

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Wydział Farmaceutyczny z O. Analityki Medycznej

Studium Kształcenia Podyplomowego

Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

mgr farm. Pascal Jaromin

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

Kierownik specjalizacji: Specjalista Farmacji Klinicznej mgr farm. Marek Sekular

Leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST)

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST - ang. Gastrointestinal Stromal Tumors) to najczęstsze nowotwory pochodzenia mezenchymalnego zlokalizowane w przewodzie pokarmowym. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego wywodzą się najprawdopodobniej z prekursorów komórek śródmiażdżowych Cajala, które są odpowiedzialne za ruchy perystaltyczne jelit i mogą rozwijać się w obrębie całego przewodu pokarmowego. Najczęściej powstają w żołądku (60-70%), dwunastnicy i jelicie cienkim (20-25%), rzadziej występują w jelicie grubym oraz w przełyku (5%) [1, 2].

GIST najczęściej wykrywany jest u osób starszych, między 60-65 rokiem życia, z podobną częstotliwością u obu płci. Rzadko jest rozpoznawany u dzieci. Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego morfologicznie i klinicznie cechują się dużą różnorodnością. Powstają w mięśniowej warstwie przewodu pokarmowego. Najczęściej występują w postaci litych, owalnych guzów, a kierunek ich wzrostu nie jest ściśle określony – mogą rozwijać się do, jak i poza światło przewodu pokarmowego, ale mogą również pozostawać zmianą tylko śródścienną. Ich rozmiary są mocno zróżnicowane i mogą wynosić od kilku milimetrów do nawet kilkudziesięciu centymetrów. Mogą to być małe, niewielkie guzy niedające objawów, które wykrywane są zazwyczaj przypadkowo w czasie badań diagnostycznych lub zabiegów operacyjnych, ale także mogą to być guzy o bardzo dużej złośliwości z masywnymi przerzutami, które dają objawy specyficzne dla miejsca występowania. Stopień złośliwości GIST oceniany jest m.in. na podstawie minimum trzech podstawowych parametrów - lokalizacji, wielkości i aktywności mitotycznej guza [2, 3, 4].

W większości GIST charakterystyczne są aktywujące, somatyczne, wzajemnie wykluczające się mutacje genów KIT lub PDGFRA, które kodują błonowe receptory o aktywności kinaz tyrozynowych. Nadekspresja genów prowadzi do stałej, niezależnej od liganda autofosforylacji kinaz receptorowych KIT lub PDGFRA. Dochodzi do zmian konformacji receptora, a następnie do aktywacji wielu wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnału, takich jak PI3K/AKT, MAPK, STAT. Prawie wszystkie (80-85%) GIST są związane z ekspresją immunohistochemiczną markera CD117 (KIT). Większość mutacji genu KIT zlokalizowanych jest w eksonie 11 (70%), rzadziej w eksonie 9 (6-8%). Mutacje w eksonie 9 występują częściej w GIST wywodzących się z jelita cienkiego i okrężnicy. Z kolei mutacje w genie PDGFRA dotyczą najczęściej eksonu 18. 12%-15%

przypadków GIST nie wykazuje mutacji KIT lub PDGFRA. Jest to tzw. dziki typ GIST (wild-type) często występujący w pediatrycznych GIST. Lokalizacja mutacji jest istotna do przewidywania odpowiedzi na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych [2, 3, 4].

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego charakteryzują się dużą opornością na klasyczną chemioterapię i radioterapię, dlatego jedną z najskuteczniejszych metod leczenia jest leczenie chirurgiczne. Takie postępowanie pozwala na uzyskanie 5-letniego okresu bez nawrotu choroby w 35%-65% przypadków. Nowotwory GIST cechuje duży potencjał nawrotowości, w związku z tym w każdym przypadku należy rozpatrzyć ewentualne zastosowanie leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych – imatynibem. Zastosowanie imatynibu jest leczeniem z wyboru w przypadku nieoperacyjnych i/lub rozsiaanych guzów GIST. [1, 4, 5]

Imatynib został wprowadzony na rynek w 2001 r. jako lek stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) z obecnością chromosomu Philadelphia. Jest to pochodna 2-fenyloaminopirymidyny i drobnocząsteczkowy inhibitor niektórych kinaz tyrozynowych, m.in. wewnątrzkomórkowej kinazy ABL, fuzyjnego białka BCR/ABL, KIT i PDGFRA. Mechanizm działania tego leku opiera się na blokowaniu miejsca wiązania ATP w cząsteczce enzymu. Grupa fosforanowa z ATP nie zostaje przeniesiona na tyrozynę substratu, co hamuje proliferację komórek i/lub nasila ich apoptozę. Odkrycie, że większość nowotworów GIST posiada mutacje w genach kodujących receptory KIT (CD117) i PDGFRA pozwoliło na wprowadzenie imatynibu w leczeniu tych nowotworów. Skuteczność leczenia imatynibem pacjentów z GIST stało się jednym z ważniejszych wydarzeń w onkologii nowotorów litych. Był to pierwszy lek ukierunkowany na cele molekularne w komórce nowotworowej, tzw. terapia celowana [2, 3, 4].

Leczenie imatynibem (Glivec) jako lekiem pierwszego rzutu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego jest określone w ramach programu lekowego. Lek ten wykorzystuje się w leczeniu adjuwantowym i neoadjuwantowym, również w chorobie zaawansowanej z przerzutami, chorobie nieoperacyjnej i w nawrotach choroby. Stosowany jest w dobowej dawce początkowej 400 mg jednorazowo. Tabletkę należy przyjmować podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, aby zminimalizować ryzyko podrażnienia przewodu pokarmowego. W przypadkach wystąpienia progresji stosuje się dawkę 800 mg w dwóch dawkach dzielonych [2, 6]. Konieczność zastosowania początkowej dawki 800 mg/dobę powinna być również rozpatrzona w przypadku pacjentów z GIST z mutacją w eksonie 9 receptora KIT, gdyż dostępne wyniki badań wskazują na dłuższy czas wolny od progresji choroby przy takim dawkowaniu. Terapia imatynibem jest skuteczna, cechuje się dobrą

tolerancją, przedłuża życie i jego jakość. Jednak niemal u każdego pacjenta poddanego leczeniu imatynibem stwierdza się wystąpienie jednego lub więcej działań niepożądanych, w stopniu niskim lub średnim, bez większego wpływu na prowadzoną terapię [2].

Imatynib jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu p450, dlatego należy zwrócić uwagę na pozostałe leki, jakie przyjmuje pacjent. Substancje czynne, które zmieniają aktywność tego cytochromu, mogą mieć istotny wpływ na stężenie imatynibu w osoczu. Leki, które zwiększają aktywność cytochromu p450 (induktory) i jednocześnie zmniejszają stężenie imatynibu to m.in. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, rifampicyna, fenobarbital. Leki, które zmniejszają aktywność cytochromu p450 (inhibitory) i równocześnie zwiększają stężenie imatynibu to m.in. inhibitory proteazy – indynawir, lopinawir, rytonawir, sakwinawir, azolowe leki przeciwgrzybicze i niektóre antybiotyki makrolidowe [7]. Przyjmuje się, że leczenie imatynibem jest kontynuowane przez kilka lat, aż do chwili pojawiania się progresji, bowiem zaprzestanie terapii tym lekiem może prowadzić do szybkiego nawrotu choroby. U pacjentów z GIST odpowiadających na leczenie wraz z wydłużającym się czasem trwania leczenia, dość często dochodzi do pojawienia się oporności wtórnej (nabytej) na imatynib [1, 2, 4, 5].

Pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, u których stwierdzono nietolerancję lub oporność na imatynib powinni zostać zakwalifikowani do II linii leczenia sunitynibem (Sutent). Sunitynib został dopuszczony do obrotu w 2007 r. jako lek w terapii zaawansowanego i/lub rozsianego GIST oraz w raku nerki. Jest to inhibitor wielokinazowy, m.in. kinaz tyrozynowych receptorów KIT i PDGFRA. Według dostępnych badań stosowanie tego leku daje długotrwałe odpowiedzi u części chorych na GIST z opornością na imatynib, w szczególności w przypadku pierwotnej mutacji w eksonie 9 w genie KIT i w mutacjach typu wild-type [1, 2, 3, 4]. Sunitynib u pacjentów z GIST podaje się w początkowej dawce 50 mg doustnie raz na dobę, niezależnie od posiłku przez okres 4 kolejnych tygodni, po czym następuje dwutygodniowa przerwa. Jeden cykl leczenia obejmuje 6 tygodni. W zależności od tolerancji chorego i ocenianego bezpieczeństwa dawkę można każdorazowo zmieniać o 12,5 mg lub przedłużać przerwę w stosowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg [6]. Działania niepożądane po podaniu sunitynibu są częstsze niż w przypadku podawania imatynibem i obejmują głównie zaburzenia hematologiczne, endokrynologiczne i układu pokarmowego. Bardzo często pojawiają się zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz mięśniowo-szkieletowe [8].

Leczenie pacjentów z przerzutowymi bądź nieoperacyjnymi nowotworami podścieliska przewodu pokarmowego, u których wystąpiła progresja choroby przy stosowaniu imatynibu i sunityny jest możliwe. U takich chorych w ramach programu lekowego można zastosować sorafenib (Nexavar) [2]. Stosuje się go doustnie w dawce dobowej 800 mg, podzielonej na dwie dawki po 400 mg, między posiłkami lub z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu [6]. Możliwe jest również zastosowanie innego leku – regorafenibu, pochodnej sorafenibu. Sorafenib i regorafenib to leki będące inhibitorami wielokinazowymi [9,10].

Obecnie nowotwory GIST to jedne z najlepiej opisanych pod względem molekularnych nowotworów litych o dość dobrze poznanym mechanizmie powstawiania, opracowanej terapii celowanej i zależności między wynikami leczenia, a stanem mutacyjnym. Wprowadzenie do leczenia imatynibu dało szansę na przeżycie chorym na zaawansowany GIST (nieoperacyjny i/lub przerzutowy) i tym samym otworzyło nowy kierunek terapii ukierunkowanej molekularnie w onkologii. Obecnie trwają badania nad znaczeniem leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatynibem oraz nad skutecznością innych leków celowanych molekularnie w przypadku wystąpienia oporności w trakcie leczenia imatynibem [4, 10].

Piśmiennictwo

1. Guzińska-Ustymowicz K., Nasierowska-Guttmejer A., Czartoryska-Arłukowicz B. Znaczenie współpracy patomorfologa i onkologa w leczeniu guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013; 9: 89-96
2. Rutkowski P., Szumera-Ciećkiewicz A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) – 2018, *Oncology in Clinical Practice* 2018; 14, 6: 399-407
3. Mac K., Wójcik M. Kliniczna i molekularna charakterystyka nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), *Postępy Hig Med. Dosw.* 2008; 62: 272-281
4. Rutkowski P., Kulig J. i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), *Nowotwory. Journal of Oncology* 2011; 61, 1: 70-80.
5. Reynoso D., Trent J. C., Neoadiuwantowe i adiuwantowe leczenie imatynibem chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego: stan obecny i najnowsze osiągnięcia, *Current Opinion in Oncology* 2010; 22: 330-335.
6. Program lekowy NFZ – zał. B.3. Leczenie nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10, C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)

7. Charakterystyka produktu leczniczego - Glivec.
8. Charakterystyka produktu leczniczego - Sutent.
9. Chamberlain F., Farag S., et al. Toxicity management of regorafenib in patients with gastro-intestinal stromal tumour (GIST) in a tertiary cancer centre, Clin Sarcoma Res 2020; 10: 1
10. Stępniaak J., Rutkowski P. Regorafenib. Skuteczność i bezpieczeństwo w terapii zaawansowanych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem – omówienie badania III fazy, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014; 10, 4: 192-195