

Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Gastrointestinal stromal tumors

STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe (GIST) to obecnie najczęstsze nowotwory przewodu pokarmowego pochodzenia mezenchymalnego, o heterogennym obrazie klinicznym — od zmian o łagodnym, indolentnym przebiegu klinicznym do mięsaków o wysokim stopniu złośliwości. Ich wspólną cechą molekularną jest występowanie mutacji uzyskania funkcji (*gain-of-function mutation*) genów *KIT* lub *PDGFRA*. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii chorych ze zlokalizowanym, resekcyjnym GIST. Wprowadzenie do praktyki klinicznej imatynibu zmieniło spektakularnie wyniki leczenia chorych na zaawansowany GIST; obecnie lek ten jest również zarejestrowany do leczenia uzupełniającego u chorych ze znacznym ryzykiem nawrotu choroby. Istniejące dane wskazują, że rodzaj mutacji stanowi najistotniejszy czynnik predykcyjny odpowiedzi na imatynib. U chorych na GIST, w których stwierdza

się najczęstsze mutacje w eksonie 11 *KIT* występują największe odsetki odpowiedzi na leczenie i najlepsze przeżycia. W przypadku oporności na imatynib (związanej z występowaniem specyficznych pierwotnych mutacji lub, częściej, z pojawieniem się mutacji wtórnych) skuteczne może być leczenie drugiej linii za pomocą sunitynibu, zwłaszcza u chorych na GIST z obecnością pierwotnych mutacji w eksonie 9 *KIT* lub typu dzikiego (*wild-type*). Nowotwory te są jednymi z najlepiej scharakteryzowanych pod względem molekularnym nowotworów litych o wyjaśnionym w znacznym stopniu mechanizmie powstawania, opracowanej terapii ukierunkowanej molekularnie i stwierdzonej zależności między rodzajem mutacji a wynikami leczenia.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 3
127–135**

Słowa kluczowe: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, inhibitory kinaz tyrozynowych, terapia

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are currently the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. GISTs are characterized by heterogeneous clinical behavior and their most important molecular feature is the presence of a gain-of-function exclusive mutation of *KIT* or *PDGFRA*. Surgery is the most important therapy for localized, resectable cases. Introduction to clinical practice of imatinib has revolutionized the outcomes of therapy of advanced (unresectable/recurrent/metastatic) GIST; currently this drug is registered also for adjuvant therapy in patients with significant risk of disease relapse. Available data indicate that the mutational status of the tumor is the most important predictive factor for imatinib therapy results. GISTs

with exon 11 *KIT* mutations have the highest response rates and longest survival. In case of resistance to imatinib therapy (related to specific primary genotype or, more frequently, occurrence of secondary mutations) second-line therapy with sunitinib may be effective, especially in patients with primary exon 9 *KIT* mutations or wild-type tumors. GISTs are one of the best molecularly characterized solid tumors with generally explained etiopathogenesis and established molecularly targeted therapy.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, vol. 3, no 3
127–135**

Key words: gastrointestinal stromal tumors, tyrosine kinase inhibitors, therapy

Adres do korespondencji:

Prof. nadzw. dr hab. n. med.
Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 643 93 75
faks: 22 643 97 91
e-mail: rutkowskip@coi.waw.pl

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) to najczęstszy typ mięsaka przewodu pokarmowego, którego częstość szacuje się na 10–20 nowych przypadków na milion mieszkańców na rok [1]. Wywodzą się one prawdopodobnie z prekursorów dla komórek Cajala (ICC, *interstitial cells of Cajal*) — komórek rozrusznikowych przewodu pokarmowego — i mogą rozwijać się w obrębie całego przewodu pokarmowego, najczęściej w żołądku (50–70%) i jelicie cienkim (20–40%) [2, 3].

DIAGNOSTYKA I OCENA RYZYKA

Objawy kliniczne GIST są niespecyficzne: bóle brzucha, objawy podniedrożności lub przewlekłego krwawienia z przewodu pokarmowego, wyczuwalny guz jamy brzusznej, czasami objawy „ostrego brzucha”. Niewielkie zmiany długo pozostają bezobjawowe i mogą być wykrywane przypadkowo.

W przypadku podejrzenia pierwotnego GIST i jeżeli jest to technicznie możliwe, można wykonać biopsję igłową pod kontrolą ultrasonografii endoskopowej albo gruboigłową przez powłoki lub otwartą przez laparotomię (wycinającą lub nacinającą), najlepiej z zachowaniem części świeżego materiału do zamrożenia (w temperaturze minimum –80°C) w celu wykonania ewentualnych badań molekularnych [3]. W przypadku niewielkich zmian (≤ 2 cm) zlokalizowanych w górnym odcinku przewodu pokarmowego jedynym postępowaniem może być kontrola endoskopowa, zaś ewentualne usunięcie zmiany można zarezerwować dla przypadków powiększających się w czasie obserwacji.

Zalecaną techniką obrazowania pierwotnego i przerzutowego GIST jest badanie tomografii komputerowej jamy brzusznej (TK), a w przypadku GIST zlokalizowanych w odbytnicy alternatywnym badaniem może być rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*).

Charakterystycznym markerem immunohistochemicznym GIST jest CD117. Dodatnia reakcja wskazująca na obecność tego antygeny występuje w około 95% przypadków [1, 4]. W guzach CD117-ujemnych niezbędne jest wykonanie badania obecności mutacji w genie *KIT* i receptora α płytkopochodnego czynnika wzrostu (*PDGFRA*; *platelet-derived growth factor receptor α*) oraz przeprowadzenie ponownej konsultacji preparatów histologicznych w zakładzie patologii mającym doświad-

czenie w rozpoznawaniu GIST (w ramach działającego w Polsce Rejestru Klinicznego GIST; <http://gist.coi.waw.pl>).

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego stanowią grupę o różnych cechach morfologicznych i odmiennym przebiegu klinicznym. Podstawowe kryteria agresywności obejmują ocenę naciekania otaczających struktur i/lub obecność przerzutów do narządów odległych (przypadki klinicznie złośliwe), a dla przypadków zlokalizowanych — wielkość guza pierwotnego, indeks mitotyczny i lokalizację guza pierwotnego. W 2001 roku opracowano pierwszy schemat oceny kategorii ryzyka pierwotnych GIST oparty na ocenie jedynie wielkości guza i liczby figur podziału mitotycznego ocenianych pod mikroskopem świetlnym w 50 polach o dużym powiększeniu [1]. Miettinen i Lasota stworzyli klasyfikację, która dodatkowo uwzględnia różnice w rokowaniu chorych w zależności od lokalizacji anatomicznej pierwotnego GIST (lepsze rokowanie w przypadku nowotworu wywodzącego się z żołądka w porównaniu z lokalizacją w obrębie jelita) i jest podstawą aktualnej (2010 r.) klasyfikacji TNM (*tumor, nodus, metastases*) według *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (tab. 1, ryc. 1) [5–9].

CHARAKTERYSTYKA MOLEKULARNA

Z punktu widzenia patogenezy większość GIST wiąże się z występowaniem aktywujących, somatycznych, wzajemnie wykluczających się mutacji jednego z dwóch genów — *KIT* lub *PDGFRA*, które stanowią wczesne zdarzenie w ontogenezie tych nowotworów i powodują nadmierną ekspresję i aktywację onkoprotein *KIT* i *PDGFRA* [10–15]. Ciągła i niezależna od obecności liganda autofosforylacja kinaz receptorowych *KIT* lub *PDGFRA* prowadzi do zmian w konformacji receptora i następowej aktywacji wielu wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału, takich jak *PI3/AKT*, *Ras/Raf/MAPK* (*mitogen-activated protein kinase*) i *STAT* (*signal transducer and activator of transcription*). W większości przypadków GIST (80–90%) stwierdza się mutacje genu *KIT*, a najczęstsza lokalizacja obejmuje ekson 11 (kodujący domenę przybliżoną *KIT*). Rzadziej występują mutacje w eksonie 9 *KIT* (5–12%, głównie w guzach wywodzących się z jelita cienkiego) kodującym domenę zewnątrzkomórkową, a w pojedynczych przypadkach obserwuje się mutacje w eksonach 13 i 17. W 5–12% GIST występują mutacje w genie *PDGFRA*

Tabela 1. Stopień zaawansowania nowotworu podścieliskowego (GIST) według klasyfikacji *tumor, nodes, metastases*

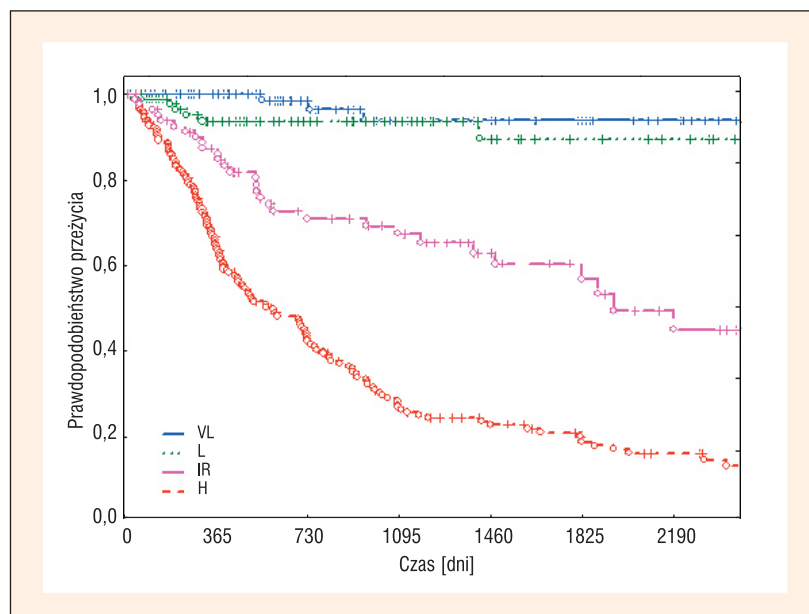
GIST żołądka/ /sieci					GIST jelita (+ krezki, przelyku, śródotrzewnowy)				
Stopień	T	N	M	IM	Stopień	T	N	M	IM
IA	T1 lub T2	N0	M0	Niski	I	T1 lub T2	N0	M0	Niski
IB	T3	N0	M0	Niski	II	T3	N0	M0	Niski
II	T1	N0	M0	Wysoki	IIIA	T1	N0	M0	Wysoki
	T2	N0	M0	Wysoki		T4	N0	M0	Niski
	T4	N0	M0	Niski	IIIB	T2	N0	M0	Wysoki
IIIA	T3	N0	M0	Wysoki		T3	N0	M0	Wysoki
IIIB	T4	N0	M0	Wysoki		T4			Wysoki
IV	Każde T	N1	M0	Każdy	IV	Każde T	N1	M0	Każdy
	Każde T	Każde N	M1	Każdy		Każde T	Każde N	M1	Każdy

T — wielkość guza: T1 — nowotwór o maksymalnej wielkości ≤ 2 cm, T2 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 2 i ≤ 5 cm, T3 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 5 i ≤ 10 cm, T4 — nowotwór o maksymalnej wielkości > 10 cm; IM — indeks mitotyczny (liczba figur podziału na 50 pól widzenia w dużym powiększeniu): niski ≤ 5 , wysoki > 5 ; N — regionalne węzły chłonne: N0 — brak przerzutów, N1 — obecność przerzutów; M — przerzuty odległe: M0 — brak przerzutów, M1 — obecność przerzutów

(głównie w eksonie 18, rzadziej w 12 czy 14). W około 10–15% GIST CD117(+) nie wykrywa się mutacji *KIT* i *PDGFRA*. Takie guzy określa się jako guzy typu dzikiego (*wild-type*). W tej podgrupie chorych również dochodzi do aktywacji *KIT*, ale jej mechanizm nie został dotąd wyjaśniony. Do tej podgrupy należą: większość GIST u dzieci, GIST związany z nerwiakowłókniakowatością typu 1 (choroba von Recklinghausena), zespołem Stratakisa-Carneya i triadą Carneya (występowanie GIST, zwykle żołądka, oraz synchronicznych lub metachronicznych chrzestniaków płuc i pozanadnerczowych nerwiaków przywzwojowych — *paranglioma*).

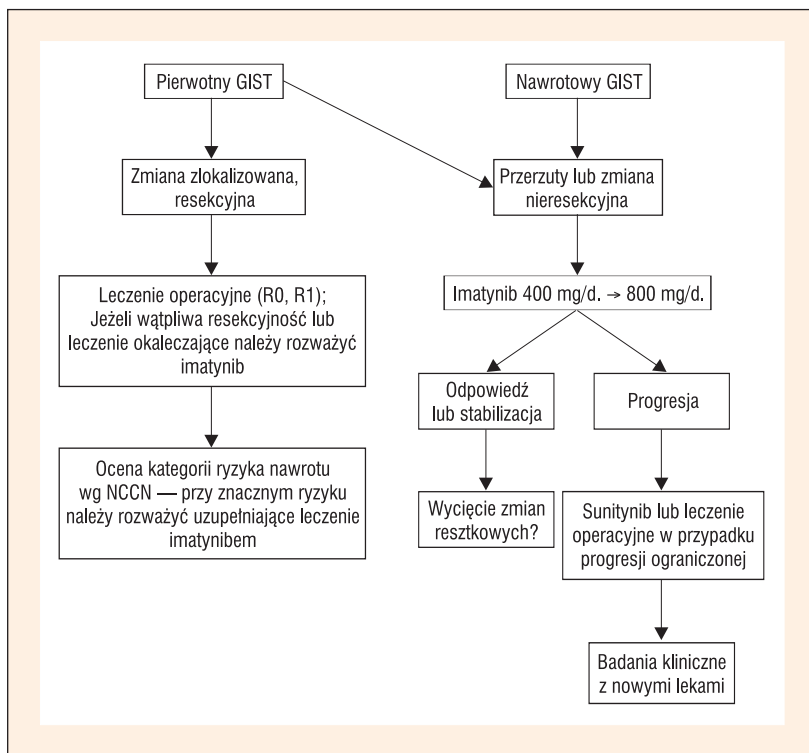
LECZENIE PIERWOTNYCH, ZLOKALIZOWANYCH NOWOTWORÓW PODŚCIELISKOWYCH

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub otrzewnej (ryc. 2). W przypadku GIST żołądka najczęściej wykonuje się wycięcie miejscowe nowotworu z fragmentem ściany żołądka (resekcja klinowa), rzadziej częściową lub totalną gastrektomię (tab. 2). W odróżnieniu od raków układu pokarmowego, nie ma potrzeby usuwania lokoregionalnego układu



Rycina 1. Przeżycia wolne od nawrotu choroby w zależności od ryzyka określonego na podstawie wielkości i aktywności mitotycznej guza według klasyfikacji NCCN-AFIP. Dane własne Rejestru Klinicznego GIST dla pierwotnych nowotworów podścieliskowych wywodzących się z żołądka i jelita cienkiego

chłonnego, gdyż przerzuty do węzłów chłonnych występują w przypadku GIST sporadycznie — u mniej niż 3% chorych. U chorych na zaawansowany miejscowo GIST, w przypadkach granicznie operacyjnych, powinno się unikać wykonywania rozległych, wielonarządowych resekcji, a szczególnie reoperacji na-



Rycina 2. Algorytm postępowania u chorych na nowotwór podścieliskowy (GIST)

wrotów. W takich sytuacjach należy rozważyć leczenie przedoperacyjne imatinibem w dawce 400 mg dziennie pod ścisłą kontrolą tomografii komputerowej wykonywanej co 2 miesiące. Decyzję o leczeniu operacyjnym podejmuje się w przypadkach odpowiedzi na imatinib.

Rola leczenia uzupełniającego jest nadal przedmiotem dyskusji, pomimo zarejestrowania terapii uzupełniającej imatinibem po resekcji GIST o znaczącym ryzyku nawrotu. Rejestracji tego leku dokonano na podstawie wyników badania ACOSOG Z9001 wykazujących zmniejszenie ryzyka nawrotów choroby z 17% do 2% w ciągu pierwszego roku obser-

wacji, bez istotnego wpływu na przeżycia całkowite [16]. Przedstawione w 2011 roku wyniki badania SSGXVIII/AIO wskazują na poprawę przeżyć całkowitych i wolnych od nawrotu choroby w grupie chorych o wysokim ryzyku nawrotu przy stosowaniu imatinibu uzupełniająco przez 3 lata w porównaniu z leczeniem przez 12 miesięcy [17].

LECZENIE CHORYCH NA ZAAWANSOWANY NOWOTWÓR PODŚCIELISKOWY

W przypadkach zaawansowanych GIST klasyczna chemioterapia nie jest skuteczna, zaś radioterapia ma ograniczoną wartość ze względu na lokalizację tego nowotworu w pobliżu narządów krytycznych w jamie brzusznej. Jednak postępy w poznaniu mechanizmów molekularnych GIST doprowadziły do opracowania sposobów terapii, które stanowią obecnie model leczenia celowanego molekularnie w onkologii.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej metanosulfonianu imatinibu — drobnocząsteczkowego inhibitora receptorowych kinaz tyrozynowych (m.in. BCR/ABL, KIT, FMS, ARG i PDGFR α i β) — zrewolucjonizowało terapię zaawansowanych (nieoperacyjnych i/lub przerzutowych) GIST. Do chwili obecnej przeprowadzono kilka badań klinicznych (tab. 3), których wyniki potwierdziły dużą skuteczność imatinibu w leczeniu większości chorych na nieoperacyjny i/lub przerzutowy GIST i spowodowały, że lek ten uznaje się obecnie za „złoty standard” w leczeniu pierwszej linii [18–24]. W porównaniu z historycznymi danymi klinicznymi, według których mediana przeżycia chorych wynosiła 10–12 miesięcy, obecne przeżycie jest znacząco lepsze — mediana przeżycia całkowitego sięga 57 miesięcy, a mediana przeżycia wolnego od progresji

Tabela 2. Zasady leczenia chirurgicznego pierwotnych nowotworów podścieliskowych

Resekcja guza w granicach tkanek zdrowych (margines 1–2 cm; preferowane zabiegi oszczędzające, wycięcia klinowe)
Unikanie śródoperacyjnego pęknięcia guza
Limfadenektomia z reguły nie jest konieczna
Rola laparoskopii niepewna; metoda ta jest przeciwwskazana w przypadku większych guzów
Dokładna ocena pod kątem rozsiewu choroby (zwłaszcza eksploracja zachyłków otrzewnej)
W przypadku GIST miejscowo zaawansowanych należy rozważyć leczenie neoadiuwantowe imatinibem zamiast okaleczających operacji
Zabezpieczenie tkanek (zamrażanie) do badań molekularnych

Tabela 3. Podsumowanie wyników badań klinicznych oceniających skuteczność imatynibu u chorych na raka podścieliskowego (GIST) w zaawansowanym stadium choroby

Badanie, faza i liczba chorych (n)	Obiektywna odpowiedź		Stabilizacja choroby	Progresja choroby	Przeżycie całkowite	Przeżycie wolne od progresji
	Częściowa odpowiedź	Całkowita odpowiedź				
EORTC (van Oosterom i wsp.) faza I, n = 36 [22]	54%	0%	37%	8%	BD	BD
US B2222 (Demetri i wsp., Blanke i wsp.) faza II, n = 147 [18, 19]	67%	1,4%	16%	12%	Mediana 57 miesięcy	Mediana czasu do progresji 24 miesiące
EORTC (Verweij i wsp.); faza II, n = 27 [24]	67%	4%	18%	11%	BD	73% (rok)
Intergroup S0033 (Blanke i wsp.); faza III, n = 746 [20]						
400 mg/d.	40%	5%	25%	12%	78% (2 lata)	50% (2 lata)
800 mg/d.	42%	3%	22%	10%	73% (2 lata)	53% (2 lata)
EORTC (Verweij i wsp.); faza III, n = 946 [23]						Mediana 19 miesięcy
400 mg/d.	45%	5%	32%	13%	69% (2 lata)	44% (2 lata)
800 mg/d.	48%	6%	32%	9%	74% (2 lata)	52% (2 lata)

EORTC — *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
 BD — brak danych

Tabela 4. Kryteria kwalifikacji chorych na zaawansowanego raka podścieliskowego do leczenia imatynibem

Rozpoznanie histopatologiczne GIST
Dodatni wynik badania immunohistochemicznego na CD117
Zmiany nieoperacyjne i/lub przerzuty stwierdzone w badaniu TK lub MR
Zmiany mierzalne w badaniu TK lub MR
Stan sprawności 0–3 według skali <i>World Health Organization</i>
Zachowane wchłanianie z przewodu pokarmowego
Odpowiednia wydolność nerek i wątroby

TK — tomografia komputerowa; MR (*magnetic resonance*) — rezonans magnetyczny

(PFS; *progression-free survival*) waha się od 2 do 3 lat.

Kryteria kwalifikacji do leczenia imatynibem zaawansowanych GIST przedstawiono w tabeli 4. U około 2/3 chorych na GIST podczas leczenia imatynibem w standardowej dawce 400 mg dziennie uzyskuje się obiektywne odpowiedzi kliniczne, a dalsze 20% chorych wykazuje długotrwałą stabilizację choroby. Całkowite odpowiedzi na leczenie występują bardzo rzadko. Odpowiedź na leczenie imatynibem nie zawsze wiąże się ze zmniejszeniem wielkości zmian nowotworowych, ale z zahamowaniem wzrostu i apoptozą komórek nowotworowych (co można wykazać poprzez zanik metabolicznie aktywnych regionów w badaniu czynnościowym metodą pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej lub zmniejszenie gęstości zmian w badaniu TK — tzw. kryteria Choi) [25]. Dowiedziono, że leczenie imatynibem powinno być kontynuowane mimo uzyskania stabilizacji choroby, ponieważ przerwanie terapii powoduje jej gwałtowną progresję [26, 27]. Spektakularna skuteczność imatynibu jest ograniczona w czasie i u większości chorych dochodzi do wystąpienia progresji choroby. Przedmiotem badań jest możliwość resekcji zmian resztkowych po uzyskaniu odpowiedzi na terapię imatynibem w celu wydłużenia PFS. Niewielki odsetek całkowitych remisji obserwowanych w badaniach obrazowych w czasie terapii imatynibem z powodu nieoperacyjnego/rozlanego GIST, a jednocześnie zwiększająca się częstość progresji choroby w czasie w związku z pojawianiem się wtórnej oporności, skłaniają do rozważenia możliwości radykalizacji terapii za pomocą leczenia chirurgicznego u chorych, u których początkowo obserwuje się częściową odpowiedź, a następnie stabilizację zmian w dwóch kolejnych ocenach odpowiedzi na leczenie imatynibem

(stabilizacja podczas 4 miesięcy) w przypadku ich resekcyjności [28–31].

Molekularna charakterystyka pierwotnych mutacji w genach *KIT* lub *PDGFRA* wykazuje silną korelację z przeżyciami chorych na GIST leczonych imatynibem, a typem mutacji pozwala na przewidywanie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na terapię [32–34]. Chorzy na GIST z obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT* mają najlepsze odpowiedzi na imatynib i najlepsze odsetki obiektywnych odpowiedzi (70–85%) oraz najdłuższe przeżycia całkowite i wolne od progresji choroby. Z kolei w około 15–30% przypadków nowotworów z mutacjami w obrębie eksonu 9 *KIT* i u 25–50% chorych bez wykrywanych mutacji *KIT* lub *PDGFRA* (*wild-type*) obserwuje się pierwotną oporność na leczenie imatynibem. Ponadto dostępne dane (z badania EORTC-ISG-AGITG 62005 i metaanalizy z badaniem S0033) wskazują, że w przypadku GIST z obecnością mutacji w eksonie 9 *KIT* odpowiedzi zależą od dawki leku i że chorzy ci wymagają większych dawek (800 mg dziennie) imatynibu, uzyskując wówczas znaczącą poprawę PFS w porównaniu ze standardowymi dawkami 400 mg dziennie (PFS odpowiednio: 18 miesięcy v. 6 miesięcy) [35, 36].

Objawy uboczne podczas leczenia imatynibem dotyczą większości chorych, ale z reguły mają charakter umiarkowany (przeważnie o nasileniu 1.–2. stopnia) i nie zaburzają ich codziennej aktywności. Najczęstsze z nich to: niedokrwistość, obrzęki (zwłaszcza powiek), osłabienie, nudności, biegunka, granulocytopenia, kurcze mięśniowe i zmiany skórne. Część objawów ubocznych (obrzęki, biegunka, nudności, wysypka skórna) może ustępować samoistnie, bez konieczności przerywania leczenia. Najpoważniejsze powikłania (3. i 4. stopień toksyczności) są rzadkie i mają postać przede wszystkim: krwawień (z guza lub z prze-

wodu pokarmowego), perforacji przewodu pokarmowego, bólów brzucha, retencji płynów i niedokrwiłości. Silniejsze działania niepożądane terapii imatynibem w dawce 800 mg dziennie występują u chorych, którzy rozpoczynają leczenie od tej dawki, niż u osób, które już wcześniej przyjmowały imatynib w dawce dobowej 400 mg.

U większości chorych na zaawansowany GIST z czasem dochodzi do progresji choroby podczas leczenia imatynibem. Istnieją dwie postacie oporności nowotworu na imatynib o różnych mechanizmach patofizjologicznych: pierwotna (dotycząca 5–19% chorych i występująca podczas pierwszych 3–6 miesięcy terapii) oraz wtórna (rozwijająca się nieprzerwanie w dalszym okresie leczenia). Wczesna progresja nowotworu jest powodowana głównie przez wewnętrzne mechanizmy związane z występowaniem specyficznych mutacji *KIT* lub *PDGFRA* powodujących powstawanie onkoprotein pierwotnie opornych na działanie imatynibu lub z brakiem mutacji w genach odpowiedzialnych za syntezę obu kinaz. Przykładami takich typów GIST są nowotwory bez wykrywalnych mutacji *KIT/PDGFRA* (*wild-type*), guzy z mutacjami w eksonie 9 *KIT* i GIST z mutacją D842V genu *PDGFRA*. Wtórna oporność na imatynib występuje głównie z powodu pojawienia się w komórkach nowotworowych dodatkowych (wtórnych) mutacji *KIT* lub *PDGFRA*, upośledzających wiązanie imatynibu z kinazą receptorową [37, 38].

Poznanie mechanizmów oporności na imatynib pozwoliło na opracowanie kilku strategii postępowania u chorych, u których doszło do progresji podczas terapii tym lekiem. Początkowe postępowanie obejmuje maksymalizację dawki imatynibu do 800 mg dziennie [39]. W przypadkach progresji ograniczonej (np. pod postacią „guzka w guzie”), jeżeli pozostałe zmiany przerzutowe są wciąż wrażliwe na imatynib, można rozważyć wykonanie resekcji chirurgicznej lub ablacji opornego ogniska nowotworu. W przypadku uogólnionej progresji choroby opcją z wyboru jest z kolei zastosowanie innych niż imatynib inhibitorów kinaz tyrozynowych.

Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem drugiego rzutu do terapii chorych na nieoperacyjny i/lub rozsiały GIST oporny na leczenie imatynibem lub w przypadku nietolerancji imatynibu jest jabłczan sunitynibu — tyrozynowy inhibitor wielokinazowy działający między innymi na kinazy tyrozynowe receptora *KIT*, *PDGFR*, naczyniowo-śródbłonko-

wego czynnika wzrostu (*VEGFR*, *vascular-endothelial growth factor receptor*) i *FLT3*. Mediana czasu do progresji chorych na GIST leczonych sunitynibem wynosi 6–8 miesięcy [40, 41]. Generalnie, leczenie sunitynibem wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: osłabienie, biegunka, zmiana zabarwienia skóry, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze, zespół ręka–stopa, niedoczynność tarczycy i upośledzenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Jednak w większości przypadków poddają się one interwencji medycznej. Rodzaj mutacji również stanowi istotny czynnik predykcyjny odpowiedzi nowotworu na sunitynib. W przeciwieństwie do imatynibu istniejące dowody wskazują, że nowotwory mające wyjściowo mutację w eksonie 9 *KIT* lub charakteryzujące się brakiem mutacji (*wild-type*) mają większe szanse na uzyskanie odpowiedzi na sunitynib. Mediana PFS była istotnie większa u chorych na GIST z pierwotną mutacją w eksonie 9 *KIT* (19,4 mies.) lub *wild-type* (19 mies.) niż u chorych, u których stwierdzano pierwotną mutację w eksonie 11 *KIT* (5,1 mies.). Ponadto chorzy z obecnością mutacji wtórnych w eksonie 13 lub 14 *KIT* mają znacznie dłuższe PFS niż chorzy z mutacjami w eksonie 17 lub 18 [42].

W Polsce zarówno terapia pierwszej, jak i drugiej linii jest w pełni dostępna dla chorych w ramach programów terapeutycznych, a wyniki leczenia GIST raportowane w ramach Rejestru Klinicznego GIST nie odbiegają od osiągniętych w krajach Europy Zachodniej. Diagnostyka i leczenie GIST są w Polsce przykładem sukcesu współpracy wielospecjalistycznej i wieloośrodkowej.

BADANIA NAD NOWYMI TERAPIAMI

U chorych, u których dochodzi do dalszej progresji choroby, możliwości leczenia są aktualnie ograniczone, jednak istnieją zachęcające dane dotyczące alternatywnych terapii w przypadku oporności na imatynib i sunitynib [24, 43–45]. Pierwszą możliwą do zastosowania strategią terapeutyczną jest użycie nowej generacji inhibitorów wielu receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK) w monoterapii lub w kombinacji. Obecnie istnieje wiele takich leków: regorafenib, nilotynib, watalanib, sorafenib, PKC412, AMG706, dazatynib czy masatynib. Inną strategią postępowania jest skojarzenie inhibitora RTK z lekiem działającym na szlak przekazywania sygnału

przez KIT (np. oblimersenem — inhibitorem antyapoptotycznego białka BCL-2 czy RAD001, ewerolimusem — inhibitorem mTOR). Kolejnym obiecującym mechanizmem działania ukierunkowanego molekularnie w przypadkach opornych na standardową terapię jest zastosowanie: inhibitorów białka szoku termicznego (HSP-90, *heat shock protein*), odpowiedzialnego za stabilizację i przeciwdziałanie degradacji onkoprotein; inhibitorów deacetylazy histonowej (HDAC, *histone deacetylase*), takich jak panobinostat; inhibitorów

receptora typu 1 insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF1R, *insulin-like growth factor 1 receptor*), który ulega nadekspresji w większości GIST typu dzikiego (*wild-type*), lub przeciwciał przeciwko receptorom PDGFR. Biorąc pod uwagę heterogenność mechanizmów wtórnej oporności GIST na leczenie imatinibem/sunitynibem, uzasadniona wydaje się w przyszłości indywidualizacja terapii opierająca się na profilu molekularnym i zastosowanie kombinacji leków działających na kilka celów.

Piśmiennictwo

- Fletcher C., Berman J.J., Corless C. i wsp. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 459–465.
- Nilsson B., Bumming P., Meis-Kindblom J.M. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era — a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103: 821–829.
- Rutkowski P., Kulig J., Krzakowski M. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2010; 6: 181–194.
- Casali P.G., Blay J.Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v98–v102.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 70–83.
- Miettinen M., Makhlof H., Sobin L.H. i wsp. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30: 477–489.
- Miettinen M., Sobin L.H., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29: 52–68.
- Rutkowski P., Wozniak A., Dębiec-Rychter M. i wsp. Clinical utility of the new American Joint Committee on Cancer Staging System for Gastrointestinal Stromal Tumors. Current overall survival after primary tumor resection. *Cancer* 2011; doi: 10.1002/cncr.26079 [Epub ahead of print].
- DeMatteo R.P., Gold J.S., Saran L. i wsp. Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615.
- Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y. i wsp. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577–580.
- Lasota J., Miettinen M. KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; 23: 91–102.
- Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors — definitions, clinical, histological, immunohistochemical and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438: 1–12.
- Corless C.L., Fletcher J.A., Heinrich M.C. Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3813–3825.
- Corless C.L., Schroeder A., Griffith D. i wsp. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5357–5364.
- Heinrich M.C., Rubin B.P., Longley B.J. i wsp. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 486–495.
- DeMatteo R., Ballman K.V., Antonescu C.R. i wsp. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1079–1104.
- Joensuu H., Eriksson M., Hatrmann J. i wsp. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl. June 20): abstr. LBA1.
- Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D. i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 472–480.
- Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M. i wsp. 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.
- Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D. i wsp. 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.
- Rutkowski P., Nowecki Z.I., Dębiec-Rychter M. i wsp. Predictive factors for long term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/metastatic CD117(+) gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2007; 133: 589–597.
- van Oosterom A.T., Judson I., Verweij J. i wsp. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421–1423.
- Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J. i wsp. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
- Rutkowski P., Symonides M., Zdzienicki M., Siedlecki J.A. Developments in targeted therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors. *Recent. Pat. Anticancer Drug Discov.* 2008; 3: 88–99.

25. Choi H., Charnsangavej C., de Castro Faria S. i wsp. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis correlated with FDG PET findings. *AJR* 2004; 183: 1619–1628.
26. Blay J.Y., Le Cesne A., Ray-Coquard I. i wsp. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1107–1113.
27. Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N. i wsp. 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.
28. Rutkowski P., Nowecki Z.I., Nyczowski P. i wsp. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J. Surg. Oncol.* 2006; 4: 304–311.
29. Andtbacka R.H.I., Ng C.S., Scaife C.L. i wsp. Surgical resection of gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14: 14–21.
30. Gronchi A., Fiore M., Miselli F. i wsp. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann. Surg.* 2007; 245: 353–354.
31. Mussi C., Ronellenfisch U., Jakob J. i wsp. Post-imatinib surgery in advanced/metastatic GIST: is it worthwhile in all patients? *Ann. Oncol.* 2010; 21: 403–408.
32. Debiec-Rychter M., Dumez H., Judson I. i wsp. Use of c-KIT/PDGFRα mutational analysis to predict the clinical response to imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours entered on phase I and II studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 689–695.
33. Heinrich M.C., Corless C.L., Blanke C.D. i wsp. Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4764–4774.
34. Heinrich M.C., Corless C.L., Demetri G.D. i wsp. Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4342–4349.
35. Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A. i wsp. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 1093–1103.
36. Van Glabbeke M., Owzar K., Rankin C. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. June 20): 10004.
37. Antonescu C.R., Besmer P., Guo T. i wsp. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 4182–4190.
38. Utsunomiya T., Okamoto M., Yano S. i wsp. Secondary c-kit mutation in a recurrent gastrointestinal stromal tumor under long-term treatment with imatinib mesylate: report of a case. *Surg. Today* 2008; 38: 65–67.
39. Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G. i wsp. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1751–1757.
40. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. i wsp. 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.
41. George S., Blay J.Y., Casali P.G. i wsp. 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.
42. Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L. i wsp. 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.
43. Guo T., Agaram N.P., Wong G.C. i wsp. Sorafenib inhibits the imatinib-resistant KITT670I gatekeeper mutation in gastrointestinal stromal tumors. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4874–4881.
44. Benjamin R.S., Schöffski P., Hartmann J.T. i wsp. Efficacy and safety of motesanib, an oral inhibitor of VEGF, PDGF, and Kit receptors, in patients with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 69–77.
45. Sawaki A., Nishida T., Doi T. i wsp. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer* 2011; doi: 10.1002/cncr.26120 [Epub ahead of print].