

ГОДИШНА СЕСИЯ НА АМЕРИКАНСКОТО ОБЩЕСТВО ПО КЛИНИЧНА ОНКОЛОГИЯ (ASCO) - ЧИКАГО - 2014год.

Ако трябва да обобща с няколко думи тазгодишните презентации на сесията на Американското общество по клинична онкология (ASCO), изглежда, дори 14 години след невероятния пробив на Imatinib при лечението на ГИСТ, ентузиазмът на медицинските специалисти по отношение на прицелните противотуморни медикаменти не стихва.

По-долу ще се опитам да ви разкажа за по-значимите презентации, като условно ще ги групирам в няколко раздела. Знаете, аз нямам медицинско образование, затова може някъде да не съм разбрала правилно посланието на специалистите.

1. По отношение на адювантното лечение с imatinib:

Благодарение на категоричните резултати от основните клинични изпитвания (ACOSOG Z9001, SSGXVII/AIO и EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG) за ползите от адювантното лечение с imatinib, 3-годишната терапия вече е факт, но сега на дневен ред са дискусиите около правилната преценка за риска от рецидив, както и при кои пациенти този риск е по-висок след приключването ѝ.

Направено е следното изследване – разпространена е кратка анкета сред 109 онколози от САЩ в която те попълват данни за 506 пациенти, претърпели хирургично отстраняване на първичен ГИСТ (Guérin et al, abstract 10545). Анализите показват, че риска от рецидив (според класификацията на Miettinen) в 1/3 от всички случаи е преценен като по-нисък от колкото е в действителност, а при пациентите с висок риск, този дял достига 50%. Най-често занижен риск е установен при пациенти с ГИСТ с локализация различна от стомах, размер между 5 и 10 см. или брой митози между 6 и 10 на 50HPF. Съответно тази група от пациенти е неправилно лекувана (под 3 години адювантна терапия) и в сравнение с групата от пациенти с правилна оценка на риска, тук случаите на рецидив са значително повече. Тези резултати показват колко е важно първоначалното оценяване за правилното лечение на пациентите с локализирано заболяване. Те налагат и убеждението, че занапред трябва да се търсят други, по-точни и сигурни критерии за оценка, като връзка между риска от рецидив и генотипа на тумора, по-точно дефиниране на понятието „среден/умерен риск“ и др.



Д-р Piotr Rutkowski

Специалист, хирург-онколог, ГИСТ-специалист, болница
Maria Skłodowska-Curie – Варшава, Полша

В тази насока е и презентацията на Д-р Piotr Rutkowski от Полша (Rutkowski et al, abstract 10517). Неговите наблюдения сред 692-ма пациенти с ГИСТ определят следните параметри, като независим лош прогностичен фактор:

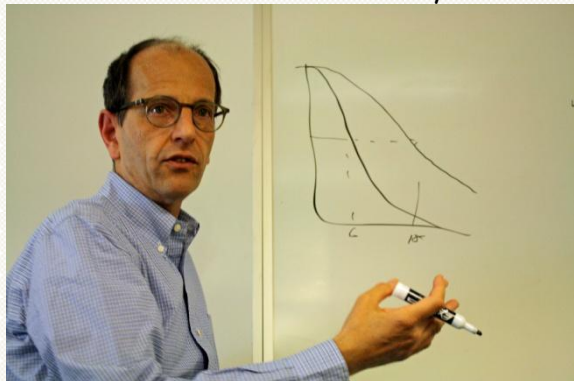
- ✓ възраст > 40 години
- ✓ мъжки пол
- ✓ мутация в c-kit, екзон 11 - делеция 557-558

в допълнение на прилаганите вече параметри като размер, локализация и митотичен индекс. В неговото изследване, противно на други публикации се установява, че пациентите с мутация в c-kit, екзон 11 - делеция 557-558, рецидивират толкова често и бързо, колкото и тези с мутация в c-kit, екзон 9.

2. Лечение след рецидив и/или метастатична болест - терапия от I-ва линия:

Интересното тази година е, че противно на повечето досегашни изследвания търсещи отговор и анализиращи причините за лекарствена резистентност, Д-р Demetri (Demetri et al, abstract 10508)

акцентира върху факта, че 26% от пациентите включени в едно от първите клинични изпитвания за лечение на ГИСТ с imatinib ([SWOG 50033](#) - сравнява терапевтичния ефект от 800 мг дневно с 400 мг imatinib при ГИСТ) са живи и продължават лечението си, а при 22% е регистрирана преживяемост над 10 години, като за половината от тях има данни, че продължават лечението си с imatinib. Повечето от тях са с мутация в екзон 11 на c-kit.



Проф. George D. Demetri

По-задълбоченият анализ на причините довели до този, на пръв поглед необикновено дълъг отговор от терапията с иматиниб, може един ден да се окаже решаващ за много пациенти. В свое интервю пред [Healthcanal](#), Д-р [Demetri](#) казва „Това проучване потвърждава дългосрочната полза от лечението с прицелни медикаменти в една определена група от пациенти с животозастрашаващ метастатичен ГИСТ...Нашите усилия сега са фокусирани върху разбирането на причините за тяхното добро състояние и търсенето на нови начини за справяне с лекарствената

резистентност с приложение на комбинации от медикаменти, с развитието на нови терапевтични стратегии и молекули“

В търсене на подобни зависимости е и представянето на екип изследователи от Южна Корея ([D.H Koo et al, abstract 10544](#)), като техните наблюдения предполагат определена генетична предразположеност при някои пациенти - наричат го специфичен полиморфизъм на ензимната система цитохром р450 - която е причина за по-високи плазмени нива на imatinib и съответно за по-дълга преживяемост без прогресия на болестта. Припомням - цитохром р450 е онази ензимна система, с чиято помощ се метаболизира imatinib.

3. Генетичните изменения при ГИСТ:

Във всички презентации се говори за тях.

Очевидно, все по-доброто познаване на генетичните изменения в клетките на ГИСТ, вече е неразделна част от правилното определяне на терапевтичния план:

- ✓ Ползата от лечението с imatinib зависи от първичните мутации на тумора;
- ✓ 20% от ГИСТ на стомаха проявяват първична резистентност защото са с мутация в PDGFRα-D842V. В тези случаи, адювантното лечение не би било от полза за пациента;
- ✓ При определени мутации (c-kit, екзон 11 - делеция 557-558), определящи ГИСТ като по-агресивен и склонен към бързо рецидивирание и метастазирание, може би, би било удачно адювантното лечение да продължава повече от 36 месеца;
- ✓ Броят на лекарствата от вида на инхибиторите на тирозин киназа прилагани за лечение на напреднал ГИСТ расте и всяка от новите молекули си има свой специфичен таргет, т.е. повлиява само определен тип генни мутации;
- ✓ Последните изследвания за генетичните промени в клетките на педиатричния, див подвид на ГИСТ поставят въпроса дали изобщо става въпрос за ГИСТ или това е съвсем различно заболяване?

В тази връзка са и заключенията на колектив от специалисти от Болоня - Италия - [M. Nannini et al, abstract 10513](#). Те правят подробен генетичен анализ на туморни клетки на този подвид на ГИСТ за всички свързани с болестта мутации и имунохистохимичен анализ както за CD117и DOG1, така и за експресия на други протеини. Да, тези ГИСТ изглежда могат да са CD117(+), но всички останали параметри ги различават от спорадичния ГИСТ при възрастни. По всяка вероятност новите познания за тази малка група пациенти ще доведе до отделянето им от групата на ГИСТ.

Генетичните промени са в основата и на резистентността към лечение с imatinib. Изследователски екип от гр. [Essen](#) - Германия наблюдава какво се случва в тумора, когато по време на иначе успешно лечение с imatinib в него започнат да се появяват клетки с други, вторични мутации, резистентни към тази терапия. Те установяват, че imatinib успява да се справи с туморния растеж

единствено когато устойчивите клетки са в минимално количество. Когато обаче те нараснат до над 50%, изглежда imatinib дори започва да подпомага разрастването на тумора. Това е много интересен факт, но все пак става въпрос за лабораторни наблюдения. Дали това се случва и при пациентите - за сега не знаем ([S Grunewald et al, abstract 10555](#)).

Екипът на проф. Peter Hohenberger от Университета в Mannheim - Германия в своята презентация



Проф. Д-р Peter Hohenberger
Медицински университет на Mannheim -
Германия

([P. Hohenberger et al, abstract 10518](#)) анализира видът на вторичните мутации у пациенти с резистентност към лечението с imatinib - 90% от тях са точкови мутации в екзон 13 на c-kit (кодон 654) и екзон 17 на c-kit (кодони 820-822). Вторични мутации в екзон 13 са открити в тумори с първична мутация в екзон 11 на c-kit. Друг интересен факт е връзката между анатомичната локализация на първичния тумор и вида на вторичните мутации - изглежда ГИСТ с произход различен от стомах, развива вторични мутации в екзон 17 на c-kit. Това е много интересна зависимост. Може би, тези факти ще доведат до преосмисляне на това кое лекарство е II-ра линия и кое е III-та и sunitinib да бъде предписван като II-ра линия терапия при случаите на вторични мутации в екзони 13 или 14 и

локализация на първичния тумор стомах, а в случаите на различна от стомах локализация и вторични мутации в екзон 17 (тези мутации са резистентни към лечение със sunitinib), II-ра линия терапия да бъде regorafenib.

4. Нови и не толкова нови формули за лечение на ГИСТ:

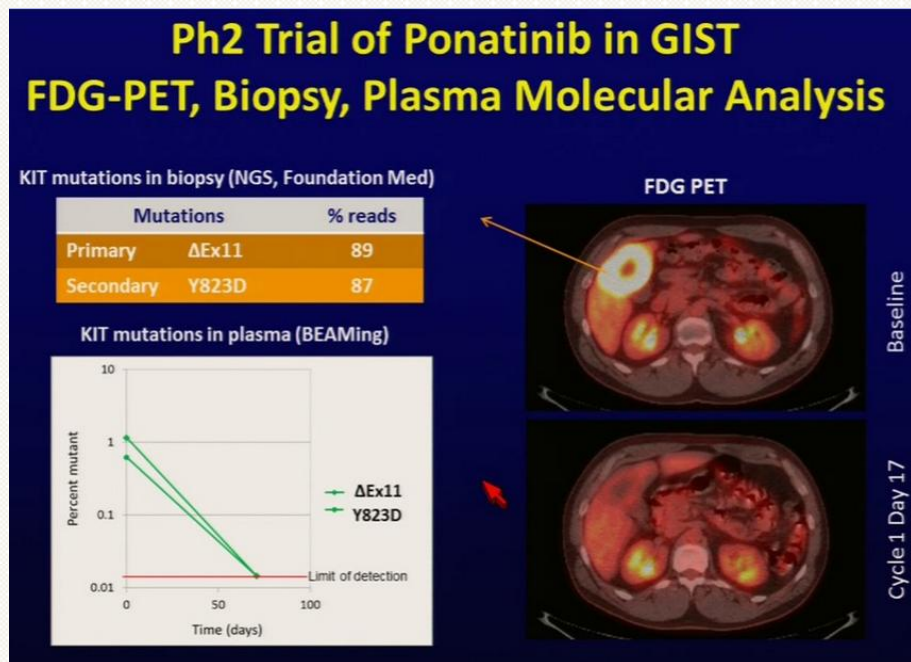
- **Sunitinib** - при прогресия по време на лечение с 400 мг imatinib, кое е по-добре? 800 мг. imatinib или направо преминаване към лечение със sunitinib? Отговор на този въпрос дава презентацията на екип от специалисти от Италия ([Vincenzi et al, abstract 10515](#)). Заключениета са, че изглежда по-голяма полза от терапията със sunitinib имат пациентите преминали директно към нея, в сравнение с тези изчакали 5 месеца тази промяна на лечение с 800 мг. imatinib. При пациентите с мутация - делеция в екзон 11 на c-kit, терапията с висока доза imatinib има значително по-добър ефект, докато при тях, резултатите от лечението със sunitinib не са така добри. Това проучване не е рандомизирано - изборът на терапия е бил въпрос на преценка на лекаря, а понякога и желание на пациента.

- **Regorafenib** - това лекарство, което дава нови надежди за пациентите с ГИСТ, продължава да бъде обект на редица проучвания. Специалисти от [Royal Marsden Hospital](#) - Великобритания, анализират в своята презентация ([Maruzzo et al, abstract 10551](#)) наблюденията си върху пациенти лекувани с regorafenib по време на програма за предварителен достъп до медикамента (преди одобрението му от регулаторните органи) като акцентират върху безопасността на пациентите. В заключение, те преценяват нежеланите странични реакции, като съвместими с данните от други проучвания и потвърждават ползите от лечението с regorafenib в клиничната практика в реални условия.

- **Ponatinib** - това, може би ще бъде следващ пробив в лечението на метастатичен ГИСТ. Още миналата година ([ASCO 2013, Heinrich et al, abstract 10509](#)) се разбра, че формулата показва активност срещу всички познати и свързани с туморния растеж мутации в c-kit - от екзон 12 до екзон 18, освен това потиска активността на рецепторите на тромбоцитния растежен фактор и на съдовите ендотелни растежни фактори, а IC50 е обещаващо дори в сравнение с imatinib и sunitinib. Резултатите от фаза II на клиничното изпитване ([Heinrich et al, abstract 10506](#)) показват добри резултати за пациентите с мутация в екзон 11 на c-kit - 60% са без прогресия 6 месеца след започване на лечението. Пациентите с различна мутация имат по-малки ползи - 27% не са прогресирали за този период от време. Проблемът с това лекарство е токсичността му - миналата

година, FDA дори прекрати проучването поради зачестили случаи на съдови проблеми наблюдавани при пациенти с левкемия. При ГИСТ, този проблем се наблюдава много по-рядко.

- **Linsitinib** (очакван ефект при пациенти с див подвид на ГИСТ), **Crenolanib** (очакван ефект при пациенти с мутация в PDGFRA D842V, която проявява първична резистентност към лечение с одобрените медикаменти) и **Dovitinib** са формули, които продължават да са предмет на проучване по отношение на ГИСТ, но изглежда резултатите не са така обещаващи, както се предполагаше на представянето им на миналогодишната сесия на ASCO.



Както споменах в началото, ентузиазмът по отношение на този вид лекарства не напуска изследователите и специалистите.

5. Механизми и зависимости на болестта:

- Изглежда ГИСТ на тънкото черво, много по-често е с изявена симптоматика още при диагностицирането му (90% от случаите, като 8% от тях са с перфорация на червото) по-бързо и по-често се откриват вече метастазирани (26%), като развиват по-често абдоминални метастази от колкото чернодробни, а открити вътретуморни калцификати при диагностиката се оказват добър прогностичен фактор (A. D. Baheti et al, abstract 10547).

- Проучване на Dana Farber Institute твърди, че рискът от рецидив при ГИСТ на стомаха може да бъде определен без да се знае мутационния статус на тумора - достатъчно е да се анализира образът от първия скенер: рискът е 78%, ако туморът е >10 см., 60% ако няма ясни и с правилна форма граници (срещу 10% за туморите с гладки очертания) и 45% ако се наблюдават хиперденсни (с висока плътност) разраствания като корона около тумора (срещу 8%, когато няма такава корона) (A.O'Neill et al, abstract 10548).

- Доста неприятни за нас са заключенията на испанска група от специалисти (A.Estival et al, abstract 10552). Според техните наблюдения върху 95 случаи на ГИСТ фактът, че 18 от тях (19%) са развили и друго злокачествено заболяване, води до извода, че при пациентите с ГИСТ този риск е завишен.

В заключение, бих казала, че макар тази година да няма никакви сензационни новини, изглежда интересът към ГИСТ не намалява, а усилията на онкологичната общност е насочена към все по-доброто разбиране и изучаване на генетичните особености и механизми задвижващи неговата злокачественост. За нас, пациентите и техните близки, остава надеждата, че целият този финансов и умствен ресурс, един ден ще доведе до сензационната новина „Ракът е напълно лечим!“

Юли ☺

София, 15.06.2014