 przekroczyły założone oczekiwania co do skuteczności. Umożliwiło to wcześniejsze zakończenie badania i zarejestrowanie imatynibu przez FDA do leczenia adiuwantowego chorych na GIST. Ciekawe też, że FDA nie określiła obowiązującej dawki imatynibu ani czasu trwania leczenia adiuwantowego, lecz pozostawiła tę decyzję lekarzowi prowadzącemu.

Przed przeprowadzeniem badania Z9001 dobrą tolerancję imatynibu stosowanego po resekcji pierwotnego ogniska GIST oraz jego skuteczność w zakresie poprawy OS i RFS przedstawiano w opisach przypadków chorych,¹⁶⁻¹⁸ retrospektywnych grupach chorych¹⁹ i nierandomizowanych badaniach prospektywnych.^{11,12,20} Podczas ACOSOG Z9000, prospektywnego jednoramiennego badania II fazy, oceniano bezpieczeństwo i skuteczność imatynibu podawanego

TABELA

Opublikowane wyniki badań oceniających neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie imatynibem

Cechy badania	Punkty końcowe	Leczenie adiuwantowe/ neoadiuwantowe	Chorzy/ cechy GIST	Wyniki
ACOSOG-Z9001 ^{10••}	Przeżycie bez nawrotu (RFS)	Imatynib adiuwantowo	713 chorych	Roczne RFS
Badanie III fazy Prospektywne Randomizowane ACOSOG-Z9000 ^{11,12}	Przeżycie całkowite (OS)	400 mg/24 h lub placebo przez rok Imatynib adiuwantowo	KIT+ Pierwotny GIST > 3 cm Imatynib (n=359), placebo (n=354) 107 chorych, pierwotny miejscowo zaawansowany GIST KIT+	Imatynib 98% Placebo 83% OS
Badanie II fazy Prospektywne Jedno ramię ^b	Przeżycie bez nawrotu (RFS)	400 mg/24 h lub placebo przez rok	Duże ryzyko nawrotu ^a Mediana wielkości guza 13 cm (3-42) 42% w jelicie cienkim 50% w żołądku	Roczne OS 99% 2-letnie OS 97% 3-letnie OS 97% RFS Roczne RFS 94% 2-letnie RFS 73% 3-letnie RFS 61% Roczne RFS 98%
AMC-ONCGI-0501, CST1571BKR08 ¹³	Przeżycie bez nawrotu (RFS)	Imatynib adiuwantowo	47 chorych na pierwotny GIST KIT+ miejscowo zaawansowany	2-letnie RFS 93% miejscowo zaawansowany
Badanie II fazy Prospektywne Jedno ramię	Przeżycie bez nawrotu (RFS)	400 mg/24 h do wystąpienia progresji, działań niepożądanych lub przez 2 lata Imatynib neoadiuwantowo	Duże ryzyko nawrotu ^c Mediana wielkości guza 7,5 cm Mediana indeksu mitotycznego 13/50 w HPF 19 chorych	Roczne DFS 94% 2-letnie DFS 87%
MDACC ID03-0023 ^{14••}	Przeżycie bez objawów nowotworu (DFS)	600 mg/24 h przez 3, 5 lub 7 dni Imatynib adiuwantowo 600 mg przez 2 lata	Resekcyjny lub częściowo resekcyjny GIST Mediana wielkości guza 9,5 cm 30% w jelicie cienkim U 30% nawrót lub przerzut	2-letnie PFS Grupa A 83% Grupa B 77%
Badanie II fazy Prospektywne Randomizowane	Przeżycie bez progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (RECIST)	Imatynib neoadiuwantowo 600 mg/24 h przez 8-12 tygodni	52 chorych GIST KIT+ U 30 chorych pierwotny GIST (grupa A) U 22 chorych operacyjny GIST z przerzutami (grupa B)	2-letnie OS Grupa A 93% Grupa B 91% Wskaźnik odpowiedzi Grupa A: częściowa 7%, stabilizacja 83%, nieznana 10% Grupa B: częściowa 4,5%, stabilizacja 91%, progresja 4,5%
RT0G S0132/ACRIN 6665 ^{15••}	Przeżycie bez progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (RECIST)	Imatynib neoadiuwantowo 600 mg/24 h przez 8-12 tygodni	U 30 chorych pierwotny GIST (grupa A) U 22 chorych operacyjny GIST z przerzutami (grupa B)	2-letnie OS Grupa A 93% Grupa B 91% Wskaźnik odpowiedzi Grupa A: częściowa 7%, stabilizacja 83%, nieznana 10% Grupa B: częściowa 4,5%, stabilizacja 91%, progresja 4,5%
Badanie II fazy Prospektywne Jedno ramię	Przeżycie bez progresji (PFS) Przeżycie całkowite (OS) Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (RECIST)	Imatynib neoadiuwantowo 600 mg/24 h przez 2 lata	U 22 chorych operacyjny GIST z przerzutami (grupa B)	2-letnie OS Grupa A 93% Grupa B 91% Wskaźnik odpowiedzi Grupa A: częściowa 7%, stabilizacja 83%, nieznana 10% Grupa B: częściowa 4,5%, stabilizacja 91%, progresja 4,5%

^a Wielkość guza > 10 cm, pęknięcie guza lub <5 przerzutów w jamie otrzewnej.

^b W porównaniu z historyczną grupą kontrolną nieleczoną imatynibem: 2-letnie OS około 50% dla chorych na pierwotne GIST obciążonych dużym ryzykiem.

^c Duże wymiary (> 10 cm), duża liczba mitoz (> 10/50 w HPF) lub skojarzenie wielkości guza > 5 cm z > 5 mitozami/50 w HPF, a także mutacja w 11 eksonie KIT.

adiuwantowo w dawce 400 mg przez rok chorym po resekcji GIST. W przeciwieństwie do szerokich kryteriów włączenia w badaniu Z9001 do udziału w badaniu Z9000 dobierano chorych obciążonych dużym ryzykiem nawrotu, za które przyjęto znaczną wielkość pierwotnego ogniska nowotworu (>10 cm), pęknięcie guza lub występowanie pojedynczych (<5) przerzutów w jamie otrzewnej. Głównym punktem końcowym było OS, a mediana czasu obserwacji wyniosła 4 lata. Odsetki rocznego, 2- i 3-letniego przeżycia wyniosły odpowiednio 99, 97 i 97%, w porównaniu z wynoszącą 2 lata medianą czasu OS uzyskaną w zbliżonej grupie historycznej. Ponadto roczne, 2- i 3-letnie odsetki RFS wyniosły odpowiednio 94, 73 i 61% i również były lepsze od obserwowanych w grupie historycznej.¹¹

W prospektywnym jednoramiennym badaniu oceniającym skuteczność podawanego adiuwantowo imatynibu po doszczętnej resekcji chirurgicznej Nilsson i wsp.²⁰ również odnieśli się do zaawansowania nowotworu. Uczestniczyło w nim 23 kolejnych chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem, za które uznano wielkość pierwotnego ogniska nowotworu przekraczającą 9,4 cm. Przez rok chorzy otrzymywali adiuwantowo imatynib w dawce 400 mg, a wyniki w zakresie OS i RFS porównano z uzyskanymi wśród 48 chorych z historycznej grupy kontrolnej (mediana wielkości guza 12,3 cm) wyłącznie operowanych. Po 3-letniej obserwacji autorzy badania wykazali w grupie leczenia adiuwantowego znamienne statystycznie poprawę RFS i częstość nawrotów wynoszącą 4% (1 spośród 23 chorych) w porównaniu z 67% (32 spośród 48 chorych) w historycznej grupie kontrolnej ($p=0,001$). Tak wyraźne zmniejszenie częstości występowania nawrotów można tłumaczyć większymi wymiarami guza u chorych z grupy kontrolnej, przy czym różnica odzwierciedla również wpływ mutacji *KIT/PDGFR*. Odnotowano przewagę nowotworów o genotypie opornym na działanie imatynibu (*KIT* i *PDGFR* bez mutacji) w grupie historycznej w porównaniu z grupą badaną, a odsetki te wyniosły odpowiednio 35% (17 spośród 48 guzów) i 17% (4 spośród 23 guzów).²⁰

Również Kang i wsp.¹³ zastosowali kryteria rokownicze i przepowiadające w prospektywnym jednoramiennym badaniu NCT00278876 oceniającym leczenie adiuwantowe. Uczestniczyli w nim chorzy na pierwotnie miejscowo zaawansowane GIST obciążeni niekorzystnymi czynnikami ryzyka, takimi jak znaczna wielkość ogniska pierwotnego (>10 cm), wysoki indeks mitotyczny (>10 mitoz/50 w dużym polu widzenia [high-powered field, HPF]) lub skojarzenie wielkości guza >5 cm z >5 mitozami w HPF, a także z mutacją w eksonie 11 *KIT*. Autorzy badania oceniali bezpieczeństwo i skuteczność adiuwantowego leczenia imatynibem w dawce 400 mg/24 h stosowanego do czasu pojawienia się progresji nowotworu lub nieakceptowanych działań niepożądanych albo w ciągu 2 lat po doszczętnej resekcji nowotworu w przypadku braku zdarzeń. Głównym punktem końcowym było RFS, a mediana czasu obserwacji wyniosła 26,9 miesiąca. W grupie 47 chorych rozpoznano 6 nawrotów (13%), a odsetki rocznego i 2-letniego RFS wyniosły odpowiednio 98 i 93%.

Biorąc pod uwagę niekorzystne cechy nowotworów występujące w tej grupie chorych (mediana wielkości guza 7,5 cm, mediana indeksu mitotycznego 13/50 HPF), nieosiągnięcie mediany czasów PFS i OS w badaniu wstępnym stanowi istotny postęp w porównaniu z danymi historycznymi.¹³

W prospektywnym badaniu II fazy ID03-0023 McAuliffe i wsp.¹⁴ oceniali bezpieczeństwo i skuteczność imatynibu podawanego adiuwantowo w dawce 600 mg przez 2 lata chorym na GIST, którzy przebyli resekcję pierwotnego ogniska nowotworu. Operację poprzedzało krótkotrwałe leczenie imatynibem (3-, 5- lub 7-dniowe). Badana populacja była obciążona dużym ryzykiem nawrotu (średnia wielkość guza 9,5 cm, 30% GIST występowało w jelicie cienkim, u 30% chorych powstały nawrót lub przerzut), a mediana czasu obserwacji wyniosła 32 miesiące. Roczne i 2-letnie przeżycie bez objawów nowotworu (disease-free survival, DFS) wyniosły odpowiednio 94 i 87%, co przekłada się na medianę czasu DFS wynoszącą 46 miesięcy, a to oznacza znaczącą poprawę w porównaniu z wynikami uzyskiwanymi w historycznej grupie kontrolnej.¹⁴ W badaniu tym oceniano również wczesne molekularne i czynnościowe efekty działania imatynibu zastosowanego neoadiuwantowo, co będzie przedmiotem dalszej dyskusji.

Zakończono nabór uczestników dwóch kolejnych prospektywnych randomizowanych badań III fazy oceniających adiuwantowe leczenie imatynibem, a ich wyniki są obecnie analizowane. Podczas badania SSGXVIII Scandinavian Sarcoma Group (SSG), którego głównym punktem końcowym było PFS, oceniano optymalny czas adiuwantowego podawania imatynibu u chorych obciążonych dużym ryzykiem, porównując leczenie roczne z 3-letnim. Głównym punktem końcowym badania European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62024 jest OS. W grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem porównywano w nim wyniki 2-letniego adiuwantowego leczenia imatynibem z wynikami obserwacji.

NEOADIUWANTOWE LECZENIE IMATYNIBEM

Uzasadnienie neoadiuwantowego leczenia imatynibem również opiera się na celowości eliminowania mikroprzerzutów, ale dodatkową korzyścią może być zmniejszenie masy guza przed operacją, dzięki czemu staje się ona łatwiejsza, powoduje mniej powikłań, zwiększa się możliwość zachowania narządu, a ponadto u niektórych chorych nowotwór dotąd nieresekcyjny staje się operacyjny.

Podobnie jak w przypadku adiuwantowego leczenia imatynibem, bezpieczeństwo i skuteczność poprzedzającego operację stosowania leku przedstawiano najpierw w opisach przypadków²¹⁻²⁴ i retrospektywnych grupach chorych.^{25,26} Andtbacka i wsp.²⁵ oceniali odsetki resekcji chirurgicznych, DFS i OS w grupie 46 chorych leczonych

przed operacją imatynibem z powodu GIST zaawansowanych miejscowo lub z przerzutami. Wśród 11 chorych na pierwotnie miejscowo zaawansowane GIST otrzymujących imatynib w okresie, którego mediana wyniosła 11,9 miesiąca, doszczętna resekcja chirurgiczna była możliwa u wszystkich, a w okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 19,5 miesiąca, osiągnięto odsetek DFS wynoszący 91% (10/11). Wśród chorych na GIST nawrotowe lub z przerzutami doszczętną resekcję wykonano u 31% (11/35). W okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 30,7 miesiąca, nawroty pojawiły się u 54% (6/11) chorych po doszczętniej resekcji, a OS wyniosło 100% (11/11). Warto zauważyć, że radiologiczna odpowiedź nowotworu na poprzedzające operację leczenie imatynibem znamienne korelowała ze skutecznością resekcji, która była doszczętna u 91% chorych z odpowiedzią częściową w porównaniu z 4% radykalnych zabiegów u chorych z progresją nowotworu.²⁵

Wyniki prospektywnych badań potwierdziły, że neoadiuwantowe podanie imatynibu pozwala na zmniejszenie masy nowotworu i ułatwia wykonanie zachowawczej operacji oszczędzającej narząd.^{27,28} Hohenberger i wsp.²⁷ oceniali odpowiedź na poprzedzające operację leczenie imatynibem, zakres zabiegu, powikłania i częstość nawrotów u 36 chorych na miejscowo zaawansowane ($n=31$) lub nawrotowe ($n=5$) GIST. U 33 chorych, którzy zakończyli pełne zaplanowane leczenie imatynibem w okresie, którego mediana wyniosła 11 miesięcy, obserwowano bardzo znaczne zmniejszenie masy nowotworu (mediana wielkości guza przed leczeniem neoadiuwantowym 10,5 cm w porównaniu z 5,5 cm w trakcie resekcji). Wykonanie doszczętniej resekcji było możliwe u 85% (28/33) chorych, natomiast 83% (5/6) nowotworów pierwotnie nieoperacyjnych stało się operacyjnymi, a u 21 spośród 25 chorych (84%) zabieg był technicznie łatwiejszy i spowodował mniej powikłań.²⁷ Również Cassier i wsp.²⁸ analizowali korzyści wynikające ze skojarzenia resekcji chirurgicznej z poprzedzającym ją leczeniem imatynibem w grupie chorych na miejscowo zaawansowane GIST. Była to część prospektywnego badania III fazy BFR14. W grupie chorych poddanych resekcji uzyskano PFS znacznie lepsze niż wśród chorych, których nie operowano (28,7 vs 12,9 miesiąca, $p=0,046$).²⁸ Przedstawiono zaledwie wstępne wyniki obu badań, oczekiwane są natomiast odległe dane dotyczące przeżycia.

Dodatkowych dowodów bezpieczeństwa i skuteczności leczenia imatynibem dostarczyły badania kojarzące jego zastosowanie neoadiuwantowe z adiuwantowym, zaś analiza podgrup, w której uwzględniono badania tkankowe uczestników, pozwoliła zauważyć mechanizm działania i molekularne zależności odpowiedzi na imatynib. Podczas jednoramiennego badania II fazy S0132/6665 przeprowadzonego przez Radiation Therapy Oncology Group/American College of Radiology Imaging Network (RTOG/ACRIN) oceniano wpływ co najmniej 8-tygodniowego neoadiuwantowego i 2-letniego adiuwantowego leczenia imatynibem (600 mg/24 h) u chorych na pierwotne

GIST miejscowo zaawansowane ($n=30$) lub resekcyjne z przerzutami ($n=22$).^{15••} Resekcję doszczętną (R0), wycięcie z pozostawieniem przetrwałego ogniska mikroskopowego (R1) lub przetrwałego ogniska makroskopowego (R2) przeprowadzono odpowiednio u 77 vs 58%, 15 vs 5% i 8 vs 32% chorych na GIST zaawansowane miejscowo lub z przerzutami, a powikłania pooperacyjne związane z imatynibem były minimalne (<10%). Dwuletnie PFS i OS wyniosły wśród chorych na pierwotne GIST odpowiednio 83 i 93%, a wśród chorych na nowotwór nawrotowy lub z przerzutami 77 i 91%. Za odpowiedź na leczenie przyjęto zmniejszenie masy nowotworu o ponad 25%. Oceniano ją za pomocą badań TK i PET wykonywanych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 1, 4 i 8 tygodniach w trakcie podawania leku. Porównanie wyników sprzed włączenia imatynibu z uzyskanymi w trakcie leczenia pozwoliło na wyznaczenie ważnych biologicznych punktów końcowych towarzyszących neoadiuwantowemu stosowaniu imatynibu. Rink i wsp.^{29•} wykorzystali profile ekspresji genów w ocenie próbek tkankowych uczestników badania RTOG S0132 w celu określenia sygnatury odpowiedzi na leczenie składającej się z członków podrodziny KRAB-ZNF 91 transkrypcyjnych czynników represorowych. Potwierdzono znaczenie tej sygnatury w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie w panelu GIST u chorych nieleczonych dotąd imatynibem oraz możliwość związków czynnościowych z wrażliwością na imatynib.^{29•} Podobnie McAuliffe i wsp.^{14••} oceniali zdarzenia molekularne i czynnościowe towarzyszące neoadiuwantowemu stosowaniu imatynibu w parach preparatów GIST przed i po leczeniu imatynibem w zależności od odpowiedzi radiologicznej i klinicznego wyniku leczenia. W tym badaniu u 70% chorych obserwowano odpowiedź radiologiczną, która znacząco korelowała z indukcją apoptozy^{14••} i zwiększoną ekspresją IGFBP3,³⁰ odwrotnie zaś z ekspresją czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF) w komórkach nowotworu.³¹

ZINDYWIDUALIZOWANE PODEJMOWANIE DECYZJI

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej dane zbiorcze, obecne zalecenia National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) i European Society of Medical Oncology (ESMO) zgodnie wskazują, że neoadiuwantowe leczenie imatynibem jest wskazane u chorych, u których korzystne byłoby zmniejszenie masy guza przed operacją, w tym u chorych na nowotwór granicznie resekcyjny lub resekcyjny obciążonych dużym ryzykiem powikłań chirurgicznych.^{32,33} Takie postępowanie wymaga starannego monitorowania za pomocą badań PET i TK/MR oceniających wynik leczenia, a także współpracy zespołu złożonego z wielu specjalistów, mającej na celu określenie optymalnego czasu trwania leczenia, maksymalnej odpowiedzi ze strony nowotworu oraz czasu, w jakim najlepiej wykonać operację. Adiuwantowe leczenie imatynibem zaleca się jako alternatywę obserwacji u chorych po doszczętniej resekcji

nowotworu obciążonych dużym ryzykiem nawrotu. Uzyskane dotąd dowody potwierdzają słusność stosowania imatynibu w dawce 400 mg/24 h przez 1-2 lata, choć dawka i czas trwania leczenia mogą się zmienić po opublikowaniu wyników obecnie prowadzonych badań. Konieczne jest podjęcie kolejnych doświadczeń mających na celu wyłonienie i określenie populacji chorych obciążonych wystarczająco dużym ryzykiem uzasadniającym konieczność przedłużenia leczenia adiuwantowego, ustalenie optymalnej dawki i czasu podawania imatynibu oraz wyjaśnienie rzeczywistego wpływu leczenia na poprawę OS. Wątpliwości te przeanalizowano starannie w innych doniesieniach,^{34,35} natomiast autorzy niniejszego artykułu skupiają się na podejmowaniu decyzji co do zastosowania neoadiuwantowego i adiuwantowego leczenia imatynibem, w której najważniejszą rolę odgrywa ocena czynników ryzyka.

Decyzję o zastosowaniu leczenia imatynibem przed lub po operacji podejmują lekarz prowadzący wraz z chorym, opierając się na dowodach naukowych. Muszą przy tym zrównoważyć ryzyko progresji nowotworu i zgonu z jego powodu z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych imatynibu. Biorąc pod uwagę zagrożenie nawrotem choroby, trudno ustalić punkt odcięcia uzasadniający podjęcie leczenia z uwagi na ogólną heterogenność GIST, zwłaszcza ognisk pierwotnych, dla których ryzyko nawrotu waha się od 0 do ponad 50%.⁹ Wpływają na nie takie czynniki, jak wielkość nowotworu, liczba mitoz, umiejscowienie guza, jego pęknięcie, margines chirurgiczny oraz genotyp nowotworu. Wskazuje się kolejne kryteria diagnostyczne pozwalające przewidzieć prawdopodobieństwo nawrotu GIST po resekcji, takie jak indeks mitotyczny, wielkość guza i jego umiejscowienie, powszechnie wykorzystywane w celu przydzielenia chorych do kategorii ryzyka.^{36,37} Opublikowany ostatnio nomogram dokładnie szacuje 2- i 5-letnie prawdopodobieństwo RFS jako ciągle zmienne od 10 do 90%, po uwzględnieniu wielkości guza, liczby mitoz i umiejscowienia.³⁸ Wiarygodność nomogramu oceniano w dwóch dużych grupach chorych na GIST i okazało się, że pozwala on nieznacznie lepiej przewidzieć prawdopodobieństwo RFS niż kryteria oparte wyłącznie na kategoriach ryzyka. W praktyce pozwala on dokładniej ocenić ryzyko nawrotu, choć ustalenie adekwatnego poziomu ryzyka uzasadniającego adiuwantowe leczenie imatynibem zależy od lekarza i chorego. Ponadto, chociaż NCCN zaleca stratyfikację ryzyka na podstawie indeksu mitotycznego, wielkości nowotworu i jego umiejscowienia, cennych informacji rokowniczych dostarcza również jego genotyp. Odpowiedź na leczenie imatynibem wśród chorych z przerzutami zależy od genotypu *KIT/PDGFR*, a występowaniu mutacji w eksonie 11 towarzyszy uzyskiwanie większych

odsetków odpowiedzi, RFS i OS w porównaniu z obserwowanymi u chorych z mutacjami w eksonie 9 lub bez mutacji *KIT/PDGFR*. Ponadto u chorych na GIST z mutacją eksonie 9 może się okazać korzystne zastosowanie większej dawki podawanego adiuwantowo imatynibu, podobnie jak ma to miejsce u chorych z przerzutami. Dane pochodzące z dwóch międzynarodowych rejestrów chorych na GIST sugerują jednak, że genotypu nowotworu nie ocenia się rutynowo, co uzasadnione jest obecnymi kosztami i trudnościami w uzyskiwaniu wyników analizy genetycznej. Ostatnio stwierdzono, że czułą, szybką i efektywną kosztowo alternatywą konwencjonalnego sekwencjonowania jest przesiewowa ocena mutacji GIST za pomocą denaturacyjnej HPLC. W przyszłości metoda ta może odegrać rolę w przewidywaniu odpowiedzi na neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie imatynibem oraz odpowiednim doborze chorych do takiego postępowania.³⁹

PODSUMOWANIE

Imatynib radykalnie zmienił zasady leczenia chorych na zaawansowane GIST, a jego skuteczność i korzystne profile bezpieczeństwa pozwoliły na badanie kojarzenia leczenia o ukierunkowanym działaniu z operacją. Nie jest wprawdzie pewny wpływ neoadiuwantowego i adiuwantowego stosowania imatynibu na poprawę OS, podobnie jak optymalna dawka leku, czas trwania jego podawania ani czas, w którym powinno się wykonać operację, dotychczasowe badania udowodniły jednak dobrą tolerancję takiego postępowania i jego skuteczność w zmniejszaniu masy nowotworu i zapobieganiu nawrotom. Idealnie byłoby uzasadnić leczenie imatynibem na podstawie wyraźnych i wiarygodnych kryteriów ryzyka nawrotu nowotworu, wystąpienia powikłań lub zgonu, określając tym samym spodziewane prawdopodobieństwo osiągnięcia korzyści. Jak dotąd wyniki badania materiału tkankowego pobranego z GIST, pochodzące z badań klinicznych dotyczących leczenia neoadiuwantowego, wskazały zagadnienia molekularne wyjaśniające odpowiedź (i oporność) na imatynib, pozwoliły też na wykrycie sygnatur odpowiedzi. Dalsze postępy w ocenie ryzyka i analizie mutacji ułatwią podejmowanie indywidualnych decyzji o zastosowaniu neoadiuwantowego i adiuwantowego leczenia imatynibem.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, July 2010; 22 (4): 330-335, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342–4349.
- Trent JC, Beach J, Burgess MA, et al. A two-arm phase II study of tomosolol in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors and other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2003;98:2693–2699.
- Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364:1127–1134.
- 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. *N Engl J Med* 2001;344:1052–1056.
- van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 5):S83–S87.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, 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.
- Blanke CD, Demetri GD, 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.
- Uaktualnione wyniki badania z najdłuższym okresem obserwacji oceniającego przydatność metanosulfonianu imatynibu w leczeniu chorych na GIST z przerzutami.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
- DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, 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.
- Jedynie prospektywne randomizowane badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniające przydatność imatynibu w leczeniu adiuwantowym chorych na GIST (ACOSOG-Z9001). Chociaż chorych podzielono na podgrupy tylko w zależności od rozmiarów guza, wykazano znaczącą poprawę RFS.
- DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: the U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000 [abstract]. *American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2008.
- DeMatteo RP, Antonescu CR, Chadaram V, et al., American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG). Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000. *J Clin Oncol* 2005;23(16 Suppl):9009.
- Kang B, Lee J, Ryu M, et al. A phase II study of imatinib mesylate as adjuvant treatment for curatively resected high-risk localized gastrointestinal stromal tumors [abstract #e21515]. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl).
- Wstępne badanie oceniające adiuwantowe leczenie imatynibem chorych na GIST obciążonych dużym ryzykiem, potwierdzające poprawę RFS u chorych podzielonych na podgrupy w zależności od ryzyka.
- McAuliffe JC, Hunt KK, Lazar AJ, et al. A randomized, phase II study of preoperative plus postoperative imatinib in GIST: evidence of rapid radiographic response and temporal induction of tumor cell apoptosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:910–919.
- Poza oceną 2-letniego leczenia imatynibem badano związki biologicznych punktów końcowych, takich jak apoptoza, gęstość mikronaczyń i ekspresja białek, z odległą odpowiedzią kliniczną (OS i DFS), a także odpowiedzią na 3-7-dniowe leczenie imatynibem poprzedzające operację.
- Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, 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.
- Prospektywna ocena neoadiuwantowego i adiuwantowego leczenia imatynibem chorych na pierwotne miejscowo zaawansowane GIST oraz na zaawansowane, ale resekcyjne GIST. Wyniki tego badania pozwoliły też na ocenę biologicznych punktów końcowych, w tym profili ekspresji genów towarzyszących odpowiedzi na leczenie.
- Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, et al. Perforated GIST of the small intestine as a rare cause of acute abdomen: surgical treatment and adjuvant therapy. *Case report. J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:297–299.
- Todoroki T, Sano T, Sakurai S, et al. Primary omental gastrointestinal stromal tumor (GIST). *World J Surg Oncol* 2007;5:66.
- Castillo-Sang M, Mancho S, Tsang AW, et al. A malignant omental extragastrointestinal stromal tumor on a young man: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:50.
- Bumming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003; 89:460–464.
- Nilsson B, Sjolund K, Kindblom LG, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer* 2007;96:1656–1658.
- Okuda H, Tanaka H, Ueno M, et al. A case of Giant GIST of the stomach successfully treated with imatinib mesylate neoadjuvant therapy and followed postoperatively. *Gan To Kagaku Ryoho* 2005;32:1941–1944.
- Ciresa M, D'Angelillo RM, Ramella S, et al. Molecularly targeted therapy and radiotherapy in the management of localized gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum: a case report. *Tumori* 2009;95:236–239.
- Hou YY, Zhou Y, Lu SH, et al. Imatinib mesylate neoadjuvant treatment for rectal malignant gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol* 2009;15:1910–1913.
- Nakajima S, Sonoda K, Kadokawa Y, et al. Successful resection of an advanced gastrointestinal stromal tumor by neoadjuvant chemotherapy with imatinib: a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2009;36:2645–2648.
- Andtbacka RH, Ng CS, Scaife CL, et al. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann Surg Oncol* 2007;14:14–24.
- DeMatteo RP, Maki RG, 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.
- Hohenberger P, Oladeji O, Licht T, et al. Neoadjuvant imatinib and organ preservation in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) [abstract #10550]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- Cassier PA, Blesius AA, Perol D, et al. Neoadjuvant imatinib in patients with locally advanced GIST in the prospective BFR14 trial [abstract #10551]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl).
- Rink L, Skorobogatkó Y, Kossenkov AV, et al. Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther* 2009;8:2172–2182.
- Badanie korelacyjne, pochodna badania RTOG 0132/ACRIN 6665 poświęconego neoadiuwantowemu i adiuwantowemu leczeniu metanosulfonianem imatynibu, oceniające materiał tkankowy pochodzący z GIST przed i po operacji w celu wykrycia sygnatury genowej wcześniej odpowiedzi na imatynib.
- Trent JC, Ramdas L, Dupart J, et al. Early effects of imatinib mesylate on the expression of insulin-like growth factor binding protein-3 and positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 2006;107:1898–1908.
- McAuliffe JC, Lazar AJ, Yang D, et al. Association of intratumoral vascular endothelial growth factor expression and clinical outcome for patients with gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6727–6734.
- Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST): update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(Suppl 2):S1–S29; quiz S30.
- Cassier PA, Dufresne A, Arifi S, et al. Imatinib mesylate for the treatment of gastrointestinal stromal tumour. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1211–1222.
- Raut CP, Bertagnoli MM. Controversies in the surgical management of GIST in the era of imatinib. *Oncology (Williston Park)* 2009;23:69:74–76.
- Gronchi A, Judson I, Nishida T, et al. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). *Eur J Cancer* 2009;45:1103–1106.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459–465.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466–1478.
- Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1045–1052.
- Battocchio A, Mohammed S, Winthrop D, et al. Detection of c-KIT and PDGFRA gene mutations in gastrointestinal stromal tumors: comparison of DHPLC and DNA sequencing methods using a single population-based cohort. *Am J Clin Pathol* 133:149–155.