

ГОДИШНА СЕСИЯ НА АМЕРИКАНСКОТО ОБЩЕСТВО ПО КЛИНИЧНА ОНКОЛОГИЯ (ASCO) – ЧИКАГО – 31.05 ÷ 04.06 2013год.

Скъпи приятели, с уговорката, че не съм специалист, ще се опитам да обобщя презентациите свързани с ГИСТ и представени на тазгодишната сесия на ASCO.

За разлика от 2012г., когато представянето на резултатите от III-та фаза на клиничното изпитване на *regorafenib*, като трета линия терапия за лечение на ГИСТ, предизвика голям отзвук, в общи линии, тази година няма чак такива значими презентации. Въпреки това, събитията на ASCO 2013, свързани с ГИСТ са почти 60. Аз, разбира се, ще спомена само на някои.

Макар и не с такъв отзвук, както преди 13 години ефекта от *imatinib* беше оценен като революционен, тази година за ГИСТ също така важно може да се окаже откритието на метод, с който се идентифицират различните злокачествени мутации чрез кръвна проба, а не чрез изследване на част от туморната тъкан (биопсия).

В тази връзка, две независими проучвания – екип от Германия, ръководен от Д-р *Nikolas von Bubnoff* и международен екип ръководен от д-р *George Demetri* – докладваха горе-долу едни и същи резултати, въпреки, че са използвали донякъде различни методи.

Според д-р *Demetri*, туморната маса само при един пациент може да е много разнородна и дори да има различни видове вторични мутации изолирани на отделни места в рамките на един и същи тумор. Поради тази хетерогенност на ГИСТ, анализ на ДНК само на част от тумора, взета с биопсия, може и да не даде цялостна оценка за вторичните, резистентни към терапията мутации в него. Специалистите установяват, че туморните клетки непрекъснато умират и освобождават ДНК в кръвообращението на пациента и чрез сложна технология, наречена *OncoBEAM Digital PCR*, разработена от лабораториите на *Inostics*, може да се осигури в реално време, цялостна картина на туморния геном, без необходимост от инвазивни биопсии.



Д-р *George Demetri*

Използвайки кръвни проби от участниците в клиничното проучване във фаза III за ефикасността на *regorafenib* като трета линия терапия при ГИСТ, които вече са имали проявена резистентност към лечението с *imatinib* и *sunitinib*, екипът на д-р *Demetri* успява да докаже, че тази нова технология е много по-добър стандарт за идентифициране на вторични, резистентни към терапията мутации, в сравнение с традиционната биопсия. Приложени двата метода при едни и същи пациенти, в 48% от тях са открити вторични мутации чрез анализ на кръвна проба, докато при анализ на туморна тъкан, взета с биопсия, такива се откриват едва в 12%. При почти половината от изследваните кръвни проби се откриват повече от един вид вторични мутации в протеина *c-kit*. За онколозите, едно пълно познаване на молекулярния профил на пациента с ГИСТ, би позволило избор на оптимален вариант за последващо лечение. За пациента, един кръвен тест създава минимален дискомфорт, а за изследователските екипи, тази технология би помогнала за създаване на терапии тясно насочени към определен тип мутации, като по този начин ще се избегне прилагането на токсичните лекарства с широка насоченост.

Можете да гледате [тук](#) презентацията на Д-р *George Demetri* представена на ASCO 2013.

Можете да видите видео материал, в който Д-р *George Demetri* говори за този метод [тук](#).



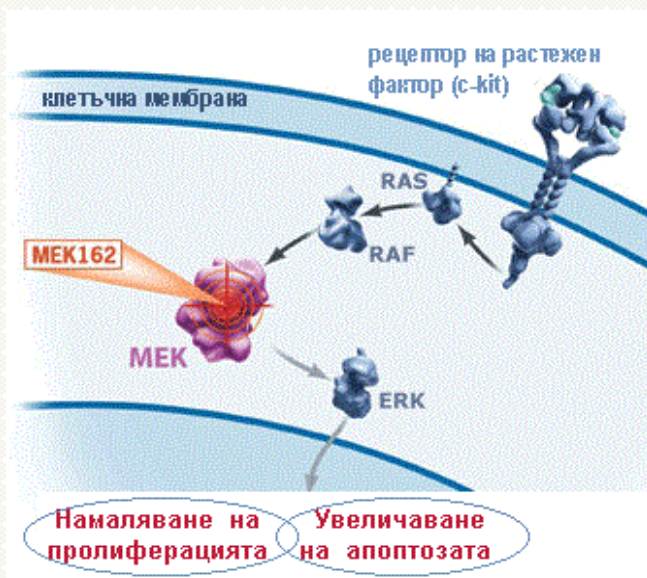
Д-р *Nikolas von Bubnoff*

Знаем, че изследвания за *туморни маркери* при ГИСТ няма. В търсене на някакъв *биомаркер* за хода на болестта и при ГИСТ, екипът на Д-р *Nikolas von Bubnoff* в Германия използва малко по-различен метод от този на Д-р *Demetri* за да открие циркулиращи в кръвообращението на пациентите фрагменти ДНК от мутирала туморни клетки. Той изследва 291 кръвни проби от 38 пациенти с ГИСТ, за които се знае, че в туморната тъкан имат активни мутации в *c-kit* или *PDGFRA* и в 15 от тях открива такива фрагменти, като количеството е по-високо у пациентите с прогресиращо заболяване в сравнение с тези при които болестта е под контрол. Той и екипът му установяват, че когато пациентите с прогресия се повлияват добре от лечението, количеството ДНК от мутирала ГИСТ клетки намалява. При двама от пациентите, са сравнявани откритите при биопсии вторични мутации с тези открити в кръвните им проби и там се

откриват 4 допълнителни мутации, неидентифицирани при изследване на туморна тъкан взета с многократни биопсии. Очевидни са ползите от тези изследвания - липсата на циркулиращи фрагменти от ДНК на туморните клетки показва добър отговор от лечението, а появата на такива рано подсказва липсата на такъв и всичко това без да се налага извършването на биопсии. Кой знае, тези кръвни тестове, един ден биха могли да заместят и честите изследвания с компютърен томограф?

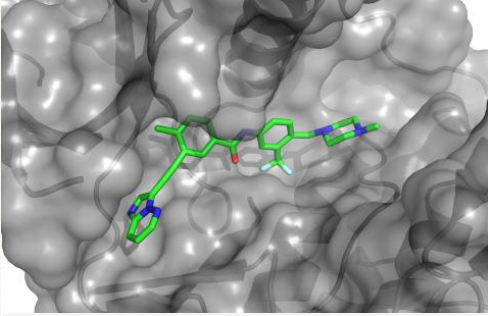
Резюме, от презентацията на Д-р *Nikolas von Bubnoff* и неговия екип, можете да прочетете [тук](#).

Някои от по-важните за лечението на ГИСТ презентации, са свързани с редица формули в процес на клинични изпитвания. Ето и някои от тях:



В съвсем ранна фаза - I ÷ II - е приложението на формулата на *MEK162*, от групата на *MEK* инхибиторите (насочени към потискането на група протеини подпомагащи процесите на деление в клетката) заедно с *imatinib* при новодиагностицирани пациенти с напреднал ГИСТ. *MEK162* е разработен съвместно от *Novartis* и *Array Biopharma* и е насочен към потискане на протеин наречен *ETV1*, който прави протеина *c-kit*, по-силен и по-устойчив. До този момент, *MEK* инхибиторите, прилагани самостоятелно не са показали добра ефективност, но явно тази комбинация се очаква да даде добри резултати при контрол на болестта като I-ва линия терапия, като отложи или дори предотврати появата на

резистентност към лечение само с *imatinib*.



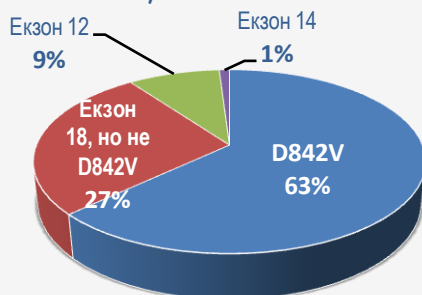
Как молекулата на ponatinib се свързва и блокира c-kit, ген, мутирал при 80% от пациентите с ГИСТ

Ponatinib, е молекула от групата на мултикиназните инхибитори, разработена от *ARIAD* и в края на миналата година получи регистрация от Американската агенция за храни и лекарства за лечение на пациенти с хронична миелоидна левкемия и мутация, до този момент резистентна към сега прилаганите терапии. По отношение на ГИСТ, изследвания на лабораторно ниво (ин витро) показват висока ефикасност на лекарството когато става дума за резистентни към други терапии клетки, включително с мутация в екзон 17 на *c-kit*, която до този момент трудно се контролира. Специалистите очакват дози от едва 45 мг/ден да дадат добър терапевтичен отговор, което ще направи лечението с *ponatinib* не така токсично както други молекули, изискващи високи дози на приложение .

От [тук](#), можете да прочетете резюмето на тази презентация, а [тук](#) може да прочетете и съобщение за стартиране на клинично проучване във фаза II с *ponatinib* за лечение на ГИСТ след резистентност към наличните терапии. Интересно е, че пациентите ще бъдат разделени в две рамена - такива с мутации в *c-kit* и такива с мутации в други гени.

Тази година, медикаментът *masitinib*, разработен от *AB Science* не беше представен на ASCO, но данните за него продължават да са оптимистични по отношение на препарата като 2-ра линия терапия в сравнение със *sunitinib*, а в конкуренция с *imatinib*, също може да се окаже по-добър първи избор за голяма част от пациентите с ГИСТ. Клиничните проучвания във фаза III сравняващи *masitinib* със *sunitinib* и *masitinib* с *imatinib* са в ход в няколко центъра в САЩ и Европа, а страничните ефекти от лечението изглежда се понасят добре от пациентите.

Разпределение на различните видове мутации в PDGFR α



Corless et al-2005

Друг медикамент е *crenolanib*, разработен от фармацевтичната компания *AROG* и с който в момента тече проучване във фаза II. Този медикамент е насочен към пациентите с ГИСТ и мутация в протеина *PDGFR α* (рецептор алфа на тромбоцитния растежен фактор) и делеция в *D842*, която по принцип проявява резистентност към лечение с *imatinib*. В тази ранна фаза се очаква да бъдат включени 20 пациента, като към днешна дата са регистрирани 18 души. Страничните ефекти от лечението се понасят добре.

Обнадеждаващ е и фактът, че проучванията с **моноклонални антитела** продължават (инхибитори на PD-1 и PD-L1) и в бъдеще се очаква и имунотерапията да стане част от лекарственото лечение на ГИСТ.

На тази сесия на ASCO, водещи новини по отношение на лечението на пациенти с педиатричен и/или див подвид на ГИСТ няма. Въпреки това, клиничните проучвания с медикамента *linsitinib* във фаза II продължават в няколко болнични центъра, а напредъка по отношение на определяне на молекулярните изменения в ДНК, да се надяваме, че ще доведе по-бързо до повече възможности за лечение на тази съвсем рядко срещана разновидност на ГИСТ.

Интересни са заключенията на специалистите по отношение това как анатомичната промяна на храносмилателната система след операция, може да повлияе на абсорбцията на *sunitinib*. Предишни изследвания показват, че липсата на целия или на голяма част от стомаха се отразява на

абсорбцията на *imatinib*, но това са първите заключения по отношение метаболизма на *sunitinib*. Международен екип проследява процесът на усвояване на медикамента у 305 пациенти с ГИСТ, разделени в 6 групи според тежестта на хирургичната им интервенция и установява, че сама по себе си, пълната гастректомия не повлиява метаболизма на *sunitinib*, но комбинираната резекция, засягаща стомаха и тънкото черво се отразява на неговото усвояване. Резюмето на този доклад можете да прочетете [тук](#).

Друг доклад, отнасящ се до хирургичното лечение на ГИСТ е за проучване, проведено от екип в Южна Корея. То засяга тези пациенти, при които след отстраняване на първичния тумор имат неотстранени далечни метастази, контролирани с *imatinib*. Предположения за добър ефект от хирургията при такива случаи са правени и преди, но до този момент не е сравнявана ползата от хирургичната намеса с ползата от приложението само на *imatinib*. За това проучване са подбрани 134 пациенти с метастатичен или рецидивирал ГИСТ, като са разделени в две групи – при едната (42 души), по време на успешната терапия с *imatinib* се предприема отстраняване на остатъчните лезии, а при другата (92 души), пациентите се лекуват само с *imatinib*. Целта е да се оцени ползата от тази операция както по отношение на средното време до поява на резистентност към *imatinib*, така и по отношение на средната обща преживяемост на пациентите. Резултатите са категорично в полза на оперативното отстраняване на останалата част от болестта по време на лечение с *imatinib*, като средното време до прогресия на болестта при пациентите претърпели операция е 87,7 месеца, срещу 42,8 за групата провела лечение само с *imatinib*. Колкото до средната обща преживяемост, то тя при групата само на *imatinib* е 88,8 месеца, а в групата на комбинирано хирургично и лекарствено лечение, още не е достигната. Повече, можете да прочетете [тук](#).



Още нещо, което би могло да е полезно за нас, е представянето на медикамент, който намалява неприятните усещания които предизвиква възпалението на устната кухина – чест страничен ефект от всички лекарства насочени към потискането активността на рецепторите на съдово-ендотелните растежни фактори (VEGF), а когато говорим за ГИСТ, става дума за лечението със *sunitinib* и *regorafenib*. Лекарството се казва *Gelclair*[®], производство на швейцарска фармацевтична компания. За съжаление, аз не открих

информация за наличието му на пазара в България, но предполагам, че при интерес от страна на нашите специалисти и това би могло да се случи.

От мен, по повод годишната сесия ASCO 2013 е това, а Вие, на [интернет страницата на ASCO](#), можете да прочетете всички резюмета от презентациите, като направите търсене за ГИСТ. Срещу заплащане, сайтът дава възможност за проследяване на презентациите чрез видео материали, но ако не можете да си го позволите, след търсене за ГИСТ и свободна регистрация, можете да се възползвате от [Virtual Meeting](#).

София, 12.06.2013г., Юли