

Tarčno zdravljenje slovenskih bolnikov z razsejanimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji

Mojca Unk, Erika Matos, Darja Eržen, Branko Zakotnik

Povzetek

Klasifikacija, diagnostika in zdravljenje stromalnih ter mezenterijskih neoplazem prebavil je v zadnjih 30 letih doživela obsežen napredek. Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) predstavljajo manj kot 1 % vseh malignih tumorjev prebavil. Klinična slika je odvisna od mesta, velikosti in malignega potenciala GIST. Razsejani GIST predstavlja primer uspešnega zdravljenja s tarčno terapijo, saj se je z odkritjem KIT in PDGFR signalne poti ter tirozin kinaznih inhibitorjev, kot sta imatinib mesilat in sunitinib, prognoza te bolezni pomembno izboljšala. Izhod zdravljenja slovenskih bolnikov z razsejanim GIST je primerljiv z izhodom zdravljenja bolnikov, ki so bili zdravljeni v pomembnih večjih mednarodnih kliničnih raziskavah, srednji čas do progressa bolezni pri naših bolnikih je 52 mesecev in srednje preživetje 72 mesecev. Uporabljali smo protokol sledenja, ki je poleg kontrastne računalniške tomografije trebuha vključeval tudi preiskavo trebuha z ultrazvokom. S tem smo ob primerljivem preživetju izboljšali kakovost življenja naših bolnikov in zmanjšali stroške zdravljenja.

Uvod

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) so redke neoplazme, ki lahko vzniknejo v prebavnem traktu, pečici ali mezenteriju. Osnova zdravljenja omejene bolezni je kirurgija, ki edina omogoča ozdravitev, vendar so bolezen pogosto ponovi; predvsem v jetrih in na potrebušnici (1). Neoperabilni ali razsejani GIST je neozdravljiva bolezen, odporna na sistemsko zdravljenje s kemoterapijo in ima slabo napoved poteka. Z odkritjem signalnih poti, ki so povezane z razvojem GIST in s posledično rabo specifičnega, tarčnega zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI), se je močno spremenila napoved poteka bolezni teh bolnikov. V do sedaj objavljenih večjih raziskavah je srednji čas do progressa bolezni 18 do 36 mesecev in srednje preživetje 48 do 71 mesecev. Za spremljanje uspeha zdravljenja so uporabljali kontrastno CT-preiskavo trebuha, ki je tudi priporočena preiskava za sledenje zdravljenja pri teh bolnikih (2, 3, 4). Učinkovitost imatiniba je bila dokazana tudi v dopolnilnem zdravljenju (5, 6).

Namen tega članka je predstavitev izhoda zdravljenja naših bolnikov z razsejanim GIST s protokolom sledenja, ki je vključeval ultrazvočno preiskavo trebuha, in primerjava z izhodom zdravljenja bolnikov, ki so bili zdravljeni v pomembnih večjih mednarodnih kliničnih raziskavah.

Bolniki in metode

V novembru 2001 je prvi bolnik v Sloveniji z razsejanim GIST prejel imatinib. Od tedaj pa do novembra 2011 smo zdravili 81 bolnikov, ki so vključeni v našo analizo. Vsi bolniki so imeli razsejan, histološko potrjen, c-kit pozitiven GIST. Začetni

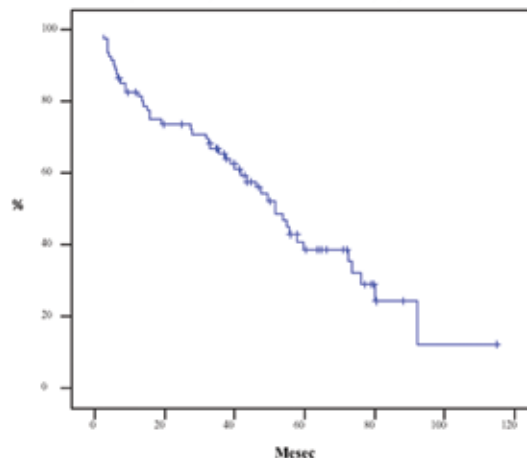
odmerek imatiniba je bil 400 mg/dan. Bolnike smo redno spremljali s kliničnim pregledom in laboratorijskimi preiskavami (hemogram, biokemični testi) v dvo- do trimesečnih razmakih. V začetku zdravljenja smo pri vseh bolnikih opravili CT trebuha s kontrastom, v nadaljevanju pa UZ-preiskavo trebuha na vsake 3 do 4 mesece. Takrat je bila namreč priporočena redna CT-preiskava trebuha v Sloveniji v praksi praktično nedostopna. V primeru suma na napredovanje bolezni (klinično, laboratorijsko ali z UZ) smo opravili CT trebuha s kontrastom. V primeru potrjenega napredovanja bolezni s CT-preiskavo smo odmerek imatiniba podvojili na 800 mg/dan. Ob nadaljnjem potrjenem progressu smo po letu 2007 uvedli sunitinib v odmerku 37,5 mg/dan. Bolnike s potrjenim fokalnim napredovanjem bolezni smo zdravili kirurško, če je to bilo možno.

Za izračun srednjega časa do napredovanja bolezni, od pričetka zdravljenja z imatinibom in srednjega preživetja, smo uporabili metodo po Kaplan-Meierju in podali 95 % intervale zaupanja.

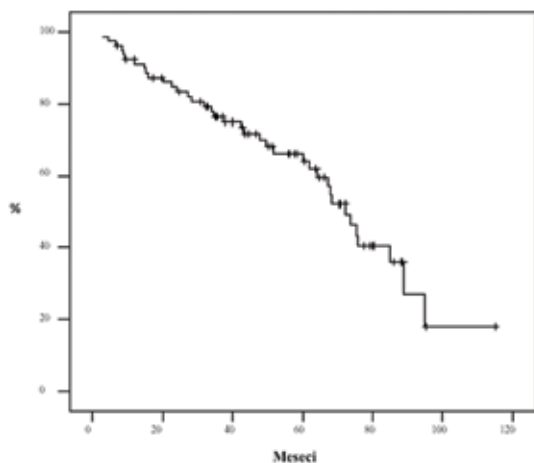
Rezultati

Lastnosti bolnikov so navedene v preglednici 1. Začetni odmerek imatiniba je bil 400 mg/dan in pri 25 % (20/81) bolnikov zmanjšan zaradi sopojavov, predvsem preobčutljivostnih kožnih reakcij. Srednji čas spremljanja naših bolnikov je bil 66 mesecev (maksimalni 115 mesecev). Srednji čas do napredovanja bolezni je bil 52 mesecev (95 % interval zaupanja 42 do 61 mesecev) in srednje preživetje 72 mesecev (95 % interval zaupanja 64 do 81 mesecev). Kaplan-Meierjevi krivulji srednjega časa do napredovanja bolezni in skupnega preživetja sta prikazani na slikah 1 in 2.

Slika 1: Čas do napredovanja bolezni ob zdravljenju z imatinibom (n=81)



Slika 2: Preživetje (n=81)



V času spremljanja bolnikov na tarčnem zdravljenju smo pri 41/81 (56 %) bolnikih na osnovi UZ-preiskave trebuha posumili na napredovanje bolezni. Ta sum je bil pri 39/81 (48 %) bolnikih potrjen s CT-preiskavo trebuha s kontrastom. V času opazovanja smo v povprečju na bolnika opravili 19,2 UZ-pregledov trebuha in 1,7 CT-pregledov trebuha s kontrastom. Pri 8 bolnikih (10 %) smo potrdili fokalno napredovanje bolezni, vsi so bili operirani. Zdravljenje drugega reda s sunitinibom je v Sloveniji na voljo od sredine leta 2007. Z njim smo zdravili 22/39 bolnikov, pri katerih je bolezen napredovala ob zdravljenju z imatinibom.

Razprava

Srednji čas do napredovanja bolezni naših bolnikov z razsejanim GIST, zdravljenih z imatinibom, je 52 mesecev, srednji čas skupnega preživetja ob uporabi imatiniba, sunitiniba (od leta 2007) ter kirurgije pri bolnikih s fokalnim progresom bolezni pa 72 mesecev.

V primerjavi s podatki v literaturi ugotavljamo veliko razliko v srednjem času do napredovanja bolezni. Srednji čas do napredovanja bolezni naših bolnikov je bistveno daljši. V objavljenih raziskavah in serijah poročajo o srednjem času do napredovanja bolezni od 18 do 36 mesecev (2, 3, 4).

Eden od možnih razlogov za tako dolg srednji čas do napredovanja bolezni naših bolnikov je metoda spremljanja bolnikov z manj natančno radiološko preiskavo, kot je CT-preiskava trebuha s kontrastom. Za takšen protokol obravnave smo se odločili ob pričetku zdravljenja teh bolnikov z imatinibom, leta 2001, zaradi takratne slabe dostopnosti do CT-preiskave na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in drugje v Sloveniji, kjer je potekala obravnava teh bolnikov. Ker so bile naše začetne izkušnje s takšnim protokolom ugodne (7), smo se tudi v nadaljevanju držali enakega protokola. Takšen način sledenja pomeni tudi manjše tveganje za neželene učinke, ki jih prinaša kontrastna CT-preiskava: alergične reakcije na kontrast, okvara ledvic in izpostavljenost ionizirajočem sevanju. Akutne in kasne alergične reakcije na kontrast se po podatkih iz literature pojavljajo v 0,3 % do 14 % bolnikov, s kontrastom povzročena nefopatija v do 5 % pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo in pri do 50 % tistih s predhodno ledvično okvaro (8, 9). Drugo tveganje, ki ga pri bolnikih z maligno boleznijo pogosto zanemarjamo, predvsem zaradi

slabe prognoze in pričakovanega kratkega preživetja, je izpostavljenost ionizirajočem sevanju in s tem povezano tveganje za razvoj sekundarne maligne bolezni. Glede na to, da bolniki z razsejanim GIST-om na tarčnem zdravljenju živijo 10 let in več, posebej tisti po dopolnilnem zdravljenju, to tveganje ni več zanemarljivo. CT-preiskava trebuha s kontrastom predstavlja veliko izpostavljenost ionizirajočim žarkom, od vseh CT-preiskav je največja in znaša 15 mSv (10, 11). Ponavljajoče se preiskave zato že lahko predstavljajo klinično pomembno izpostavljenost.

Z UZ-pregledom trebuha ni moč uporabiti Choijevih kriterijev za napredovanje bolezni (meritev Hausfeldovih enot), prav tako je težje ugotoviti fokalno napredovanje bolezni ('lesion in a mass') (12, 13, 14). Prav to je lahko ena od slabosti neuporabe CT-preiskave, saj z UZ-preiskavo težje zgradimo ugotovimo fokalno napredovanje bolezni in s tem bolniku, v kolikor je to izvedljivo, omogočimo kirurško zdravljenje. Vendar ni jasnih dokazov (prospektivne randomizirane raziskave), ki bi potrdili, da kirurški poseg vpliva na preživetje teh bolnikov. Znano je, da imajo bolniki z razsejanim GIST, s stabilno boleznijo in s fokalnim napredovanjem bolezni ob zdravljenju s TKI, daljše skupno preživetje po 'debulking' kirurškem posegu (15). Kljub temu smo kar 10 % naših bolnikov uspeli uspešno operirati zaradi fokalnega napredovanja bolezni.

Druga možna nevarnost manjše natančnosti ugotavljanja napredovanja bolezni z UZ in ne s CT-preiskavo pa je, da bi bilo zaradi tega preživetje bolnikov lahko krajše. Zdravljenje po napredovanju bolezni ('treatment beyond progression'), to je nadaljevanje z zdravljenjem, ki je začelo popuščati, vendar deloma še zavira napredovanje bolezni, je ena od možnosti zdravljenja s TKI. Na tej hipotezi slonijo tudi priporočila ESMO, ki priporočajo ponovno zdravljenje z imatinibom po izčrpanem drugem redu zdravljenja s sunitinibom (oziroma izčrpanem zdravljenju z regorafenibom v sklopu tretjega reda, kjer je to možno), če ni na voljo klinične raziskave, v katero bi vključili bolnika (16). Podatki o preživetju naših bolnikov - srednje preživetje 72 meseca - kažejo, da s takšnim načinom sledenja preživetja ne kompromitiramo.

Daljši čas do napredovanja bolezni naše skupine bolnikov je lahko tudi posledica tega, da ima večji delež bolnikov bolezen z ugodnejšimi mutacijami, ki imajo boljše napoved poteka bolezni in daljše preživetje (17). Ker v Sloveniji do nedavnega nismo rutinsko izvajali analize mutacij, nimamo podatkov, s katerimi bi podprli to hipotezo. V naslednji analizi bomo vsekakor o vlogi tega dejavnika lahko poročali.

Z uporabo tarčnega zdravljenja se je preživetje bolnikov z razsejanim GIST v primerjavi s historičnimi kontrolami pomembno izboljšalo. To zdravljenje je priznано kot eden največjih napredkov v onkologiji v zadnjem desetletju (18). Srednji časi preživetja v večjih serijah bolnikov z razsejanim GIST so bili med 57 do 71 meseci (2, 3, 4). Čeprav neposredna primerjava preživetja naših bolnikov s podatki iz literature nima prave znanstvene podlage, lahko vsekakor zaključimo, da preživetje naših bolnikov z uporabo protokola, ki vključuje UZ-preiskavo trebuha, ni kompromitirano. Ob tem pa so imeli bistveno manj pričakovanih zapletov kontrastne CT-preiskave (8, 9, 10, 11). Poleg tega predstavlja takšen način obravnave bolnikov tudi pomembno stroškovno prednost.

Zaključek

Uvedba tarčnega zdravljenja je v primerjavi s historičnimi podatki pomembno izboljšala preživetje bolnikov za razsejanim GIST in se danes pojmuje kot eden največjih napredkov v onkologiji.

Srednje preživetje naših bolnikov z razsejanim GIST je ob zdravljenju z imatinibom v zgornjih intervalih zaupanja objavljenih serij, srednji čas do napredovanja bolezni jih celo presega. Razloga za to sta lahko drugačen način sledenja bolnikov s protokolom, ki vključuje UZ-pregled trebuha in/ali ugodnejše mutacije naših bolnikov, kjer sta odziv na zdravljenje in prognoza ugodnejša.

Ker se je preživetje bolnikov z razsejanim GIST po uvedbi tarčnega zdravljenja izrazito podaljšalo, je pomembno, da rezultate takšnega zdravljenja skrbno spremljamo in jih primerjamo z objavljenimi serijami. Tako bolnikom lahko zagotavljamo ustreznost obravnave. Ker so takšne primerjave tem bolj zanesljive, čim ožji so intervali zaupanja, je racionalno, da se redke bolezni v tako majhni državi, kot je Slovenija, obravnavajo v enem centru. Še bolj pomembna je obravnava teh bolnikov na multidisciplinarnem konziliju. Vsi naši bolniki so bili tako ob postavitvi diagnoze kot kasneje, ko smo se odločili o progresu, kirurški terapiji ali zamenjavi terapije, obravnavani na konziliju za mezenhimske tumorje. Takšna so tudi mednarodna priporočila. Glede na naše rezultate lahko zaključimo, da z uporabljenim protokolom sledenja preživetja naših bolnikov nismo ogrozili, smo pa nedvomno prispevali k boljši kakovosti njihovega življenja in obenem zmanjšali stroške obravnave.

Tabela 1: Lastnosti bolnikov (n=81)

Spol	Moški	37 (46 %)
	Ženski	44 (54 %)
Starost	Srednja 63 let	30 - 86 let
Anatomsko mesto	Želodec	
	Tanko črevo	39 (47 %)
	Debelo črevo	30 (38 %)
	Danka, retroperitonej in neznano	6 (7,5 %)
		6 (7,5 %)
Mesta zasevkov	jetra	31 (38%)
	trebušna votlina	29 (36%)
	jetra in trebušna votlina	21 (26 %)

Literatura

- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Nov; 10(11): 1045-52.
- Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST) *J Clin Oncol.* 2010 March 1; 28(7): 1247-53.
- Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, Joensuu H. 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 Feb 1; 26(4): 620-5.
- Yeh CN, Chen YY, Tseng JH, Chen JS, Chen TW, Tsai CY, Cheng CT, Jan YY, Chen MF Imatinib Mesylate for Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT: A Decade Experience from Taiwan. *Transl Oncol.* 2011 Dec; 4(6): 328-35.
- Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Mar 28; 373(9669): 1097-104.
- Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegard T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial *JAMA.* 2012 Mar 28; 307(12):1 265-72.
- Repar A, Matos E et Zakotnik B. Tarčno zdravljenje razsejanih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev v Sloveniji. *Onkologija* 2008; XII(1): 13-16.
- Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical Pharmacology, Uses, and Adverse Reactions of Iodinated Contrast Agents: A Primer for the Non-radiologist *Mayo Clin Proc.* 2012 April; 87(4): 390-402.
- Loh S, Bagheri S, Katzberg RW, Fung MA, Li CS. Delayed Adverse Reaction to Contrast-enhanced CT: A Prospective Single-Center Study Comparison to Control Group without Enhancement. *Radiology.* 2010 June; 255(3): 764-71.
- Huda W, He W. Estimating cancer risks to adults undergoing body CT examinations. *Radiat Prot Dosimetry.* 2012 Jun; 150(2): 168-79.
- Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, Khorasani R. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults *Radiology.* 2009 Apr; 251(1): 175-84.
- Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25:1760-4.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1753-1759.
- Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist.* 2008; 13 Suppl 2: 4-7.
- Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnoli MM. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Clin Oncol.* 2006 May 20; 24(15): 2325-31.
- http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii49.full
- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5360-7.
- Lemonick MD, Parka A. New hope for cancer. *TIME Magazine.*; 2001 May 28, Vol. 157, No 21.