

E. Starostawska¹,
A. Chrzanowska-Kapica²,
A. Czerepińska¹, M. Mazurkiewicz²

¹ Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. św. Jana z Dukli
² Katedra i Zakład Onkologii
UM w Lublinie

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Lek. med. Agata Chrzanowska-Kapica
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
im. św. Jana z Dukli
ul. Dr K. Jaczewskiego 7
20-090 Lublin
tel. 81 747 75 11
e-mail: agatachrzanowska@onet.eu

Received: 10.03.2010
Accepted: 17.04.2010
Published: 17.09.2010

STATISTIC STATYSTYKA

| | |
|--------------------------|-----------|
| Word count Liczba słów | 3514/2782 |
| Tables Tabele | 3 |
| Figures Ryciny | 5 |
| References Piśmiennictwo | 33 |

Evaluation of treatment efficacy and tolerance with imatinib of patients suffering from advanced gastrointestinal stromal tumours (GIST)

Ocena skuteczności i tolerancji leczenia imatynibem chorych na zaawansowane nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Original article/Artykuł oryginalny

Summary

Introduction: Treatment with imatinib of inoperable and/or GIST metastases, as it is extremely effective and safe, constitutes a pattern example of applying medicines aimed molecularly in the therapy of solid carcinomas.

The aim of the work was the evaluation of results in the tolerance of imatinib treatment of patients suffering from an advanced GIST form.

Method: We analysed 37 patients treated with imatinib in COZL in conformity with binding rules of diagnostic and therapeutic conduct.

We evaluated the level of clinical response, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). We used the adverse effects scale according to WHO for the treatment toxicity evaluation. Subgroups of patients immune to imatinib treatment were analysed paying special attention to the presence of clinical factors known from literature, associated with the frequency of primary or secondary resistance. The evaluated the predictive value of chosen clinical parameters linked with overall survival length. The data were drawn up statistically.

Results: We obtained a response profile in accordance with literature data. We observed the highest proportion of cases with partial remission (PR), whereas the lowest with progressive disease (PD) and complete remission (CR).

We did not observed statistically significant differences in overall survival between the patients with objective response to the treatment (CR+PR) and the stabilization of the disease (SD). PFS and OS medians have not been achieved. Estimated probability of achieving 24-month PFS amounted to 0.70 (CI=95%; 22.39-39.72), and 40-month OS - 0.68 (CI= 95%; 22.6-49.2), reaching statistical significance. The probability of achieving 5-year OS, amounting to 0.57 had no traits of statistical significance.

Treatment with imatinib was well tolerated. Most frequently observed adverse effects were occurring in level 1 and 2 according to WHO scale. Severe adverse effects in level 3 and 4 according to WHO concerned around 8% of all treated patients. Among patients immune to imatinib therapy, we stated the presence of clinical factors linked with frequent occurrence of both primary and secondary immunity. The analysis of chosen predictive factors showed a significant dependence between overall survival time OS and state of general fitness according to WHO. **Conclusions:** our own finding of imatinib treatment in standard dose of patients suffering from advanced forms of GIST confirm a high efficacy of this therapy with a simultaneously acceptable level of adverse effects.

Key words: GIST, imatinib, treatment findings, treatment toxicity.

Streszczenie

Wstęp: Leczenie imatynibem nieoperacyjnych i/lub przerzutowych postaci GIST, ze względu na wysoką efektywność i bezpieczeństwo, stanowi modelowy przykład zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie w terapii nowotworów litych.

Celem pracy była ocena wyników w tolerancji leczenia imatynibem chorych na zaawansowaną postać GIST.

Metoda: Analizie poddano 37 chorych leczonych imatynibem w COZL zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania diagnostyczno- terapeutycznego.

Oceniono stopień klinicznej odpowiedzi, czas wolny od progresji (PFS), i czas przeżycia całkowitego (OS). Do oceny toksyczności leczenia wykorzystano skalę działań niepożądanych

wg WHO. Podgrupy chorych opornych na leczenie imatynibem analizowano pod kątem obecności znanych z piśmiennictwa czynników klinicznych powiązanych z częstością występowania oporności pierwotnej lub wtórnej. Przeprowadzono ocenę wartości rokowniczej wybranych parametrów klinicznych powiązanych z długością OS. Dane opracowano statystycznie.

Wyniki: Uzyskano zgodny z danymi z piśmiennictwa profil odpowiedzi. Odnotowano najwyższy odsetek przypadków z częściową remisją (PR), zaś najniższy z progresywnym przebiegiem choroby (PD) i całkowitą remisją (CR).

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic OS między chorymi z obiektywną odpowiedzią na leczenie (CR+PR) a stabilizacją procesu chorobowego (SD).

Mediany PFS oraz OS nie zostały osiągnięte. Estymowane prawdopodobieństwo uzyskania 24 miesięcznego PFS wynosiło 0.70 (CI=95%; 22.39-39.72), a 40 miesięcznego OS- 0.68 (CI= 95%; 22.6-49.2), uzyskując istotność statystyczną. Prawdopodobieństwo uzyskania 5-letniego OS, wynoszące 0.57 nie miało cech istotności statystycznej.

Leczenie imatynibem było dobrze tolerowane. Najczęściej obserwowane działania niepożądane występowały w stopniu 1 i 2 wg skali WHO. Ciężkie działania niepożądane w stopniu 3 i 4 wg WHO dotyczyły ok. 8% wszystkich leczonych. Wśród chorych opornych na leczenie imatynibem stwierdzono obecność czynników klinicznych powiązanych z częstszym występowaniem zarówno oporności pierwotnej jak i wtórnej. Analiza wybranych czynników rokowniczych wykazała znamiennej zależność pomiędzy czasem OS a stanem sprawności ogólnej wg WHO.

Wnioski: wyniki własne leczenia imatynibem w dawce standardowej chorych na zaawansowaną postać GIST potwierdzają wysoką efektywność tej terapii przy jednocześnie akceptowalnym poziomie działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: GIST, imatynib, wyniki leczenia, toksyczność leczenia

INTRODUCTION

Gastrointestinal stromal tumors- GISTs, in the last few years, thanks to progress in pathological and molecular diagnostics became the most frequently diagnosed mesenchymomas of the gastro-intestinal tract. Still, however, there is a low estimated morbidity rate amounting to around 1.5/100000/ year (1-5) all over the world. In Poland, there number of new cases is estimated yearly to more than 600, out of which 150- 190 cases are advanced cases [2, 4].

It is widely assumed that the departure point of GIST are precursors of Cajala 'starter' cells, responsible for the peristalsis of the gastro-intestinal tract. The factor initiating the neoplastic process is the mutation in the proto-oncogene c-KIT observed in 80-85% cases molecularly diagnosed. The mutation in proto-oncogene PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor α), observed in 5-7%, is less frequent. They code the membrane receptors with the tyrosine kinase activity. Overexpression of these receptors is considered as highly specific for GIST. At the same time, antigen CD 117 expression (protein epitope coded by KIT gene), detected with immunohistochemical method, is the most important GIST identification criterion and the qualification basis for therapy aimed with low-molecular-weight tyrosine kinase blockers [1, 2, 6-8].

The most effective method of treatment of primary GIST is a radical surgery, which is possible in almost 3/4 patients. These carcinomas are characterized by a high potential of recurrence. The proportion of local recurrences and/or distant metastases reaches 40- 50% [1, 2, 9, 10].

WSTĘP

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumors – GIST), w ciągu ostatnich kilku lat, dzięki postępom diagnostyki patologiczno-molekularnej stały się najczęściej rozpoznawanymi nowotworami mezenchymalnymi przewodu pokarmowego. Nadal jednak o stosunkowo niskiej, szacunkowej zachorowalności wynoszącej na świecie ok.1.5/100000/ rok (1-5). W Polsce liczba nowych zachorowań szacowana jest na ponad 600 rocznie, z czego 150- 190 przypadków to postaci zaawansowane [2, 4].

Powszechnie uważa się, że punktem wyjścia GIST są prekursorzy komórek „rozrusznikowych” Cajala, odpowiedzialnych za perystaltykę przewodu pokarmowego. Czynnikiem inicjującym proces nowotworowy jest mutacja w protoonkogenie c-KIT stwierdzana w 80-85% przypadków zdiagnozowanych molekularnie. Rzadziej mutacja w protoonkogenie PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor α), stwierdzana w 5-7%. Kodują one receptory błonowe o aktywności kinazy tyrozynowej. Nadekspresja tych receptorów uznana jest za wysoce specyficzną dla GIST. Przy czym ekspresja antygeny CD 117 (epitopu białka kodowanego przez gen KIT), wykrywana metodą immunohistochemiczną, jest najważniejszym kryterium rozpoznawczym GIST i podstawą kwalifikacji do terapii celowanej drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych [1, 2, 6-8].

Najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST jest radykalny zabieg operacyjny, możliwy do przeprowadzenia, u blisko 3/4 chorych. Nowotwory te cechuje jednak wysoki potencjał nawrotowości. Odsetek nawrotów miejscowych i/lub przerzutów odległych sięga 40-50% [1, 2, 9, 10].

Before introducing aimed therapy, the results of treating advanced forms of GIST were wrong. The survival median of these patients did not reach 12 months [1, 2, 9, 10]. The turning point was the introduction to the treatment of advanced forms of GIST metanosulphoniane of imatinib, a low-molecular-weight blocker of tyrosine kinases, including KIT and PDGFRA.

The spectacular effects of the therapy with imatinib, with its simultaneous good tolerance [1, 2, 11-16] made that GIST are at present a model example of applying medicines aimed molecularly at the treatment of solid tumours.

AIM OF THE WORK

The aim of this case study is the evaluation of the efficacy and tolerance of treatment with imatinib of patients suffering from advanced form of GIST in the Centre of Oncology of the Province of Lublin [Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej] (COZL).

MATERIAL AND METHODS

37 patients were analysed – patients with advanced form of GIST, qualified to treatment with imatinib in COZL, in the period between 1.VIII.2003 and 31.XII.2009, in accordance with binding rules of conduct diagnostic and therapeutic.

Przed wprowadzeniem terapii celowanej, wyniki leczenia zaawansowanych postaci GIST były złe. Mediana przeżycia tych chorych nie sięgała 12 miesięcy [1, 2, 9, 10]. Przełomem stało się wprowadzenie do leczenia zaawansowanych postaci GIST metanosulfonianu imatynibu, drobnocząsteczkowego inhibitora kinaz tyrozynowych, w tym KIT i PDGFRA.

Spektakularne efekty terapii imatynibem przy jednocześnie dobrej jej tolerancji [1, 2, 11-16] sprawiły, że GIST są obecnie modelowym przykładem zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu nowotworów litych.

CEL PRACY

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności i tolerancji leczenia imatynibem chorych na zaawansowane postaci GIST w Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej (COZL).

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto 37 chorych z zaawansowaną postacią GIST, zakwalifikowanych do leczenia imatynibem w COZL, w okresie od 1.VIII.2003 do 31.XII.2009, zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.

Tab. 1. Categories of response according to RECIST modified classification (version 1.1)

| Type of response | Definition |
|--------------------------|---|
| CR (complete response) | Relief of all identified neoplastic focuses confirmed in subsequent evaluation after at least 4 weeks. The size of lymph nodes in short axis should be < 10mm |
| PR (partial response) | Reduction of at least 30% of the sum of focuses estimated sizes, confirmed in the next evaluation after at least 4 weeks. |
| SD (stable disease) | Response not fulfilling neither PR nor PD criteria |
| PD (progressive disease) | Increase of focuses sizes estimated at > 20% in relation to the smallest sum achieved in previous measurements, in addition to the fact that the increase of the sum should amount to at least 5 mm in absolute values or appearance of any new neoplastic focuses. |

Tab. 1. Kategorie odpowiedzi wg zmodyfikowanej klasyfikacji RECIST (wersja 1.1)

| Rodzaj odpowiedzi | Definicja |
|--|---|
| Odpowiedź całkowita – CR (complete response) | Ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych potwierdzone w kolejnej ocenie po co najmniej 4 tygodniach. Wymiar węzłów chłonnych w osi krótkiej powinien wynosić < 10mm |
| Odpowiedź częściowa – PR (partial response) | Zmniejszenie o co najmniej 30% sumy wymiarów ocenianych ognisk potwierdzone w kolejnej ocenie po co najmniej 4 tygodniach |
| Stabilizacja – SD (stable disease) | Odpowiedź niespełniająca kryterium PR ani PD |
| Progresja choroby – PD (progressive disease) | Zwiększenie wymiarów ognisk ocenionych o > 20% w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach, przy czym zwiększenie sumy musi wynosić co najmniej 5 mm w wartościach bezwzględnych lub pojawienie się jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych |

In all patients, GIST diagnosis was confirmed with histopathological test, and the antigen CD-117 expression was proved in immunohistochemical (IHC) test. The treatment included patients with non-operational and/or metastatic form of the disease, documented on the basis of clinical state evaluation and results of imaging tests (KT, MR).

All patients began the treatment with imatinib in a dose of 400mg/a day administered continuously. The treatment was continued until primary immunity occurrence

U wszystkich chorych rozpoznanie GIST potwierdzone było badaniem histopatologicznym, a ekspresja antygen CD-117 wykazana badaniem immunohistochemicznym (IHC). Do leczenia kwalifikowani byli chorzy z nieoperacyjną i/lub przerzutową postacią choroby, udokumentowaną na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników badań obrazowych (KT, MR).

Wszyscy chorzy rozpoczęli leczenie imatinibem w dawce 400mg/dz. podawanej w sposób ciągły. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia oporności

Tab. 2. Clinical characteristics of examined patients

| Clinical characteristic | Number of patients | Participation % (n=37) |
|---|--------------------|------------------------|
| Localisation of primary focus | | |
| abdomen | 17 | 45,9 |
| small bowel | 14 | 37,9 |
| large bowel | 4 | 10,8 |
| retroperitoneum | 2 | 5,4 |
| Operationality of primary focus | | |
| Yes | 28 | 75,7 |
| No | 9 | 24,3 |
| Localisation of metastases | | |
| peritoneum | 17 | 45,9 |
| liver | 2 | 5,4 |
| lungs | 22 | 59,5 |
| other | 3 | 8,1 |
| Level of clinical aggressivity according to NIH | | |
| high | 30 | 81,1 |
| intermediate | 5 | 13,5 |
| low | 2 | 5,4 |
| State of general fitness according to WHO | | |
| 0 | 2 | 5,4 |
| 1 | 19 | 51,4 |
| 2 | 8 | 21,6 |
| 3 | 8 | 21,6 |

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna badanych chorych

| Cecha kliniczna | Liczba chorych | Udział % (n=37) |
|--|----------------|-----------------|
| Lokalizacja ogniska pierwotnego | | |
| żołądek | 17 | 45,9 |
| jelito cienkie | 14 | 37,9 |
| jelito grube | 4 | 10,8 |
| przestrzeń zaotrzewnowa | 2 | 5,4 |
| Operacyjność ogniska pierwotnego | | |
| Tak | 28 | 75,7 |
| Nie | 9 | 24,3 |
| Lokalizacja przerzutów | | |
| otrzewna | 17 | 45,9 |
| wątroba | 2 | 5,4 |
| płuca | 22 | 59,5 |
| inne | 3 | 8,1 |
| Stopień klinicznej agresywności wg NIH | | |
| wysoki | 30 | 81,1 |
| pośredni | 5 | 13,5 |
| niski | 2 | 5,4 |
| Stan sprawności ogólnej wg WHO | | |
| 0 | 2 | 5,4 |
| 1 | 19 | 51,4 |
| 2 | 8 | 21,6 |
| 3 | 8 | 21,6 |

that is constant progress of the neoplastic process observed in the two following monitoring examinations in the first four months of the treatment, or in secondary immunity that is progression after initial response to the therapy, oversensitivity to imatinib, or toxicity in WHO scale ≥ 3 .

In cases of occurrence of immunity to applied therapy in a standard dose, we increased the imatinib day dose to 800mg. In case of inefficacy of such conduct, the treatment was aborted.

The course and findings of the treatment were evaluated on the basis of object and subject test and CAT scanning carried out in the first 6 months of the treatment every 2 months, and then at 3-month-intervals. The level of adverse effects were evaluated according to WHO scale. In the first month of the therapy every 2 weeks, and then every month.

The first full evaluation of the responses to the therapy was carried out after 4 months on the basis of 2 following CAT scanning tests. We were evaluating both the size of neoplastic changes according to RECIST criteria (tab.1) [19] and their thickness, according to Choi criteria [20, 21].

We evaluated progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and the causes of therapy failure. We evaluated OS dependence from acknowledged predictors such as: type of response to the treatment, age, sex, general state according to WHO, albumin levels, number of granulocytes [12, 13, 16, 24-26].

We carried out the characteristics in terms of population and clinic of the examined patients evaluating: sex, age, localization of primary focus, localization of metastases, the operability of the primary focus, the level of clinical aggressivity according to the National Institutes of Health (NIH) [17], state of general fitness according to WHO [18], overall treatment time, causes of treatment failure.

pierwotnej czyli stałego postępu procesu nowotworowego stwierdzonego w dwóch kolejnych badaniach monitorujących w ciągu pierwszych 4 miesięcy leczenia, lub oporności wtórnej czyli progresji po początkowej odpowiedzi na leczenie, nadwrażliwości na imatinib, lub toksyczności w skali WHO ≥ 3 .

W przypadkach wystąpienia oporności na zastosowaną terapię w dawce standardowej zwiększano dawkę dzienną imatinibu do 800mg. W razie nieskuteczności tego postępowania leczenie przerywano.

Przebieg i wyniki leczenia oceniano na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badania tomograficznego wykonywanego w pierwszym półroczu leczenia co 2 miesiące, a następnie w odstępach 3 miesięcznych. Stopień działań niepożądanych oceniano wg skali WHO. W pierwszym miesiącu leczenia co 2 tygodnie, a następnie co miesiąc.

Pierwszą pełną ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano po 4 miesiącach na podstawie 2 kolejnych badań KT. Oceniano zarówno wielkość zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST (tab.1) [19] jak i ich gęstość, wg kryteriów Choi [20, 21].

Dokonano oceny czasu wolnego od progresji (PFS), czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz przyczyn niepowodzenia leczenia. Oceniono zależność OS od uznanych czynników prognostycznych takich jak: rodzaj odpowiedzi na leczenie, wiek, płeć, stan ogólny wg WHO, poziom albumin, liczba granulocytów [12, 13, 16, 24-26].

Przeprowadzono charakterystykę populacyjno-kliniczną badanych chorych oceniając: płeć, wiek, lokalizację ogniska pierwotnego, lokalizację przerzutów, operacyjność ogniska pierwotnego, stopień klinicznej agresywności, wg National Institutes of Health (NIH) [17], stan sprawności ogólnej wg WHO [18], całkowity czas leczenia, przyczyny niepowodzenia leczenia.

Tab. 3. The reasons of discontinuation of imatinib treatment in a dose of 400mg/a day among examined patients

| Reasons | Number of patients | Proportion in % (n=37) |
|--|--------------------|------------------------|
| Early immunity | 2 | 5.4 |
| Late immunity | 8 | 21.6 |
| Refusal of treatment | 1 | 2.7 |
| Death due to syndrome of tumour disintegration | 2 | 5.4 |
| Death due to causes not linked with the main disease | 1 | 2.7 |
| Total | 14 | 37.8 |

Tab. 3. Przyczyny zakończenia leczenia imatinibem w dawce 400mg/dz. wśród badanych chorych

| Przyczyny | Liczba chorych | Udział % (n=37) |
|--|----------------|-----------------|
| Oporność wczesna | 2 | 5,4 |
| Oporność późna | 8 | 21,6 |
| Odmowa leczenia | 1 | 2,7 |
| Zgon z powodu zespołu rozpadu guza | 2 | 5,4 |
| Zgon z przyczyn niezwiązanych z chorobą zasadniczą | 1 | 2,7 |
| Razem | 14 | 37,8 |

The data were worked out statistically with the use of the package Statistica 8.1 Stat. Soft Inc.

The group was characterized on the basis of the module of descriptive statistics. The analysis of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was carried out on the basis of Kaplan-Meier method. All calculations were carried out for confidence interval CI=95%.

RESULTS

Among 37 examined patients, there were 20 women and 17 men. The age of the patients oscillated between 32 and 79, and the median was 62. The clinical characteristics of the analysed group of patients is presented in table 2.

The treatment time of patients oscillated between 2.1 and 94 months, and the median amounted to 24.4 months.

On the day of the analysis, 23 patients continued the imatinib treatment. The therapy was ended by 14 people (37.8%).

The reasons of discontinuation of imatinib treatment in a standard dose is illustrated in table 3.

The most frequently observed type of response was PR, which was stated in 48.6% of patients. Only in

Dane opracowano statystycznie z wykorzystaniem pakietu Statistica 8.1 Stat. Soft Inc.

Grupę scharakteryzowano na podstawie modułu statystyk opisowych. Analizę przeżycia ogólnego (OS) i czasu wolnego od progresji (PFS) przeprowadzono w oparciu o metodę Kaplana- Meiera. Wszystkie obliczenia przeprowadzono dla przedziału ufności CI=95%.

WYNIKI

Wśród 37 objętych badaniem chorych znalazło się 20 kobiet i 17 mężczyzn. Wiek chorych wahał się od 32 do 79 lat, a mediana wynosiła 62 lata. Charakterystykę kliniczną analizowanej grupy chorych przedstawiono w tab.2.

Czas leczenia badanych chorych wahał się od 2.1 do 94 miesięcy, a mediana wynosiła 24.4 miesiąca.

Z dniem sporządzenia analizy leczenie imatynibem kontynuowało 23 chorych. Terapię zakończono u 14 osób (37.8%).

Przyczyny zakończenia leczenia imatynibem w dawce standardowej ilustruje tabela 3.

Najczęstszym, obserwowanym rodzajem odpowiedzi była PR, którą stwierdzono u 48.6% badanych. Jedynie

Fig. 1. Type of response to imatinib treatment among examined patients. Number of people
Ryc. 1. Rodzaj odpowiedzi na leczenie imatynibem wśród badanych chorych

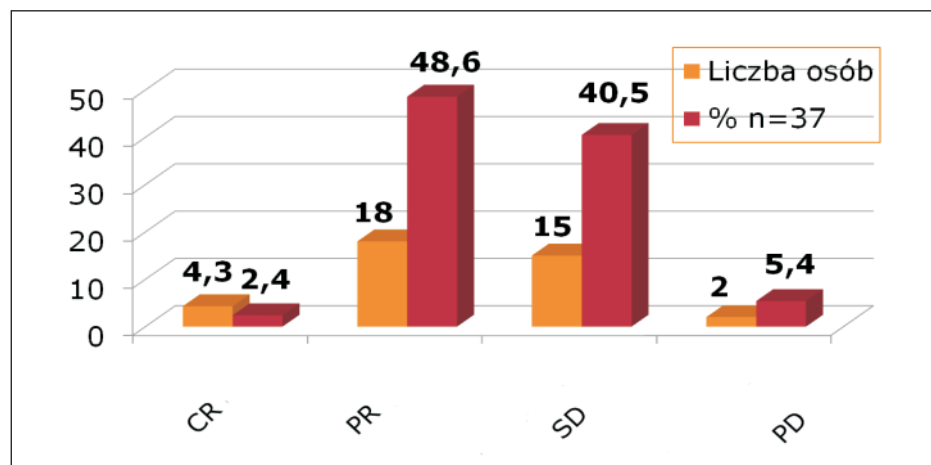
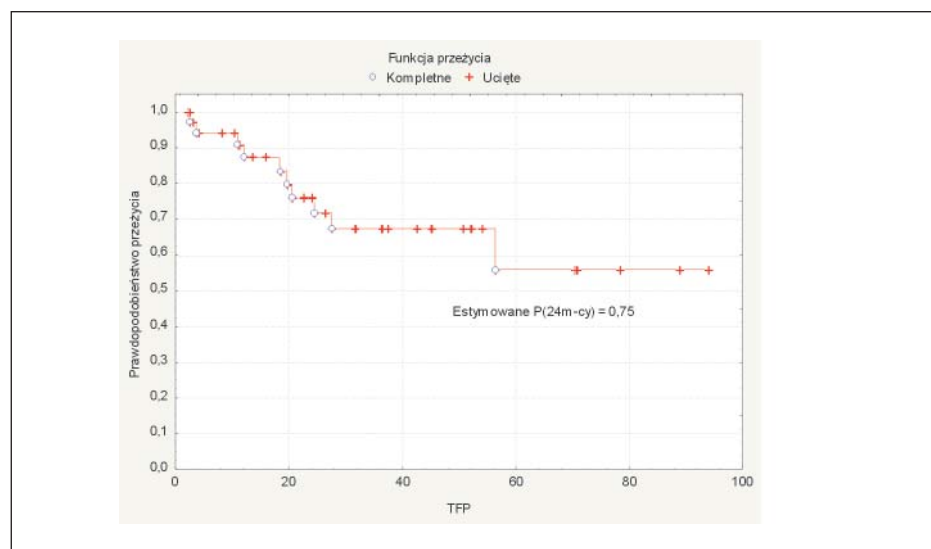


Fig. 2. Estimated progression-free time (PFS) among examined patients
Ryc. 2. Estymowany czas wolny od progresji (PFS) wśród badanych chorych



2 (5.4%) people we stated CR. In one of them it was confirmed by a histopathological test. The proportion of objective responses (CR+PR) amounted to 54%. The response to the treatment is presented in figure 1.

Among 15 patients with SD, we observed in 3 people a gradual evolvement of the response in PR in the period between 7.2 to 19.4 months of treatment. In 1 of them, we obtained CR after 17 months.

Among 23 of presently treated patients, 3 people remain free from symptoms of active disease.

Secondary surgical intervention consisting in removal of residual modifications was carried out in 7 (18.9%) people.

The median of progression-free time was not achieved. PFS range oscillated between 2.1 and 94 months. The estimated probability of reaching PFS=24 months amounted to around 0.75, CI=95%, 22.39-39.72 (fig.2).

In 7 people, we increased the day dose of the medicine to 800mg/a day not obtaining any response in any case.

u 2 (5.4%) osób stwierdzono CR. U jednej z nich została ona potwierdzona badaniem histopatologicznym. Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR+PR) wyniósł 54%. Odpowiedź na leczenie przedstawia ryc.1.

Wśród 15 chorych z SD u 3 osób obserwowaliśmy stopniowe ewoluowanie odpowiedzi w PR w okresie od 7.2 do 19.4 miesięcy leczenia. U 1 spośród nich uzyskano CR po 17 miesiącach.

Wśród 23 aktualnie leczonych chorych 3 osoby pozostają wolne od objawów aktywnej choroby.

Ponowny zabieg chirurgiczny polegający na usunięciu zmian resztkowych przeprowadzono u 7 (18.9%) osób.

Mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta. Zakres PFS wahał się od 2.1 do 94 miesięcy. Estymowane prawdopodobieństwo osiągnięcia PFS=24 mies. wynosiło ok. 0.75, CI=95%, 22.39-39.72 (ryc.2).

U 7 osób zwiększono dawkę dobową leku do 800mg/dz. nie uzyskując odpowiedzi w żadnym przypadku.

Fig. 3. Estimated overall survival among examined patients

Ryc. 3. Estymowany czas przeżycia całkowitego wśród badanych chorych

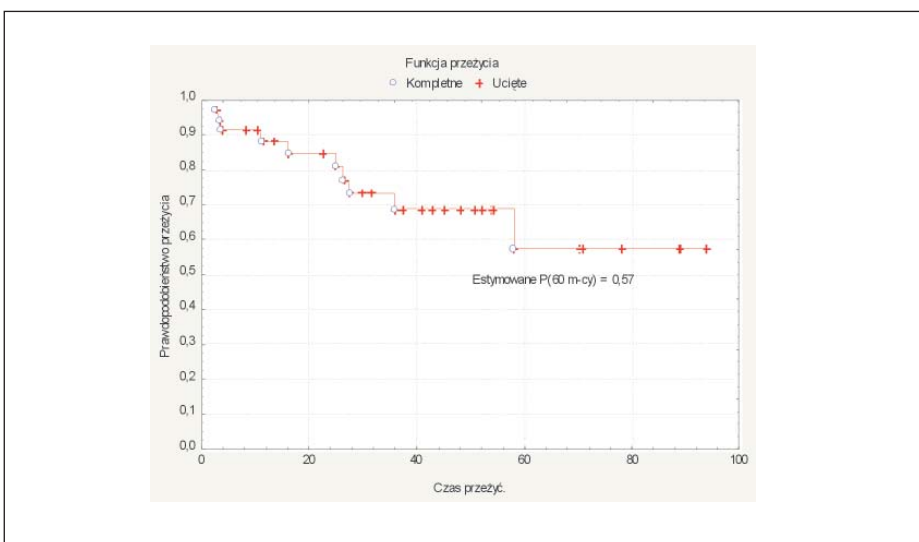
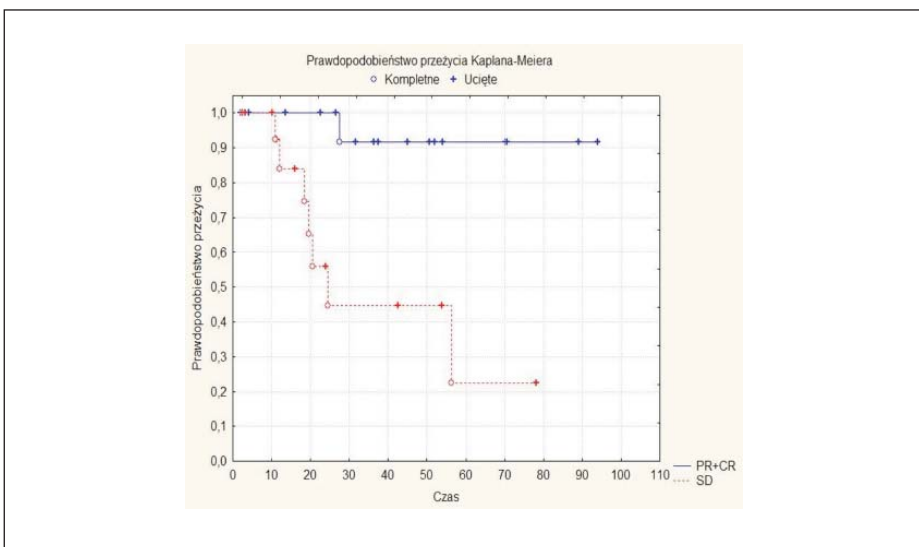


Fig. 4. Dependency between the estimated overall survival and type of response to the treatment

Ryc. 4. Zależność między estymowanym przeżyciem całkowitym a rodzajem odpowiedzi na leczenie



Among 8 patients with secondary (late) immunity to imatinib treatment in a standard dose, PFS oscillated between 12.1 and 56.3 months.

The median of overall survival has not been achieved. The estimated probability of reaching a 5-year OS amounting to about 0.57 did not have features of statistical significance (CI=95% 25.83-42.63). Such significance was shown, however, by the probability of reaching a 40-month- OS amounting to 0.68 (CI= 95%, 26.6-49.2), (fig.3).

Overall survival oscillated between 2.4 and 94 months, and in 5 (13.5%) people it amounted to =5 years.

No significance OS dependency from the type of response to imatinib treatment was observed ($p=0.166$) (fig.4).

Treatment with imatinib was as a whole well tolerated. Adverse effects were admittedly observed in 30 (81.1%) people, however in most cases the level of their severity was acceptable. Most often, in 14 (37.8%) people, we observed peripheral edemas, especially in the area of the orbital cavities level I and II according to WHO. Also in 14 (37.8%) patients, anemia was diagnosed level I and II according to WHO, and in further 10 (27%) a debility level I and II according to WHO. Moreover, in 2 (5.4%) cases, granulocytopeny and trombocytopeny level I according to WHO. Neither nausea no diarrhea were observed. It should be underlined that the above-mentioned adverse effects were easily treated with standard pharmacotherapy. Adverse effects levels 3 and 4 concerned only 3 (8%) people.

Non-acceptable dermatological toxicity (III⁰) in generalized form of erythrodermy occurred in 1 person, extorting modification of the dose. At present, the patient continues the treatment with imatinib in a day dose of 300mg, remaining in a state of partial remission.

In the whole examined group, 8 people (21.6%) died. The cause of the death of 5 patients was the progression of the main disease, in further 2 – syndrome of tumour disintegration. One person died due to reasons independent from the main disease.

Wśród 8 chorych z wtórną (późną) opornością na leczenie imatynibem w dawce standardowej, PFS wahał się od 12.1 do 56.3 mies.

Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Estymowane prawdopodobieństwo osiągnięcia 5-letniego OS wynoszące ok. 0.57 nie nosiło cech znaczącości statystycznej (CI=95% 25.83-42.63). Istotność taką wykazywało natomiast prawdopodobieństwo osiągnięcia 40-miesięcznego OS wynoszące 0.68 (CI= 95%, 26.6- 49.2), (ryc.3).

Czas przeżycia całkowitego wahał się od 2.4 do 94 miesięcy, a u 5 (13.5%) osób wynosił=5 lat.

Nie stwierdzono istotnej zależności ($p=0.166$) OS od rodzaju odpowiedzi na leczenie imatynibem (ryc.4).

Leczenie imatynibem było na ogół dobrze tolerowane. Objawy niepożądane odnotowano wprawdzie u 30 (81.1%) osób jednak w większości stopień ich nasilenia był akceptowalny. Najczęściej, bo u 14 (37.8%) osób obserwowano obrzęki obwodowe zwłaszcza okolic oczodołów I i II st. wg WHO. Również u 14 (37.8%) chorych rozpoznano anemię I i II st. wg WHO, a dalszych również 10 (27%) osłabienie I i II st. wg WHO. Ponadto w 2 (5.4%) przypadkach wystąpiła granulocytopenia i trombocytopenia I st. wg WHO. Nie odnotowano nudności ani biegunek. Należy podkreślić, że wyżej wymienione objawy niepożądane łatwo poddawały się standardowej farmakoterapii. Działania niepożądane w stopniu 3 i 4 dotyczyły zaledwie 3 (8%) osób.

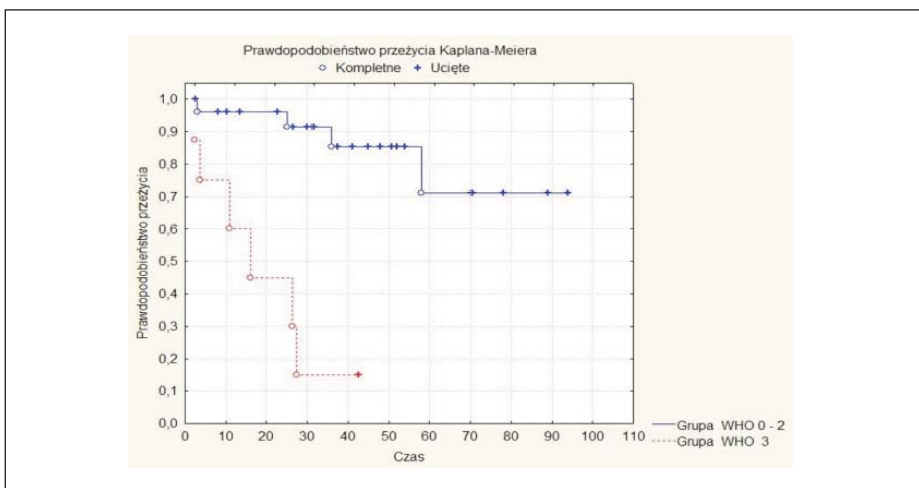
Nieakceptowana toksyczność dermatologiczna (III⁰) w postaci uogólnionej erythrodermii wystąpiła u 1 osoby, wymuszając modyfikację wysokości dawki. Obecnie chory ten kontynuuje leczenie imatynibem w dawce dobowej 300mg, pozostając w stanie częściowej remisji.

W całej ocenianej grupie zmarło 8 (21.6%) osób . Przyczyną zgonu 5 chorych była progresja choroby zasadniczej, u dalszych 2 zespół rozpadu guza. Jedna osoba zmarła z przyczyn niezależnych od choroby zasadniczej.

W przypadku 2 osób z opornością typu wczesnego stwierdzono niskie wyjściowo stężenie Hb, podwyższ-

Fig. 5. Dependency between OS and state of general fitness according to WHO among examined patients

Ryc. 5. Zależność między OS a stanem sprawności ogólnej wg WHO wśród badanych chorych



In case of 2 people with immunity of early type, we stated an initially low Hb concentration, an elevated number of granulocytes and localization of metastases in the liver. Among 8 patients with immunity of late type, in 6 cases we observed an initially big tumour weight, in the next 5 – a beyond stomach localization of primary focus, and in further 2 – an elevated initial number of granulocytes. Due to a small number of patients in both groups, we did not observe any statistically significant dependencies.

Among evaluated predictive factors, a significant dependency was stated only between OS and the state of general fitness according to WHO. OS among patients in a state of general fitness WHO 0-2 was significantly longer than among patients, in a state of fitness WHO 3 ($p=0,0232$). However, the difference of OS length between patients in a state of fitness WHO1 and WHO2 was not statistically significant (fig.5).

DISCUSSION

The efficacy and safety of imatinib treatment of adult patients to non-surgical and/or metastases of GIST forms has been evaluated so far in five predictive, controlled clinical tests of phase I-III: EORTC 62001, 62002, 62005, USA/FINB2222, S0033 [1, 2, 4, 11-16]. All these tests show a spectacularly high efficacy of the treatment with imatinib. The control of the course of the disease reaches 70-85%, and the median of progression-free survival amounts to 20-24 months. In the published in 2008 distant findings of the research B2222, the median of overall survival amounted to 57 months [1, 2, 4, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

In the presented material, both PFS median and OS median have not been achieved. The estimated probabilities of achieving a 2-year- PFS and 40-month-OS, amounting 0.75 and 0.68 respectively, confirm the high level of efficacy of the treatment aimed with imatinib.

Data from so far carried out clinical tests [1, 2, 4, 11-16] show that the most frequently observed type of response to imatinib treatment is PR, reached by 45 - 67% patients and SD amounting to 16-37%. It should be underlined that together with the extension of the observation time, the proportion of patients suffering from PR increases, which proves about the slow evolvement of the response evaluated in the first phase of treatment as SD into the response of type PR. For example, in test B2222 in 25% patients, who got at least a partial remission, the time of response occurrence oscillated between 5.3-37 months, whereas the coefficient of objective response (CR+PR) in primary report amounted to 54 % and was significantly lower from the lately published one, which reached 68%. [12].

The analysis of the OS of patients, who reached PR or SD according to RECIST criteria show that both groups benefited clinically from the treatment with imatinib [2, 4, 1-16].

In the interpretation of remote results of the cited B2222 test [12], the authors underline the comparable

nią liczbę granulocytów oraz lokalizację przerzutów w wątrobie. Wśród 8 chorych z opornością typu późnego w 6 przypadkach obserwowaliśmy dużą wyjściowo masę guza, u kolejnych 5 poza żołądkową lokalizację ogniska pierwotnego, a dalszych 2 podwyższoną wyjściowo liczbę granulocytów. Ze względu na małą liczebność obu grup nie uchwycono zależności statystycznie istotnych.

Spośród ocenianych czynników prognostycznych istotną zależność stwierdzono jedynie pomiędzy OS a stanem sprawności ogólnej wg WHO. OS wśród chorych w stanie sprawności ogólnej WHO 0-2 był istotnie dłuższy aniżeli wśród chorych, w stanie sprawności WHO 3 ($p=0,0232$). Natomiast różnica długości OS między chorymi w stanie sprawności WHO1 i WHO2 nie była istotna statystycznie. (ryc.5).

DYSKUSJA

Efektywność i bezpieczeństwo leczenia imatinibem dorosłych chorych na nieoperacyjne i/lub przerzutowe postaci GIST oceniona została dotychczas w pięciu prospektywnych kontrolowanych badaniach klinicznych I-III fazy: EORTC 62001, 62002, 62005, USA/FINB2222, S0033 [1, 2, 4, 11-16]. Wszystkie te badania wskazują na spektakularnie wysoką skuteczność terapii imatinibem. Kontrola przebiegu choroby sięga 70-85%, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 20-24 miesiące. W opublikowanych w 2008 roku odległych wynikach badania B2222 mediana przeżycia całkowitego wynosiła 57 miesięcy [1, 2, 4, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

W prezentowanym przez nas materiale mediany PFS jak również OS nie zostały osiągnięte. Estymowane prawdopodobieństwa uzyskania 2-letniego PFS oraz 40-miesięcznego OS wynoszące odpowiednio 0.75 i 0.68 potwierdzają wysoką efektywność terapii celowanej imatinibem.

Dane z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych [1, 2, 4, 11-16] wskazują, że najczęstszym obserwowanym rodzajem odpowiedzi na leczenie imatinibem jest PR, którą osiąga 45 - 67% chorych oraz SD wynosząca 16-37%. Należy podkreślić, że wraz z wydłużaniem czasu obserwacji wzrasta odsetek chorych z PR, co świadczy o powolnym ewoluowaniu odpowiedzi ocenianej w pierwszej fazie leczenia jako SD w odpowiedź typu PR. Na przykład w badaniu B2222 u 25% chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową remisję, czas wystąpienia odpowiedzi wahał się od 5.3-37 miesięcy, zaś współczynnik obiektywnej odpowiedzi (CR+PR) w raporcie wstępnym wyniósł 54 % i był istotnie niższy od opublikowanego ostatnio, który sięgał 68%. [12].

Analiza OS chorych, którzy uzyskali PR lub SD wg kryteriów RECIST wskazuje, że obie grupy odnoszą zbliżone korzyści kliniczne z leczenia imatinibem [2, 4, 1-16].

W interpretacji odległych wyników cytowanego badania B2222 [12] autorzy podkreślają porównywalny czas przeżycia całkowitego w wyżej wymienionych grupach, pomimo krótszego czasu do progresji, u pacjentów z SD. Może to wynikać z efektywności ratunkowej terapii alternatywnymi inhibitorami kinazy tyrozynowych (sunity-

overall survival time in the above-mentioned groups despite a shorter time for progression in patients with SD. This may result from the efficacy of the recovery therapy with alternative blockers of tyrosine kinases (sunitynib, nilotinib, sorafenib). On the other side, we cannot exclude that the continuation of imatinib administration even after statement of progression, which in fact took place in some patients included in B2222 examination, may slow down the course of the disease and significantly delay the death because of GIST.

Among patients treated in COZL, the most frequently observed type of response was PR, which was stated in 40.5% of examined patients. Its value did not differ from literature data. The so far Publisher findings of clinical tests show that reaching CR during the treatment with imatinib of advanced forms of GIST occur very rarely, only in 1,4-6 % [1,2,4,11 -16].

Similarly as in our material, the proportion of patients, who obtained CR amounted to 5.4%. In addition, in only one case, we obtained a complete pathological answer.

The proportion of patients, provided in the literature, with progressive course of the disease, oscillates between 8 and 26%. Among our patients, it amounted to 5.4%. Many authors pay attention to the difficulties in the differentiation between SD and PD resulting from a critical reference to traditional evaluation methods, based only on the scale of changes according to RECIST criteria [1, 2, 11, 12, 13, 18, 19]. The observed many times, in the first phase of the treatment, decrease of neoplastic changes density may cause a false image of revealing new changes or apparent scale increase of the ones already existing. Moreover, neoplastic changes, reacting to the treatment, may take a cystiform, and the frequently observed increase of their size may result only from the accrual of the fluid part. The limited value of RECIST criteria make that the recommended rule of diagnostic conduct [1, 2, 18, 19] is taking into account in the response to the treatment also neoplastic changes density. The response according to so-called Choi criteria, denoting the decrease of the size of changes of 10% and decrease of their density of 15% in CT tests, is considered as more precise. It is correlated in a statistically significant way (as opposed to the response in accordance with RECIST criteria) with progression time and disease-specific survival [18, 19]. Next to a higher predictive value, the response evaluated according to Choi criteria show a high level of conformity with response to the treatment, evaluated in PET examination (18, 19). Among patients treated in COZL, in three cases the first CAT scanning test follow-up evaluation showed the occurrence of 'new' metastases with a simultaneous reduction of density of changes present in the initial test, which was interpreted as response to the applied therapy. The confirmation of this came from subsequently carried out KT tests. The finally obtained response was classified in all these cases as PR.

The evaluation of the efficacy of imatinib treatment in a dose of 400mg/a day and 600 or 800mg/a day, carried

nilotinib, sorafenib). Z drugiej zaś strony nie można wykluczyć, że kontynuacja podawania imatinibu nawet po stwierdzeniu progresji, co faktycznie miało miejsce u części chorych objętych badaniem B2222, może zwalniać przebieg choroby oraz istotnie opóźniać zgon z powodu GIST.

Wśród chorych leczonych w COZL najczęściej obserwowanym rodzajem odpowiedzi była PR, którą stwierdzono u 40.5% badanych. Wartość jej nie odbiegała od danych literaturowych. Opublikowane dotychczas wyniki badań klinicznych wskazują, że uzyskanie CR w czasie leczenia imatinibem zaawansowanych postaci GIST zdarza się bardzo rzadko, zaledwie w 1,4-6% [1,2,4,11 -16].

Podobnie i w naszym materiale odsetek chorych, którzy uzyskali CR wyniósł 5.4%. Przy czym tylko w jednym przypadku uzyskano całkowitą odpowiedź patologiczną.

Podawany w piśmiennictwie odsetek chorych z progresywnym przebiegiem waha się od 8 do 26%. Wśród naszych chorych wynosił 5.4%. Wielu autorów zwraca jednak uwagę na trudności w różnicowaniu pomiędzy SD a PD wynikające z krytycznego odniesienia się do tradycyjnych metod oceny opartej jedynie na wielkości zmian wg kryteriów RECIST [1, 2, 11, 12, 13, 18, 19]. Obserwowane niejednokrotnie w początkowej fazie leczenia, zmniejszanie gęstości zmian nowotworowych może powodować fałszywy obraz ujawniania nowych zmian lub pozorne zwiększenie wielkości już występujących. Ponadto, zmiany nowotworowe, odpowiadające na leczenie mogą przybierać postać torbielowatą, a obserwowane często powiększenie ich rozmiarów może wynikać jedynie z narastania treści płynowej. Ograniczona wartość kryteriów RECIST sprawia, że zalecaną obecnie zasadą postępowania diagnostycznego [1, 2, 18, 19] jest uwzględnienie w ocenie odpowiedzi na leczenie także gęstości zmian nowotworowych. Odpowiedź wg tzw. kryteriów Choi oznaczająca zmniejszenie rozmiaru zmian o 10% i obniżenie ich gęstości o 15% w badaniu CT, uważana jest za bardziej precyzyjną. Jest ona skorelowana w statystycznie istotny sposób (w odróżnieniu od odpowiedzi wg kryteriów RECIST) z czasem do progresji oraz z czasem przeżycia zależnym od choroby (disease-specific survival) [18, 19]. Obok większej wartości prognostycznej, odpowiedź oceniona wg kryteriów Choi wykazuje wysoki stopień zgodności z odpowiedzią na leczenie ocenianą w badaniu PET (18, 19). Wśród chorych leczonych w COZL w trzech przypadkach pierwsze kontrolne badanie tomograficzne wykazywało pojawienie się „nowych” przerzutów przy jednoczesnym obniżeniu gęstości zmian obecnych w badaniu wyjściowym, co zinterpretowano jako wyraz odpowiedzi na zastosowaną terapię. Potwierdzeniem tego były kolejno wykonywane badania KT. Ostatecznie uzyskana odpowiedź została sklasyfikowana we wszystkich tych przypadkach jako PR.

Przeprowadzona w ramach kontrolowanych badań klinicznych ocena efektywności leczenia imatinibem w daw-

out within controlled clinical tests, did not show significant advantage, in terms of ORR, PFS and OS, of a higher dosage over standard one (2, 11,-16, 20).

The biggest problem in imatinib treatment of advanced forms of GIST is the phenomenon of primary or secondary immunity.

According to the data from literature, the primary immunity occurs in 10-15% treated patients. In our material, we stated in 5.4% patients.

Primary immunity concerns most frequently tumours not showing mutation of genes *c-KIT* and *PDGFRA* (so-called wild-type GIST) or tumours with the presence of mutation of exon 9 gene *c-KIT* and clausal mutation of codone 842 gene *PDGFRA* [2, 4, 8, 21-23, 25]. It is suggested that in case of mutation confirmation in exon 9 gene *c-KIT*, we should begin the therapy from a dose of 800mg/a day because of elongated progression-free survival [2, 20, 21].

Along with the extension of treatment time, the phenomenon of secondary immunity increases. It concerns 7% of patients with a median time of treatment about 10 months and increases to 23% with a median time of treatment above 17 months. It is estimated that after 2-3 years of treatment with imatinib, in about 40-50% patients, the therapy ends with a failure. In the molecular bases of this phenomenon lies first of all the acquisition by the neoplastic cell additional mutations of gene *c-KIT* or *PDGFRA* [2, 8, 24-26]. The most frequently observed secondary mutations are mutations concerning kinase domains of *KIT* receptor, coded by exon 13, 14 and 17, changing the protein space conformation in a way preventing imatinib action. Other mechanism of secondary immunity, discussed in literature, are amplification of genes *c-KIT* or *PDGFRA*, activation of alternative receptors of tyrosine kinase or reduction of bioaccessibility of the medicine, e.g. as a result of changes of activity of liver enzymes responsible for its metabolism [24-26].

Among our patients, the phenomenon of secondary immunity occurred in 8 (21.6%) people in the period between 12.1 to 56,3 months from the introduction of the treatment.

Data from literature underline the more frequent occurrence of primary immunity in association with such clinical factors as initially low concentration of hemoglobin or elevated number of granulocytes and localization of metastases in the liver [12, 13, 25, 26].

Secondary immunity, in itself, is linked in a statistically significant way with the presence of big neoplastic changes, apart from abdominal localization of primary focus, initially high number of granulocytes and treatment with a lower dose of imatinib [12, 13, 16, 24-26].

In patients that we treated, both in cases of early and late immunity, we observed the presence of above-mentioned clinical factors. However, due to a small number of these groups, we haven't recorded any statistically important dependencies.

The analysis of the remote findings of B2222 examination (12) show that the female sex, the presence of

ce 400mg/dz. oraz 600 lub 800mg/dz. nie wykazała istotnej przewagi w zakresie ORR, PFS i OS wyższego dawkowania nad standardowym (2, 11,-16, 20).

Największym problemem w terapii imatinibem zaawansowanych postaci GIST pozostaje zjawisko oporności pierwotnej lub wtórnej.

Według danych z piśmiennictwa oporność pierwotna występuje u 10-15% leczonych chorych. W naszym materiale stwierdzono ją u 5.4% chorych.

Oporność pierwotna dotyczy najczęściej guzów nie wykazującymi mutacji genów *c-KIT* i *PDGFRA* (tzw. wild-type GIST) lub guzów z obecnością mutacji eksonu 9 genu *c-KIT* oraz mutacji punktowej kodonu 842 genu *PDGFRA* [2, 4, 8, 21-23, 25]. Sugeruje się aby w przypadku potwierdzenia mutacji w eksonie 9 genu *c-KIT* rozpocząć terapię od dawki 800mg/dz. ze względu na dłuższe przeżycia wolne od progresji choroby [2, 20, 21].

Wraz z wydłużeniem czasu leczenia narasta zjawisko oporności wtórnej. Dotyczy ona 7% chorych przy medianie czasu leczenia ok. 10 miesięcy i wzrasta do 23% przy medianie czasu leczenia powyżej 17 miesięcy. Ocenia się, że po upływie 2-3 lat leczenia imatinibem u ok. 40-50% chorych terapia kończy się niepowodzeniem. U podstaw molekularnych tego zjawiska leży przede wszystkim nabycie przez komórkę nowotworową dodatkowych mutacji genu *c-KIT* lub *PDGFRA* [2, 8, 24-26]. Najczęściej obserwowanymi mutacjami wtórnymi są mutacje dotyczące domen kinazowych receptora *KIT* kodowanych przez ekson 13, 14 i 17, zmieniające konformację przestrzenną białka w sposób uniemożliwiający działanie imatinibu. Inne rozważane w piśmiennictwie mechanizmy wtórnej oporności to amplifikacja genów *c-KIT* lub *PDGFRA*, aktywacja alternatywnych receptorów kinazy tyrozynowej lub zmniejszenie biodostępności leku np. w rezultacie zmian aktywności enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za jego metabolizm [24-26].

Wśród naszych chorych zjawisko oporności wtórnej wystąpiło, u 8 (21.6%) osób w czasie od 12.1 do 56,3 miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Dane z piśmiennictwa wskazują na częstsze występowanie oporności pierwotnej w powiązaniu z takimi czynnikami klinicznymi jak wyjściowo niskie stężenie hemoglobiny lub podwyższona liczba granulocytów oraz lokalizacja przerzutów w wątrobie [12, 13, 25, 26].

Natomiast oporność wtórna powiązana jest w sposób statystycznie istotny z obecnością dużych zmian nowotworowych, poza żołądkową lokalizacją ogniska pierwotnego, wysoką wyjściowo liczbą granulocytów oraz leczeniem niższą dawką imatinibu [12, 13, 16, 24-26].

W badanych przez nas chorych, zarówno w przypadkach oporności wczesnej jak i późnej stwierdzono obecność wyżej wymienionych czynników klinicznych. Jednak ze względu na małą liczebność tych grup nie uchwyciono istotnych statystycznie zależności.

Analiza odległych wyników badania B2222 (12) wskazuje, że płeć żeńska, obecność mutacji w eksonie 11, prawidłowy poziom albumin i granulocytów są niezależ-

mutation in exon 11, the correct level of albumins and granulocytes are independent factors of better overall survival of patients.

The what-if analysis carried out within S0033 examination (13) showed a statistically significant association of a worse prognosis, measured with OS length with such clinical factors as: older age ($P=0.0017$), worse general health condition ($P<0.0001$), male sex ($P=0.0279$), high absolute number of neutrophils ($P=0.0009$) and a low level of albumins ($P=0.0030$).

In the analysed group, we showed a statistically significant difference between OS length and patients in general fitness according to WHO 0-2 and WHO= 3 ($P=0.0232$).

For the remaining evaluated factors, we haven't found any significant correlation with OS length.

All source data show unanimously to a high level of safety of treatment with imatinib [1, 2, 11-14]. Adverse effects, most frequently of level 1 and 2 according to WHO are easily treated with standard pharmacotherapy or subside spontaneously not requiring discontinuation of the therapy. The most frequently observed adverse effects are: anaemia, peripheral edemas (especially from the area of the orbital cavities), debility, nausea, diarrhea, granulocytopeny, muscle cramps and cutaneous changes. Toxicity of the 3 or 4 level is rarely observed.

These are mainly: bleeding to the tumour or from the gastro-intestinal tract, perforation of the gastro-intestinal tract, stomach aches, retention of fluids and severe anaemia. Both the type and level of intensity of observed adverse effects is in conformity with the data from literature.

A low proportion of CR and the increasing, together with the extension of the time of therapy, phenomenon of secondary immunity, incite us to consider another surgical treatment of patients showing an initial PR, and then an SD confirmed in two following KT tests [1, 2, 27-29]. It is estimated that in about 15-24% patients with initially inoperable or disseminated form of GIST, there is a possibility of obtaining resection of changes during imatinib therapy. Preliminary results show that surgical extraction of residual changes influences PFS extension. In case of GIST progression, especially multiple one during imatinib treatment, surgical intervention is not recommended [1, 2, 27-29]. Only in individual cases of limited progression, e.g. 'lump in tumour', we may consider surgical intervention as an option of palliative therapy. The value of such procedure measured with PFS length is comparable to the results of treatment with sunitinib in the II part [1,2,28,30].

Among people treated in COZL, the procedure of extraction of residual changes was carried out in 7 (18.9%) patients. Among them, 2 people remain at present free from any symptoms of active disease.

In cases of immunity to imatinib treatment in 20-30% patients (especially with the presence of mutation in exon 9 gene c-KIT), we may obtain inhibition of disease progression by increasing the imatinib day dose to

nymi czynnikami lepszego przeżycia całkowitego chorych.

Natomiast wielowariantowa analiza przeprowadzona w ramach badania S0033 (13) wykazała istotne statystycznie powiązanie gorszego rokowania, mierzonego długością OS z takimi czynnikami klinicznymi jak: starszy wiek ($P=0.0017$), gorszy stan ogólny ($P<0.0001$), płeć męska ($P=0.0279$), wysoka absolutna liczba neutrofilii ($P=0.0009$) oraz niski poziom albumin ($P=0.0030$).

W analizowanej przez nas grupie wykazano znamienne statystycznie różnicę długości OS pomiędzy chorymi w stanie sprawności ogólnej wg WHO 0-2 i WHO= 3 ($P=0.0232$).

Dla pozostałych ocenianych czynników nie znaleziono istotnych korelacji z długością OS.

Wszystkie dane źródłowe wskazują zgodnie na wysoki profil bezpieczeństwa leczenia imatinibem [1, 2, 11-14]. Działania niepożądane najczęściej stopnia 1 lub 2 wg WHO łatwo poddają się standardowej farmakoterapii lub ustępują samoistnie nie wymagając przerwania terapii. Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych należą: niedokrwistość, obrzęki obwodowe (zwłaszcza okolic oczodołów), osłabienie, nudności, biegunka, granulocytopenia, kurcze mięśniowe i zmiany skórne. Toksyczność 3 lub 4 stopnia obserwowana jest rzadko.

Głównie są to: krwawienia do guza lub z przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego, bóle brzucha, retencja płynów i ciężka niedokrwistość. Zarówno rodzaj jak i stopień nasilenia obserwowanych przez nas działań niepożądanych zgodny jest z danymi z piśmiennictwa.

Niski odsetek CR oraz rosnące, wraz z wydłużeniem czasu terapii, zjawisko oporności wtórnej skłaniają do rozważenia ponownego leczenia chirurgicznego chorych wykazujących początkowo PR, a następnie SD potwierdzoną w dwóch kolejnych badaniach KT [1, 2, 27-29]. Ocenia się, że u około 15-24% chorych z wyjściowo nieoperacyjną lub rozsianą postacią GIST istnieje możliwość uzyskania resekcyjności zmian w czasie terapii imatinibem. Wyniki wstępne wskazują, że chirurgiczne usunięcie zmian resztkowych wpływa na wydłużanie PFS. W przypadkach progresji GIST zwłaszcza wieloogniskowej w czasie leczenia imatinibem postępowanie chirurgiczne nie jest rekomendowane [1, 2, 27-29]. Jedynie w indywidualnych przypadkach ograniczonej progresji, np. „guza w guzie”, można rozważać leczenie chirurgiczne jako opcję terapii paliatywnej. Wartość tego postępowania mierzona długością PFS jest porównywalna z wynikami leczenia sunitinibem w II rzucie [1,2,28,30].

Wśród osób leczonych w COZL zabieg usunięcia zmian resztkowych przeprowadzono, u 7 (18.9%) chorych. Spośród nich 2 osoby pozostają aktualnie wolne od objawów aktywnej choroby.

W przypadkach oporności na leczenie imatinibem u 20-30% chorych (szczególnie z obecnością mutacji w eksonie 9 genu c-KIT), można uzyskać zahamowanie postępu choroby przez zwiększenie dawki dobowej imatinibu do 800 mg [1, 2]. W przypadku jej nieskuteczno-

800 mg [1, 2]. In case of its inefficacy, we suggest an aimed therapy with sunitinib, which is a multi-blocker of tyrosine kinases, among others receptor KIT, PDGFR and VEGFR. It is estimated that the application of sunitinib after imatinib treatment failure, particularly with a lack of activating mutation in KIT gene or presence of mutation in exon 9 of this gene, allows to obtain long-lasting responses in around 40% patients with a median time to progression of 6-8 months [31-32].

Among our patients resistant to imatinib treatment in a standard dose, we haven't obtained any response after increasing the imatinib day dose to 800mg.

CONCLUSIONS

1. The results of our own research confirm a high efficacy of imatinib treatment of advanced forms of GIST with a simultaneously acceptable level of adverse effects intensification. According to us, this is a valuable and safe method of treatment of patients, also out of centres leading controlled clinical tests.
2. We presented a statistically significant dependence between OS (overall survival) and state of general fitness according to WHO among patients treated with imatinib due to advanced forms of GIST.

ści zaleca się terapię celowaną sunitynibem, który jest multi- inhibitorem kinaz tyrozynowych m.in. receptora KIT, PDGFR i VEGFR. Ocenia się, że zastosowanie sunitynibu po niepowodzeniu leczenia imatinibem, zwłaszcza przy braku aktywującej mutacji w genie KIT lub obecności mutacji w eksonie 9 tego genu pozwala uzyskać długotrwałe odpowiedzi u ok 40% chorych z medianą czasu do progresji rzędu 6-8 miesięcy [31-32].

Wśród naszych chorych opornych na leczenie imatinibem w dawce standardowej nie uzyskaliśmy odpowiedzi po zwiększeniu dawki dobowej imatinibu do 800mg.

WNIOSKI

1. Wyniki badań własnych potwierdzają wysoką skuteczność leczenia imatinibem zaawansowanych postaci GIST przy jednocześnie akceptowalnym poziomie nasilenia działań niepożądanych. W naszej ocenie jest to wartościowy i bezpieczny sposób leczenia chorych również poza ośrodkami prowadzącymi kontrolowane badania kliniczne.
2. Wykazano statystycznie znamiennej zależność pomiędzy długością OS a stanem sprawności ogólnej wg WHO wśród chorych leczonych imatinibem z powodu zaawansowanych postaci GIST.

References/Piśmiennictwo:

1. Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M & Blay I-Y. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up Ann Oncol 2009; 20 (Suppl 2): IV 64- IV 67.
2. Ruka W, Rutkowski P, Kulik I, i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno- terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. Nowotwory Journal of Oncology 2008- I. Oncol; 58: 537-548
3. Nilsson B, Bummig P, Meis- Kindblom IM, et al. Gastrointestinal Stromal tumours: the incidence, clinical course, and prognostication in preimatinibmesylate era, Cancer 2005; 103: 821-9
4. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki Z, I, i wsp. Przeżycia chorych na rozsiały i nieoperacyjny GIST leczonych imatinibem- analiza etapowa klinicznego Rejestru GIST Nowotwory I. Oncol 2005; 55: 195-9
5. Tran T, Davila IA, and El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumours: an analysis of 1.458 cases from 1992 to 2000.- Am J Gastroenterol 2005; 100:162-8
6. Corless CL, Heinrich MC Molecular pathobiology of gastrointestinal stromal sarcomas. Ann Rev Pathol 2008; 3: 557-86
7. Miettinen M, Lasota J, Gastrointestinal stromal tumors- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch 2001; 438: 1-12
8. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour. I Clin Oncol 2003; 21: 4342- 4349
9. DeMatteo RP, Lewis II, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51- 8
10. Goss GA, Memriam P, Manda I, et al. Clinical et pathological characteristics et gastrointestinal stromal tumors (GIST) Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 599a abstract.
11. Demetro GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002; 347: 472-80
12. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, et al 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 I Clin Oncol 2008; 26: 620- 5
13. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. 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, I Clin Oncol 2008; 26: 626- 32
14. Van der Zwan SM, DeMetteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later Cancer 2005; 104: 1781- 87
15. Verweij I, Casali PG, alcborg I, et al. Progression- free survival in gastrointestinal stromal tumours with high- dose imatinib, randomised trial. Lancet 2004; 364: 1127- 34
16. Rutkowski P, Nowecki ZI, Dębiec- Rychter M, i wsp. Predictive factors for long term effects of imatinib therapy in patients with inoperable/ metastatic CD 117(+) gastrointestinal stromal tumors (GIST) I Ca Res Clin Oncol 2007; 133: 589- 97
17. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C at al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Human Pathology 2002; 33: 459-65
18. Oken MM, Creech RH, Tormey DC at al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. AM J. Clin. Oncol. 1982; 5: 649-655
19. Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer, 2009; 45: 228-247
20. Choi H, Charnsangavej C, de Castro Faria S, et al. CT evaluation of the response of gastrointestinal stromal tumors after imatinib mesylate treatment: a quantitative analysis conelated with FDG PET findings. AIR Am I Roentgenol 2004; 183: 1619- 28
21. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac H.A, et al. We should Desist Using RECIST, at Least in GIST. I Clin Oncol 2007; 25: 1760- 1764 Raut CP, Posner M, Desai I, et al.
22. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta- analysis based on 1.640 patient (pts). ASCO Meeting Abstracts June 20 2007: 10004.
23. Debiec- Rychter M, Sciat R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors Eur J Cancer 2006; 42: 1093- 103
24. Heinrich MC, Shoemaker IS, Corless CL, et al. Correlation of target kinase genotype with clinical activity of imatinib mesylate (IM) in patients with metastatic GI stromal tumor (GISTS) expressing KIT (KIT+). I Clin Onc 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 23, No. 16S.
25. Corless CL, Schroeder A, Griffitch D, et al PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib I Clin Oncol 2005; 11: 4182- 4190
26. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Aquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal gene mutation, Van Glabbeke MM, Verweij I, Casal PG, et al. Initial and Late Resistance to Stromal in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumours Are Predicted by Different Prognostic Factors: I Clin Onc 23; 24: 5795- 5803
27. Debiec-Rychter M, Cods J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PCK412 inhibitor against imatinib- resistans mutants Gastroenterology 2005, 128(2): 270- 79
28. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using Kinase inhibitors, I. Clin Oncol2006; 24:2325- 31
29. Gronchi A, et al.Surgery of residual disease following molecular- targeted advanced/ metastatic GIST. Ann Surg 2007; 245: 341-6
30. Rutkowski P, Nowecki Z I, Nycowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate I Surg Oncol 2006; 4: 304- 11
31. Zalcborg IR, Verweij I, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossingover to a daily imatinib dose of 800mg after progression on 400mg Eur J Cancer 2005; 41:175- 7
32. Demetri GD, van Oosterom AT, Gamrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial Lancet 2006: 368: 1329- 38
33. Reichardt P, Kang YK, Ruka W, et al. Subpopulation analyses in a worldwide treatment- use trial of sunitinib (SU) in GIST patients (pts) with resistance or intolerance to prior imatinib (IM) therapy I Clin Oncol 2007: 25 (18S): Abs 10022.