



Global
GIST-Network

Poradnik dla chorych na GIST

*(Nowotwory podścieliskowe przewodu
pokarmowego)*

Deutsch

English

Español

Français

Italiano

Nederlands

Norsk

Polski

Português



Markus Wartenberg / Peter Reichardt



Global
GIST-Network

www.globalgist.net

*Przeznaczony dla osób dotkniętych
nowotworem GIST oraz dla ich rodzin –
na całym świecie.*

Przed ponad 5 laty zorganizowaliśmy niewielką grupę inicjatywną, aby poprawić stan poinformowania pacjentów cierpiących na GIST w Niemczech, Szwajcarii i Austrii. Dzięki ówczesnej wizji „wspólnoty pacjentów GIST“ i poprzez wyjątkową współpracę pacjentów, osób niedotkniętych chorobą, lekarzy doświadczonych w leczeniu GIST oraz przedstawicieli firm farmaceutycznych i badawczych, powstał dzisiejszy Lebenshaus (Dom Życia). Od początku istnienia, czyli od czerwca 2003 roku, wprowadziliśmy wiele zmian i wiele osiągnęliśmy na rzecz chorych i ich rodzin – przede wszystkim w zakresie przekazywania informacji. Istotnym „fundamentem informacji“ była publikacja pierwszego wydania poradnika dla pacjentów chorych na GIST w sierpniu 2005 roku. Pierwsza na świecie „GIST-Book“ znalazła uznanie w krajach niemieckojęzycznych i nie tylko, dzięki tłumaczeniu na język angielski i francuski.

Od momentu założenia naszego Lebenshaus, stowarzyszenie nawiązało ścisłą i przyjazną współpracę z innymi organizacjami pacjentów GIST na całym świecie – na przykład z Life Raft Group (USA). W wyniku tej współpracy na początku 2005 roku narodził się pomysł stworzenia światowej sieci. Przedstawiciele organizacji GIST na całym świecie założyli 19 czerwca 2005 roku w Dublinie „Global GIST-Network“ (www.globalgist.net), „Światową Sieć GIST“. Jest to pewnego rodzaju nieformalna organizacja patronacka skupiająca wszystkie organizacje pacjentów chorych na GIST i pełniące dwie podstawowe funkcje:

- Poprawa globalnej, szybkiej, niezawodnej i zrozumiałej wymiany wiedzy medycznej oraz informacji na temat GIST – również w ramach badań klinicznych.
- Wspieranie przedstawicieli pacjentów w ramach tworzenia nowych organizacji pacjentów chorych na GIST w innych krajach. Istniejące organizacje chcą im przekazać swoje doświadczenia.

Wersja polska „GIST-Book“ bazuje na aktualnej wersji niemieckojęzycznego poradnika dla pacjentów chorych na GIST, wydanego przez Lebenshaus. Ukazała się ona – w pełnym opracowaniu – pod koniec 2007 roku i dzięki pomocy finansowej ze strony firmy Novartis Oncology została przetłumaczona na osiem języków dla Global GIST-Network. W imieniu światowej społeczności GIST składamy podziękowania firmie Novartis w East Hanover/New Jersey/USA, w Mediolanie/Włochy i innych krajach.

Lebenshaus realizuje osiem projektów nieodpłatnie w celu wsparcia światowej społeczności GIST. Z pomocą pacjentów-ekspertów z każdej organizacji pacjentów GIST w ich krajach, wprowadzone zostały poprawki i uzupełnienia w każdej wersji językowej. Serdecznie dziękujemy wszystkim partnerom i przyjaciołom za osobiste zaangażowanie w pracę nad tymi projektami.

Niniejsza książka powinna, przede wszystkim Państwu – osobom dotkniętym tą chorobą – udzielić aktualnych, obszernych i zrozumiałych odpowiedzi na wiele pytań – bez względu na granice międzypaństwowe. Autorzy i członkowie Global GIST-Network z góry dziękują za Państwa opinie na temat tej publikacji: pozytywne oraz sugestie odnośnie poprawek oraz brakujących odpowiedzi. Jeżeli mają Państwo osobiste pytania lub chcą podzielić się własnym doświadczeniem w zakresie GIST, organizacje pacjentów służą w każdej chwili pomocą. Zgodnie z naszym motto: „Albowiem nikt nie jest sam z GIST...“

[Dla Lebenshaus oraz
Global GIST-Network](#)

[Autorzy](#)

Przegląd	Strona	5
1. Wstęp	Strona	9
2. Genetyka / Biologia	Strona	17
3. Diagnostyka / Patologia	Strona	22
4. Możliwości terapii	Strona	32
5. Terapia chirurgiczna	Strona	42
6. Terapia Imatinibem	Strona	50
7. Postęp (progresja) choroby	Strona	60
8. Terapia Sunitynibem	Strona	66
9. Badania kliniczne	Strona	72
10. GIST dziecięcy	Strona	85
11. Opieka postterapeutyczna/wartości laboratoryjne	Strona	87
12. Leksykon GIST	Strona	90
Deklaracja z Bad Nauheim	Strona	96

Załącznik

1. The Global GIST-Network	Strona	99
2. Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST – Polska	Strona	100
3. Rejestr Kliniczny GIST	Strona	101
4. Wykaz placówek leczących GIST w polsce	Strona	102
Podziękowania	Strona	104
O chorobie i autorach	Strona	105

GIST (Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego)

W nowoczesnej medycynie rozróżnia się obecnie około 200 różnych rodzajów nowotworów. Mimo tak dużej liczby, większość schorzeń nowotworowych ma taki sam początek: zdrowa komórka przekształca się w ramach wielostopniowego procesu w komórkę nowotworową, która rozmnaża się w niekontrolowany sposób. Tak dzieje się również w przypadku schorzenia o nazwie GIST – nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego.

GIST to nowotwory tkanki miękkiej (mięsaki) przewodu pokarmowego, które są możliwe do zdiagnozowania dopiero od niedawna. Najczęściej powstają w żołądku (50-70%) i następnie w jelicie cienkim (20-30%). Zdecydowanie rzadziej tworzą się w jelicie grubym, dwunastnicy i w przełyku. U około połowy pacjentów z nowo zdiagnozowanym GIST występują przerzuty w czasie rozpoznania. Jak w przypadku większości schorzeń nowotworowych, komórki nowotworowe przemieszczają się we krwi do innych organów i tworzą tam kolejne, siostrzane ogniska nowotworu złośliwego. Przerzuty GIST można najczęściej znaleźć w wątrobie lub w otrzewnej – znacznie rzadziej w innych narządach, takich jak płuca, kości, mózg lub węzły chłonne.

Niestety: Nowotwory GIST są niewykrywalne we wczesnym stadium, gdyż rozwijają się w sposób niezauważalny. Średni wiek w momencie rozpoznania choroby to od 55 do 65 lat. GIST w wieku poniżej 40-go roku życia są raczej rzadkością. Istnieją jednak pojedyncze przypadki zachorowań wśród dzieci i młodzieży (rozdział 10). U mężczyzn ta choroba występuje nieco częściej niż u kobiet. Eksperti są zdania, że w krajach niemieckojęzycznych występuje ok. 15 nowych przypadków na milion mieszkańców – czyli ok. 1500-1800 nowych zachorowań na rok.

Objawy

Ponieważ nowotwory GIST nie wywołują charakterystycznych objawów, w momencie zdiagnozowania są one często już bardzo duże. Pierwsze objawy u chorego na GIST zależą od wielkości nowotworu i miejsca wystąpienia nowotworu pierwotnego w ciele. Wiele przypadków nowotworów zostaje wykrytych podczas nagłych operacji, rutynowych zabiegów lub badań z innych przyczyn. Najczęstszymi objawami choroby nowotworowej w żołądku lub dwunastnicy jest uczucie pełności, bóle, krwawienia w przewodzie żołądkowo-jelitowym (smolisty stolec!) lub nudności. Nowotwory jelita cienkiego często osiągają znaczące rozmiary, zanim doprowadzą, poprzez przemieszczanie się do innych organów, do bólu, krwotoku lub niedrożności. Nowotwory jelita grubego można rozpoznać po krwi w stolcu i niedrożności. W przypadku utworzenia się nowotworu w przełyku trudności w przełykaniu mogą doprowadzić do pierwszej wizyty u lekarza.

Przyczyna

Powód powstawania nowotworów GIST do tej pory nie został ustalony. Nowotwory GIST powstają z przyczyny błędnego genu, który prowadzi do zmiany odbiorcy sygnału (receptora białkowego) na powierzchni poszczególnych komórek. Większość nowotworów GIST zawiera mutacje genu *KIT* – w niektórych przypadkach mutacje występują w genie *PDGFR*. Oba geny mają za zadanie tworzenie poszczególnych receptorów białkowych KIT lub PDGF. Te receptory sygnału, pewnego rodzaju anteny, stanowią miejsce wiązania substancji aktywnych, czyli „przełącznik”. Gdy taka substancja aktywna lub transferowa powstaje np. na receptorze KIT, enzym zostaje aktywowany i pobudza wzrost komórki. Kiedy to „połączenie” jest przerwane, enzym podlega dezaktywacji, a komórki przestają

się dzielić. W przypadku defektu enzym ten – tak zwana kinaza tyrozynowa – pozostaje aktywny długotrwale i nie daje się „wyłączyć”. W ten sposób dochodzi do niekontrolowanego wzrostu komórek: powstaje GIST, sąsiadująca tkanka zostaje zniszczona. Według dotychczasowych badań GIST występują sporadycznie i nie są dziedziczne. Na całym świecie znane są przypadki niewielu rodzin, w których GIST występuje częściej (rozdział 1.8. GIST wrodzony).

Miejsca powstawania

Odkrycie, że nowotwory GIST można rozpoznać za pomocą obecności tak zwanego białka KIT, pomogło stwierdzić, że nowotwory GIST powstają z tak zwanych „komórek Cajala” lub początkowych prekursorów tych komórek. Komórki Cajala to małe komórki, które znajdują się na zewnętrznej ścianie przewodu pokarmowego. Nowotwory GIST powstają więc na ścianach organów pokarmowych. Najczęściej nie rozprzestrzeniają się stamtąd do wewnątrz organów, lecz bez przeszkód rosną do jamy otrzewnej. Dlatego często zdiagnozowane są one zbyt późno lub gdy są już dużych rozmiarów.

Rozpoznanie

Diagnostyka, terapia i kontrola rozwoju nowotworu GIST wymagają ścisłej, interdyscyplinarnej współpracy lekarzy z różnych dziedzin medycznych. Są to głównie: patologia, radiologia, gastroenterologia, chirurgia i onkologia.

Dwa główne kryteria decydują o uznaniu nowotworu tkanki miękkiej jako GIST: po pierwsze – „lokalizacja”, czyli „miejsce powstania” nowotworu, po drugie – błędny (zmutowany) gen, tak zwany „pozytywny c-KIT” (CD117). Aby jednoznacznie określić ten błędny gen, bardzo ważne są tu nowoczesne metody patologii - badanie próbek tkanek.

Lekarze patolodzy są w stanie odróżnić nowotwory GIST od innych nowotworów pochodzenia mezenchymalnego, zdiagnozować c-KIT negatywne nowotwory GIST (tylko 5% wszystkich przypadków), jak również przeprowadzić analizę mutacji. Ta tak zwana analiza eksonowa ustala miejsce mutacji w receptorze i staje się coraz istotniejsza w przyszłości - przy oszacowaniu przebiegu choroby, przy wyborze terapii oraz w miarę progresji choroby. W ten sposób wiadomo dziś, że pacjenci z GIST z mutacją w eksonie 11 KIT powinni zostać poddani terapii Imatinibem w dawce standardowej, a pacjenci z obecnością mutacji w eksonie 9 KIT od początku powinni otrzymywać większą dawkę Imatinibu, 800 mg na dzień.

Etapy choroby

W przeciwieństwie do większości chorób nowotworowych, w przypadku GIST nie istnieje klasyfikacja etapów choroby. Jednakże w publikacjach, wytycznych terapii (Guidelines) i wynikach badań występują często te same określenia dla poszczególnych etapów choroby (rozdział 1.5).

Oszacowanie ryzyka

Zasadniczo słowo „łagodny” nie powinno być stosowane w odniesieniu do GIST, ponieważ wszystkie nowotwory GIST są potencjalnie „złośliwe” (tzn. wszystkie nowotwory GIST - również te niewielkie - mogą z biegiem lat prowadzić do powstania ognisk nowotworu). Omówiono wiele czynników, które mogą prowadzić do potencjalnej złośliwości. Obecnie ryzyko kształtuje się, według tabeli autorstwa amerykańskiego lekarza Christophera D. M. Fletchera (2002), od bardzo niskiego (very low) do wysokiego (high). W trakcie szacowania ryzyka decydująca jest wielkość nowotworu pierwotnego i tak zwany

wskaźnik mitotyczny. Mitozy to komórki rozdzielające się w procesie wzrostu i odnawiania komórki. Patolodzy mogą je obserwować i policzyć pod mikroskopem. Wskaźnik mitozy to wartość tempa podziału komórki, a co za tym idzie, wzrostu nowotworu. Liczba mitoz podawana jest dla każdego 50 HPF (High Power Fields - dużych pól widzenia pod mikroskopem).

Terapia

Do roku 2000 istniała jedna możliwość leczenia tych rzadkich nowotworów - poprzez usunięcie chirurgiczne (operację/wycięcie). Ponieważ nowotwory te są odporne na klasyczną chemoterapię i radioterapię, udane leczenie było do tej pory bardzo problematyczne, co uczyniło tę formę nowotworu jedną z trudniejszych do wyleczenia. Średni czas życia pacjentów z przerzutami GIST - przed wprowadzeniem terapii Imatinibem - wynosił 19 miesięcy.

Operacja

Koncepcja leczenia GIST obejmuje jednak przede wszystkim terapię chirurgiczną - operację lub wycięcie. Tak zwane wycięcie R0 (R-zero) pozostaje do tej pory, po wszelkich analizach, najlepszym kryterium prognostycznym. Dlatego też usuwalne nowotwory powinny być zawsze usuwane chirurgicznie, jeśli według wyników możliwe jest ich całkowite usunięcie. Pojedyncza operacja jest jednak często niewystarczająca, aby wyleczyć GIST. Przynajmniej 50% pacjentów po całkowitym wycięciu doświadcza nawrotu choroby lub przerzutów. Wskaźnik przeżycia 5 lat dotyczy około 50%.

Dlatego długotrwała obserwacja pacjentów - w krótkich odstępach czasu - jest bardzo ważna, nawet po skutecznym usunięciu nowotworu. Pacjenci GIST nie mogą zostać

zwolnieni po udanej operacji jako osoby „wyleczone” bez następującej, regularnej obserwacji (opieki pooperacyjnej/kontroli przebiegu).

Skuteczność koncepcji terapii neo-adiuwantowej lub uzupełniającej (...do tej pory wyłącznie w ramach badań klinicznych...) z Imatinibem w połączeniu z operacją, pozostaje nadal niewyjaśniona. Od tego roku pierwsze wyniki amerykańskiego badania wykazują, że terapia uzupełniająca z Imatinibem - po udanym wycięciu R0 - mogłaby okazać się właściwa. W przyszłości pacjenci z nowotworem GIST wysokiego ryzyka (nowotwór pierwotny ≥ 6 cm), dzięki leczeniu uzupełniającemu, zyskają przedłużone życie bez nawrotów choroby.

Terapie celowane

Nowością w leczeniu raka są tak zwane terapie celowane za pomocą inhibitorów fototransdukcyjnych, czyli „inhibitorów przekazywania informacji” w komórce. Chodzi tu o grupę leków, które wytwarzane są w laboratorium, aby zrealizować specyficzne cele (targets) w chorych komórkach rakowych. Obecnie dostępne są dwie terapie celowane skuteczne w leczeniu nowotworów GIST - za pomocą substancji Imatinib i Sunitynib.

Lek pierwszego rzutu (first-line): Terapia Imatinibem

Dzięki stosowanej z powodzeniem substancji aktywnej Imatinib (nazwa handlowa Glivec® lub Gleevec™, opis badawczy STI 571) w leczeniu białaczki szpikowej przewlekłej (CML), od 2001 roku osiągnęto imponujące rezultaty również w leczeniu nowotworów GIST z przerzutami i niemożliwych do zoperowania. Imatinib to pochodna fenyloaminopiryminy w formie tabletki, której mechanizm działania polega na blokadzie wiązania ATP specyficznych kinaz tyrozynowych. Dowód na to, że powstawanie nowotworów GIST opiera się na zmianach w receptorze KIT (CD117), spowodował wprowadzenie Imatinibu w leczeniu GIST. 400 mg Imatinibu na dzień stanowi podstawową terapię lekową dla pacjenta cierpiącego na GIST, która, ze względu na wysoką skuteczność (ponad 80% akceptacji) i bardzo dobrą tolerancję, przedłuża życie i jego jakość. Są pacjenci, cierpiący na nowotwory GIST z przerzutami/niemożliwe do zoperowania, którzy korzystają z terapii Imatinibem od ponad 6 lat.

Pomimo skuteczności Imatinibu w walce z GIST, u części pacjentów zaobserwowano z biegiem czasu progresję choroby. Pierwszym krokiem w przypadku podejrzenia progresji choroby podczas terapii Imatinibem jest dokładna ocena progresji [to znaczy: dokładne stwierdzenie, czy rzeczywiście choroba postępuje i czy ten postęp jest ogólny (wszystkie objawy choroby), czy lokalny (w jednym lub kilku miejscach)]. Według obecnego stanu wiedzy pierwszy krok w leczeniu polega na zwiększeniu dawki Imatinibu z 400 mg na 800 mg na dzień. U jednej trzeciej pacjentów przyjmujących 800 mg na dzień stwierdzić można ponowną stabilizację.

Lek drugiego rzutu (second-line): Terapia Sunitynibem

Dzięki wielofunkcyjnemu inhibitorowi kinazy tyrozynowej, Sunitynibowi (nazwa handlowa Sutent®, opis badawczy SU11248), pacjenci z nowotworem przerzutowym GIST mogą skorzystać z kolejnej skutecznej terapii w przypadku odporności lub nietolerancji Imatinibu. Substancję dopuszczono do użytku przez amerykański urząd FDA w styczniu 2006 roku oraz przez europejski urząd EMEA w lipcu 2006 roku. Przeznaczona jest dla pacjentów z nowotworem GIST, którzy wykazują odporność na Imatinib lub muszą przerwać terapię ze względu na nietolerancję Imatinibu.

W przeciwieństwie do Imatinibu – terapii długotrwałej – Sunitynib (zgodnie z rejestracją) stosowany jest w 6-tygodniowym cyklu (4-tygodniowa terapia, po której następują 2 tygodnie przerwy) i w dawce 50 mg na dzień. Jednak obecnie w praktyce klinicznej coraz częściej przeprowadza się alternatywnie terapię długotrwałą w dawce 37,5 mg na dzień.

Odpowiedź na terapię

Onkolodzy od lat przyzwyczajeni są, że skuteczność terapii – czyli odpowiedź – wyraża się w „redukcji rozmiaru” nowotworu. W przypadku nowych terapii celowanych Imatinibem lub Sunitynibem potrzebna była dodatkowa wiedza. W uzupełnieniu do kryteriów WHO lub RECIST, zgodnie z którymi do tej pory odpowiedź nowotworów w CT oceniana była wyłącznie według redukcji rozmiaru, dr Choi w Houston i dr Antach w Essen opracowali nowe kryteria oceny radiologicznej nowotworów GIST. Opierają się one na pomiarze gęstości nowotworu, ponieważ również w przypadku niezmięionej wielkości no-

wotworu, przy jednoczesnej redukcji jego gęstości, mówi się o odpowiedzi na terapię. Gęstość nowotworu mierzona jest w CT (tomografii komputerowej) i HU (Hounsfield-Units). Istotne jest też, że przykładowo przerzuty w wątrobie można zobaczyć dopiero przy redukcji gęstości. Nie należy jednak mylić tego z progresją choroby.

Badania kliniczne – nowe substancje

Obecnie poza Imatinibem i Sunitynibem nie dopuszczono innych leków w ramach terapii GIST. Liczne badania kliniczne, zarówno obecnie przeprowadzane, jak i te planowane, nad nowymi substancjami jak np. AMN 107 (Nilotinib, Tasigna®), RAD 001 (Everolimus, Certican®), Dasatinib, Masitinib lub nowe koncepcje terapii, jak inhibitory HSP90, dają nadzieję na kolejne możliwości leczenia.

Opieka postterapeutyczna/ kontrola przebiegu

Ponieważ w 40% przypadków następują nawroty choroby w pierwszych dwóch latach, niezbędna jest ścisła obserwacja pacjenta w przypadku GIST i terapii celowanych. Dobra opieka postterapeutyczna/ kontrola przebiegu następuje interdyscyplinarnie, to znaczy we współpracy różnych medycznych grup zawodowych. Odstępy w opiece (kontroli) po leczeniu – co 3 do 6 miesięcy – zależą od grup ryzyka, metody badania zależą od lokalizacji nowotworu pierwotnego i przerzutów. Najważniejsze bieżące metody badań to: ogólne badanie ciała, ultrasonografia (warunkowo), badanie krwi/wartości laboratoryjne i przede wszystkim tomografia komputerowa brzucha. W zależności od sytuacji pacjenta i umiejscowienia nowotworu pierwotnego można w uzupełnieniu zastosować inne badania.

Wytyczne terapii (Guidelines)

Obecnie dostępne i akceptowane światowe wytyczne diagnozowania, terapii i opieki po leczeniu chorych na GIST, są następujące:

- ESMO-Guidelines (European Society for Medical Oncology) – europejskie wytyczne z marca 2004 roku. Te wytyczne są obecnie opracowywane i najpóźniej na początku 2008 roku powinny zostać opublikowane ponownie.
- NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – amerykańskie wytyczne z 2007 roku, opracowane z udziałem wielu europejskich, między innymi, niemieckich specjalistów w zakresie GIST. www.nccn.org: NCCN Practice Guidelines in Oncology „Soft Tissue Sarcoma“ V.3.2007 (PDF)

Wytyczne te opracowywane są podczas tak zwanych konferencji konsensusowych przez najlepszych na świecie lekarzy zajmujących się GIST – konsensus oznacza zawsze wspólny kompromis. W ten sposób poszczególne aspekty leczenia GIST mogą być różnie postrzegane przez specjalistów w różnych krajach.

Od lata 2007 roku wspólne stanowisko wszystkich organizacji pacjentów GIST na świecie zawiera się w „Bad Nauheim Declaration“. Deklaracja ta służy ułatwianiu dostępu do odpowiedniego leczenia i wsparcia dla pacjentów cierpiących na GIST – bez względu na miejsce ich zamieszkania. Deklaracja została opracowana i podpisana przez przedstawicieli aktywnych na całym świecie organizacji pacjentów GIST podczas międzynarodowej konferencji od 29 czerwca do 1 lipca 2007, w Bad Nauheim, w Niemczech.



WSKAZÓWKA

Guidelines / Wytyczne terapii:

tłumaczenie „Bad Nauheim Declaration“ według rozdziału 12 niniejszego poradnika, jak również wszystkie oryginalne dokumenty NCCN i ESMO-Guidelines – według wydania – można znaleźć w Internecie.
(polskie tłumaczenie www.gist.pl).

1.1. Mięszaki i GIST

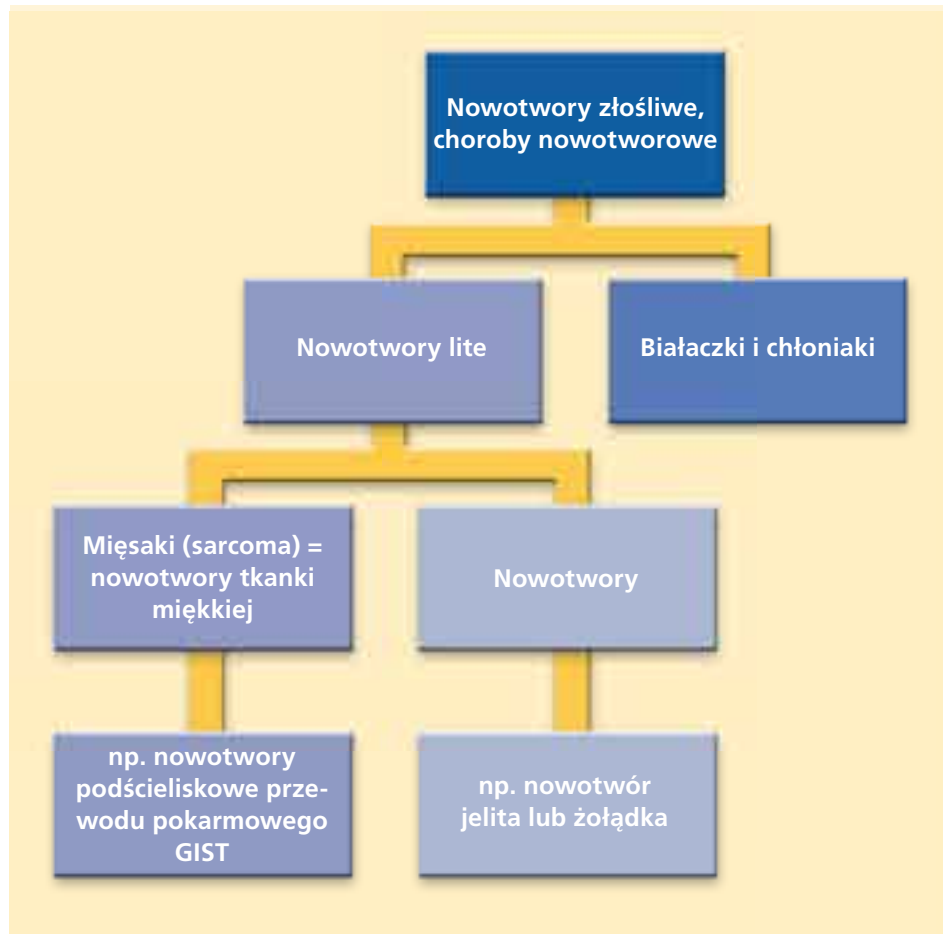
Skrót GIST oznacza w tłumaczeniu „nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego”. Chodzi o nowotwory tkanki miękkiej (grupa mięsaków), które mogą wystąpić w każdym miejscu przewodu pokarmowego (stąd ich nazwa). Mięszaki to grupa różnorodnych, złośliwych nowotworów, które mogą powstać w tkance łącznej i podporowej, jak również w kościach lub tkance mięśniowej.

W przeciwieństwie do mięsaków, inne rodzaje nowotworów – np. rak płuc, jelita lub piersi – powstają z komórek nabłonka. Są to komórki, z których składają się organy gruczołowe. Ta różnica jest istotna, gdyż oba rodzaje nowotworów zachowują się różnie i zupełnie inaczej są leczone.

Mięszaki stanowią 1% wszystkich nowotworów złośliwych i są przez to znacznie rzadsze niż nowotwory typu nabłonkowego. Ze względu na tę rzadkość występowania niewielu lekarzy onkologów specjalizuje się w leczeniu mięsaków. Mniej więcej 10-15% mięsaków ma swój początek w przewodzie pokarmowym.

Przeważająca część „mezenchymalnych nowotworów przewodu pokarmowego“ zalicza się do GIST, które dopiero w 1998 roku zostały uznane i zdefiniowane jako samodzielny rodzaj nowotworu.

Czynnik wywołujący GIST, czyli przyczyna powstawania pozostaje – jak w przypadku wielu nowotworów – do tej pory niewyjaśniona. Mówiąc prosto, chodzi o przemianę materiału genetycznego (KIT, PDGFR) komórek pierwotnych. Te „mutacje” powodują nieplanowaną aktywację pewnych receptorów, permanentną aktywację sygnałów i permanentne wydzielenie się komórki nowotworowej.



Liczby związane z GIST:

Częstotliwość (na 1 mln mieszkańców)	ok. 15 przypadków
Średni wiek na początku choroby	55 do 65 lat
Średnia wieku w Lebenshaus	58 lat
Podział według płci	ok. 54% mężczyzn/46% kobiet
Znane na świecie przypadki „dziecięcego nowotworu GIST”	ok. 60

Wielkość nowotworu pierwotnego przy rozpoznaniu n* = 147:

Mniejszy niż 5 cm	ok. 30%
Większy niż 5 cm	ok. 70%

*n = liczba

1. Wstęp

1.2. Umiejscowienie

Ok. 50-70% wszystkich nowotworów GIST powstaje w żołądku, 20-30% w jelicie cienkim, 5-15% w jelicie grubym i w odbytnicy. W rzadkich przypadkach (<5%) GIST powstaje również w przełyku lub w jamie brzusznej. Najważniejszymi parametrami prognostycznymi są wielkość nowotworu oraz indeks lub liczba mitoz (wartość pomocnicza opisująca tempo podziału komórek). Szczyt częstotliwości występowania GIST znajduje się w 50 – 60 roku życia.



Miejscowo ograniczony nowotwór pierwotny GIST na żołądku



Miejscowo ograniczony nowotwór pierwotny GIST na jelicie cienkim



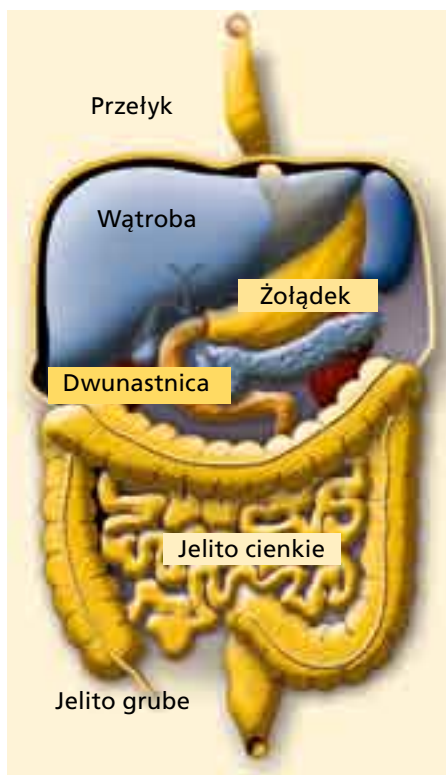
Narząd/część narządu	Czas przetrzymywania pokarmu
Przełyk	2 do 3 sekund
Żołądek Wejście do żołądka Wkłęsy, elastyczny worek w kształcie litery J Odźwiernik	2 do 4 godzin
Jelito	
Jelito cienkie (długość 3 do 5 metrów) Dwunastnica Jelito czcze Jelito kręte	1 do 4 godzin
Jelito grube (długość ok. 1,5 metra) Okrężnica Jelito ślepe/wyrostek robaczkowy Odbytnica Odbyt	10 godzin do kilku dni
Otrzewna	
Krezka	
Sieć	

Umiejscowienie na przykładzie wielu grup pacjentów:

	N* = 147	n* = 486	Piśmiennictwo
Żołądek	62 %	45%	39-70%
Jelito cienkie	27 %	41%	20-35%
Dwunastnica	n. a.	4 %	b.d. (brak danych)
Jelito grube	8 %	7%	5-15%
Przełyk	3 %	1%	< 5%

* n = brak informacji o liczbie

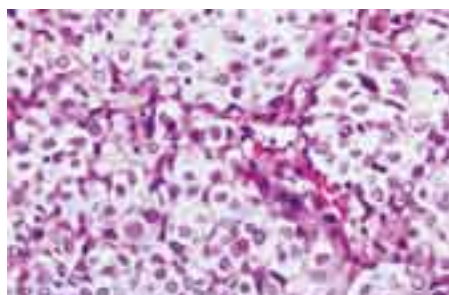
Rodzaje komórek GIST obejmują głównie wrzecionowate (70-80%), nabłonkowe (20-30%) i rzadziej wielopostaciowe (polimorficzne) wzory wzrostu, których częstotliwość występowania zależy od narządu pierwotnego.



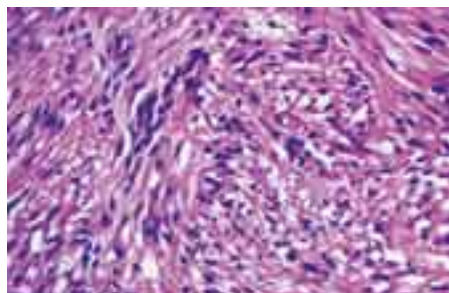
1.3. Historia i kryteria

Naukowcy Golden i Stout już w 1941 roku zwrócili uwagę na nowotwory tkanek miękkich w przewodzie pokarmowym. W późniejszych latach kolejni badacze, jak Martin, Brown i Pike, pracowali nad rzadkimi nowotworami przewodu pokarmowego. W zależności od etapu badań zmieniały się nazwy i klasyfikacje. W pracach z ostatnich 60 lat można znaleźć nowotwory klasyfikowane dziś jako GIST w określeniach „mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (leiomyosarcoma)” lub „mięśniaki gładkokomórkowe zarodkowe (leiomyblastoma)”.

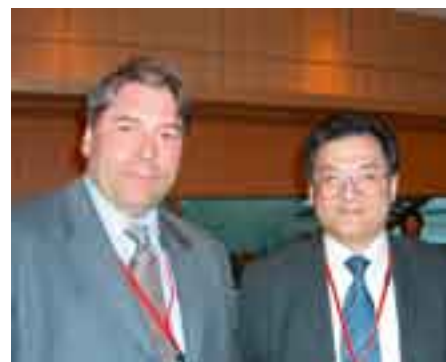
Nazwa GIST została po raz pierwszy zastosowana w 1983 roku przez Mazura i Clarka. Jednak dopiero w 1998 roku mięsaki przewodu pokarmowego zostały sklasyfikowane po tym, gdy Hirota, patolog z Japonii, ustalił, że nowotwory GIST wykazują mutację c-KIT. Przed rokiem 2000 nowotwory GIST były sklasyfikowane wśród różnych mięsaków tkanek miękkich. Również tak zwany nowotwór nerwów autonomicznych przewodu pokarmowego (GANT) klasyfikowany jest dzisiaj jako GIST, ponieważ również wykazuje mutację KIT.



Nabłonkowe komórki GIST pod mikroskopem



Wrzecionowate komórki GIST pod mikroskopem



Prof. S. Hirota – po prawej obok Dr P. Reicharda – podczas międzynarodowego kongresu

Dwa główne kryteria decydują o uznaniu nowotworu tkanki miękkiej jako GIST: po pierwsze - „lokalizacja”, czyli „miejsce powstania” nowotworu (głównego), po drugie - błędny (zmutowany) gen, tak zwany „pozytywny c-KIT” (CD117). Aby umożliwić skuteczną terapię przeciw GIST istotne jest przetestowanie komórek nowotworowych na obecność c-KIT (CD117) u pacjentów z mięśniakiem tkanek miękkich w przewodzie pokarmowym. Badanie to powinno zostać przeprowadzone przez doświadczonego patologa, który posiada wiedzę na temat GIST.

Poza wykryciem CD117 (c-KIT) decydująca zdaje się również aktywująca mutacja w receptorze KIT tak zwanych eksonów (wyjaśnienie pojęcia w dalszej części). Prowadzi ona do stałej aktywności kinazy tyrozynowej. Skutkiem takiej aktywności jest niekontrolowany podział komórek i ochrona przed śmiercią komórki (apoptozą). Wyjaśnienia odnośnie tego tematu znajdują się w dalszej części tekstu.

W tym miejscu należy jednak podkreślić, że w około 5% przypadków nowotworów GIST nie stwierdza się ekspresji c-KIT – to znaczy, że chodzi o c-KIT negatywny nowotwór GIST.

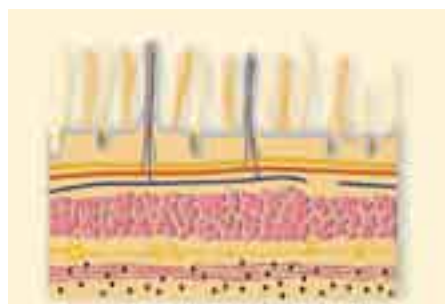


KIT pochodzi z angielskiego słowa „KITten” = kotek. CD117 lub c-KIT to allogen genu nowotworowego v-KIT, który został wykryty po raz pierwszy w 1986 roku w wirusie kociego nowotworu HZ4.



Santiago Ramón y Cajal:

Komórki Cajala zostały nazwane nazwiskiem hiszpańskiego anatoma i noblisty Santiago Ramón y Cajala (1852 - 1934). Stymulują one ruch przewodu pokarmowego, wytwarzają w ten sposób falujący ruch i transportują strawione jedzenie przez przewód pokarmowy (tak zwana perystaltyka).



Przekrój zdrowej ściany żołądka



GIST powstaje w zewnętrznym obszarze ściany żołądka

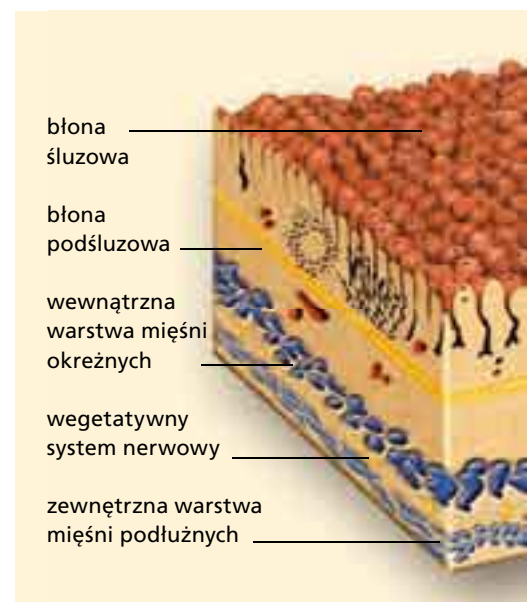


Rak żołądka powstaje w wewnętrznym obszarze ściany żołądka

1.4. Miejsce powstawania

Dziś lekarze wiedzą znacznie więcej o GIST niż przed paroma laty. Wcześniej przyjmowano, że GIST powstają z gładkich komórek mięśniowych przewodu pokarmowego. Odkrycie, że w GIST wykrywalna jest białko KIT, pomogło ustalić, że GIST nie powstają z mięśniówki gładkiej. Według aktualnego stanu wiedzy GIST powstają z „śródmięszowych komórek Cajala” lub ich komórek prekursorowych.

Są to małe komórki, które znajdują się wokół agregatów komórek nerwowych na zewnętrznej ścianie przewodu pokarmowego. Są to pewnego rodzaju komórki rozrusznikowe (ang. Pacemaker-Cells) dla komórek przewodu pokarmowego. Nowotwory GIST powstają więc na ścianach narządów pokarmowych. Najczęściej nie rozprzestrzeniają się stamtąd do wewnątrz organów, lecz bez przeszkód do jamy brzusznej. Dlatego często zdiagnozowane są one zbyt późno lub, gdy są już dużych rozmiarów.



1.5. Etapy choroby

Nowotwory GIST nie od razu stają się złośliwymi nowotworami GIST! Formy występowania obejmują:

- Małe, 1-, 2-centymetrowe, prawie niewidoczne nowotwory.
- Dobrze wydzielone nowotwory, możliwe do zoperowania.
- Duże, nabrzmiąte krwią narośla tkankowe.
- Formy przerzutowe, które tworzą perłowe kształty na tkance brzucha.

Podobnie, jak w przypadku wielu innych nowotworów, obowiązują następujące obserwacje: im wcześniej nowotwór GIST zostanie wykryty i rozpoczęte zostanie fachowe leczenie, tym lepszą stanowi to perspektywę rozwoju choroby i lepszą prognozę.

W przeciwieństwie do większości chorób nowotworowych, w przypadku GIST nie istnieje oficjalna klasyfikacja etapów cho-

roby. Jednakże w publikacjach, wytycznych terapii (Guidelines) i wynikach badań występują często te same określenia dla poszczególnych etapów choroby:

- Małe, podśluzowe nowotwory GIST (znajdujące się pod błoną śluzową).
- Miejscowy nowotwór główny, możliwy do zoperowania.
- GIST niemożliwy do zoperowania – oraz/lub GIST z przerzutami (również zaawansowany GIST) z pojedynczymi przerzutami odległymi lub bardziej rozległym przerzutem.
- Miejscowy nawrót lub progresja: progresja choroby w miejscu nowotworu pierwotnego lub w poszczególnych przerzutach lub tworzenie się nowych przerzutów.
- Progresja układowa: Uogólniony postęp choroby.
- GIST wrodzony (rozdział 1.8).
- GIST pediatryczny (dziecięcy) (osobny rozdział nr 10).
- Szczególne formy, np. EGIST lub Triada Carneya (rozdział 1.10).

1.6. GIST i przerzuty

U około połowy pacjentów z nowo zdiagnozowanym GIST występują dodatkowo przerzuty. Jak w przypadku większości schorzeń nowotworowych, komórki nowotworowe przemieszczają się we krwi do innych narządów i tworzą tam kolejne, siostrzane nowotwory złośliwe - tak zwane przerzuty. Przerzuty GIST można znaleźć często w wątrobie lub w jamie brzusznej i mogą być one bardziej niebezpieczne od głównego nowotworu. Mogą np. sparaliżować organ i są zwykle trudniejsze do wyleczenia. Mogą one tworzyć sieci, rozprzestrzeniać się, rosnąć i niszczyć. Przerzuty do węzłów chłonnych, kościach lub mózgu są w przypadku GIST raczej rzadkością.



Przerzuty GIST w momencie postawienia diagnozy:

Wewnątrzbrzuszne	~ 90%
Wątroba	50-65%
Otrzewna (+/- wątroba)	20-35%
Węzły chłonne	4-6%
Zewnątrzbrzuszne	~ 10%
Kości	6%
Płuca	2%
Skóra / pod skórą	<1%



INFO

Przerzuty:

Serce pompuje około 5 do 6 litrów krwi na minutę. Oznacza to, że komórki nowotworowe, które dostaną się do krwi, bardzo szybko rozprzestrzeniają się po całym ciele. Komórki nowotworowe dostają się do krwi, gdy nowotwór pęka i powoduje wewnętrzny krwotok. Może to się zdarzyć, gdy nowotwór zostanie za późno wykryty – lub podczas operacji lub nieprawidłowo przeprowadzonej próbki tkanki (biopsji). Dlatego ważne jest, aby operacje na nowotworze GIST oraz biopsje wykonywane były przez chirurgów z doświadczeniem onkologicznym



Przerzuty GIST do kości

Występują one dość rzadko, stanowią poniżej 6% przypadków. Wygląda na to, że przerzuty do kości bardzo rzadko występują przy pierwszym rozpoznaniu – w późniejszej fazie choroby lub po długotrwałym postępowaniu choroby zdarzają się one częściej.

Do tej pory nie pojawiło się wiele informacji odnośnie możliwości terapii w przypadku przerzutów do kości. W tym przypadku najczęściej korzysta się z doświadczeń zebranych w przypadkach przerzutów do kości innych schorzeń nowotworowych. Radioterapia może doprowadzić w wielu przypadkach do zmniejszenia bólu lub nawet do redukcji przerzutów. Należy tu zwrócić uwagę, czy po radioterapii jest możliwość „czasowego okna dla operacji“.

Jeśli chodzi o leki, w wypadku przerzutów kostnych stosowany jest kwas zoledronowy (bifosonian, przykład nazwy handlowej: Zometa® Novartis). Jednakże istnieje mało danych odnośnie skuteczności tej terapii w leczeniu GIST. W przypadku niektórych linii komórkowych CML lek Zometa® wykazał działanie antynowotworowe w połączeniu z Imatinibem.

1.7. GIST i wątroba

W przypadku GIST wątroba pozostaje w centrum uwagi lekarzy ze względu na dwa istotne fakty:

1. Lekarze wcześniej przeczytali lub wiedzą z własnej diagnozy, że przerzuty GIST (komórki siostrzane) często można znaleźć w wątrobie.
2. Leki takie, jak Imatinib i Sunitynib są przekształcane (poddawane przemianie materii) w wątrobie. Na ten temat można więcej przeczytać w rozdziałach na temat terapii.

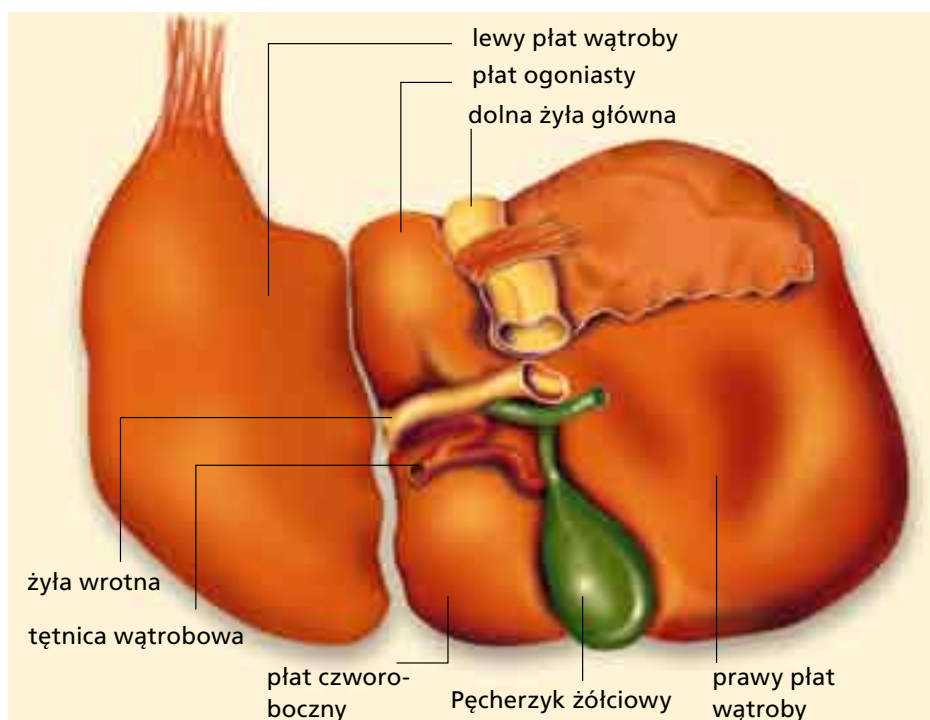


Przerzut GIST w wątrobie

Przerzuty GIST w wątrobie

W większości przypadków nowotworów przewodu pokarmowego przerzuty tworzą się w wątrobie. Tak jest i w przypadku GIST. Krew, która opuszcza żołądek i jelito, płynie prosto do wątroby. Ponieważ wątroba filtruje krew, mikroskopijne komórki GIST mogą również przedostać się do wątroby wraz z krwią. Istnieją pewne czynniki, które umożliwiają tworzenie się, przetrwanie i wzrost poszczególnych komórek nowotworowych w wątrobie.

Często pacjenci słyszą pojęcie „torbieli“ w ramach wyników badań. Torbiel to zamknięta jama tkankowa, które może składać się z jednej lub więcej komór i ma płynną zawartość. Powstanie torbieli może mieć różne przyczyny, a płynem może być woda tkanki, krew lub ropa. Torbiele wątrobowe występują relatywnie często i są całkowicie niegroźne (np. występują również w nerkach, jako torbiele nerkowe).



W przypadku GIST należy rozgraniczyć niegroźne twory od przerzutów GIST przekształconych w torbiele. Tutaj pomaga najczęściej analiza dotychczasowego przebiegu i/lub zasięgnięcie drugiej opinii lekarza doświadczonego w leczeniu GIST.

Bardzo często w temacie GIST i wątroby pojawia się pytanie, czy można zmniejszyć prawdopodobieństwo przerzutów wątrobowych poprzez np. odpowiednią dietę. Nie istnieją jednak przekonujące dane, świadczące o tym, że dieta może być pomocna. Generalnie lekarze zalecają zdrowe odżywianie i unikanie nadmiaru alkoholu.

WAŻNE

Jeśli pojawią się przerzuty GIST w wątrobie, cały czas jest to nowotwór GIST, a nie rak wątroby. Nowotwór wątroby GIST z przerzutami pochodzi z komórek GIST i dlatego musi być traktowany jak GIST. Rak wątroby to inny rodzaj raka, który ma początek w wątrobie. Przy okazji: żaden lekarz nie może przepowiedzieć, czy w trakcie choroby GIST pojawią się przerzuty na wątrobę.

1.8. GIST wrodzony

Większość pacjentów cierpiących na GIST nie odziedziczyła po rodzicach mutacji prowadzącej do choroby. W trakcie ich życia rozwinęła się za to mutacja w genie *KIT* lub czasem w genie *PDGFRA*. Ta przemiana rozpoczęła proces, który doprowadził do rozwoju GIST. Ważne: u tych pacjentów mutacje występują wyłącznie w komórkach nowotworowych. Wszelkie inne komórki ciała posiadają też geny *KIT* i *PDGFRA*, lecz one nie ulegają mutacji.

Pacjenci z wrodzonym GIST – rzadkim rodzajem – przejmują zmutowany gen od jednego z rodziców. Inaczej niż w przypadku „zwykłego nowotworu GIST“, pacjenci posiadają mutacje genu *KIT* lub czasem *PDGFRA* w każdej komórce ciała. GIST może więc występować często w rodzinie z powodu tak zwanych mutacji linii germinalnych. W przypadku wrodzonego GIST mutacja wyjściowa znajduje się we wszystkich komórkach ciała, co oznacza, że pierwszy krok w stronę GIST został dokonany przed przyjściem na świat. W związku z tym prawdopodobieństwo zachorowania na GIST jest wyższe – również w młodszych wiekach.

WAŻNE

Wrodzony GIST nie oznacza, że nosiciele zmutowanego genu na pewno zachorują na GIST. Na całym świecie istnieje mniej niż 20 zarejestrowanych przypadków wrodzonego GIST – przede wszystkim we Francji i Japonii.



1.9. EGIST – Zewnętrzne nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego

Od czasu do czasu w publikacjach lub relacjach pacjentów można znaleźć pojęcie EGIST. Pojęcie to oznacza, że nowotwór umiejscowiony jest nie w przewodzie pokarmowym, ale w jamie brzusznej. Nowsze przypuszczenia klasyfikują GIST rzadziej jako EGIST, a raczej jako formę normalnego nowotworu GIST. W tym przypadku chodzi najczęściej o wiele nowotworów głównych lub o tworzenie się wielu przerzutów w jamie brzusznej (otrzewnej). Oto kilka dotychczasowych odkryć odnośnie EGIST:

- EGIST znajdują się w ok. 80% przypadków w sieci tkankowej lub w krezce.
- EGIST mogą wykazywać zróżnicowanie komórek wrzecionowych.
- Nieprawdą jest, że EGIST występuje głównie u młodszych osób dorosłych.
- Terapia niezaawansowanego lub przerzutowego nowotworu EGIST polega na wycięciu.
- Terapia Imatinibem powinna zostać uwzględniona w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego nowotworu EGIST



1. Wstęp

1.10. Triada Carneya

Kolejnym określeniem w powiązaniu z GIST jest tak zwana Triada Carneya. Występuje ona zazwyczaj u młodszych pacjentów, a pierwszy raz została opisana w 1977 roku przez dr. J. Aidana Carneya – wtedy w odniesieniu do mięsaków gładkokomórkowych żołądka. W przypadku Triady Carneya chodzi o szczególne zespołowe sprzężenie GIST z przyzwojakiem pozanadnerczowym i chrzęstniakami płucnymi.

Pryzwojak

(syn. Chemodektoma, nowotwór chromochłonny) to najczęściej łagodny, neuroendokrynnny nowotwór, który powstaje z autonomicznego zwoju nerwowego. Może pochodzić zarówno z przywspółczulnego, jak i współczulnego systemu nerwowego. W zależności od umiejscowienia, 10%-40% przyzwojaków jest złośliwych i może prowadzić do tworzenia się przerzutów nowotworowych. Nie istnieją jednak odpowiednie kryteria, które mogłyby udowodnić zachowanie złośliwe.

Chrzęstniaki płucne

To łagodne, pochodzące z chrząstki nowotwory płuc. Objawy są niewielkie – duszność lub bezdech. W 1999 roku Carney stwierdził, że u 76% chorych z zespołem jego imienia rozwinęły się chrzęstniaki. Nowotwory te leczy się zwykle operacyjnie – małe bezobjawowe nowotwory mogą pozostać nieleczone ze względu na ich łagodność. Vogl i wsp. poinformowali w roku 1999, że u 76% jego pacjentów rozwinęły się chrzęstniaki.

W przypadku tego syndromu, o którym niewiele wiadomo w literaturze, obrazowa-

nie radiologiczne może w dużym stopniu przyczynić się do wykrycia lub wykluczenia symultanicznego lub ponownego wystąpienia przynajmniej dwóch z trzech jednostek nowotworowych.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić dodatkowo następujące nowotwory:

- Nadnerczowe gruczolaki korowe (łagodne nowotwory nadnercza).
- Mięśniak gładkokomórkowy przełyku (nowotwór łagodny).

W 1999 roku Carney opublikował wyniki 79 pacjentów, z których

- u 22% rozwinęły się wszystkie trzy nowotwory,
- u 53% rozwinęły się GIST i chrzęstniaki,
- u 24% rozwinęły się GIST i przyzwojaki i
- u 1% rozwinęły się chrzęstniaki i przyzwojaki – bez obecności GIST.

Często u pacjentów wystąpiło czasowe opóźnienie o ponad 5 lat, aż pojawił się drugi nowotwór. U niektórych pacjentów ten czas wynosił do 20 lat, aż pojawił się drugi nowotwór. Triada Carneya wydaje się nie być chorobą rodzinną, przekazywaną z pokolenia na pokolenie. Triady Carneya wykrywa się przede wszystkim u pacjentów poniżej 35. roku życia. Komponent GIST odpowiada tutaj raczej czynnikowi pediatrycznego (dziecięcego) GIST. Dla pacjentów z Triadą Carneya nie istnieje żadne inne rokowanie ani żadne inne etapy leczenia niż dla pacjentów z pojedynczą diagnozą GIST.



Dr. J. Aidan Carney



INFO

Podsumowująca definicja GIST:

Nienabłonkowe, mezenchymalne nowotwory przewodu pokarmowego (nowotwory tkanki miękkiej/mięsaki), których nie można przyporządkować nowotworom mięśniowopochodnym i neurogennym. Powstają one z „śródmięszowych komórek Cajala” (lub ich komórek prekursorowych) i wyróżniają się wspólnym, potwierdzonym immunohistologicznie „wskaźnikiem” CD117/c-KIT (>95%).

2. Genetyka/Biologia

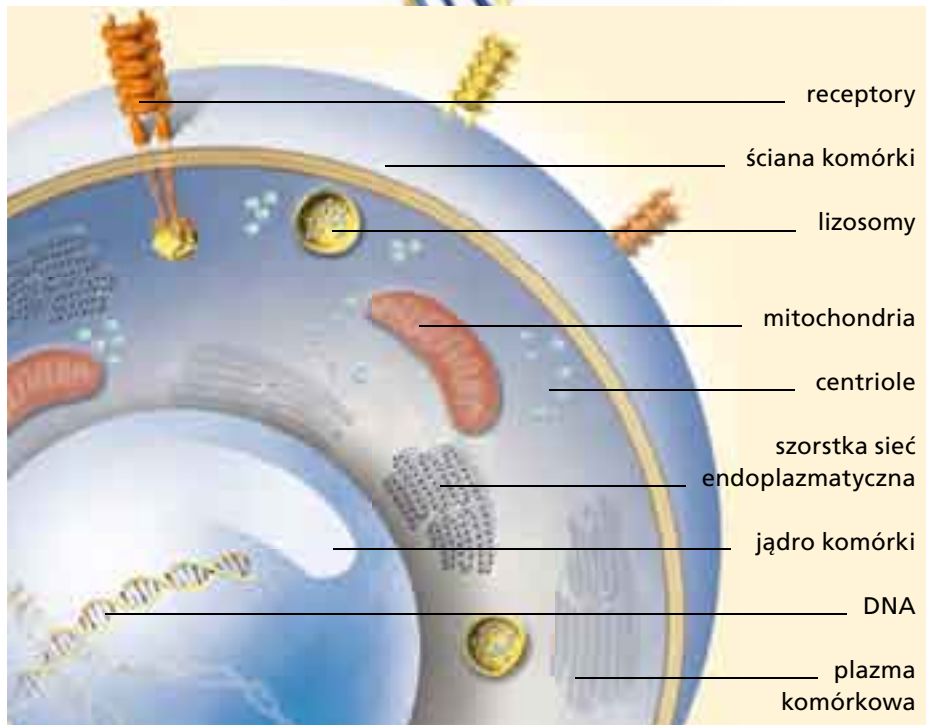
2.1. Geny i receptory

Ludzki materiał genetyczny składa się z około 30 000 różnych genów. Każdy z tych genów znajduje się w DNA (substancji zawierającej informacje genetyczne) w każdej komórce ciała.

Geny umożliwiają tworzenie przez komórki specyficznych typów protein (białek). Niektóre z tych białek komunikują się z innymi komórkami lub genami. Komórki wykorzystują m.in. białka receptorowe (porównywalne do anten), które pomagają im odbierać informacje wysyłane z innych białek. Receptory budowane są według planów udostępnionych komórce przez geny. Na przykład gen KIT zawiera pewnego rodzaju instrukcję budowy i obsługi,

która wskazuje komórce sposób powstawania receptorów KIT. Jeśli komórka zawiera uszkodzony gen KIT, komórka buduje uszkodzone białka (receptory KIT), co prowadzi do powstania nowotworu GIST.

Czynnik wywołujący GIST, czyli przyczyna powstawania defektu genu, pozostaje – jak w przypadku wielu nowotworów – do tej pory niewyjaśniona.



WAŻNE

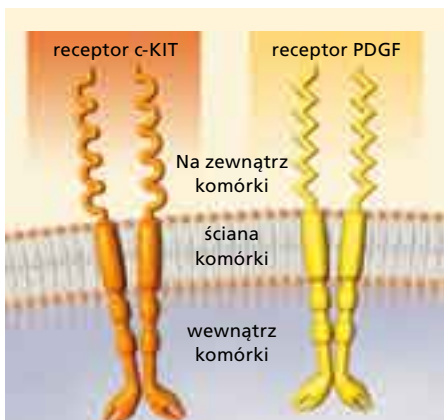
Jest to bardzo ważne dla Ciebie, jako pacjenta dotkniętego tą chorobą!

Nie można odpowiedzieć na pytania: Dlaczego właśnie JA cierpię na GIST? Co w moim życiu spowodowało tę chorobę? Co robię źle? Faktycznie nie ma dowodów na to, że szczególne osobowości chorują na GIST lub generalnie na raka lub że wywoływany jest w wyniku bolesnych doświadczeń życiowych. Nawet, jeśli Twój specyficzny styl życia wspomagałby potwierdzone naukowo czynniki ryzyka zachorowania na raka, np. palenie, lepiej przestać robić sobie wyrzuty, żyjąc z chorobą GIST.



INFO

Wewnątrz jądra komórki znajdują się chromosomy, nośniki materiału genetycznego. Każda ludzka komórka składa się z 46 chromosomów – 23 pochodzą od matki, 23 od ojca. Chromosomy składają się z DNA (kwasów dezoksyrybonukleinowych), a te z nukleotydów (zasada, cukier, kwasy fosforowe). Pary nukleotydów tworzą gen.

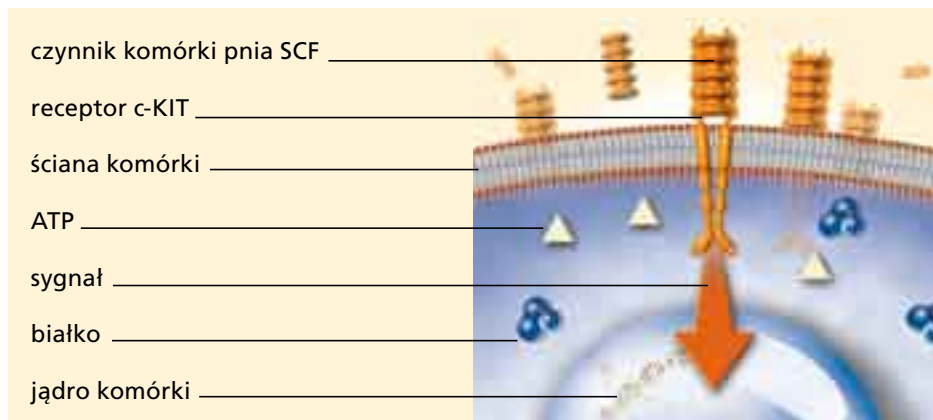


2.2. Receptory KIT i PDGFRA

Większość GIST zawiera błędy (mutacje, przemiany) w genie KIT – niektóre zawierają mutację w genie PDGFRA, a w niektórych przypadkach nie istnieje żadna mutacja (typ dziki). KIT i PDGFRA to członkowie większej rodziny białek – receptorowych kinaz tyrozynowych. Wśród tych białek receptorowych znanych jest około 90 w ludzkim organizmie z różnymi funkcjami i zadaniami.

Gen KIT zawiera – jak opisano powyżej – informacje potrzebne do budowy białka receptorowego KIT, a gen PDGFRA zawiera plan budowy białka receptorowego PDGFRA. Komórki GIST mają mutacje/przemiany w genach i tworzą w ten sposób uszkodzone białka receptorowe KIT lub PDGFRA. Te odchylenia w KIT lub PDGFRA wspomagają następujące procesy nowotworowe w komórkach GIST:

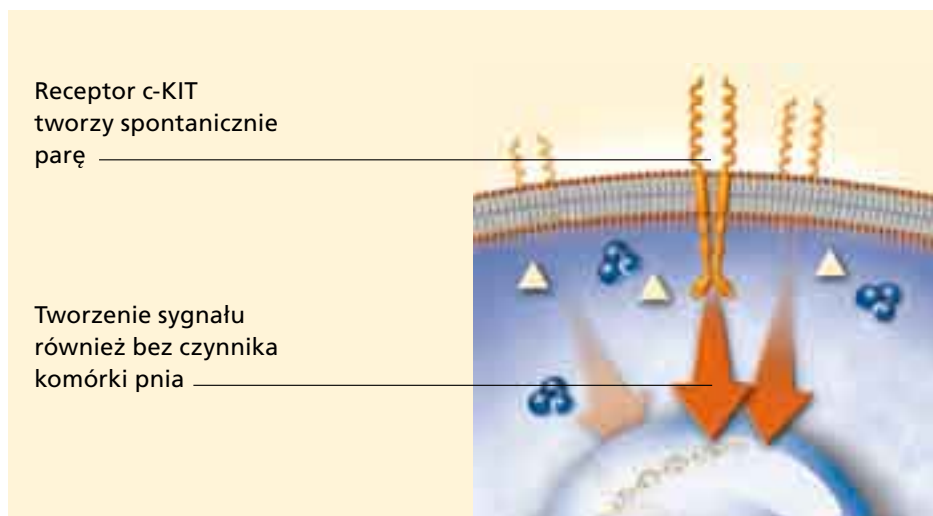
- Niekontrolowany wzrost komórek, co powoduje, że nowotwór rośnie.
- Zakłócanie dróg sygnału, które są istotne dla śmierci komórki, co powoduje, że komórki GIST nie obumierają same z siebie.



- Chłonięcie dużych ilości cukru, co powoduje stały wzrost komórek.
- Przemieszczanie się komórek GIST do odległych miejsc, co powoduje tworzenie się nowych nowotworów.

Receptory KIT i PDGFRA stanowią setki protein (anten) w zewnętrznej warstwie komórki. Część receptorów znajduje się na zewnątrz komórki (obszar zewnątrzkomórkowy), a część wewnątrz komórki (obszar wewnątrzkomórkowy). Oba obszary są połączone ze sobą za pomocą błony komórkowej.

W prawidłowo funkcjonującej komórce z receptorami KIT (antenami) inne białka zwane substancjami akceptorowymi wiążą „czynniki wzrostu komórki pnia” (SCF) na zewnętrznej części receptorów. W ten sposób dwa receptory KIT (anten) łączą się w parę. To tworzenie pary aktywuje „silnik” znajdujący się w wewnątrzkomórkowym obszarze receptora, tak zwaną kinazę tyrozynową, dzięki której aktywowane są różne reakcje chemiczne w komórce (kaskada sygnałowa). Aktywacja receptorów KIT prowadzi do wysłania sygnału do jądra komórkowego, co powoduje podział/



wzrost komórki i zapewnia jej przeżycie. Zwykle sygnał wzrostu jest krótkim impulsem, który następnie zostaje wyłączony. Receptory PDGFRA aktywowane są poprzez interakcję z innym czynnikiem wzrostu PDGF (Platelet-Derived Growth Factor; płytkopochodny czynnik wzrostu).

W komórce GIST KIT zmutowany (zmieniony) jest w 85-90% przypadków. Gdy gen KIT jest zmutowany, receptory KIT nie są idealnie dobrane. Mutacje c-KIT powodują zmianę funkcji receptorów KIT (anten). Zmutowane receptory KIT tworzą spontanicznie (nieplanowo) pary, co prowadzi do długotrwałej i niekontrolowanej już aktywności kinazy tyrozynowej. To znaczy: również bez czynników wzrostu/komórki pierwotnej (SCF lub PDGF) receptory stymulują komórki GIST do podziału, a co za tym idzie, przeżycia.

Dokładnie takie struktury docelowe, jak KIT i PDGFRA, stanowią wyzwanie terapeutyczne dla nowych substancji. Nowoczesna medycyna stworzyła tutaj docelowo działające leki. Terapie celowane Imatinibem, Sunitynibem lub Nilotinibem blokują wysyłanie sygnału do jądra komórki i zapobiegają w ten sposób niekontrolowanemu wzrostowi komórek nowotworowych. To znaczy – aby pozostać przy naszym przykładzie z dzwonekami – celem terapii celowanych jest dostawa energii naszego transformatora (kinazy tyrozynowej) do receptora wewnątrz komórki. Więcej informacji na ten temat można znaleźć w rozdziałach na temat terapii celowanych Imatinibem, Sunitynibem i Nilotinibem.

PRZYKŁAD

Proste porównanie: Przyjmijmy, że zdrowa komórka to dom z wieloma dzwonekami do drzwi (=receptorami KIT). Dwa dzwoneki umiejscowione obok siebie, KIT1 + KIT2, muszą zawsze zostać naciśnięte jednocześnie, aby wewnątrz domu słycać było dzwonek. Jeśli oba dzwoneki KIT1 + KIT2 zostaną jednocześnie naciśnięte palcem, aktywują one pewnego rodzaju transformator (kinazę tyrozynową), który wysyła sygnały do dzwoneków w środku domu (jądrze komórki). Jeśli słycać dzwonek, komórka się dzieli. Krótco później znów pojawia się impuls z zewnątrz, który zatrzymuje dzwonicie – podział.

Dla uszkodzonej komórki – komórki GIST – oznacza to: Dzwoneki KIT1 i KIT2 są źle skonstruowane i wysyłają impulsy automatycznie do transformatora bez przyciskania dzwoneków. Ten wysyła sygnały do dzwoneków w środku domu. Słycać dzwonicie, jednak jest ono stałe. To znaczy: dzwoneki są uszkodzone i stale włączone, co powoduje, że nie wysyłany jest na zewnątrz żaden impuls, który to dzwonicie – czyli podział – zatrzymuje. Komórka GIST stale ulega podziałowi.

2.3. Mutacje pierwotne w przypadku GIST

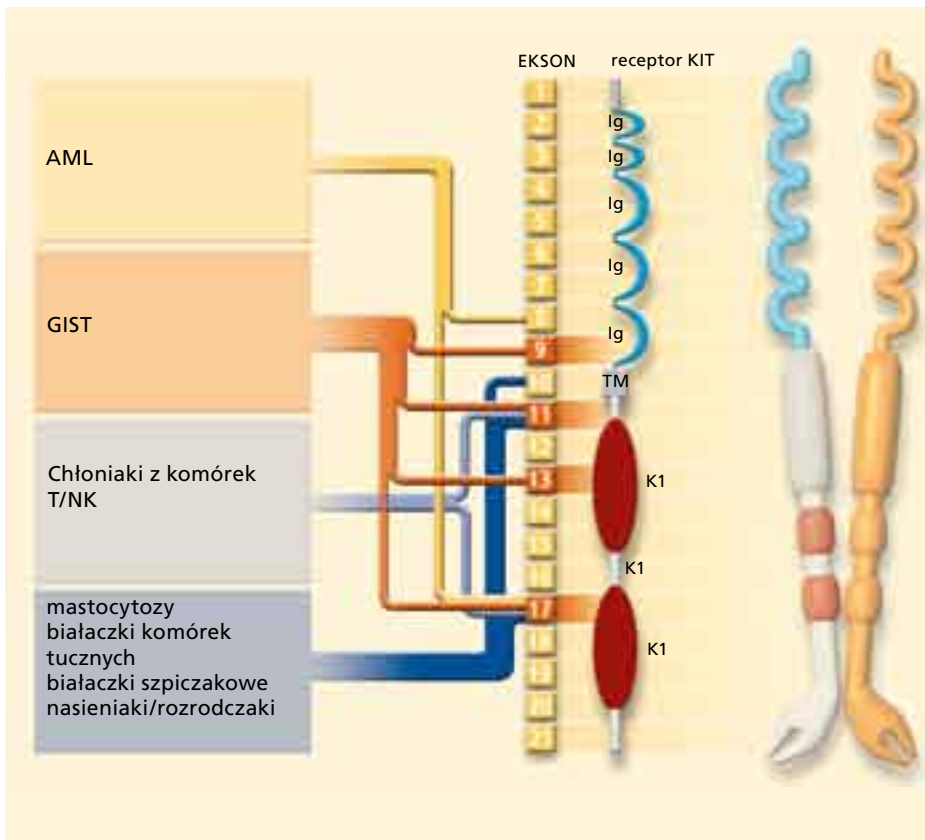
Gdy pacjent otrzymuje diagnozę GIST, może to oznaczać zasadniczo następujące mutacje/przemiany:

- Mutacja w genie KIT – ok. 80-85% przypadków.
- Mutacja w genie PDGFRA – ok. 5-10% przypadków.
- Pozostałe: brak mutacji (typ dziki) – ok. 10% – lub mutacja pozostała niezauważona.

Wiadomo dziś, że u różnych chorych mogą wprawdzie wystąpić różne mutacje/przemiany, lecz u jednego chorego z nowotworem pierwotnym może wystąpić tylko jedna mutacja/przemiana. Określa się ją mianem mutacji pierwotnej, a więc mutacji/przemiany, która została wykryta przy pierwszym rozpoznaniu – przed rozpoczęciem leczenia. Te mutacje pierwotne w genach KIT lub PDGFRA występują w określonych (adresowalnych) obszarach genów, w tak zwanych regionach Hot-Spot.

Pamiętasz wzmiankę o DNA na początku tego rozdziału? Kod DNA genu może być całkiem długi i tylko niektóre odcinki – tak zwane eksony – są wymagane, aby zbudować białka receptorowe. Te regiony Hot-Spot lub eksony są ponumerowane, jak np. adresy domów na długiej ulicy. Nauka wykorzystuje to adresowanie, aby dokładnie ustalić, gdzie występuje mutacja/przemiana w genie lub w odpowiednim receptorze. Gen KIT podzielony jest, na przykład, na 21 eksonów. W przypadku GIST najczęściej znajduje się mutacje/zmiany KIT w eksonach 9, 11, 13 i 17, a w genie PDGFRA w eksonach 12, 14 i 18.

2. Genetyka/Biologia



Jak już opisano, istnieją nowotwory GIST, w przypadku których nie można wykryć mutacji – jest to tak zwany dziki typ GIST. Niemal wszystkie pediatryczne (dziecięce) nowotwory GIST, jak również GIST połączone z inną chorobą – „nerwiakowłóknia-kowatością” – w pierwotnej mutacji są „typem dzikim“. Tutaj muszą znajdować się jeszcze nieznanne mutacje/przemiany w innych odcinkach genów, które w tych przypadkach są przyczyną GIST.

Te regiony Hot-Spot lub eksony są ponumerowane, jak np. adresy domów na długiej ulicy. Nauka wykorzystuje to adresowanie, aby dokładnie ustalić, gdzie występuje mutacja/przemiana w genie lub w odpowiednim receptorze.

Mutacje = przemiany genetyczne w KIT i PDGFR:

Mutacja	Częstotliwość w %	Odpowiedź na Imatinib	Typ komórki	Umiejscowienie
KIT	80 – 85%			
Ekson 9	10%	Średnia	Często wrze-cionowata	Raczej jelito cienkie
Ekson 11	60-70%	Wysoka		przewód pokarmowy
Ekson 13	1%	Niewielka		przewód pokarmowy
Ekson 17	1%	Niewielka		przewód pokarmowy
PDGFRA	5-10%			
Ekson 12	1%	Niewielka	Często epitelioidna lub mieszana	Zwykle
Ekson 14	<1%	Nieznana		żołądek
Ekson 18	6%	Brak		
Typ dziki	10%			
Nie KIT lub PDGFRA		Niewielka	Często wrzecionowata	

2.4. Angiogeneza i czynnik wzrostu VEGF

Angiogeneza (grec. = powstanie naczynia) określa wzrost małych naczyń krwionośnych (kapilar), głównie poprzez rozmnażanie się z wytworzonego systemu kapilarnego. Jest to bardzo złożony proces, w którym aktywowane są komórki niezbędne do budowy ścian naczynia, m.in. poprzez czynnik wzrostu VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

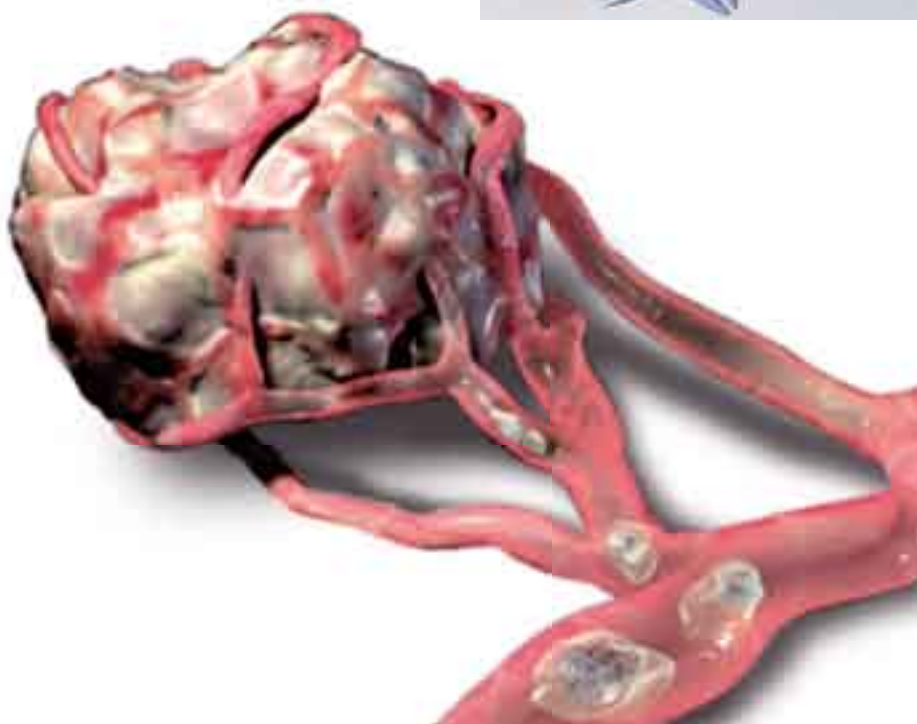
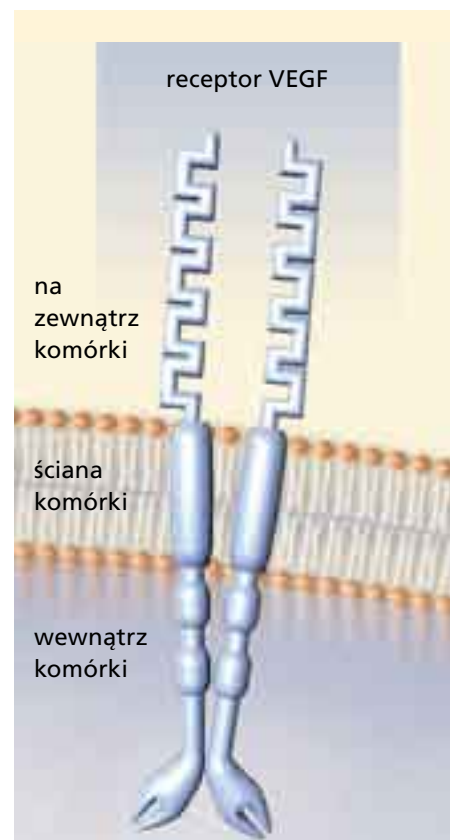
Osoba dorosła posiada zasadniczo wszystkie naczynia, których potrzebuje – wyjątkiem jest gojenie się rany i rozwój płodu. Zdrowa tkanka automatycznie zatrzymuje tworzenie się nowych naczyń i również ten proces rozpoczynany jest i zatrzymywany przez sygnały, które komórki wymieniają między sobą.

Angiogeneza w przypadku nowotworu ma duże znaczenie biologiczne i medyczne. Nowotwory lite uzależnione są od rosnącej jednocześnie sieci włośniczkowej, która dostarcza nowotworowi tlen i substancje odżywcze. Im większy nowotwór, tym większa ilość naczyń krwionośnych zaopatrujących komórki nowotworowe. GIST mogą stale tworzyć nowe naczynia krwionośne, co powoduje wzrost nowotworów do nawet 30-centymetrowej średnicy.

Ta nieprawidłowa angiogeneza nowotworów zasilana jest przez przekazywanie sygnałów komórek nowotworowych do normalnego środowiska. Komórki nowotworowe wysyłają białko – czynnik wzrostu VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), który stymuluje wzrost poszczególnych komórek w celu tworzenia nowych naczyń.

Metoda zapobiegania tworzeniu się nowych naczyń przy nowotworach nazywa się antyangiogenezą. Ponieważ nowotwór nie może rosnąć bez nowych naczyń krwionośnych, za pomocą substancji aktywnych w postaci inhibitorów angiogenezy próbuje się zapobiegać ponownemu tworzeniu się naczyń. Przekazywanie sygnału komórek GIST do receptorów VEGF przyszych komórek tworzących naczynia zostaje zakłócone. Ta strategia jest np. częścią koncepcji leczenia za pomocą inhibitora wielu kinaz, Sunitynibu.

Czynnik wzrostu VEGF stymuluje tworzenie naczyń krwionośnych w i do nowotworu. One dostarczają mu substancje odżywcze i tlen, które potrzebne są do wzrostu nowotworu i tworzenia się przerzutów.

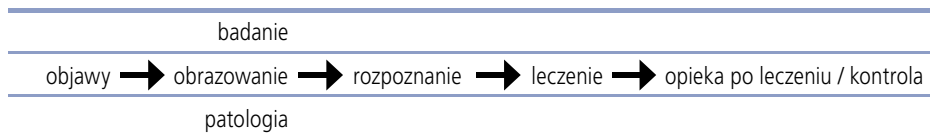


3. Patologia/Diagnostyka

Diagnostyka i terapia nowotworu GIST wymagają ścisłej, interdyscyplinarnej współpracy lekarzy z różnych dziedzin medycznych. Są to głównie: gastroenterologia, radiologia, patologia, chirurgia i onkologia.

Organizacje pacjentów chorych na GIST pomagają wielu tysiącom pacjentów na całym świecie. Każdy z nich miał postawione rozpoznanie w inny sposób. W zależności od sytuacji chorego, np. w przypadku pilnej potrzeby, uciążliwości/objawów lub rutynowych badań, pacjenci mają do czynienia w pierwszym kontakcie z różnymi grupami medycznymi. Często wiedza bądź niewiedza na temat GIST, jak też interdyscyplinarna współpraca, okazują się decydujące dla przebiegu diagnostyki, terapii i prawdopodobnie rokowania.

Większość chorób nowotworowych ma podobny lub taki sam przebieg:



Objawy w ogólnym ujęciu (w zależności od umiejscowienia nowotworu):

Nieokreślony ból (np. z kłucie z boku), nieprzyjemne uczucie w jamie brzusznej, uczucie pełności, niedrożność (aż do ujęcia jelita), wyczuwalna masa w jamie brzusznej, nudności	50-70%
Krwotoki (ewentualnie niedokrwistość)	20-50%
GIST w przełyku: trudności w przełykaniu	



INFO

Druga opinia:

niektórzy pacjenci mają potrzebę uzyskania drugiej opinii lekarza. Jest to całkowicie zrozumiałe, szczególnie jeśli chodzi o ważne decyzje lub zabiegi, które skutkują dużymi zmianami życiowymi. Wiele narodowych systemów opieki zdrowotnej przewiduje prawo pacjenta do uzyskania drugiej opinii, bez względu na to, czy jest on ubezpieczony prywatnie czy publicznie. Bezpośrednią drogą jest często poproszenie lekarza o transfer. Najczęściej onkolodzy, lekarze specjaliści lub rodzinni wykazują zrozumienie i nie odbierają tego życzenia jako krytyki.



WSKAZÓWKA

Diagnoza, operacja, terapia, progresja, opieka postterapeutyczna czy badanie kliniczne? Jeśli jesteś zainteresowany (-a) drugą opinią, narodowe organizacje pacjentów chorych na GIST chętnie poinformują o lekarzach doświadczonych w leczeniu GIST, z którymi można się skonsultować. Proszę pamiętać: ponieważ GIST jest rzadką, zagrażającą życiu chorobą nowotworową, nie zawsze specjalista w leczeniu GIST jest dostępny w najbliższej okolicy. Ponieważ chodzi tu o Twoje życie i zdrowie, odległość nie powinna grać żadnej roli w celu uzyskania drugiej opinii, kompetentnej opieki postterapeutycznej lub udziału w badaniu klinicznym.



WAŻNE

Jasnym zaleceniem wszystkich organizacji pacjentów chorych na GIST jest to, że GIST – ze względu na rzadkość występowania – powinien być leczony przez doświadczonych lekarzy i wyspecjalizowane ośrodki.

3.1. Objawy GIST

Pierwsze symptomy u pacjenta chorego na GIST zależą od wielkości nowotworu i miejsca wystąpienia nowotworu pierwotnego na ciele. Wiele przypadków nowotworów zostaje wykrytych podczas nagłych operacji, rutynowych zabiegów lub badań. Ponieważ nowotwory GIST nie wywołują objawów, w momencie zdiagnozowania nowotwory są często bardzo duże.



INFO

Zasadniczo istnieją trzy ważne fundamenty diagnozowania:

- Subiektywne odczucia pacjenta
np. osłabienie kondycji, wyczerpanie, utrata apetytu, potliwość, potliwość nocna, swędzenie, lęk
- Obiektywne odczucia pacjenta
 - Widoczne objawy (np. zabarwienia skóry)
 - Wyczuwalne objawy (np. węzły i utwardzenia)
 - Zaburzenia funkcjonowania (np. złamania kości)
- Wyniki badania przez lekarza
 - Przeprowadzenie wywiadu chorobowego
 - Badanie ciała
 - Badania laboratoryjne
 - Diagnostyka obrazowa (rentgen, tomografia komputerowa, obrazowanie rezonansem magnetycznym, medycyna nuklearna)
 - Badanie tkanki miękkiej/patologia

Ok. 1/3 wykrywana jest przypadkowo, np. podczas rutynowych badań, szczególnie podczas endoskopii żołądka lub jelita, tomografii komputerowej lub w ramach zabiegów chirurgicznych. Pacjent wcześniej nie miał dolegliwości. Wycięcie jest często możliwe i może zostać przeprowadzone jeszcze w trakcie trwającego zabiegu.

Ok. 1/3 wykrywana jest z powodu niewielkich dolegliwości (jeszcze nie za późno) w ramach tomografii komputerowej. Udana operacja nadal jest możliwa.

Ok. 1/3 wykrywana jest bardzo późno, gdy nowotwór jest już tak duży, że jest wyraźnie wyczuwany i powoduje dolegliwości. W tym przypadku istnieją już często nowotwory niemożliwe do zoperowania i/lub przerzuty.



INFO

Następujące metody badania mają zastosowanie na etapie stawiania diagnozy w przypadku GIST:

- Ultrasonografia
- Endoskopia/Endosonografia
- Esofago-, gastro-, duodenografia z kontrastem pojedynczym (Jod-KM) lub z kontrastem podwójnym (Barium-KM, hypotonia)
- CT = tomografia komputerowa
- MRI = Obrazowanie rezonansem magnetycznym
- DAS = Angiografia ewentualnie z interwencją
- Scyntygrafia (szkielet)
- PET = pozytronowa emisyjna tomografia
- Badanie histologiczne
- Wykaz wartości laboratoryjnych

3.2. Diagnostyka kliniczna i obrazowa

Pierwsze badanie kliniczne powinno wyjaśnić następujące pytania:

- Czy występuje GIST (c-KIT/CD117) lub inny rodzaj nowotworu?
- W przypadku GIST: Nowotwór CD117 pozytywny czy CD117 negatywny?
- Typ komórki (wrzecionowata, epithelioidna czy mieszana)?
- Wskaźnik mitoz na 50 HPF (tempo podziału komórek) i klasyfikacja ryzyka według Fletchera?
- Status mutacji = miejsce mutacji (który ekson jest nią dotknięty – przynajmniej ekson 9 i 11)?
- Umieszczenie – lokalizacja nowotworu głównego?
- Wielkość nowotworu/zakres?
- Przerzuty, jeśli tak, w jakim stopniu?
- Możliwość operacji/jaka możliwość usunięcia nowotworu/przerzutów?
- Jakie są wartości dla krwi, wątroby i nerek?
- Ewentualnie formy szczególne GIST – rodzinne, pediatryczne, EGIST, Triada Carneya?

Ponieważ GIST występują z nieokreślonymi objawami w całym przewodzie pokarmowych – od przełyku do odbytnicy, jak również w jamie brzusznej i krezce – różne i wielokrotne badania diagnostyczne mogą być konieczne i sensowne. Ponieważ GIST najczęściej wyrastają ze ściany narządu w głąb jamy brzusznej, są one wykrywalne dopiero przy odpowiedniej wielkości, w ramach konwencjonalnej diagnostyki przewodu pokarmowego.

Pierwsze badanie w celu postawienia rozpoznania GIST obejmuje zwykle następujące punkty:

- Dokładny wywiad z chorym
- Badanie ciała
- Badanie krwi/wartości laboratoryjne: krwi, wątroby i nerek
- Histologia i badanie immunohistologiczne c-KIT / CD117
- Ultrasonografia brzucha, endosonografia, endoskopia
- Badanie obrazowe klatki piersiowej
- Specjalne metody badania w zależności od lokalizacji i dolegliwości
- Tomografia komputerowa (CT) lub obrazowanie rezonansem magnetycznym (MRI)

- W wyjątkowych przypadkach: PET (tomografia pozytonowa emisyjna)
- Ocena chirurgiczna

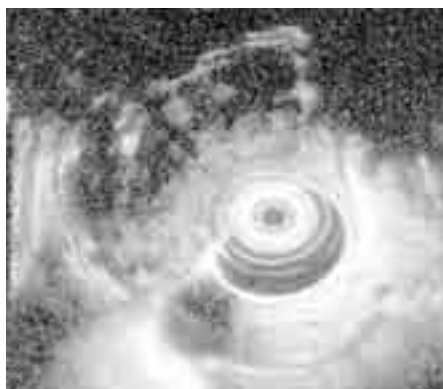
Endoskopia

Ważne w trakcie diagnozowania nowotworu pierwotnego. Wiadomo jednak, że niektóre nowotwory nie są wykrywalne endoskopowo, np.

- nowotwory, które wyrastają z zewnętrznych warstw ścian, np. pod warstwą śluzową i rosną nie do wnętrza, ale na wewnątrz jamy brzusznej,
 - lub nowotwory, które umiejscowione są w dalszej części jelita cienkiego, przez co mogą być niewidoczne zarówno w trakcie endoskopii przewodu pokarmowego, jak i endoskopii jelita grubego.
- Dzięki endoskopii można również pobrać próbki tkanek – czyli przeprowadzić biopsję.



Endoskopia



Endosonografia



Tomografia komputerowa

CT

Tomografia komputerowa (badanie za pomocą promieni rentgenowskich i kontrastu) to najbardziej rozpowszechniona metoda badania w przypadku diagnostyki, oceny, planowania operacji i kontroli choroby GIST. Badanie CT brzucha i klatki piersiowej jest wymagane do wyjaśnienia podejrzanego rozpoznania; aby ustalić, czy występują przerzuty bądź nie. CT stosowana jest ogólnie w następujących przypadkach:

- Rozpoznanie nowotworu pierwotnego.
- Ocena rozróżnienia nowotworu głównego.
- Wykrycie przerzutów.
- Ocena odpowiedzi na terapię.
- Wykluczenie nawrotu nowotworu – kontrola przebiegu.
- Weryfikacja progresji (postępowanie choroby).

Formy nowotworów i przerzutów w CT mogą być bardzo różne:

- z jednej strony: małe, wydzielone nowotworowe zmiany patologiczne, które absorbują środek kontrastowy jednorodnie,
- z drugiej strony: duże, niewydzielone nowotworowe zmiany patologiczne, które częściej pochłaniają środek kontrastowy niejednorodnie, częściowo już z np. miejscami martwiczymi, inkluzją powietrza.

Obrazowanie rezonansem magnetycznym

Tomografia rezonansu magnetycznego stanowi alternatywę dla CT.

Zalety: Brak promieni rentgenowskich, można stosować w przypadku alergii na środek kontrastowy, często lepsza widoczność niektórych narządów.

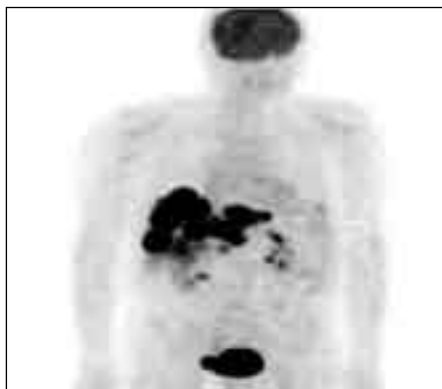
Wady: Wysokie koszty i długi czas trwania, nieodpowiednia dla pacjentów cierpiących na klaustrofobię lub posiadających części metalowe/rozrusznik serca w ciele, brak standardu do porównań odpowiedzi na terapię (pomiar w Hounsfield-Units)

PET

Tomografia pozytronowa emisyjna to badanie obrazowe, w którym obrazowane są czynności przemiany materii poprzez uwidocznienie rozdziału substancji lekko radioaktywnej w organizmie. Komórki nowotworowe pobierają cukier (glukozę) znacznie szybciej niż większość zdrowych tkanek. Cukier ten łączy się z tak zwanym znacznikiem, lekko radioaktywną substancją. Ponieważ komórki nowotworowe pobierają więcej glukozy niż większość zdrowych tkanek, badanie dostarcza informacji, które obszary organizmu mogą, ze względu na wysokie zapotrzebowanie na glukozę, okazać się nowotworowe.



Wykrycie wielu przerzutów w wątrobie podczas tomografii komputerowej



Wykrycie przerzutów podczas tomografii pozytronowej emisyjnej



PET (tomografia pozytronowa emisyjna)



3.3. Punkcja (biopsja)

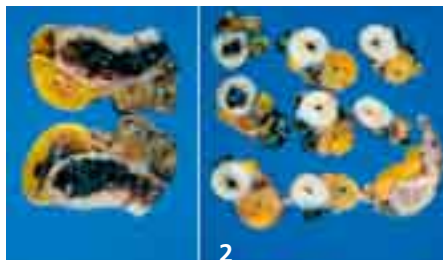
W diagnostyce GIST badanie tkanki jest niezbędne. Przeprowadzane jest one na wyciętej tkance, czyli na zoperowanym nowotworze lub na pobranej próbce tkanki (= biopsja, ze starogreckiego „życie” i „widzieć”).

W trakcie punkcji lekarz próbuje uzyskać tkankę nowotworu lub płyn tkankowy. Ta tkanka lub płyn badane są potem histologicznie pod mikroskopem pod kątem komórek nowotworowych/GIST. Przedoperacyjna biopsja nie jest wskazana, jeśli usunięcie nowotworu jest łatwe do przeprowadzenia.

Ponieważ GIST jest miękki, wrażliwy i bardzo silnie przekrwiony, biopsja może oznaczać ryzyko krwotoku u pacjenta. Inne zagrożenia obejmują pęknięcie nowotworu i rozprzestrzenienie się komórek nowotworowych. To znaczy: w zależności od położenia nowotworu, ryzyka krwotoku i stopnia podejrzenia złośliwości nowotworu ustala się strategię uzyskania tkanki. Biopsja poprzez endoskopię jest preferowana w stosunku do biopsji przezskórnej.

Przygotowanie tkanki nowotworowej w patologii:

Od ryciny 1 (po lewej, u dołu) – tkanki pierwotnej >>> do ryciny 4 – cienkiego wycinka tkanki do późniejszej diagnostyki pod mikroskopem.



W przypadku GIST punkcje/biopsje przeprowadza się m.in. w przypadku:

- Pierwszego rozpoznania: to znaczy, tkanka może zostać pobrana poprzez punkcję w celu ustalenia, czy GIST w ogóle występuje.
- Rozpoznania podejrzenia obecności GIST, gdy zalecana jest neoadjuwantowa terapia Imatinibem.
- Niepewność diagnostyczna, np. w przypadku kwestii takich, jak „GIST czy łagodna zmiana?” lub „GIST czy inny rodzaj nowotworu?”.
- Również do uzyskania statusu mutacji w przypadku progresji choroby i/lub w ramach badań.

3.4. Diagnostyka tkanek miękkich (patologia)

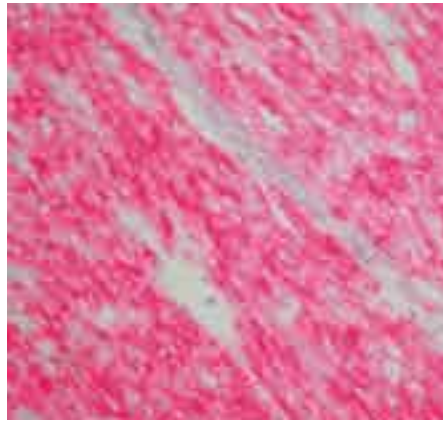
Pojęcie patologii pojawiło się już w roku 200 n.e. i pochodzi z języka greckiego, páthos = pasja/cierpienie i lógos = nauka – co oznacza „nauka o cierpieniu”.

Patologia to zatem nauka o chorobach – dokładnie o patologicznych przemianach komórek, tkanek i organów. Identyfikacja komórki, z której powstał rak, to nauka sama w sobie. Lekarze, którzy się tym zajmują, nazywają się patologami. Do zadań patologów należy dokładne morfologiczne, czyli patologiczne postawienie rozpoznania, jak również wkład w oszacowanie prognozy. Prawidłowe leczenie zależy od rodzaju nowotworu złośliwego – dlatego patolog jest swego rodzaju „pilotem diagnostyki i terapii w przypadku GIST”.

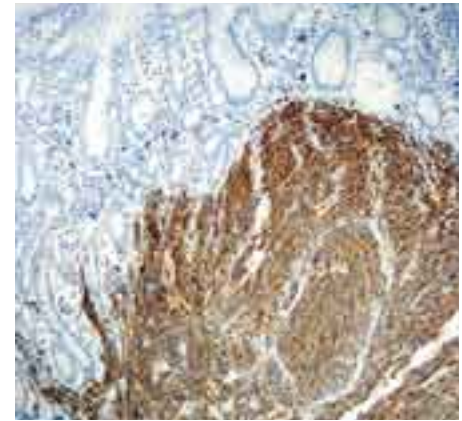
Dopiero od kilku lat patologia i leczenie GIST są lepiej rozumiane. Ponieważ opinia patologa jest ważna, nowo zdiagnozowany pacjent GIST powinien uzyskać drugą opinię innego patologa. Chyba że dany patolog jest bardzo doświadczony w leczeniu GIST. Wielu patologów umie dziś zdiagnozować GIST, ale trudno jest przewidzieć zachowanie GIST - tutaj liczy się więc duże doświadczenie.



Patolog przy mikroskopie



Immunohistochemiczne zabarwienie tkanki nowotworowej w celu wykrycia CD 117 (c-KIT) w trakcie rozpoznawania GIST.



Zabarwienie c-KIT pozytywnej tkanki pod mikroskopem.

Rola patologa w leczeniu GIST:

- Pierwsze rozpoznanie (na podstawie wyciętego nowotworu lub tkanki z biopsji):
 - Jednoznaczne postawienie rozpoznania GIST (c-KIT/CD117).
 - Rozróżnienie od innych nowotworów w przewodzie pokarmowym.
 - Diagnostyka różnicowa c-KIT / CD117 negatywny GIST.
 - Klasyfikacja ryzyka według Fletchera (50 High Power Fields).
 - Analiza mutacji lub ustalenie eksonu mutacji pierwotnej (przynajmniej ekson 11 KIT i 9 KIT - istotne dla terapii).
- Podczas operacji (podczas operacji następuje szybkie badanie w celu ustalenia stopnia wymaganej ingerencji chirurgicznej):
 - Badanie brzegów wycięcia pod kątem możliwych pozostałości nowotworowych.
 - Badanie lokalnych węzłów chłonnych.
- W przypadku progresji choroby:
 - Analiza mutacji lub ustalenie eksonu mutacji wtórnej.
- Pozostałe:
 - Porównanie z uprzednio uzyskanymi próbkami tkanki (np. ponowna klasyfikacja tkanki nowotworowej wcześniej określonej jako mięsak).
 - Badanie innych czynników w materiale archiwalnym zatopionym w parafinie, np. podczas uzyskiwania nowych możliwości leczenia (również praca na rzecz baz danych nowotworów, jak rejestr GIST).



4



INFO



W 1858 roku Rudolf Virchow stworzył patologię komórkową, w ramach której bada się patologiczne zmiany na powierzchni komórek ciała.

- „Każda choroba polega na przemianie mniejszej lub większej sumy jednostek komórkowych żyjącego ciała.”
- „Poszukiwaną istotą choroby jest zmieniona komórka.”



3.5. Próbkę tkanki i przeciwciała anti-KIT

Badanie tkanki nowotworowej jest również istotne dla postawienia rozpoznania raka i GIST. Próbkę ta, jak już wspomniano, pobierana jest albo w ramach operacji (wycięcia), albo biopsji.

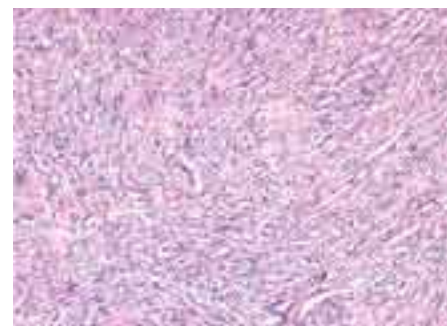
Immunohistochemia to sposób badania tkanki. Metoda ta polega na nanoszeniu przez patologa przeciwciał na próbkę tkanki. Te przeciwciała powinny reagować na powierzchni komórki za pomocą specyficznych protein. Najważniejsze przeciwciało, które nanoszone jest w ramach podejrzewanego rozpoznania, to tak zwane przeciwciało anti-KIT. Gdy to przeciwciało łączy się ze specyficznym białkiem (receptorem c-KIT) na powierzchni komórki, powstaje plama lub zabarwienie na próbce tkanki. Próbkę tkanki oceniona zostaje jako „zabarwiona pozytywnie“, gdy po dodaniu przeciwciała KIT, obecne jest białko KIT. To znaczy, że ta komórka ma na powierzchni receptory c-KIT.

Na podstawie badania immunohistologicznego można podsumować GIST w następujący sposób:

KIT CD117	pozytywny	> 95%
CD34	pozytywny	60-70%
SMA	pozytywny	30-40%
Desmina	pozytywny	<1-2%
S-100	pozytywny	5%

3.6. Oszacowanie ryzyka

Wielokrotnie próbowano sklasyfikować GIST i badać jego „łagodny” zachowanie. Zasadniczo słowo „łagodny” nie powinno być stosowane w odniesieniu do GIST, ponieważ wszystkie nowotwory GIST są potencjalnie „złośliwe”, tzn. wszystkie nowotwory GIST - również te niewielkie - mogą z biegiem lat prowadzić do powstawania ognisk infekcji. Omówiono wiele czynników, które mogą prowadzić do podwyższonego ryzyka rozwoju ognisk (przerzutów). Dwa najczęściej wymieniane czynniki to wielkość nowotworu i aktywność podziału komórki. W trakcie szacowania ryzyka de-



Rozpoznanie: GIST

Następująca tabela została opracowana podczas warsztatów na temat GIST.

Grupa ryzyka	Wielkość nowotworu	Liczba mitoz/50 HPF*	Częstość**
Bardzo niskie ryzyko	<2 cm	<5	12%
Niskie ryzyko	2-5 cm	<5	33%
Średnie ryzyko	<5 cm	6-10	20%
	5-10 cm	<5	
Wysokie ryzyko	>5 cm	>5	23%
	>10 cm	każda liczba	
	dowolna wielkość	mitozy >10	

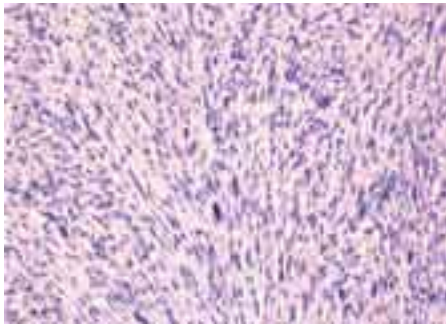
Źródło: Fletcher CDM et al. 2002 *obraz mikroskopowy pod dużym powiększeniem **Kindblom, 2003

cydująca jest wielkość nowotworu pierwotnego i tak zwany wskaźnik mitotyczny. Mitozy to komórki dzielące się w procesie wzrostu i odnawiania komórki. Wskaźnik mitozy to wartość tempa podziału komórki, a co za tym idzie, wzrostu nowotworu. Liczba mitoz podawana jest przez patologa w jednostce HPF (High Power Fields - jednostka pomiaru mikroskopowego).

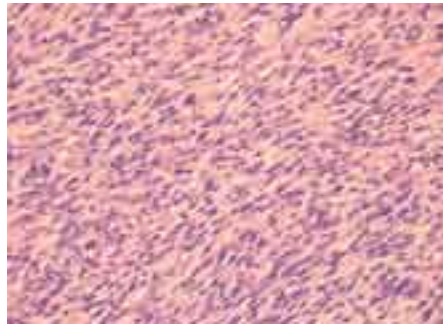


WAŻNE

Wyliczanie powinno następować - zgodnie z opinią doświadczonego patologa GIST - koniecznie do 50 HPF. Błędem byłoby wyliczać tylko 10 HPF (poła widzenia) i pomnożyć wynik razy pięć.



Rozpoznanie: Mięśak gładkokomórkowy



Rozpoznanie: Złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST)

Oszacowanie ryzyka jest z pewnością zasadne klinicznie. Należy wskazać, że ryzyko późniejszego nawrotu lub progresji choroby istnieje i z tego powodu pacjenci muszą być ściśle i regularnie kontrolowani przez nieokreślony czas.

3.7. Klasyfikacje wtórne

Jeśli badanie patologiczne komórek nowotworowych przeprowadzono przed rokiem 2001, możliwe jest, że nie wykonano badania na obecność c-KIT. Tacy pacjenci mogą mieć GIST, choć ich rozpoznania były inne, np. mięśniakomięsak gładkokomórkowy.

W ramach nowszych i zróżnicowanych możliwości diagnozowania zbadano ponownie próbki tkanek pacjentów z mięsakami w przewodzie pokarmowym. W rezultacie takich klasyfikacji przeprowadzanych przez doświadczonych patologów, stwierdzono, że ok. 30 ze 100 rozpoznanych mięsaków można zakwalifikować jako GIST. Przyjmuje się, że na świecie żyje nadal wielu chorych, którzy mają do tej pory niezidentyfikowany GIST. Nowe możliwości diagnozowania i terapii mogą oznaczać dla tych pacjentów nowe perspektywy życia i przeżycia.



Nowotwory tkanki miękkiej (mięśaki), które w rzeczywistości mogłyby odpowiadać nowotworowi GIST:

mięśniak gładkokomórkowe (leiomyoma), mięśniakomięsak gładkokomórkowy (leiomyosarcoma), mięśniak gładkokomórkowy zarodkowy (leiomyoblastoma), nerwiak osłonkowy, nerwiakomięsak, nowotwór ziarnistokomórkowy, złośliwy nowotwór mezenchymalny, złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych, włókniak.

3.8. Rokowanie przed wprowadzeniem terapii Imatinibem

Żaden lekarz, który naprawdę posiada wiedzę o GIST, nie ustali prognozy lub pozostałego czasu życia w trakcie stawiania rozpoznania GIST. Nowotwory GIST nie od razu stają się złośliwymi nowotworami GIST! Rozwój nowotworu GIST zależy od wielu czynników, jak np. umiejscowienie nowotworu pierwotnego, wielkość nowotworu, typ komórki, tempo podziału

Wyciąg ze statystyk przed wprowadzeniem terapii Imatinibem:

Wskaźnik przeżycia – 5 lat

Wszyscy pacjenci	28-35%
Pacjenci po operacji R0	env. 42-54%
Przerzuty niemożliwe do operowania, miejscowe nawroty	< 10%

Średni czas przeżycia

Operacja R0	66 miesięcy
Operacje R1/2	22 miesięcy
W przypadku zachorowania z przerzutami	19 miesięcy
W przypadku miejscowego nawrotu	12 miesięcy



Jeśli jako pacjent lub osoba bliska skonfrontowany(-a) zostaniesz w publikacjach lub na wykładach z wykresami przeżycia (ang. Survival), pamiętaj: Chodzi tu o historyczne wartości statystyczne wielu pacjentów – NIE o rokowanie dotyczącą CIEBIE osobiście. Nie można ustalić rokowania dla własnej choroby na podstawie tych informacji.



3. Patologia/Diagnostyka

komórki, status mutacji (ekson), zakres usunięcia guza przy operacji, stopień przerzutów i in. Dlatego niezwykle trudno jest przewidzieć rozwój GIST lub ustalić rokowanie.

Dla pacjentów chorych na GIST decydujący czynnik, czyli „Rokowanie po operacji GIST“, poprawił się znacznie poprzez operację, nowoczesne leki, jak Imatinib lub Sunitynib, standardy diagnostyki/leczenia i regularne kontrole po terapii. Od czasu pierwszego próbnego leczenia pacjentki chorej na GIST Imatinibem w marcu 2000 roku nastąpił wielki postęp w badaniu GIST i w praktyce klinicznej. Przeciętny czas przeżycia pacjenta z chorobą przerzutową przed wprowadzeniem Imatinibu wynosił 19 miesięcy (tabela), a dziś wielu pacjentów leczonych w ramach tej terapii nadal ma się dobrze od ponad 6 lat.

3.9. Poszukiwanie prognostycznych oznak

Pomimo wcześniej zdefiniowanych kryteriów histologicznych (obecności c-KIT / CD-117, jak i klasyfikacji ryzyka = wielkości nowotworu i wskaźnika mitozy według Fletchera – zob. tabelę), przewidywanie zachowania nowotworu dla pacjentów chorych na GIST pozostaje nadal wielkim wyzwaniem dla patologów. Dlatego jednym z najważniejszych zadań jest poszukiwanie „alternatywnych oznak”, które umożliwią lepsze oceny prognostyczne.

3.10. Ustalenie statusu mutacji

Pamiętasz rozdział o eksonach? Te regiony hot-spot to miejsca, dzięki którym można dokładnie ustalić, w którym miejscu w genie lub w odpowiednim receptorze znajduje się mutacja/zmiana. Gen KIT podzielony jest, na przykład, na 21 eksonów. W przypadku GIST najczęściej znajduje się

mutacje/zmiany KIT w eksonach 9, 11, 13 i 17, a w genie PDGFRA w eksonach 12, 14 i 18.

Istnieją chorzy na GIST, którzy znają miejsce mutacji pierwotnej, ale są też inni, którzy jej nie znają. Ustalenie statusu mutacji w próbce tkanki (określenie eksonu) było na początku rozwoju diagnostyki GIST skomplikowanym i drogim badaniem laboratoryjnym. Przeprowadzano je tylko w ramach badań klinicznych i rejestru GIST w uznanych instytutach patologicznych.

Niestety nadal jest tak, że określenie eksonu nie należy do rutyny w trakcie stawiania pierwszej diagnozy GIST i w wielu krajach nie jest ono pokrywane przez publiczne ubezpieczenie zdrowotne. Na przykład obecnie w Niemczech rada medyczno-naukowa Das Lebenshaus e.V. usiłuje osiągnąć ustalenie rozliczeniowego kodu cyfrowego dla analizy mutacji. Minimalnym celem jest standardowe przeprowadzenie procedury ustalenia eksonu 9 i 11, opłacone z ubezpieczenia zdrowotnego.

W Polsce badania te są dostępne bezpłatnie w dwóch ośrodkach: w Zakładzie Biologii Molekularnej Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie (gist@coi.waw.pl) lub w Zakładzie Biologii i Genetyki Akademii Medycznej w Gdańsku (katgen@amg.gda.pl)

Takie badania w przyszłości będą miały większe znaczenie, gdy będą istniały różnorodne leki zwalczające GIST, skuteczne na różny sposób w przypadku różnych mutacji. W ten sposób dla konkretnej mutacji można byłoby dobrać idealnie dopasowany i szczególnie skuteczny lek lub kombinację leków.

Jeśli chciałbyś(-abyś) poznać swoją mutację pierwotną, prosimy zwrócić się bezpośrednio do Twojego lekarza z prośbą o określenie eksonu nowotworu głównego. Klinika, która postawiła Twoją diagnozę GIST, przechowuje wycinki Twojego nowotworu – zatopione w tak zwanych blokach parafinowych. Lekarz może w każdej chwili uzyskać dostęp do tych bloków i przeprowadzić analizę mutacji za pomocą



WSKAZÓWKA

Przykład Niemiec.

We współpracy z Niemieckim Rejestrem GIST www.gist-register.de „Das Lebenshaus e.V.” proponuje pacjentom włączenie danych choroby do rejestru GIST. W ramach oceny naukowej możliwe jest bezpłatne określenie eksonu. Po nawiązaniu kontaktu z Lebenshaus pacjenci otrzymują kwestionariusz i oświadczenie o wyrażeniu zgody, które należy wypełnić i odesłać. „Das Lebenshaus” przekazuje te informacje bezpośrednio do rejestru GIST. W Polsce istnieje podobna możliwość.



INFO

W angielskojęzycznych publikacjach dla analizy mutacji i określania eksonu można znaleźć pojęcie „genotypowanie”. Genotyp to obraz organizmu, który reprezentuje jego dokładne genetyczne „wyposażenie”, czyli indywidualny zestaw genów, które znajdują się w jądrze komórki. Pojęcie genotypu sformowane zostało w 1909 roku przez duńskiego genetyka Wilhelma Johannsena. W odniesieniu do GIST chodzi tu o mutację (zmianę) w genach KIT i PDGFRA aż do pojedynczego eksonu (odcinka genu).

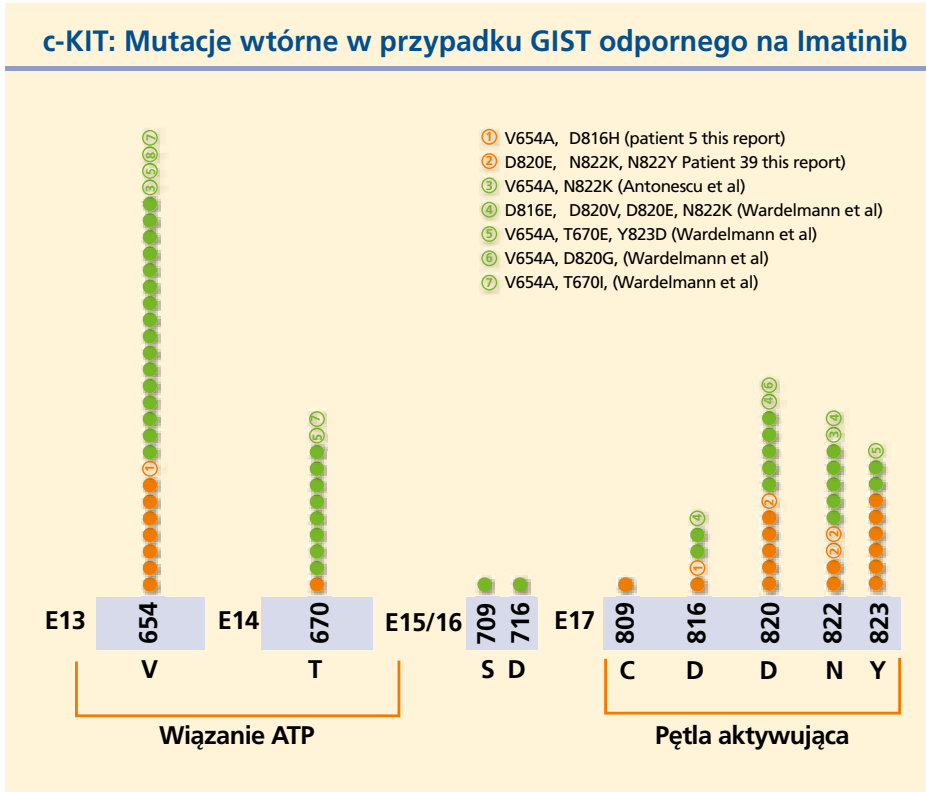
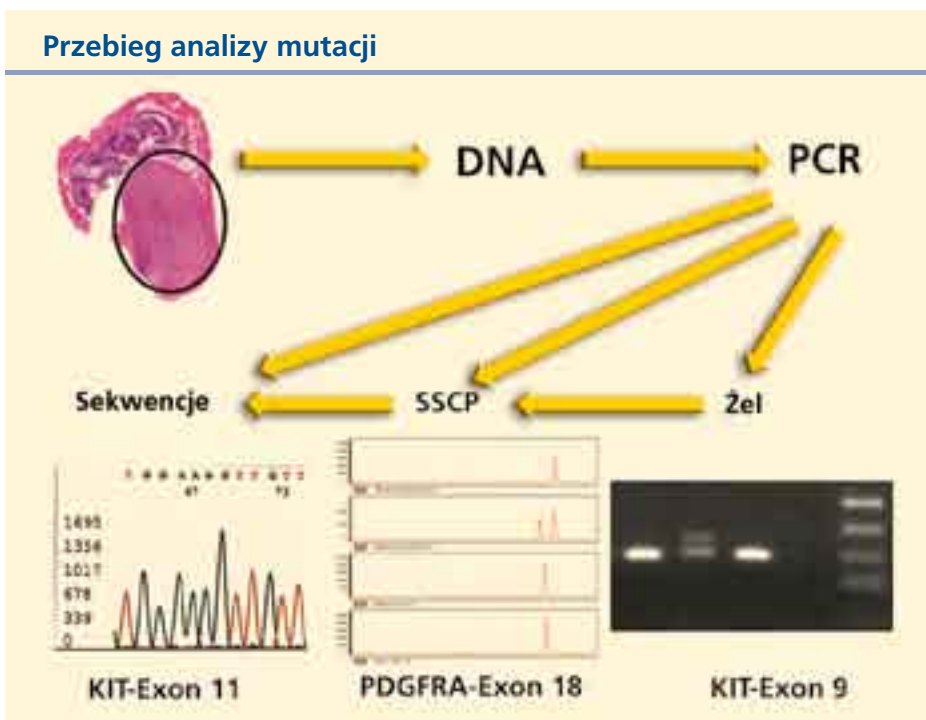
sprawdzonej metodologii w określaniu GIST i eksonów. Kasy chorych częściowo refundują koszty, specjaliści GIST przeprowadzają analizy w ramach badań.

3.11. Rola mutacji wtórnych

W rozdziale 7 przeczytasz więcej informacji o progresji i odporności na Imatinib. Przyczyną, dlaczego Imatinib w pewnym momencie nie jest wystarczająco skuteczny i dochodzi do progresji choroby, są nowe mutacje. W ok. 50% przypadków w trakcie terapii dochodzi do „genetycznej odporności“, do tak zwanych mutacji wtórnych.

Obecnie znane mutacje *KIT* w przypadku odporności na Imatinib to: Przykład 816H – ekson 11 i ekson 17: Chodzi tutaj o pewnego rodzaju pod-adresy w każdym eksonie.

Analiza mutacji, czyli określenie egzonów mutacji wtórnych, jest możliwe. Tkanka nowotworu progresującego lub przerzutu analizowana jest pod kątem mutacji wtórnych w bardzo skomplikowanym i trwającym czasem wiele dni procesie. Procedura jest obecnie standardem wyłącznie w ramach badań klinicznych i nie jest jeszcze istotna dla terapii. Jak można było przeczytać w rozdziale 9 (Badania kliniczne), do chwili obecnej przeprowadzono tylko pojedyncze badania (w USA), których substancje posiadają adresy mutacji wtórnych jako strukturę docelową terapii.



4. Możliwości terapii

Przed wprowadzeniem tak zwanych terapii celowanych Imatinibem i Sunitynibem pacjenci GIST mieli bardzo ograniczony wybór możliwości terapii. Terapie te nie były też wysoce skuteczne. Nowotwory GIST z przerzutami niemal zawsze kończyły się śmiercią. Należało jak najszybciej wynaleźć inne metody leczenia pacjentów.

4.1. Radioterapia i chemoterapia

Nowotwory GIST nie reagują wystarczająco dobrze na radioterapię. Dlatego radioterapia stosowana jest wyłącznie w przypadkach przerzutów kostnych. Wielu pacjentów z przerzutami GIST przechodziło we wcześniejszych latach wielokrotne chemoterapie pomimo niewielkiej skuteczności, ponieważ nie istniała alternatywna terapia. Różne chemoterapie, jak Doxorubicin lub Dacarbazin, IFN Alpha lub Thalidomid okazały się tylko minimalnie skuteczne w leczeniu istniejących nowotworów (wskaźnik odpowiedzi poniżej 5%). Dzięki udostępnieniu terapii celowanych czarny obraz do tej pory całkowicie się zmienił.

4.2. Operacja/wycięcie

Koncepcja leczenia GIST obejmuje nadal przede wszystkim terapię chirurgiczną - operację lub wycięcie. Tak zwane wycięcie R0 (R-zero) pozostaje do tej pory, po wszelkich analizach, najlepszym kryterium prognostycznym. Dlatego też usuwalne nowotwory powinny być zawsze usuwane chirurgicznie, jeśli na podstawie oceny możliwe jest ich całkowite usunięcie. W następnym rozdziale znajduje się więcej informacji o terapiach chirurgicznych - również w połączeniu z terapią Imatinibem.

4.3. Terapie ablacyjne miejscowe

Istnieją różne możliwości leczenia w ramach terapii miejscowej, np. przerzutów GIST w wątrobie - w zależności od miejsca, zakresu i rozmiaru przerzutów. Obecnie stosuje się:

- Operację/wycięcie często
- Terapię termiczną za pomocą ciepła lub zimna
 - RFA = termoablacja prądem wysokiej częstotliwości często
 - LITT = terapia termiczna wywołana laserowo czasami
 - Krioablacja bardzo rzadko
- Chemoembolizacja rzadko
- Wstrzykiwanie alkoholu bardzo rzadko

Każda z procedur opisana zostanie dokładniej w następnym rozdziale „Terapia chirurgiczna”.



Elektroda RFA



zastosowanie RFA, udokumentowane w tomografii komputerowej

4.4. Terapie celowane

Stworzenie leku Glivec® (substancja aktywna Imatinib mesylate [metanosulfonian imatinibu], nazwa handlowa w USA Gleevec™, kod badawczy STI 571) przez firmę Novartis i dopuszczenie go do sprzedaży stanowiło nie tylko kamień milowy w leczeniu białaczki i GIST, ale również impuls dla nowego pokolenia leków zwalczających nowotwory - dla terapii celowanych.

Do tej pory w terapii nowotworowej dostępne były następujące „klasyczne możliwości”:

Terapie miejscowe:

operacja, radioterapia, ablacja

Miejscowa chemioterapia:

chemoembolizacja

Terapie systemowe:

chemoterapie, terapie biologiczne.

Terapie Imatinibem i Sunitynibem przyporządkowywane są nadal - błędnie - do grupy chemoterapii. Faktycznie tworzą one nową, osobną grupę terapii, zwaną: Terapią celowaną - co oznacza „Kierowane leki zwalczające nowotwory”.

Co to dokładnie oznacza?

W przypadku chemoterapii (najczęściej zastrzyk lub infuzja) podaje się pacjentowi lek (cytostatyk = wysoce toksyczny - trujący) i liczy się na powstrzymanie szybko rosnących komórek nowotworowych. Jednocześnie lek dociera do szybko rosnących zdrowych komórek, obniża odporność pacjenta i wywołuje ciężkie skutki uboczne.

Imatinib i Sunitynib oraz grupa terapii celowanych to leki, które zostały stworzone w ramach badań, aby zrealizować specjalne cele w chorych komórkach nowotworowych. Dlatego wywołują - w porów-

naniu z chemoterapią – bardzo niewiele skutków ubocznych. Inne znane substancje stosowane na razie jedynie w ramach badań to Nilotinib, Dasatinib, Sorafenib, Vatalanib, Masitinib. Końcówka „nib” w każdej z tych nazw oznacza, że należą do tej samej grupy substancji aktywnych, inhibitorów kinazy tyrozynowej lub inhibitorów wielu kinaz.

4.5. Terapia wielospecjalistyczna (skojarzona)

Terapię GIST nazywa się również „skojarzoną terapią GIST”. Oznacza to nic innego, jak kombinację

- chirurgicznych możliwości terapeutycznych,
- terapii celowanych Imatinibem i Sunitynibem, jak również
- możliwości badawczych w sposób przyczynkowy, obustronny i zasadny.

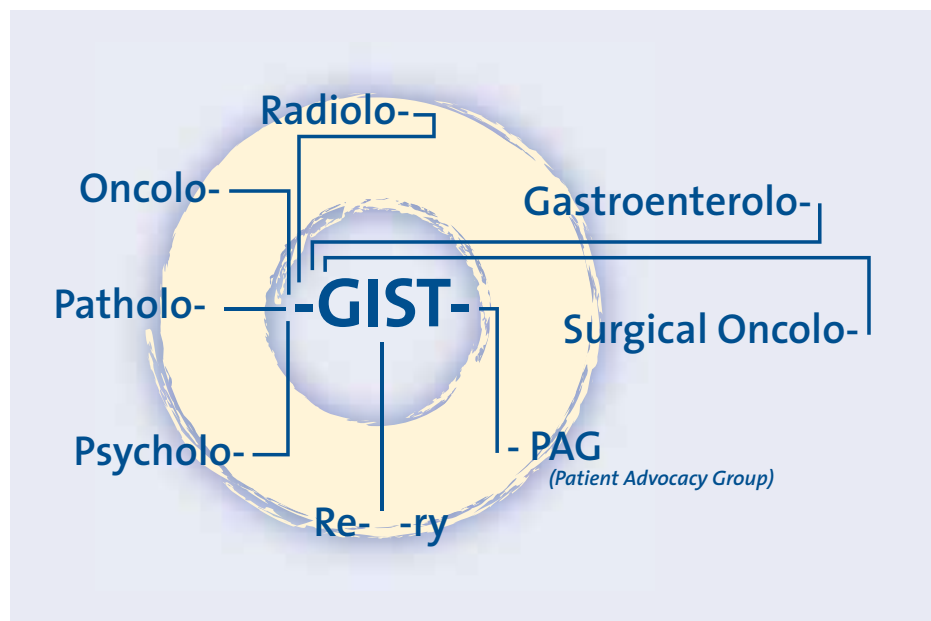
Zasadniczo całkowite wyleczenie zaawansowanego GIST jest obecnie niemożliwe. Stawiając cel terapeutyczny, chodzi więc o:

- kontrolowanie choroby,
- usunięcie nowotworów z organizmu chorego,
- zapobieżenie nawrotowi GIST lub możliwie największe jego opóźnienie,
- zapobieżenie, ograniczenie lub spowolnienie dalszego wzrostu nowotworu,
- uniknięcie rozprzestrzeniania się nowotworu do sąsiadującej tkanki lub innych organów.

W zależności od wieku, stanu ogólnego, stadium choroby i wyników badań, usiłuje się zyskać na czasie na rzecz pacjenta, co umożliwi mu osiągnięcie normalnej długości życia

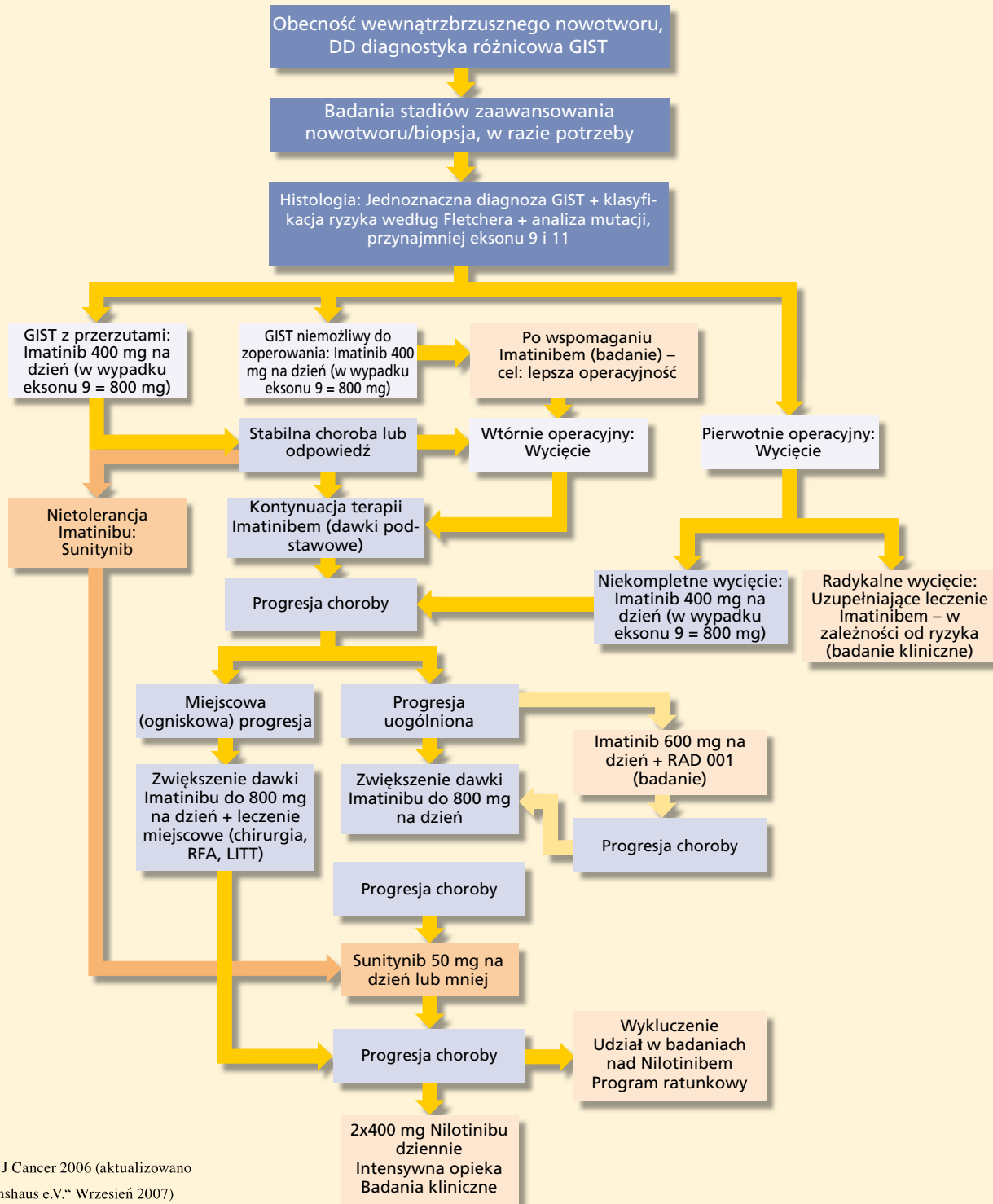
- z zachowaniem akceptowalnej jakości życia.

„Wielospecjalistyczna terapia GIST” udowadnia po raz kolejny, jak ważna jest interdyscyplinarna współpraca patologów, radiologów, gastroenterologów, chirurgów i onkologów doświadczonych w leczeniu GIST. Ta współpraca umożliwia skuteczną diagnostykę i przeprowadzenie planu leczenia, dopasowanego do potrzeb pacjenta.



Poniżej znajduje się diagnoza i plan leczenia GIST opracowane przez prof. Peter Reichardt.

4. Możliwości terapii



Reichardt, Eur J Cancer 2006 (aktualizowano dla „Das Lebenshaus e.V.“ Wrzesień 2007)

Na następnej stronie można znaleźć przegląd zalecanych możliwości terapii, opracowany przez autorów. Opiera się on na aktualnie obowiązujących wytycznych terapii (NCCN) i doświadczeń. Pacjenci powinni pamiętać, że tabela nie pokrywa szczegółowo wszystkich konstelacji i raczej zawiera ogólne zalecenia, od których mogą nastąpić odchylenia w indywidualnych przypadkach. W razie pytań odnośnie Twojej sytuacji terapii, zwróć się do swojego lekarza.



4. Możliwości terapii

Przegląd: „Etapy choroby i możliwości terapii”

Etapy choroby	OPERACJA / WYCIĘCIE / INTERWENCJA			DOPUSZCZONE TERAPIE	
	Klasyczne wycięcie, otwarte	Operacja laparoskopowa	Miejskowe leczenie ablacyjne	Leczenie Imatinibem w pierwszym rzucie 400 mg	Imatinib 800 mg Pierwszy/ drugi rzut
Małe nowotwory GIST podśluzowe	obserwacja	obserwacja			
Miejskowy nowotwór pierwotny możliwy do zoperowania < 5 cm	cel R0	cel R0			
Miejskowy nowotwór pierwotny, możliwy do zoperowania > 5 cm	cel R0				
GIST niemożliwy do zoperowania – w zależności statusu, ryzyka, wielkości i położenia					w przypadku eksonu 9
GIST z przerzutami – pojedyncze przerzuty odległe (Metastasen)	tylko w przypadku zagrażających powikłań	tylko w przypadku zagrażających powikłań			w przypadku eksonu 9
GIST z przerzutami – szeroko rozprzestrzenione przerzuty	tylko w przypadku zagrażających powikłań	tylko w przypadku zagrażających powikłań			w przypadku eksonu 9
Miejskowy nawrót – po R0		gdy poniżej 5 cm			
Miejskowy nawrót – podczas terapii Imatinibem		gdy poniżej 5 cm			
Lokalna progresja przy dawce 400 mg Imatinibu	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia		do 800 mg
Lokalna progresja przy dawce 800 mg Imatinibu	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia	w zależności od statusu, ryzyka, wielkości, położenia		
Systemowa progresja przy dawce 400 mg Imatinibu	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań		do 800 mg
Systemowa progresja przy dawce 800 mg Imatinibu	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań		
Systemowa progresja podczas terapii Sunitynibem	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań	Tylko w przypadku zagrażających powikłań		

Zielony = terapia standardowa

Niebieski = możliwa – do rozważenia

Pomarańczowy = nie, bezzasadna



Możliwości terapii

	MOŻLIWOŚCI W PRAKTYCE	BADANIA KLINICZNE			KONTROLA
Sunitynib 50 mg / cyklicznie Drugi rzut	Sunitynib 37,5 mg/dawkowanie ciągle Drugi rzut	Terapia wspomagająca + ewentualnie operacja/wycięcie	Terapia wspomagająca po operacji/ wycięciu	Badania nowych substancji	Kontrola przebiegu/Opieka po leczeniu
			w zależności od ryzyka – do 12 tygodni po operacji		
			w zależności od ryzyka – do 12 tygodni po operacji		
w przypadku nietolerancji Imatinibu	w przypadku nietolerancji Imatinibu lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
w przypadku nietolerancji Imatinibu	w przypadku nietolerancji Imatinibu lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
w przypadku nietolerancji Imatinibu	w przypadku nietolerancji Imatinibu lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
w przypadku nietolerancji Imatinibu	w przypadku nietolerancji Imatinibu lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
	lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
w przypadku nietolerancji Imatinibu	lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				
	lub zbyt dotkliwych skutków ubocznych przy dawce 50 mg				

4. Możliwości terapii

4.6. Terapie celowane i kryteria odpowiedzi

Sukces terapii w onkologii określany jest mianem „odpowiedzi“. Czyli, czy nowotwór u chorego odpowiada na terapię i czy dochodzi do remisji (odwrotu) choroby. (Remisja = pojęcie opisujące wynik leczenia/terapii).

Rozróżnia się remisję całkowitą, w której przypadku nowotwór nie jest już wykrywalny, oraz remisję częściową, w której przypadku osiągnięty został sukces terapii, ale pozostałości nowotworu nadal są widoczne. Również stabilizacja choroby (stable disease) określana jest jako sukces, jeśli progresja choroby nowotworowej została zatrzymana.

Podczas leczenia GIST lekarze ciągle się uczą na temat odpowiedzi na terapię. Sukces terapii celowanej Imatinibem lub Sunitynibem to nie tylko redukcja wielkości jako odpowiedź. W przypadku GIST w celu oszacowania odpowiedzi obowiązują nie tylko wyżej wymienione kryteria WHO lub RECIST (uproszczona wersja kryteriów WHO), lecz również kryteria nowo opracowane przez radiologów: dr. Choi w Houston i dr. Antocha w Essen.

Zmniejszanie gęstości nowotworu uznawane jest też według nich jako odpowiedź na terapię, nawet jeśli wielkość nowotworu nie zmniejszyła się w tomografii komputerowej. Gęstość nowotworu (pochłanianie kontrastu) to istotne kryterium. Mierzona jest w jednostce HU (Hounsfield-Units).

To znaczy, wielkość nowotworu pomiędzy dwiema tomografiami komputerowymi (przed rozpoczęciem terapii i np. po 4 tygodniach terapii) może być taka sama. Jeśli gęstość/wysycenie kontrastem w HU zmniejszyły się, można to określić już jako odpowiedź na terapię. Nadal nie wiadomo, od ilu procent redukcji gęstości można mówić o odpowiedzi na terapię. W przyszłości na pewno zostanie to dokładniej zdefiniowane.



INFO

Remisja:

Pojęcie opisujące wynik leczenia/terapii. Rozróżnia się remisję całkowitą, w której przypadku nowotwór nie jest już wykrywalny, oraz remisję częściową, w której przypadku osiągnięty został sukces terapii, ale nie wszystkie oznaki nowotworu zostały pokonane.

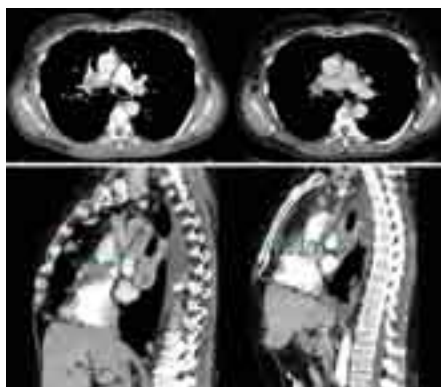
Odpowiedź na terapię według kryteriów WHO:

CR = complete remission = całkowita remisja

PR = partial remission = częściowa remisja

SD = stable disease = stabilizacja choroby

PD = progressive disease = progresja choroby



Do tej pory w onkologii:
Zmniejszenie wielkości jako kryterium odpowiedzi



GIST przed przyjęciem Imatinibu



GIST w trakcie przyjmowania Imatinibu: Brak zmian wielkości, lecz zmiana struktury tkanki = zmniejszenie gęstości (zmiana torbielowata)

4.7. Terapie celowane i Non-Compliance (niestosowanie się do zalecanej terapii)

W medycynie mówi się o compliance (ang.) pacjenta. Compliance oznacza, że leczenie wielu chorób zakłada kooperatywne zachowanie pacjenta.

W medycznym sensie compliance można przetłumaczyć jako „wierność terapii” – szczególnie ważna w przypadku chorób przewlekłych jak GIST w odniesieniu do przyjmowania leków. Oznacza to, że właściwa tabletkę we właściwej dawce przyjmowana jest we właściwym czasie (ustalonym przez lekarza). Jeśli tak się nie dzieje, mowa jest o Non-Compliance. Takie zachowanie może mieć dramatyczne konsekwencje dla skuteczności leczenia!

Przyczyny Non-Compliance w przypadku GIST to:

- Uwarunkowane terapeutycznie
 - Niewystarczające leczenie skutków ubocznych.
 - Brak chęci ze strony pacjenta do przyjmowania optymalnej dawki ze względu na silne skutki uboczne.

WAŻNE

Jeżeli w ramach terapii występują skutki uboczne, nie odstawiaj leków samodzielnie, lecz spróbuj poszukać rozwiązań wraz z Twoim lekarzem. Czasem potrzebny jest czas i cierpliwość, aż wspólnie znaleziony zostanie środek zaradczy.

- Brakujące środki medycyny edukacyjnej lub uzupełniające terapię w celu leczenia skutków ubocznych.
- Psychologicznie uwarunkowane
 - Zapominanie (wiek, stres, itd.) o przyjmowaniu codziennej dawki.
 - Powstrzymanie: pacjent nie chce pamiętać o chorobie poprzez tabletki.
 - Pacjent czuje się lepiej w subiektywnym odczuciu i dlatego nie przyjmuje tabletek lub robi to nieregularnie.
- Uwarunkowane poprzez brakujące/błędne informacje
 - Niewystarczająca wiedza pacjenta na temat choroby, terapii i skutków nieprzyjmowania leków.
 - Brak czasu lub chęci lekarza do wyjaśnienia pacjentowi szczegółowo zasad terapii.
 - Pacjent leczony jest przez lekarza bez doświadczenia w leczeniu GIST, który podaje mu niewystarczające lub błędne informacje na temat terapii i/lub dawkowania.
 - Pacjent nie jest w stanie czytać lub nie posiada wystarczającej edukacji/podstawowej wiedzy medycznej.
 - Poprzez wpływy zewnętrzne pacjent decyduje się na alternatywne terapie, metody leczenia, itd. i nawet samodzielnie przerywa terapię.

PRZYKŁAD

Szczególna forma cukrzycy leczona jest terapią insulinową przez całe życie chorego. Pacjent musi wtedy regularnie przyjmować odpowiednią ilość insuliny – zwykle poprzez zastrzyk. W przypadku Non-Compliance, czyli braku wierności terapii, może pojawić się niebezpieczeństwo hiperglikemii, która stanowi zagrożenie dla życia.

Również terapie celowane są terapiami na całe życie. To znaczy, że terapie prowadzone będą zgodne z instrukcjami lekarza doświadczonego w leczeniu GIST tak długo, jak będą one skuteczne lub do momentu zmiany terapii - również w ramach badań. Więcej informacji na temat przerywania terapii Imatinibem i o tak zwanym fenomenie flare-up – nagłym wzroście nowotworu po przerwaniu terapii – można znaleźć w rozdziale 6.



WSKAZÓWKA

Sposób postępowania w przypadku skutków ubocznych:

dla wielu skutków ubocznych istnieją środki zaradcze lub pomoce z zakresu medycyny edukacyjnej lub terapii uzupełniającej. Nie starczyłoby miejsca na opisanie wszystkich środków zaradczych. Dlatego wszystkie organizacje pacjentów GIST – częściowo również we współpracy z lekarzami i farmaceutami doświadczonymi w leczeniu GIST – opracowały pomoce/przeglądy, które są regularnie aktualizowane. Skontaktuj się z Twoją organizacją pacjentów GIST lub Twoim lekarzem i zapytaj o pomoce w zakresie sposobu postępowania w przypadku skutków ubocznych.



4.8. Dyskusja na temat innych terapii

Hipertermia

(grec. – przegrzanie) to terapia polegająca na sztucznym podwyższeniu temperatury tkanki ciała. Jest to część termoterapii. Przegrzanie występuje na całym ciele lub w pewnych miejscach lub organach. Sposób działania: podwyższone temperatury poprawiają przekrwienie tkanki nowotworu, co może polepszyć działanie radioterapii i chemioterapii (termouczulenie).

Odnośnie GIST i hipertermii do tej pory nie odnotowano żadnych doświadczeń lub wyników badań. Jak wiadomo, GIST to bardzo rzadkie nowotwory. Są one jeszcze rzadsze niż ich grupa główna, mięsaki tkanek miękkich. W większości ośrodków zajmujących się hipertermią doświadczenia odnoszą się do mięsaków – w połączeniu z radioterapią i/lub chemioterapią. Nie istnieją dane odnośnie termouczulenia Imatinibu lub Sunitynibu.

Relatywną wadą hipertermii jest przeważające umiejscowienie GIST w obszarze żołądka i jelita cienkiego – w miejscach trudnych do objęcia przez hipertermię. Z powodu niewielu doświadczeń/przypadków, trudności w dotarciu do tkanki docelowej i świetnej odpowiedzi na Imatinib, trudno jest znaleźć etycznie uzasadniony powód dodatkowej zastosowania hipertermii w trakcie leczenia GIST.

Medycyna alternatywna

Medycyna alternatywna (również: medycyna komplementarna) to zbiorowe pojęcie określające różne sposoby leczenia lub koncepcje diagnostyczne, których celem jest alternatywa lub uzupełnienie (w sensie pojęcia medycyny komplementarnej) medycyny naukowo ukierunkowanej. W naszym kręgu kulturowym najbardziej znane alternatywne systemy leczenia to homeopatia (medycyna naturalna) i akupunktura.

Krytyka: Terapie z zakresu medycyny alternatywnej często bazują na przypuszczeniach, a nie na dowodach, badaniach lub danych. Tam, gdzie dostępne są metody naukowej weryfikacji, działanie medycyny alternatywnej jest negowane lub nie znaleziono wystarczających dowodów skuteczności lub działanie nie wykroczyło wyraźnie poza efekt placebo.

W przypadku leczenia GIST istnieją cztery podstawowe zalecenia odnośnie medycyny alternatywnej lub uzupełniającej:

1. Wszelkie działania powinny służyć jedynie uzupełnieniu, a nie zastąpieniu sprawdzonych terapii, jak terapie celowane. Chodzi tu o poprawę samopoczucia i jakości życia, o wzmocnienie systemu odpornościowego i leczenie skutków ubocznych.
2. Wszystkie terapie i środki alternatywne lub uzupełniające należy omówić z lekarzem prowadzącym. Mogą mieć one istotny wpływ na przebieg terapii. W najgorszym przypadku nie tylko okażą się one nieskuteczne, ale zadziałają negatywnie na terapię. Relacja lekarz-pacjent opiera się na wzajemnym zaufaniu: porozmawiaj otwarcie ze swoim lekarzem o Twoich przemyśleniach, życzeniach lub zamiarach.



WAŻNE

Nie chodzi tu o całkowite odrzucenie medycyny alternatywnej, np. medycyny naturalnej. Może ona być stosowana w uzupełnieniu do uznanej terapii nowotworowej z zakresu medycyny edukacyjnej. Jednakże terapie naturalne nie są w stanie zniszczyć komórek rakowych. Zostały opracowane w celu wzmocnienia całego organizmu (systemu odpornościowego), czyli wspomaganie zdrowych części ciała. Wiadomo dzisiaj, że rekonwalescencja, jakość życia i ogólne dobre samopoczucie poprawia się często dzięki medycynie naturalnej – w uzupełnieniu do właściwej terapii. Poprzez terapię kombinowaną mogą również zmniejszyć się skutki uboczne i niepożądane efekty. Ok. 80% chorych na raka interesuje się dziś terapiami naturalnymi, a 60% stosuje je w uzupełnieniu do medycyny edukacyjnej.

3. W szerokiej dziedzinie terapii nowotworowych istnieją jednak niestety niepoważne oferty, które, zamiast pomagać, opróżniają portfel chorego. Często te „pseudoterapie” stosowane są przez tych pacjentów, u których sprawdzone terapie nie są już skuteczne i którzy czasem chwytają się każdej możliwości. Niestety nie istnieją dowody na to, że GIST można wyleczyć lub kontrolować poprzez specjalne diety, koktajle witaminowe, akupunkturę, ezoterykę lub inne opcje. Możesz nam wierzyć: gdyby takie dane istniały, specjaliści GIST na pewno by je znali i stosowali dla dobra pacjentów.



Terapia jemiołowa

Terapia jemiołowa to kontrowersyjna, alternatywna metoda terapii, opracowana przez założyciela antropozofii, Rudolfa Steinera i lekarki Ity Wegman. Jest to jedna z najczęściej stosowanych terapii uzupełniających w Niemczech. Ponieważ nie udowodniono jej skuteczności medycznej, jest ona odrzucana przez większość lekarzy. Również w odniesieniu do GIST nie istnieją żadne badania, dane lub raporty o skuteczności, które uzasadniałyby zastosowanie terapii jemiołowej w uzupełnieniu lub nawet zamiast terapii celowanej. Większość lekarzy doświadczonych w leczeniu GIST odradza więc eksperymentowanie, gdyż możliwe interakcje z terapiami celowanymi nie zostały ustalone. Poza obszarem niemieckojęzycznym terapia jemiołowa jest nieznaną i niestosowaną.

4. Często pacjenci chorzy na GIST uzyskują najlepsze sugestie odnośnie terapii w kręgu rodzinnym lub znajomych. Ktoś o czymś przeczytał, ktoś inny o czymś słyszał, a babcia gwarantuje skuteczność „terapii antyrakowej z zastosowaniem ziaren moreli“. Czasem te sugestie, przekazywane często tylko w dobrej wierze, stają się wymagające i obciążają pacjenta - zgodnie z motto:

„Jeśli tego nie zrobisz, zobaczysz, jak to się skończy!“ Tylko Ty potrafisz kompetentnie obchodzić się ze swoją chorobą - wraz z Twoim lekarzem. Zadeklaruj pewność siebie w odniesieniu do obchodzenia się ze swoją chorobą. To od Ciebie zależy, czy odpowiednio wcześniej odżegnasz się od takich „porad“.



5. Terapia chirurgiczna

Chirurgia (grec. = rzemiosło) to dziedzina medyczna, zajmująca się leczeniem chorób i obrażeń poprzez bezpośrednie, ręczne lub instrumentalne oddziaływanie na ciało pacjenta (operacja). W chirurgii chore organy usuwane są całkowicie (= ektomia, jak np. gastrektomia – usunięcie żołądka) lub częściowo (wycięcie). Zablokowane układy narządów są odblokowywane, przeszczepiane są nowe organy i zakładane protezy.

Chirurgia obejmuje następujące dziedziny: chirurgia naczyniowa, chirurgia klatki piersiowej, chirurgia urazowa, chirurgia trzewna i – w zależności od struktury organizacyjnej – chirurgia ogólna. Istnieją też podziały na specjalności, np. chirurgia serca, neurochirurgia, chirurgia plastyczna, chirurgia onkologiczna itd. Chirurgia trzewna obejmuje leczenie operacyjne organów brzusznych, tzn. całego przewodu pokarmowego, włącznie z przełykiem, żołądkiem, jelitem cienkim, grubym, odbytnicą, wątrobą, trzustką i śledzioną. W ostatnich latach chirurgia trzewna obejmuje coraz częściej chirurgię minimalnie inwazyjną lub chirurgię laparoskopową.



INFO

Radykalizm operacji/wycięcia:

R0: Obrzeże bez nowotworu w ocenie mikroskopowej i brak przerzutów

R1: Mikroskopowy naciek nowotworu

R2: Makroskopowy (widoczny gołym okiem) naciek nowotworu



5.1. Operacja/wycięcie GIST

Koncepcja leczenia GIST obejmuje jednak przede wszystkim terapię chirurgiczną - operację lub wycięcie. Ważne:

- Operacja nie zawsze może wyleczyć GIST.
- Całkowicie wycięcie możliwe jest u 85% pacjentów z nowotworem pierwotnym.
- Ok. połowa GIST jest ograniczona miejscowo i dlatego możliwa do zoperowania! Jednak możliwości usunięcia nowotworu można ustalić często dopiero podczas operacji.

Operacja/wycięcie to wybór w przypadku zlokalizowanego i potencjalnie usuwalnego GIST. Dlatego też możliwe do wycięcia nowotwory powinny być zawsze usuwane chirurgicznie, jeśli według oceny możliwe jest ich całkowite usunięcie. Tak zwane wycięcie R0 (z nienaruszoną pseudotrebką) pozostaje do tej pory, po wszelkich analizach, najlepszym kryterium rokowniczym.

W przypadku GIST istnieje bardzo wysokie ryzyko ponownego wystąpienia nowotworu w jamie brzusznej (tak zwany nawrót) – nawet u pacjentów, którym usunięto nowotwór i stwierdzono mikroskopijne obrzeża bez nowotworów (wycięcie R0). Przynajmniej 50% chorych po całko-

witym wycięciu przeżywa nawrót choroby lub pojawiają się przerzuty; wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi około 50%. Terapia chirurgiczna nowotworów pierwotnych zależy od

- wielkości
- umiejscowienia
- zakresu występowania i okolicy (naczynia krwionośne)
- ogólnego stanu chorego.

Zasadniczo dąży się do operacyjnego usunięcia samego nowotworu, a nie całego organu! Wystarczający „bezpieczny odstęp w zdrowej tkance” (specjaliści mówią o 1-2 cm) musi zostać zachowany. Operacja powinna powodować jedynie niewielkie możliwe powikłania chirurgiczne (w sensie ogólnego niekorzystnego efektu). Jeśli chirurgiczne upośledzenie czynności narządów może zostać poprawione poprzez zmniejszenie wielkości nowotworu, należy rozważyć uzupełniającą przedoperacyjną (neoadjuwantową) terapię Imatinibem.

Również u pacjentów, którzy poddawani są terapii Imatinibem ze względu na zaawansowane stadium choroby, należy sprawdzić, czy w wyniku terapii lekowej GIST stał się możliwy do zoperowania/usunięcia. Ścisła współpraca interdyscyplinarna pomiędzy onkologiem i chirurgiem jest konieczna, aby ustalić najlepszą możliwość operacji



Operacja w przypadku raka żołądka



Operacja w przypadku GIST



Bezpieczny odstęp w zdrowej tkance



WSKAZÓWKA

W Europie planowane jest badanie EORTC 62063, które odnosi się do chirurgii przerzutów w trakcie terapii Imatinibem. Jak tylko społeczność GIST uzyska na ten temat więcej informacji, na pewno zostaną one opublikowane poprzez poszczególne organizacje pacjentów chorych na GIST.

(okno czasowe) po odpowiedzi lub w wypadku stabilnej choroby. Zawsze istotne są:

- Dokładna, ostrożna kontrola.
- Niepodejmowanie szybkich decyzji, gdyż nie jest to sytuacja awaryjna.



WAŻNE

Najważniejszym celem w trakcie wycięcia musi być usunięcie nowotworu w całości – bez pęknięć lub we fragmentach. GIST otoczone są pseudotorebką – porównywalną do cienkiej skóry, która nie może pęknąć w trakcie operacji. Tak zwane pęknięcie nowotworu może znacznie pogorszyć rokowanie, gdyż komórki nowotworowe dostają się do jamy brzusznej, co może prowadzić do powstania tam nowych ognisk (przerzutów). W przypadku wystąpienia przerzutów są pacjenci, w których opisach operacji można przeczytać, że w trakcie operacji doszło do pęknięcia nowotworu. Temat biopsji (pobierania tkanki) został w związku z tym już omówiony w rozdziale 3.



WAŻNE

Pacjent, którego choroba z przerzutami i/lub niemożliwa do zoperowania, dzięki Imatinibowi znalazła się znów pod kontrolą lub nawet stała się możliwa do zoperowania, powinien omówić sprawę ewentualnej operacji z chirurgiem doświadczonym w leczeniu GIST. Oczywiście operacja stanowi zawsze psychiczne i fizyczne obciążenie. Jednak z drugiej strony wiadomo – pomimo skuteczności terapii Imatinibem – o zjawisku powstawania oporności (mutacji wtórnych).

Nowotwór, który został zoperowany, być może stracił jedno ognisko, które mogłoby się uodpornić i stać się niemożliwe do zoperowania. Nie chodzi tu o dewizę: lek albo nóż. Chodzi o wspomnianą w poprzednim rozdziale „skojarzoną terapię GIST”: poprzez sensowną kombinację terapii chirurgicznych i lekowych należy jak najwięcej zyskać na czasie.

Kolejne doświadczenia w zakresie GIST i operacji:

- Dla wszystkich operacji istotne jest czyste obrazowanie poprzez endosonografię, tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny.
- Nie tylko wielkość nowotworu determinuje pytanie, czy również mały nowotwór powinien zostać usunięty, ale także wskaźnik podziału komórek. Również małe nowotwory GIST mogą być bardzo ryzykowne i powinny zostać usunięte (zob. 4.6 Oszacowanie ryzyka).
- Miejscowo wydzielone, małe, podśluzowe GIST mogą zostać usunięte przy minimalnej inwazji – to znaczy endoskopijnie – laparoskopowo. Czasem te „małe nowotwory GIST” są złośliwe, gdyż tylko niewielka część jest widoczna, a większa część znajduje się na zewnątrz organu (rodzaj efektu „góry lodowej”).
- Większe nowotwory są operowane głównie w sposób otwarty.
- W przypadku GIST żołądka powierzchnia do usunięcia zależy od wielkości no-



5. Terapia chirurgiczna

wotworu pierwotnego. W przypadku małych nowotworów (do 3 cm) może wystarczyć wycięcie ściany żołądka, które w zależności od umiejscowienia nowotworu może nastąpić również laparoskopowo. Większe nowotwory muszą (z lub bez zastosowania terapii przedoperacyjnej Imatinibem) być usuwane poprzez odpowiednie operacje. Całkowite usunięcie żołądka zależy od wielkości nowotworu, lecz nie wykonuje się go z zasady.

- W przypadku GIST jelita cienkiego segmentowe usunięcie odcinka z nowotworem z wystarczającym odstępem bezpieczeństwa od 2 do 5 cm. Rozszerzone usunięcie węzłów chłonnych lub rozszerzone usunięcie jelita nie jest konieczne ze względu na niewielką częstotliwość przerzutów limfogennych.



WSKAZÓWKA

W przypadku operacji większych GIST czasem konieczne jest całkowite usunięcie żołądka. Jedzenie i picie może wtedy stać się codziennym problemem osoby dotkniętej chorobą. W niemieckojęzycznym poradniku „Jedzenie i picie po usunięciu żołądka” szczegółowo opisano i objaśniono wszystkie problemy, które mogą wystąpić po usunięciu żołądka; zasugerowano również prawidłową dietę i postępowanie. Być może w Twoim kraju wydano taki poradnik odżywiania, który pomaga pacjentom po zabiegu gastrektomii?



5.2. Chirurgia minimalnie inwazyjna lub laparoskopowa

Minimalnie inwazyjna chirurgia (MIC) oznacza ingerencje chirurgiczne zakładające minimalne uszkodzenie skóry i tkanki miękkiej. Na początku lat 90. powstała chirurgia laparoskopowa, najpierw w ramach operacyjnego usunięcia woreczka żółciowego, a później w celu przeprowadzania złożonych operacji w jamie brzusznej.

Małe cięcia i niewielkie uszkodzenia tkanki miękkiej w trakcie ingerencji powodują często mniej bólu po operacji i często szybką rekonwalescencję. Istnieją jednak ewentualne wady, na przykład:

- niewielka przejrzystość pola operacyjnego,
- często bezobjawowe, ale jednak istniejące większe uszkodzenia tkanki miękkiej,
- przedłużony czas operacji i opóźniona możliwość ingerencji w przypadku groźnego powikłania, np. silnego krwotoku w polu operacyjnym.

Ta opinia może być jednak kontrowersyjnym przedmiotem dyskusji. Doświadczony specjalista laparoskopii stwierdzi jednak, że przejrzystość jest lepsza, a operacja trwa krócej niż otwarta operacja.

W pierwszych latach istnienia terapii GIST chirurgia minimalnie inwazyjna była jeszcze odrzucana jako możliwość operacji GIST. Teraz jednak jest akceptowana i przeprowadzana w zależności od umiejscowienia i wielkości nowotworu.

Następujące parametry wydają się obowiązywać obecnie:

- Minimalnie inwazyjna operacja do 5 cm wielkości nowotworu – częściowo wycięcia większych guzów są możliwe. Generalnie wielkość nowotworu nie jest determinowana przez operację, lecz przez otwarcie powłok niezbędne do pobrania wyciętego nowotworu.
- Operacja za pomocą techniki No-Touch - czyli bez konieczności dotykania nowotworu.
- Operacja przeprowadzana wyłącznie przez bardzo doświadczonych chirurgów w pracy nad GIST i w laparoskopii.

5.3. Opieka postoperacyjna

Długotrwała obserwacja pacjentów – w krótkich odstępach czasu – jest bardzo ważna, nawet po skutecznym usunięciu nowotworu. Pacjenci z GIST nie mogą zostać zwolnieni po udanej operacji jako osoby „wyleczone” bez następującej, regularnej obserwacji. (Więcej informacji na temat „opieki pooperacyjnej” można znaleźć w rozdziale 11.)

5.4. Leczenie przerzutów do wątroby

W przypadku przerzutów GIST do wątroby istnieje wiele możliwości leczenia – w zależności od umiejscowienia, zakresu i wielkości przerzutów. Pierwszym wyborem jest terapia Imatinibem – to znaczy początek terapii lub np. możliwe zwiększenie dawki w wypadku progresji choroby. Inne opcje terapii (również w uzupełnieniu do Imatinibu) również mogą zostać zastosowane.

Operacja/wycięcie

Teoretycznie można usunąć do 80% wątroby, gdyż tkanka wątroby może się częściowo odnawiać. Przerzuty GIST w niektórych przypadkach nie powinny być leczone operacyjnie. Problemy występują na przykład:

1. Gdy w różnych częściach wątroby znajduje się wiele przerzutów. Często operacja nie jest wtedy możliwa, gdyż zbyt dużo tkanki wątroby musiałoby zostać usunięte.
2. Gdy po operacji wątroby przerzuty pojawiają się ponownie.
3. Gdy niektóre przerzuty są tak niekorzystnie umiejscowione, że operacja nie jest możliwa bez konieczności uszkodzenia części wątroby ważnych dla życia.



Termoablacja prądem wys. częstotliwości – (radioablacja)

4. Gdy istnieje inny powód niemożności przeprowadzenia operacji, jak ogólny stan lub inne ciężkie schorzenia, np. choroby serca.

RFA (termoablacja prądem o wysokiej częstotliwości)

W przypadku RFA elektroda przypominająca grubszą igłę punkcyjną umieszczana jest w leczonym przerzucie. Dzieje się to pod kontrolą wzrokową w tomografii komputerowej. Małe anteny na końcu instrumentu wysyłają fale radiowe (rodzaj prądu zmiennego), które silnie rozgrzewają tkankę w ciągu kilku minut. Przerzut zostaje przegotowany, a zdrowa tkanka wytańczona jest na obrzeżach, aby stworzyć odstęp bezpieczeństwa od strefy nowotworowej. Aby umieścić sondę do termoablacji w wątrobie, wystarczy jedno ukłucie w ścianie brzusznej, które z reguły nie wymaga zakładania szwu. Zasadniczo konieczne jest tylko miejscowe znieczulenie. Zwykle pacjent może iść do domu już następnego dnia.

Warunki RFA:

- Procedura jest zmyślna, delikatna i nieobciążająca.
- Ryzyko można przewidzieć: Najczęstszym skutkiem ubocznym jest lekka gorączka, gdyż zniszczony materiał komórkowy wywołuje reakcję zapalną w ciele pacjenta. Niebezpieczeństwo rozprzestrzenienia komórek nowotworowych praktycznie nie istnieje, gdyż pod koniec ingerencji kanał ukłucia również jest podgrzewany.
- Obecnie tylko przerzuty mierzące maksymalnie pięć centymetrów mogą być leczone.
- Jeśli stopionych zostało więcej przerzutów, pojedyncze ogniska nie mogą być większe niż 3,5 cm.
- Obok dobrej, miejscowej kontroli nowotworu, RFA może zostać przeprowadzona z niewielkim prawdopodobieństwem powikłań i zgonu.

PRZYKŁAD

U chorej wycięto dwa przerzuty z wątroby – trzeci niekorzystnie położony pod względem możliwości wycięcia, został poddany termoablacji. Pacjentka nie została poddana terapii Imatinibem. Po 12 miesiącach stwierdzono nawrót w wątrobie - jednakże nie w miejscu poddanym termoablacji, lecz obok; były to nowe przerzuty. Przykład ten pokazuje, że RFA może być skuteczna jako terapia miejscowa w celu usunięcia istniejących nowotworów – jednak nie bez jednocześnie prowadzonej terapii lekowej.

LITT (terapia termiczna wywołana laserowo)

W przypadku LITT tkanka nowotworu w wątrobie niszczona jest poprzez promień laserowy. W tym celu umieszcza się cienkie włókna szklane bezpośrednio w przetrzucie. Szklane włókno nakierowuje promień laserowy na przetrzut i niszczy go przez podgrzanie. Konieczna energia laserowa i czas leczenia obliczane są uprzednio przez program komputerowy. W większości przypadków LITT może być przeprowadzona bez operacji. Po znieczuleniu miejscowym wprowadza się cienką igłę przez skórę do przetrzutu. Następnie szklane włókno wprowadzane jest przez tę igłę. Leczenie nie jest bolesne, jednak czasem towarzyszy mu uczucie nacisku i ciepła. Cały zabieg LITT przeprowadzany jest pod kontrolą MRT. Za pomocą MRT – podobnie jak w przypadku CT – można wykonać zdjęcia wątroby, aby móc dokładnie obserwować przebieg leczenia.

Podsumowując, następujące założenia muszą mieć miejsce w celu przeprowadzenia LITT:

- W wątrobie znajdują się przetrzuty GIST.
- Przetrzuty nie mogą być poddane wycięciu.
- W wątrobie nie powinno znajdować się więcej niż 5 przetrzutów.
- Przetrzuty nie mogą być większe niż 5 cm w średnicy.

Chemoembolizacja

Pod tym pojęciem rozumie się zamknięcie naczyń krwionośnego odżywiającego nowotwór poprzez mieszkankę leków zamykających naczynie i cytostatycznych. Przetrzut w ten sposób zostaje odcięty od dopływu krwi i nie może dalej rosnąć. Chemoembolizacja stosowana jest głównie u pacjentów GIST z przetrzutami w wątrobie. W przeciwieństwie do tradycyjnej chemioterapii posiada ona wiele zalet, na przykład:

- Blokowanie dopływu krwi do nowotworu (lub nowotworów).
- Zwiększony dopływ leku chemioterapeutycznego do nowotworu.
- Nowotwór wystawiony jest na działanie leku dłużej.
- Szybkie wcięcie leku i zredukowana w ten sposób toksyczność

Transplantacja wątroby

Na całym świecie nie istnieje zbyt wiele danych odnośnie transplantacji wątroby w przypadku GIST. W tych niewielu znanych przypadkach wiadomo, że transplantacje powiodły się, ale nie ma tam informacji na temat długości życia pacjentów chorych na GIST.

Zasadniczo transplantacja wątroby nie jest obecnie zalecanym zabiegiem!

Chorzy pacjenci powinni zwrócić uwagę na następujące fakty:

- Transplantacja to ciężka i poważna ingerencja chirurgiczna. Założeniem jest relatywnie dobry ogólny stan zdrowia. Powinna być ona ostatecznością, ponieważ, jak wspomniano, tkanka wątroby jest w stanie się regenerować.
- Pacjent potrzebuje pasujący narząd i w związku z tym zostaje wpisany na listę oczekujących. Nikt nie może dokładnie zaplanować ingerencji w czasie. W przypadku obecności innych chorób szanse na szybkie przydzielenie narządu maleją.
- Po zabiegu pacjent wymaga dodatkowych leków (np. immunosupresyjnych), aby obcy narząd nie został odrzucony przez organizm.
- W przypadku niszczenia wątroby nowotwór pierwotny już wcześniej umiejscowił przetrzuty w wątrobie. Nie ma żadnej gwarancji, że nie dojdzie do ponownego utworzenia przetrzutów w nowej wątrobie.

5.5. Neoadjuwantowa terapia Imatinibem + operacja

Pojęcie „terapii neoadjuwantowej“ (adjuvare = łac. pomagać) określa terapię, która przeprowadzana jest przed operacją nowotworu. Terapia neoadjuwantowa może ogólnie składać się z chemioterapii, radioterapii, terapii hormonalnej lub w przypadku GIST przedoperacyjnej terapii Imatinibem. Celem terapii neoadjuwantowej Imatinibem jest więc osiągnięcie poprawionej sytuacji wyjściowej dla operacji. To znaczy: umożliwić operację nowotworu lub w niektórych przypadkach zmniejszyć zakres operacji. W związku z tym używa się pojęcia downstaging (czyli zmniejszenie zaawansowania) choroby nowotworowej. Przedoperacyjne leczenie Imatinibem powinno trwać minimum 4-6 miesięcy lub dłużej, aż do osiągnięcia optymalnego momentu do przeprowadzenia operacji, czyli uzyskania „maksymalnej odpowiedzi”.

PRZYKŁAD

Pacjent z dużym nowotworem GIST na żołądku był leczony przez wiele miesięcy Imatinibem. Po pewnym czasie zaobserwowano podobną wielkość, lecz tkanka nowotworu zmieniła się pod wpływem Imatinibu w torbiel. Pozostały nowotwór musiał zostać usunięty z niewielkiego obszaru na ścianie żołądka – to znaczy, że pacjent mógł zostać zoperowany bez konieczności usuwania żołądka.

Sytuacje, w których – w niektórych przypadkach – stosuje się terapie neoadjuwantowe:

- Większe nowotwory, które wydają się niemożliwe do zoperowania i które mogą być leczone wspomagająco.
- Pacjenci, u których operacja o tak dużym zakresie mogłaby wywołać niekorzystne efekty pooperacyjne. Próbuje się również zmniejszyć nowotwór lub doprowadzić do zmiany tkanki poprzez terapię lekową, aby zminimalizować zakres następnej ingerencji chirurgicznej.

Doświadczenia/dane zebrane do tej pory pochodzą głównie z czasu, kiedy choroba z przerzutami leczona była Imatinibem, a następnie przeprowadzano operację. Nie istniały tutaj docelowe koncepcje terapii neoadjuwantowej.

PRZYKŁAD

GIST w odbytnicy, ok. 6 cm, został zmniejszony do ok. 15 x 25 mm po rocznej terapii Imatinibem. Udało się usunąć pozostały nowotwór poprzez wycięcie miejscowe - z zachowaniem mięśnia zwieracza. Założono ileostomię (sztuczne zakończenie jelita), aby umożliwić bezpieczne gojenie się rany. Ileostomia po 3 miesiącach mogła zostać usunięta.



Nowe dane pokazują jednak w porównaniu, że wskaźnik wycięcia R0:

u pacjentów ogólnie leczonych Imatinibem wynosi ok. 75%.

u pacjentów leczonych za pomocą koncepcji neoadjuwantowej wynosi ok. 86%.

Jednak przyjmuje się, że u pozostałych 14% pacjentów nie miała miejsca czysta klasyfikacja stadiów zaawansowania nowotworu – tzn. wcześniej już istniał rozsiew śródootrzewnowy, który na początku nie został wykryty.

INFO

Duże nowotwory GIST są często hipernaczyniowe, tzn. mocno przekrwione. W niektórych przypadkach może to stanowić trudną sytuację dla operującego. Dzięki wstępnemu leczeniu Imatinibem i zablokowaniu w ten sposób rozprzestrzeniania się nowotworu, takie sytuacje da się kontrolować łatwiej, praktycznie bez krwotoków – w niektórych przypadkach również bez transfuzji krwi.

Przy okazji: z czasem wielkość nowotworu zmniejsza się naprawdę powoli, wchłanianie kontrastu w tomografii komputerowej jednak szybko pokazuje różnicę. Jest to np. metoda kontroli, jeśli nie stosuje się PET.

W przypadku raka żołądka i odbytnicy neoadjuwantowe chemoterapie są często stosowane. Wskaźniki odpowiedzi neoadjuwantowej terapii Imatinibem w przypadku GIST są – w porównaniu z tym – znacznie wyższe.

WAŻNE

Z powodu ciągle nowych doświadczeń i danych wiodący eksperci GIST są przekonani, że wyjściowa operacja zaawansowanego nowotworu pierwotnego GIST nie jest już standardem terapii, a przedoperacyjna terapia Imatinibem powinna w tej sytuacji zawsze być uwzględniona.



Badanie Apollon

Obecnie istnieje na świecie niewiele „neowspomagających badań z zastosowaniem Imatinibu”, do których pacjenci mogą dołączyć: Przykład – badanie Apollon w Niemczech. Chodzi tutaj o badanie fazy II odnośnie terapii neoadjuwantowej chorych z miejscowo zaawansowanym nowotworem GIST. Kierownikiem badania jest prof. dr Thomas Licht (Oberstaufen) – badanie wykonywane jest w różnych ośrodkach leczących GIST. Pacjenci otrzymują Imatinib przez 4-6 miesięcy, aby zmniejszyć nowotwór. W zależności od odpowiedzi i przebiegu (oraz możliwości) pacjenci są następnie operowani. Po zakończeniu terapii w ramach badania pacjenci są kontrolowani w ustalonych odstępach czasu.

5.6. Operacja + terapia uzupełniająca Imatinibem

„Uzupełniająca” oznacza tu: wspomagająca dodatkowo działanie terapii. Chodzi tutaj o pewnego rodzaju „terapię prewencyjną” – po całkowitym usunięciu nowotworu w ramach profilaktyki, przed możliwym nawrotem. Leczenie uzupełniające wskazane jest szczególnie dla pacjentów o wysokim ryzyku, u których istnieje duże ryzyko nawrotu – pomimo udanej operacji. Terapia uzupełniająca ma na celu leczenie możliwie obecnych, jeszcze niewidocznych przerzutów i zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotu.

Pierwsze wyniki badania uzupełniającego z USA przedstawione zostały na kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) w 2007 roku:

Terapia uzupełniająca po całkowitym usunięciu nowotworu, badanie ACOSOGZ9001 (faza III) (Ronald DeMatteo, USA).

708 chorych na GIST z całkowicie usuniętymi nowotworami > 3 cm otrzymało w ramach tego randomizowanego, podwójnie ślepego badania na rok 400 mg Imatinibu dziennie lub placebo. W momencie ponownego wystąpienia GIST pacjenci mogli od razu zamienić placebo na Imatinib lub zwiększyć dawkę z 400 mg na 800 mg. Głównym punktem końcowym badania było przeżycie bez nawrotów, drugorzędym punktem końcowym było ogólne przeżycie. W ramach badania zaobserwowano wyraźnie dłuższy czas przeżycia bez nawrotów przy terapii Imatinibem w porównaniu z przyjmowaniem placebo. Podczas analiz podgrup zaobserwowano, że w przypadku nowotworów od 3 do 6 cm nie zaobserwowano szczególnej różnicy pomiędzy Imatinibem i placebo. Nowotwory o wielkości 6-10 cm i szczególnie te o

wielkości ≥ 10 cm wykazały każdorazowo wyraźne różnice podczas leczenia Imatinibem i placebo. Zalety tej terapii uzupełniającej Imatinibem są jednoznaczne. U wielu pacjentów z GIST z całkowicie wyciętymi nowotworami szansa na przeżycie bez nawrotów może być znacznie większa dzięki wspomagającej terapii Imatinibem.

Podsumowanie: Pacjenci z nowotworem GIST wysokiego ryzyka (nowotwór ≥ 6 cm), dzięki leczeniu uzupełniającemu, mają największe szanse na przedłużone życie bez nawrotów choroby. Imatinib był dobrze tolerowany przez większość chorych. Po roku leczenia uzupełniającego, zgodnie z oczekiwaniami, nie stwierdzono jeszcze różnicy we wskaźniku przeżycia całkowitego.



WAŻNE

Niestety nadal istnieje wielu nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy:

- nie znają klasyfikacji własnego ryzyka – czyli prawdopodobnie są pacjentami wysokiego ryzyka,
- nie zostali poinformowani przez chirurga o możliwości terapii uzupełniającej Imatinibem w ramach badań klinicznych.

W przypadku trwających obecnie badań aspekt czasu gra dużą rolę, ponieważ pacjenci mogą zostać włączeni do badań organizowanych w Europie tylko w ciągu 12 tygodni od daty operacji.



Obecnie w Europie organizowane są dwa badania kliniczne, które być może niedługo dadzą jednoznaczne odpowiedzi na te pytania.

Badanie skandynawsko-niemieckie (faza III):

- Badanie porównuje pooperacyjne leczenie Imatinibem przez 12 lub 36 miesięcy.

Europejskie badanie EORTC (faza III):

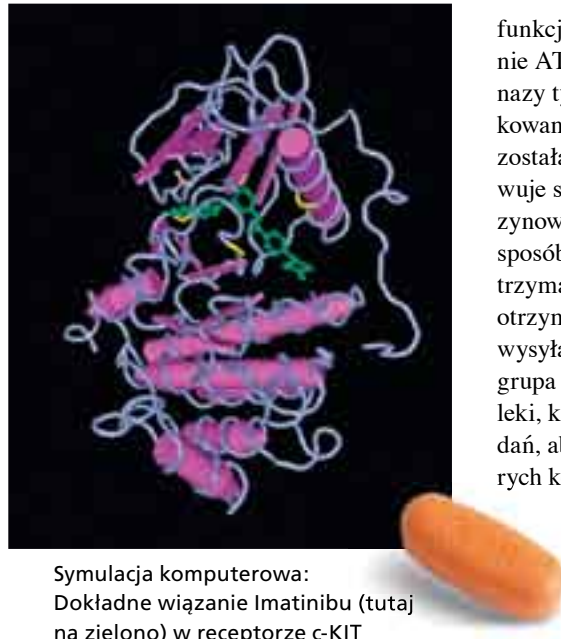
- Badanie porównuje czystą kontrolę pooperacyjną i leczenie pooperacyjne Imatinibem przez 24 miesiące.



6. Terapia Imatinibem

Pierwsze zastosowanie Imatinibu nastąpiło u 50-letniej pacjentki z GIST z przerzutami, u której konwencjonalne metody, takie jak chemioterapia, Thalidomid i Interferon, okazały się nieskuteczne. W marcu 2000 roku rozpoczęto terapię Imatinibem z dawką początkową 400 mg na dzień i już po krótkim czasie można było zaobserwować zmniejszenie przerzutów do wątroby. Badania kontrolne do lutego 2001 roku wykazały niemal całkowite zniknięcie przerzutów w ramach kontynuowanej terapii.

W ramach wielu badań w Europie, Australii i USA potwierdzono niezwykłą skuteczność i niewielkie skutki uboczne i w wyniku zebranych danych 31 maja 2002 roku dopuszczono Imatinib do sprzedaży w celu leczenia nowotworu GIST niemożliwego do zoperowania lub z przerzutami.



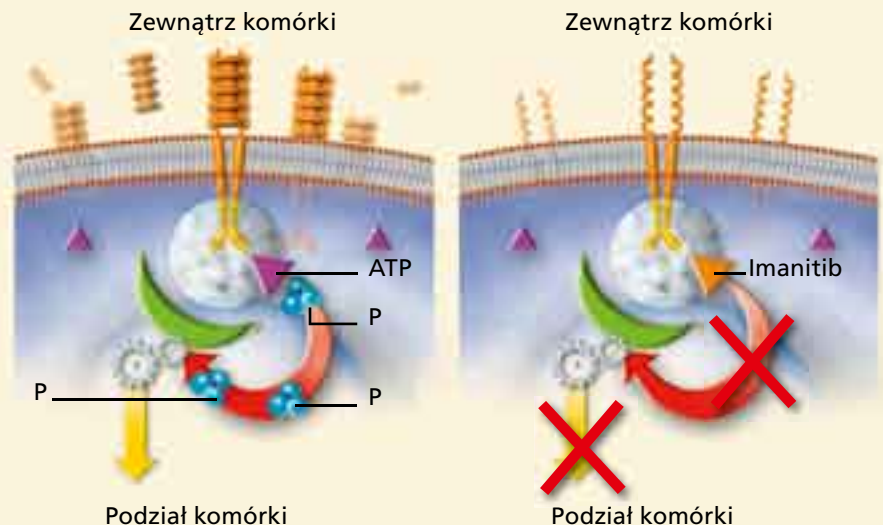
funkcjonowania polega na tym, że wiązanie ATP (lub również pobór energii) kinazy tyrozynowej receptora KIT jest blokowane. To znaczy: cząsteczka Imatinibu została tak „skonstruowana“, że dopasowuje się idealnie do wiązania kinazy tyrozynowej zamiast ATP i blokuje ją w ten sposób. Stały podział komórki zostaje zatrzymany, gdyż kinaza tyrozynowa nie otrzymuje energii w formie ATP, aby móc wysłać polecenia podziału. Imatinib oraz grupa innowacyjnych terapii celowanych to leki, które zostały stworzone w ramach badań, aby zrealizować specjalne cele w chorych komórkach nowotworowych.

6.1. Sposób działania

Receptorowe kinazy tyrozynowe (białka) służą przekazywaniu sygnałów z zewnątrz komórki do wewnątrz. Przekazywanie sygnału następuje poprzez powiązanie czynnika wzrostu z częścią proteiny receptorowej (antyeny) położonej na zewnątrz komórki. To powiązanie prowadzi do połączenia z drugim receptorem, przez co wewnątrz komórki (z pomocą ATP = energii) dochodzi do uruchomienia kaskady sygnałowej. Jest ona istotna dla regulacji wzrostu komórki, różnicowania i śmierci zdrowej komórki. W przypadku komórki GIST – powstałej w wyniku szczególnych defektów genetycznych (mutacji) – kaskada sygnałowa aktywowana jest długotrwanie bez czynnika wzrostu i nie zatrzymuje się w naturalny sposób. Rezultat: dochodzi do stałego podziału komórki i w ten sposób do wzrostu komórek nowotworowych.

Imatinib to racjonalnie opracowana, przyjmowana ustnie (w tabletkach) pochodna fenylaminopirymidyny, której mechanizm

Inhibitory kinazy tyrozynowej



Zdrowa komórka: Z pomocą ATP (= energii) dochodzi do wyzwolenia kaskady sygnałowej (podziału komórki).

Komórka: Cząsteczka Imatinibu blokuje wiązanie ATP. Bez ATP (= energii) nie wyzwala się kaskada sygnałowa (podział komórki).

Co dokładnie oznacza i jak działa Imatinib – w prostych słowach

Pamiętasz nasz przykład domu z dzwoniakami do drzwi KIT1 – KIT2, transformatorem i dzwoniakiem w domu? Imatinib – również zwany inhibitorem kinazy tyrozynowej – zapobiega przekazywaniu sygnału wewnątrz komórki. To znaczy – aby pozostać przy naszym przykładzie z dzwoniakami – celem terapii Imatinibem jest dostawa energii naszego transformatora (kinazy tyrozynowej) do receptora wewnątrz komórki. Częsteczka ATP dostarcza energię dla wielu procesów w ciele.



PRZYKŁAD

Przyjmijmy, że te cząsteczki ATP to klucze, a wiązania na transformatorach to zamki. Co jakiś czas pojawia się klucz energii ATP, dostaje się do zamka i obraca w nim. Zostaje wytworzona energia do wzrostu komórki, a klucz energii ATP znika ponownie z zamka. Częsteczka Imatinibu jest tak skonstruowana, że idealnie pasuje do zamka. „Falszywy klucz” (w formie Imatinibu) pojawia się i zajmuje zamek w transformatorze, w którym chciałby znaleźć się klucz energii. Częsteczka Imatinibu znajduje się jednak w zamku, blokuje go i zostaje w nim. Dostawa energii nie ma miejsca i dalszy wzrost komórki / nowotworu zostaje zahamowany. Brak energii w formie ATP – brak sygnału z transformatora do dzwoniaków wewnątrz domu. Jeśli w zamkach tkwi wystarczająco dużo kluczy (dawka minimalna), wtedy klucze energii nie mają żadnych szans.

6.2. Dawkowanie

Imatinib jest zazwyczaj dobrze tolerowany w zwykłej dawce od 400 mg do 800 mg na dzień. Leczenie Imatinibem w dawce przynajmniej 400 mg na dzień powinno rozpocząć się natychmiast po postawieniu rozpoznania

- nowotworu niemożliwego do zoperowania i/lub
- w przypadku pojawienia się przerzutów

i należy kontynuować je bez przerwy.

Lek przyjmuje się raz dziennie w minimalnej dawce 400 mg na dzień, w przypadku dawki 800 mg dwa razy na dzień (2 x 400 mg na dzień), popijając dużą szklanką wody. Niektórzy pacjenci tolerują Imatinib, przyjmując go rano, inni przyjmując go wieczorem. Dokładny czas przyjmowania rano lub wieczorem nie gra żadnej roli, nie należy tylko ciągle zmieniać czasu przyjmowania. Jeśli pacjent zapomniał o przyjęciu dawki, następnego dnia nie należy przyjmować podwójnej.

6.3. Odpowiedź i skuteczność

W próbówce Imatinib wykazał następujące działanie na komórki GIST:

- Zahamowanie podziału komórki nowotworowej.
- Rozpoczęcie zaprogramowanej śmierci komórki nowotworowej (apoptoza).

Imatinib, jako pierwsza terapia celowana GIST, osiągnął w II fazie badania następujące wyniki:

- Zmniejszenie nowotworu > 50% u więcej niż połowy pacjentów (50-60%).
- Stan stabilizacji nowotworu u jednej czwartej do jednej trzeciej pacjentów.
- Nieskuteczność u (tylko) co szóstego do dziesiątego pacjenta.

Wyniki badań fazy III potwierdzają:

- Całkowite zniknięcie nowotworu (CR) ok. 3-6%.
- Minimum 50-proc. zmniejszenie rozmiaru nowotworu (PR) ok. 45%-46%.
- Stan stabilizacji nowotworu (NC/SD) ok. 26-32%.
- Powiększenie się nowotworu > 25% (PD) ok. 9-26%.

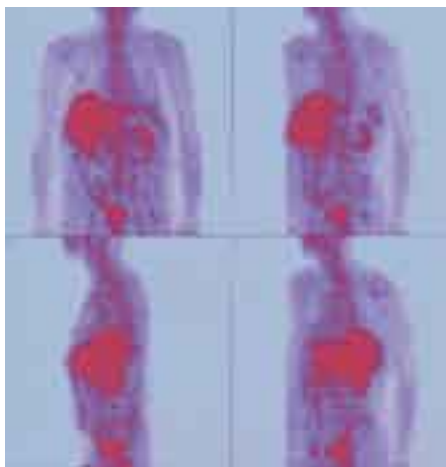
Z powodu świetnych wyników 31 maja 2002 roku niezwykle szybko dopuszczono w Europie Imatinib/Glivec® w celu leczenia nowotworu GIST niemożliwego do zoperowania lub z przerzutami w dawce 400 mg na dzień.

Jak opisano w rozdziale 4: Ustalanie wielkości w tomografii komputerowej jako podstawa oceny odpowiedzi na terapię jest często mylące, ponieważ zmiana torbielowata lub krwawienie do wnętrza nowotworu nie powoduje zmiany wielkości, choć przemiana materii nowotworu została całkowicie przerwana. Oba ujęcia przed i w trakcie terapii nie wykazują żadnej zmiany wielkości, lecz gęstości poprzez przemianę struktury tkanki. Dlatego przy ocenie CT obrazów GIST pomiar i ocena gęstości (mierzonej w HU = Hounsfield-Units) ma szczególne znaczenie. (Zobacz rozdział 4.6)



Skuteczność: Imatinib

- może być skuteczny u pacjentów ze zmianami w KIT lub PDGFR.
- jest najskuteczniejszy względem nowotworu GIST o mutacji -KIT w eksonie 11 lub eksonie 9,
- może być skuteczny u pacjentów bez mutacji KIT poprzez zahamowanie wzrostu nowotworu, jednak nie poprzez zmniejszenie się nowotworu,
- prowadzi do najbardziej prawdopodobnego zmniejszenia nowotworu po 3-4 miesiącach – czasem jednak dopiero po roku.



PET (pozytonowa emisyjna tomografia) stosowana jest jako obrazowe badanie w celu pomiaru aktywności przemiany materii nowotworu (czyli „aktywność życiową nowotworu”). Im aktywniejszy nowotwór, tym więcej pobieranych jest czynników odżywczych (tutaj specjalna forma glukozy). To prowadzi to uwolnienia cząstek naładowanych energią (pozytronów). Te cząstki zaciemniają film (4 zdjęcia po lewej przed rozpoczęciem terapii).

6.4. Zależność odpowiedzi od rodzaju mutacji

Podczas ASCO 2005 zaprezentowano aktualizację wyników analizy mutacji w 332 nowotworach GIST pacjentów, którzy leżeni byli podczas amerykańskiego badania fazy III (400 kontra 800 mg Imatinibu na dzień). 324 z badanych nowotworów okazało się KIT+ (pozytywne). Z tego u 86% wykryto mutacje KIT. Jak zaobserwowano w początkowych badaniach, ta duża seria potwierdziła zależność odpowiedzi na Imatinib od typu mutacji. Wskaźnik odpowiedzi w przypadku mutacji eksonu 11, najczęstszej mutacji KIT, wyniósł 67%, podczas gdy pacjenci z nowotworami o mutacji w eksonie 9 wykazali odpowiedź



Im ciemniejszy film, tym bardziej nowotwór jest aktywny. Imatinib może zablokować nowotwór i jego czynności rozmnażania i podziału w ciągu kilku dni do tygodni. W ramach PET można to udowodnić poprzez zaobserwowanie redukcji lub całkowitego ustąpienia zaciemnienia filmu (4 zdjęcia po prawej). Zaciemnienie w rejonie pęcherza widoczne jest również w zdrowym organizmie, ponieważ tutaj wydziela się „barwnik” PET.

na terapię w 40%. Wskaźnik odpowiedzi w przypadku nowotworów bez wykrytej mutacji KIT (typ dziki) wyniósł również 40%. Te wielce istotne różnice pokryły się również w czasie do przerwania skuteczności terapii. Wyniósł on w przypadku mutacji eksonu 11 576 dni wobec 308 lub 251 dni w przypadku mutacji eksonu 9 lub dzikiego typu KIT.

6.5. Odpowiedź na GIST KIT negatywny

W trakcie tej samej prezentacji zademonstrowano, że 8 nowotworów z 332 zbadanych okazało się KIT-(negatywne). Co ciekawe, u 7 z tych 8 nowotworów GIST wykryto mutacje w wyniku analizy mutacji. Zostały one wykryte w czterech przypadkach w KIT-, w trzech przypadkach w PDGFR (receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu – receptorowa kinaza tyrozynowa spokrewniona z KIT (antena)). Czas przeżycia bez nawrotów nie różnił się od tego, który osiągnął przy odpowiednich mutacjach w KIT+ (pozytywnym) nowotworze GIST. To potwierdza istnienie małej podgrupy KIT- (negatywnych) nowotworów GIST, które wykrywane są za pomocą analizy mutacji, co jest o tyle ważne, gdyż leczenie Imatinibem przynosi w tej podgrupie taki sam efekt terapeutyczny, jak w przypadku KIT+ (pozytywnych) nowotworów.

Przeżycie:

Wskaźnik przeżycia chorych z nowotworem GIST z przerzutami przed terapią Imatinibem:
Wskaźnik dwóch lat: 26%.

Udowodnione przeżycie z nowotworem GIST z przerzutami podczas terapii Imatinibem:
Wskaźnik dwóch lat: 72-76%.

6.6. Prognoza

Przeciętny czas przeżycia pacjenta z chorobą przerzutową przed wprowadzeniem Imatinibu wynosił 19 miesięcy (tabela – rozdział 3.8), a dziś wielu pacjentów leczonych w ramach tej terapii nadal ma się dobrze po ponad 6 latach.

Terapia Imatinibem

- sprawia, że 3 do 4 razy tyle pacjentów przeżywa ponad 2 lata, jak w przypadkach sprzed terapii Imatinibem,
- umożliwia 3-, 4-krotnie wyższą szansę przeżycia w porównaniu z wynikami, które zostały osiągnięte przy pomocy klasycznej chemioterapii,
- jest najskuteczniejszy względem nowotworu GIST o mutacji KIT w eksonie 11 lub eksonie 9. Pozytywny efekt (= zmniejszenie nowotworu lub stabilizacja nowotworu) Imatinibu utrzymuje się najdłużej u pacjentów z mutacją eksonu 11 lub eksonu 9.



WAŻNE

Jeśli jako pacjent lub osoba bliska skonfrontowany(-a) zostaniesz w publikacjach lub na wykładach z wykresami przeżycia (ang. Survival), pamiętaj: chodzi tu o historyczne wartości statystyczne wielu pacjentów – NIE o prognozę dotyczącą CIEBIE osobiście. Nie można ustalić rokowania dla własnej choroby na podstawie tych informacji.

Ważne – w przypadku informacji o powodzeniu terapii i nadziei na poprawę w odniesieniu do Imatinibu:

1. Według obecnego stanu wiedzy lek ten nie może wyleczyć pacjentów chorych na GIST. Głównym celem terapii jest zmniejszenie rozmiaru nowotworu lub jak najdłuższe powstrzymanie progresji choroby. Cytat jednego z pacjentów chorych na GIST: „Imatinib nie może zabić >>tygrysa GIST<<, ale może zadbać o to, że ten jak najdłużej grzecznie będzie siedział w klatce.”
2. Niektórzy pacjenci ze społeczności GIST poddawani terapii Imatinibem żyją w stabilizacji znacznie ponad 6 lat. U innych nowotwory reagują mniej pozytywnie na Imatinib i po jakimś czasie dochodzi do progresji choroby. Początkowo tylko 10 do 20% nowotworów GIST uodparnia się na Imatinib. Po 2-3 latach u 65% pacjentów, u których terapia Imatinibem przebiegała z powodzeniem, pojawiła się częściowa lub pełna oporność.
3. Należy zawsze pamiętać, że każdy człowiek jest inny i jeden nowotwór GIST nie jest równy drugiemu nowotworowi GIST. Dlatego pacjenci różnie odpowiadają na terapię. To zależy – jak opisano powyżej – od wielu różnych czynników.

6.7. Dyskusja na temat dawkowania Imatinibu

Odnosnie dawki początkowej 400 mg lub 800 mg) istnieją dwa różne badania - jedno z USA i jedno z Europy. Ważną kwestią jest: jak wygląda czas do momentu progresji choroby (time to progression) w zależności od dawkowania Imatinibu i jakie są różnice w ogólnym czasie przeżycia?

W uproszczeniu: Jak dawkować na początku w najbardziej skuteczny sposób?

1. Czy zaczynać od 400 mg na dzień i zwiększyć do 800 mg na dzień w przypadku progresji choroby lub
2. od razu zacząć od 800 mg na dzień, aby jak najbardziej opóźnić w czasie progresję choroby?

Nowe badanie – ASCO 2007: Porównanie dawek 400 mg i 800 mg

W ramach metaanalizy (podsumowania obu dużych badań z USA i Europy) porównano dawkę 400 mg z 800 mg Imatinibu do leczenia GIST niemożliwych do usunięcia operacyjnie lub z przerzutami. Porównanie liczb obu badań EORTC 62005 i SWOG S0033, w których udział wzięło 1640 pacjentów, pokazało, że biorąc pod uwagę średni ogólny czas przeżycia żadna z dawek – 400 mg lub 800 mg – nie wykazała przewagi. W przypadku średniego czasu przeżycia bez progresji choroby dawka 800 mg wykazała wyraźną przewagę nad 400 mg. Pacjenci obserwowani byli średnio przez 45 miesięcy. U chorych z mutacją w eksonie 9 KIT, stosujących 800 mg Imatinibu dziennie, znacznie później wystąpiła progresja choroby niż u porównywanej grupy przyjmującej 400 mg. Nie wykazano jednak żadnej różnicy w ogólnym czasie przeżycia.





Duchowym ojcem” Imatinibu jest dr med. Brian Druker – dyrektor Leukemia Center na Health Sciences University (OHSU) w Oregonie.



Symulacja komputerowa: Działanie Imatinibu poprzez blokadę miejsca torebki wiązania

Podsumowanie: *Metaanaliza obu badań jednoznacznie dowodzi, że przewaga w przeżyciu bez progresji choroby przy dawce 800 mg zależy od statusu mutacji. Pacjenci z mutacją eksonu 9 zyskują najwięcej. Znanym pacjentom z mutacją eksonu 9 zalecono podczas ASCO dawkę 800 mg, która powinna zostać umieszczona w europejskich wytycznych.*

6.8. Skutki uboczne w terapii Imatinibem

W niniejszym rozdziale podane są najczęściej obserwowane skutki uboczne w trakcie terapii Imatinibem. Skutki uboczne zdefiniowane są w niemieckiej ustawie o środkach medycznych (AMG) jako „Niepożądane działanie środków medycznych, występujące podczas prawidłowego przyjmowania”. To znaczy: jeśli lek przyjmowany jest zgodnie z zaleceniami producenta (zob. ulotkę dołączoną do opakowania leku), mogą wystąpić niepożądane objawy. Przy okazji: nie ma leku, który nie wywołuje skutków ubocznych.

W ramach badań klinicznych wielu pacjentów poddawanych terapii Imatinibem doświadczyło niewielkich skutków ubocznych. To fakt: Większość pacjentów (92%) doświadczyło tak niewielkich skutków ubocznych, że terapia mogła być kontynuowana. Najczęstsze, zazwyczaj mało zaawansowane (stopień toksyczności 1-2 według NCIC) skutki uboczne to: obrzęki (zaleganie wody), nudności, skurcze mięśni, biegunka, wysypka, zmęczenie, krwotok, niedokrwistość, utrata wagi, wrażliwość na słońce.

Dodatkowo u niektórych pacjentów wykazano zmiany w wartościach prób oceniających czynność wątroby lub nerek. Lekarz musi regularnie kontrolować wartości krwi, aby ustalić ich status. Poniżej opisano najważniejsze skutki uboczne. Do tej pory zebrano doświadcze-

nia odnośnie skutków ubocznych z ok. 6 lat – nie istnieją długoletnie badania ze względu na „młody wiek” Imatinibu. Jednakże pacjenci często zgłaszają, że większość skutków ubocznych zmniejsza się lub całkowicie znika po kilkutygodniowym bądź miesięcznym przyjmowaniu Imatinibu.

Skutki uboczne terapii Imatinibem w szczególności:

Obrzęk = zaleganie wody

Obrzęk może wystąpić w różnych miejscach na ciele i dlatego wywołuje różne objawy, jak

- opuchnięcie pod oczami,
- opuchnięte podudzie,
- zwiększony obwód brzucha,
- duszność,
- przybieranie na wadze.

Nudności

Nudności występują często krótko po przyjęciu Imatinibu. Mogą występować wraz z mdłościami i brakiem apetytu. Skurcze mięśni lub drżenie mięśni. Te dolegliwości występują często w nocy w większym natężeniu.

Biegunka

Biegunki występują dość często. Uwaga! W przypadku stałej biegunki istnieje ryzyko, że Imatinib również jest wydalany w dużych ilościach. Prosimy skontaktować się z lekarzem.

Wysypka; swędząca skóra

Wysypka może wystąpić w pojedynczych miejscach na ciele i często ustępuje w miarę postępowania terapii. Jest uciążliwa dla pacjentów, gdyż często towarzyszy jej uczucie swędzenia.

Oslabienie

Oslabienie oznacza zmęczenie i wyczerpanie i występuje u pacjentów często 1-2 godziny po przyjęciu Imatinibu. Istnieją jednak również inne przyczyny osłabienia, np.:

- Niedokrwistość (brak czerwonych krwinek).
- Hipoglikemia (zmniejszenie poziomu glukozy; występuje u pacjentów, którzy cierpią na brak apetytu i mniej jedzą).
- Depresję, smutek spowodowany przez chorobę.
- Zaburzenia snu.

Krwotok

Krwotok jest trudno wykrywalny. Objawami mogą być:

- czarny stolec,
- opuchlizna na brzuchu,
- ostre lub skurczowe bóle przychodzące falowo,
- blada cera,
- bóle w brzuchu lub wrażliwość na nacisk,
- zaburzenia czynności jelit,
- nudności, wymioty.

Ważne! Przy najmniejszym podejrzeniu krwotoku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Czas ma tu wielkie znaczenie.

Niedokrwistość – anemia (brak czerwonych krwinek)

Anemia może objawiać się poprzez bladłość skóry i błony śluzowej, ogólne zmęczenie i osłabienie, problemy z koncentracją, spadek aktywności, bóle głowy, nudności, niskie ciśnienie krwi, przyspieszone bicie serca, zawroty głowy lub duszności. Może również być oznaką wewnętrznego krwotoku. Anemia może być zdiagnozowana wyłącznie w ramach badania laboratoryjnego.

Utrata wagi

Utrata wagi ciała występuje często po ciężkich operacjach ze względu na osłabienie ciała, brak apetytu lub brak tolerancji po-

żywienia, np. po operacjach przewodu pokarmowego. Utracie wagi może towarzyszyć słabość i brak witamin oraz minerałów.

Wrażliwość na słońce

Wielu pacjentów leczonych Imatinibem doświadcza w trakcie terapii nadmiernej wrażliwości na promieniowanie słoneczne. Należy się chronić przed słońcem od samego początku przez odpowiednią odzież i kremy z wysokim filtrem przeciwsłonecznym.



WSKAZÓWKA

Sposób postępowania w przypadku skutków ubocznych:

dla wielu skutków ubocznych istnieją środki zaradcze lub pomoce z zakresu medycyny edukacyjnej lub uzupełnień terapeutycznych. Nie starczyłoby miejsca na opisanie wszystkich środków zaradczych. Dlatego wszystkie organizacje pacjentów GIST – częściowo również we współpracy z lekarzami i farmaceutami doświadczonymi w leczeniu GIST – opracowały pomoce/przeglądy, które są regularnie aktualizowane. Skontaktuj się z Twoją organizacją pacjentów GIST lub Twoim lekarzem i zapytaj o pomoce w zakresie sposobu postępowania w przypadku skutków ubocznych.

6.9. Nie odstawiać Imatinibu!

Wszyscy specjaliści GIST są zgodni: W żadnym wypadku nie wolno przerywać terapii Imatinibem, jeśli pacjent toleruje lek i czerpie z niego korzyści.

1. W przypadku dobrej odpowiedzi należy leczyć dalej

W przypadku dobrej odpowiedzi nie wolno odstawiać Imatinibu, co udowodniło francuskie badanie BFR14. Sprawdzone w nim hipotezę, że czasowe odstawienie leku mogłoby zapobiec rozwinięciu się odporności na lek. W ramach badania podzielono 48 pacjentów na dwie grupy (przypadkowo), których GIST był dobrze kontrolowany dawką 400 mg Imatinibu na dzień (całkowita/częściowa remisja lub przynajmniej stabilizacja choroby). U 25 pacjentów odstawiono Imatinib do momentu nawrotu choroby, a u pozostałych pacjentów kontynuowano terapię. Po sześciu miesiącach u połowy pacjentów, u których zaprzestano terapii, nowotwór znowu urosł. W grupie leczonej bez przerwy taki nawrót nie wystąpił u żadnego pacjenta. W związku z tymi wynikami zakończono badanie i ponownie rozpoczęto terapię Imatinibem u osób, które miały przerwę.

Podsumowanie 1: *Przerwanie terapii Imatinibem po roku terapii niesie ze sobą wysokie ryzyko nawrotu choroby. Jest to niezależne od typu odpowiedzi. Dlatego przerwanie terapii w żadnym przypadku nie jest zalecane.*

Podsumowanie 2: *Chociaż znacznie więcej pacjentów chorych na GIST doświadczyło nawrotu choroby po przerwaniu terapii w porównaniu do pacjentów, którzy terapii nie przegrali, nie wpłynęło to negatywnie na ogólny czas przeżycia. Przerwanie terapii mogłoby więc stanowić możliwość dla pacjentów GIST, którzy nie tolerują Imatinibu, gdyż w ramach bada-*



6. Terapia Imatinibem

nia po nawrocie choroby w 86% przypadków nowotwory mogły być kontrolowane.

2. W przypadku uodpornienia (nawrotu) nie należy odstawiać leku

Czasem nowotwory GIST – po początkowej odpowiedzi na terapię Imatinibem – powracają, gdyż najwyraźniej uodparniają się na działanie leku. Badanie ustaliło, że również w takich przypadkach nie należy przerywać terapii. W ramach badania 11 pacjentów obserwowano rozwój nawrotu choroby za pomocą badania PET. U 9 pacjentów po odstawieniu Imatinibu wystąpiła ponownie reaktywacja (flare-up) aktywności przemiany materii w wielu lub nawet we wszystkich częściach nowotworu i przerzutach, czego nie zaobserwowano przed zakończeniem terapii mimo progresji choroby. Również GIST, które dalej rosną podczas terapii Imatinibem, zawierają prawdopodobnie wiele komórek nowotworowych, które nadal reagują na lek. Te części nowotworów można kontrolować poprzez kontynuację leczenia.

3. Badanie ASCO 2007 potwierdza: Nie odstawiać Imatinibu!

Przerwanie terapii po 3 latach?

Podsumowanie: *Przerwanie terapii po 3 latach nadal może oznaczać wysokie ryzyko nawrotu choroby. Przerwanie terapii nie jest zalecane również po 3 latach poza badaniami klinicznymi.*

4. W przypadku operacji/wycięcia: Nie odstawiać na zbyt długi czas

U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali Imatinib przed operacją/wycięciem lek był odstawiany na zbyt długo w przed,

w trakcie i po operacji – czasem nawet do czterech tygodni. Specjaliści GIST zalecają pacjentom przyjmowanie Imatinibu bezpośrednio przed operacją i ponowne rozpoczęcie przyjmowania już 3-5 dni po operacji.

5. W przypadku podwyższonych wartości wątroby: Niekoniecznie odstawiać

Substancja aktywna Imatinib, jak większość leków, zmieniana jest przez enzymy wątrobowe, czyli „udostępniana“ organizmowi. Dlatego ważna jest regularna obserwacja wątroby. Poprzez zalecenie „sprawdzania prób wątrobowych w ramach badania krwi“ onkolog chce mieć pewność, że lek nie szkodzi wątrobie. U bardzo małego odsetka chorych wystąpiły zmienione wartości prób wątrobowych. Doszło tu do podwyższenia lub zmniejszenia poziomów enzymów wątrobowych, takich jak AST, ALT, bilirubiny lub albumin. Na szczęście jest to rzadkość.

Ważne: Zmienione wartości prób wątrobowych niekoniecznie wymagają jednak odstawienia Imatinibu. Dotychczasowe doświadczenia pokazują, że tylko w bardzo rzadkich przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić Imatinib. Jeśli występują u Ciebie zmienione wartości wskaźników wątrobowych, Twój onkolog skontroluje to dokładniej.

ODSTAWIENIE IMATINIBU czyli tylko w przypadku:

- skutków ubocznych - ekstremalnych, nieakceptowalnych i/ub niemożliwych do leczenia poprzez odpowiednie środki terapeutyczne (wyjątki),
- operacji/wycięcia (na krótki czas),
- badań klinicznych z udziałem nowych substancji, np. w przypadku progresji choroby

- pojedynczych sytuacji, w których stan pacjenta tego wymaga.

WAŻNE: Tylko na zalecenie lekarza! W razie wątpliwości należy uzyskać drugą opinię!

6.10. Interakcje

Substancje takie jak Imatinib i Sunitynib rozkładane są w wątrobie przez specyficzne systemy enzymowe (izoenzym CYP3A4 z rodziny cytochromu P450) i są inhibitorami różnych układów enzymatycznych. To znaczy, że w przypadku Imatinibu lub Sunitynibu może dochodzić do interakcji z innymi substancjami. Efektywne stężenie leku zwalczającego GIST, jak również efektywne stężenie leku współtowarzyszącego, mogą być zmniejszone lub zwiększone.

Jeśli chory otrzymuje już leki przeciw (np. wcześniej rozpoznany) chorobom, należałoby sprawdzić na początku terapii Imatinibem lub Sunitynibem, jak dalece substancje się tolerują i czy należałoby zmienić leki podawane przy wcześniejszej chorobie.

Substancje, które mogą zwiększyć poziom Imatinibu w osoczu:

Substancje, które blokują aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (inhibitory), np. ketokonazol, itraconazol, flukonazol, erytromycyna, klarytromycyna, cymetydyna, cyklosporyna, werapamil, diltiazem, omeprazol (w niewielkim zakresie), jak również grejpfrut i karambola i ich soki mogą zmniejszyć metabolizm Imatinibu i zwiększyć jego stężenie.

Substancje, które mogą zmniejszyć poziom Imatinibu w osoczu:

Substancje, które pobudzają aktywność cytochromu CYP3A4 (induktory), mogą zwiększyć rozkład Imatinibu i zmniejszyć stężenia osoczowe Imatinibu.

Leki wspomagające, które pobudzają CYP3A4, np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, progesteron i preparaty z dziurawca mogą znacznie zmniejszyć stężenie Imatinibu.

W ten sposób ryzyko niepowodzenia terapii może się zwiększyć. Należy unikać jednoczesnego zastosowania silnych induktorów CYP3A4 oraz Imatinibu.

WAŻNE

W przypadku nowych leków (wspomagających, zwalczających skutki uboczne i inne choroby, leki ratunkowe, itd.) należy ustalić z lekarzem, w jakim zakresie mogą być one przyjmowane razem z Imatinibem lub Sunitynibem. Odnosi się to również do leczenia prowadzonego przez lekarzy innych dziedzin, np. dentystów. Jeśli rozważa się podawanie leków (np. przeciwbólowych, przeciwzapalnych), należy poinformować danego lekarza o tym, że:

- jesteś pacjentem chorym na GIST,
- przyjmujesz Imatinib lub Sunitynib oraz
- istnieje możliwość interakcji.

Jeśli nie można uniknąć kombinacji induktorów CYP3A4 z Imatinibem lub Sunitynibem, po konsultacji z lekarzem może okazać się konieczne zwiększenie dawki leku zwalczającego GIST pod ścisłą kontrolą jego tolerancji.

Substancje, których stężenie w osoczu może ulec zmianie przez Imatinib:

Imatinib blokuje różne cytochromy i może przez to wpłynąć na koncentrację niektórych leków, np. pochodnych kumaryny, blokerów kanału wapniowego (dihydropiryminy), paracetamolu, statyn, cyklosporyny, pimozydu, karbamazepiny, digitoksyny, triazolbenzodiazepiny, warfaryny.

- Ponieważ warfaryna podlega metabolizmowi przez CYP3A4, pacjenci, którzy wymagają antykoagulacji, otrzymują niskomolekularną lub standardową heparynę. Zastosowanie warfaryny zasadne jest tylko w przypadku potwierdzenia oznak i ścisłej obserwacji.
- Imatinib hamuje w warunkach pozaustrojowych (in vitro) 0-glukronidylację paracetamolu. Dlatego należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu Imatinibu i paracetamolu, szczególnie w przypadku wysokich dawek paracetamolu.

6.11. Progresa choroby w trakcie terapii Imatinibem

Informacje na ten temat można znaleźć w rozdziale 7.



WSKAZÓWKA

Postępowanie w przypadku interakcji:

również w tym przypadku można uzyskać odpowiednie informacje od niektórych organizacji pacjentów chorych na GIST.



PRZYKŁAD

W temacie interakcji pomocą może być „paszport pacjenta chorego na GIST”. Na przykład członkowie Lebenshaus mogą go otrzymać, wypełnić i zawsze nosić przy sobie. Można w nim znaleźć krótką listę substancji, które mogą podlegać interakcji z Imatinibem i / lub Sunitynibem. W razie potrzeby pacjent może okazać paszport lekarzowi.



6. Terapia Imatinibem

6.12. Zapłodnienie lub ciąża

Zapłodnienie: Na świecie żyje kilka tuzinów „dzieci Glivec[®]”, które zostały spłodzone przez mężczyzn w trakcie terapii – i są one zdrowe. Nieznane są przypadki dzieci, które urodziły się z upośledzeniem.

Zasadniczo w przypadku mężczyzn dzieje się tak, że jeżeli występuje negatywne oddziaływanie na spermę, nie dochodzi do zapłodnienia lub do zapłodnienia dochodzi tylko z udziałem plemników o normalnej jakości.

Badania u zwierząt wykazały, że imatinib nie powoduje powstawania aberracji chromosomowych ani nie działa mutagenie. Stwierdzono również, że u pacjentów leczonych tym lekiem mobilność plemników jest prawidłowa. Nieznane jest również mutagenne działanie imatinibu na komórki macierzyste.

Kolejną (teoretyczną) opcją byłoby odstawienie Imatinibu na czas zapłodnienia. Półokres rozpadu Imatinibu wynosi 18 godzin, tzn. po 18 godzinach efektywne stężenie leku spada do połowy – stąd wystarczy dawka raz dziennie. Po 7 dniach 81% przyjmowanej dawki jest wydalana, a więc w ciele znajduje się 19% leku w postaci produktów przemiany materii. Dlatego można przyjąć, że najpóźniej dwa tygodnie po ostatniej dawce produkty przemiany materii opuściły ciało i może dojść do zapłodnienia bez obecności Imatinibu.

WAŻNE

Nie należy jednak postrzegać tego jako zalecenia medycznego, zalecenia ze strony autorów lub reprezentatywnej informacji – w indywidualnych przypadkach prawdopodobnie można podjąć ryzyko.

Ciąża: W przypadku kobiet jest inaczej, gdyż blokada KIT podziału komórek macierzystych może mieć negatywny wpływ na płód. Dlatego odradza się ciążę kobietom poddawanych terapii Imatinibem, gdyż mogą wystąpić poważne uszkodzenia.

6.13. Monitoring – kontrola przebiegu

Obserwacja pacjentów chorych na GIST jest niezbędna w przypadku terapii lekowych. Więcej informacji można znaleźć w rozdziale 11.



WAŻNE

Skutki odstawienia Imatinibu są (również w ramach różnych badań klinicznych) udokumentowane i w ten sposób pozostaje osobista decyzja o podjęciu ryzyka przez parę, pragnącą mieć dziecko.

WAŻNE

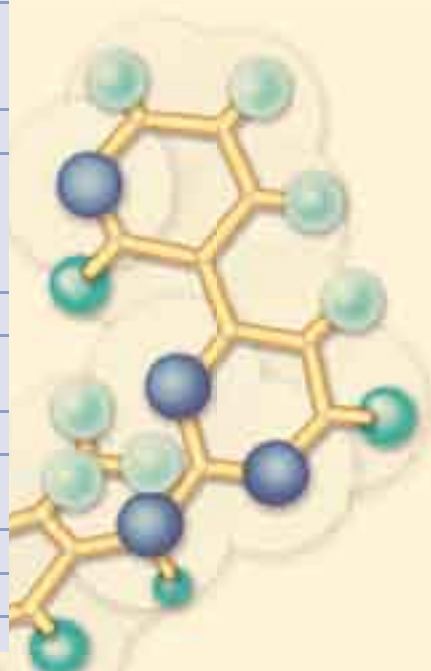
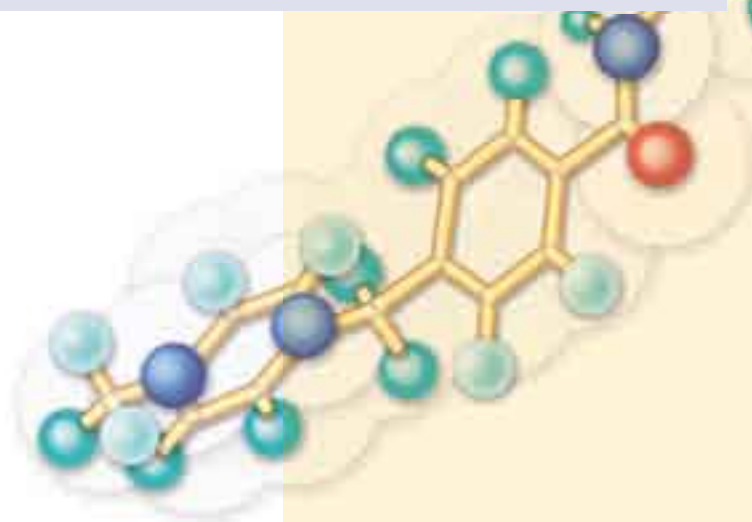
Temat planowania rodziny wymaga wysoce odpowiedzialnych decyzji, przy której należy wziąć pod szczególną uwagę rokowanie pacjenta!

INFO

Wiele siedzib firmy Novartis posiada serwisy informacyjne na temat Imatinibu dla pacjentów, rodzin i lekarzy. Przykład Niemiec:
Serwis informacyjny Novartis
Roonstraße 25
90429 Norymberga
Niemcy
Infolinia (6 centów za połączenie) i faks – w dni robocze od 8.00 do 18.00:
Tel.: +49 (0) 1802-232300
Faks: +49 (0) 911-27312160

Liczby, daty, fakty odnośnie Imatinibu/Glivec®:

Kod badawczy:	STI 571
Substancja aktywna:	Metanosulfonian Imatinibu
Nazwa produktu:	Glivec®, w USA = Gleevec™
Producent:	Novartis
Dopuszczenie do użytku:	Niemcy: Listopad 2001 (CML) Niemcy: Czerwiec 2002 (GIST) W ponad 80 krajach na całym świecie
Rodzaj GIST podlegający leczeniu:	GIST niemożliwy do zoperowania, z przerzutami
Przyszłość GIST:	- Neoadjuwantowa terapia Imatinibem - Uzupełniające leczenie Imatinibem - Terapie skojarzone z innymi substancjami w przypadku progresji choroby
Grupa:	Terapie celowane
Przymywanie:	Doustnie (tabletki) – terapia długotrwała = tabletki 100 i 400 mg
Dawka standardowa:	400 mg na dzień
Inne dawki:	- 800 mg na dzień w przypadku eksonu 9 - Zwiększenie dawki w wypadku progresji choroby
Typ:	Inhibitor kinazy tyrozynowej = inhibitor transdukcji sygnału
Blokada:	KIT, PDGFR i Bcr-Abl



7. Schorzenie postępujące – progresja

7.1. Weryfikacja postępu choroby

Jak już wiesz, osiągnięte są dobre rezultaty w terapii Imatinibem nowotworów niemożliwych do zoperowania i z przerzutami. Wielu pacjentów odnosi korzyści od ponad 6 lat z terapii Imatinibem. U innych nowotwory reagują mniej pozytywnie na Imatinib i po jakimś czasie dochodzi do progresji choroby.

- Początkowo tylko 10 do 20% nowotworów GIST uodparnia się na Imatinib.
- Po 2-3 latach u 65% pacjentów, u których terapia Imatinibem przebiegała z powodzeniem, odporność pojawiła się częściowo lub w pełni.

Pierwszym krokiem w przypadku podejrzenia progresji choroby podczas terapii Imatinibem jest dokładna ocena progresji:

Czy naprawdę jest to postęp choroby – progresja?

Wzrost tkanki nowotworowej:
Połączenie wielu aktywnych komórek GIST...



Terapia docelowa:
Wszystkie komórki nowotworowe kontrolowane są przez terapię Imatinibem.



Odporność na Imatinib:
Komórka nowotworowa jest znów aktywna! Za mało Imatinibu? Mutacja wtórna?



Progresja miejscowa (ogniskowa):
Nowotwór dalej rośnie w jednym miejscu...

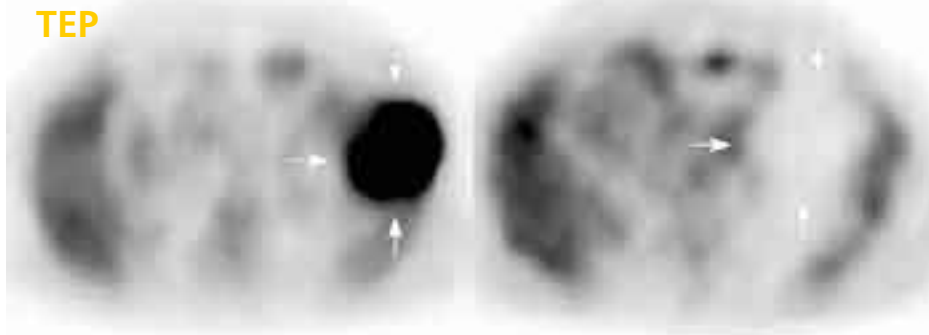
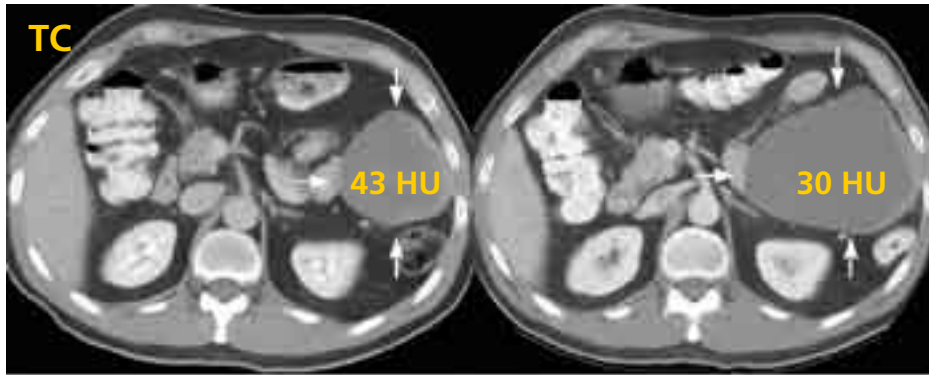


Progresja miejscowa (ogniskowa):
Opcje terapii?
Zwiększenie dawki do 800mg na dzień i np. miejscowe działanie ablacyjne, jak np. wycięcie, RFA, LITT



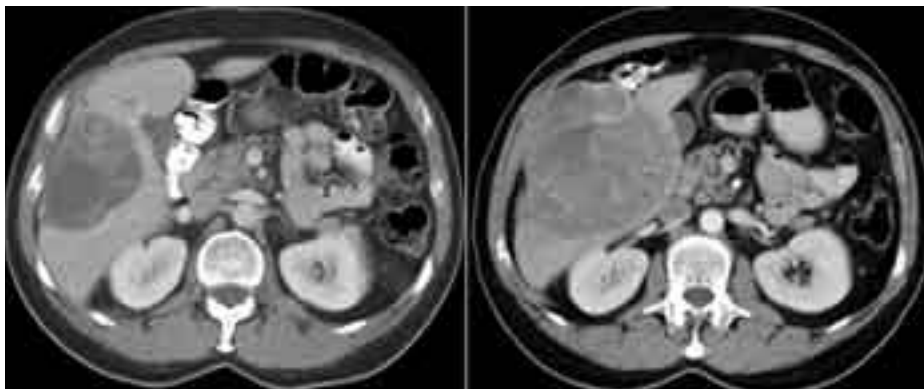
Progresja systemowa (wieloogniskowa):
Opcje terapii?
Zwiększenie dawki do 800 mg Imatinibu na dzień, zmiana terapii na Sunitynib, badania kliniczne





Przed rozpoczęciem terapii Imatinibem

Zjawisko „pseudoprogresji” po 2 miesiącach terapii Imatinibem: Jasna odpowiedź na terapię – brak progresji!



Odporność na Imatinib: Progresja choroby

Jak postępować po weryfikacji progresji i jakie są najważniejsze kwestie?

1. Czy wyraźnie stwierdzono progresję choroby?

PRZYKŁAD

Duży nowotwór w CT, który wydaje się zwiększać podczas terapii Imatinibem. Gdy porówna się oba zdjęcia wykonane w innym czasie, nie wiedząc na co należy zwracać uwagę i bez pomiaru gęstości w CT, tkanka wygląda na ciemniejszą i można by przypuszczać wzrost – progresję choroby. W rzeczywistości chodzi jednak o klasyczną przemianę torbielowatą tkanki nowotworu pod wpływem Imatinibu, która może spowodować zwiększenie rozmiaru – i jednocześnie redukcję gęstości.

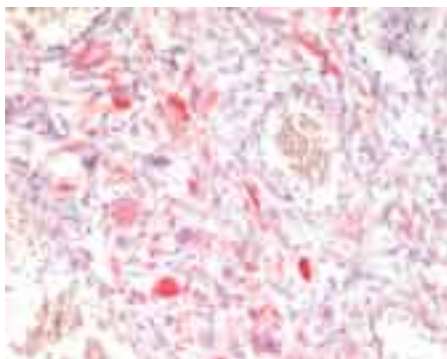
To zjawisko „pseudoprogresji” było często stwierdzane w pierwszych latach terapii Imatinibem. Jednak w miarę pozyskiwania wiedzy przez radiologów i onkologów odnośnie kryteriów opracowanych przez Choi i Antocha (opisanych w rozdziale 4.6) te błędne rozpoznania zdarzają się coraz rzadziej. Obrazowanie w DFG-PET pokazuje, że nie wystąpiła progresja choroby. Ta kontrola PET nie jest wymagana, jeśli porówna się gęstość nowotworów (mierzoną w HU = Hounsfield-Units) na zdjęciach CT.

7. Schorzenie postępujące – progresja

Na tym przykładzie widać, jak ważna jest współpraca interdyscyplinarna i każda ekspertyza z poszczególnej specjalności. Jeśli np. radiolog nie miałby doświadczenia w leczeniu GIST, mógłby postawić diagnozę progresji. Gdyby onkolog również nie miał doświadczenia w leczeniu GIST lub opierałby się wyłącznie na pisemnej opinii radiologa bez obserwacji zdjęć i zwrócenia uwagi na gęstość, szybko postawiłby diagnozę progresji choroby: Ze wszystkimi konsekwencjami dalszego przebiegu terapii dla pacjenta!



Diagnoza 1: Czerniak



Diagnoza 2: Mięsak wielopostaciowy

2. Czy diagnoza histologiczna GIST jest w ogóle poprawna?



PRZYKŁAD

Jeśli porówna się dwa zdjęcia po lewej pod mikroskopem, widać, że wszystkie typy komórek są wrzecionowate. Specjaliści potrafią rozpoznać, że oba nowotwory są CD117 pozytywne. Jednak te wyniki histologiczne nie oznaczają GIST! Zdjęcie 1 przedstawia czerniaka, a zdjęcie 2 mięsaka wielopostaciowego. Ponieważ Imatinib nie jest skuteczny w przypadku tych chorób, jest jasne, że u pacjentów z „pseudodiagnozą” GIST zaobserwuje się progresję choroby podczas terapii Imatinibem.

Ze względu na rosnącą aktualność i znaczenie tematu GIST w ostatnich latach coraz częściej stawiane są rozpoznania GIST, które nie oznaczają GIST – np. w przypadku błędnej oceny czerniaka, mięsaka i włókniaka. Również tutaj widać wyraźnie, jak istotna jest interakcja różnych specjalności. Tylko jeśli patolog doświadczony w leczeniu GIST postawi jednoznacznie diagnozę GIST, inni lekarze jak onkolodzy lub chirurdzy mogą rozpocząć odpowiednie działania terapeutyczne.

3. Jeśli istnieje niebezpieczeństwo dla pacjenta – czy należy działać natychmiast?

Czy u pacjenta występują objawy lub uciążliwości? Często największym problemem podczas stawiania diagnozy o progresji jest panika i nieprzemyślane działanie. Przeprowadza się częściowo operacje awaryjne lub odstawia się Imatinib podczas przygotowań do nowej terapii lub badania, które mogłyby zostać przeprowadzone. Z

punktu widzenia lekarza ważne jest opracowanie całej konstelacji klinicznej i sprawdzenie możliwych opcji terapeutycznych – również poprzez współpracę interdyscyplinarną i pozakliniczną.

7.2. Algorytm leczenia w przypadku progresji

Jeśli diagnoza progresji zostanie potwierdzona radiologicznie, histologicznie i klinicznie, istnieją dwie formy progresji z dalszymi etapami leczenia:

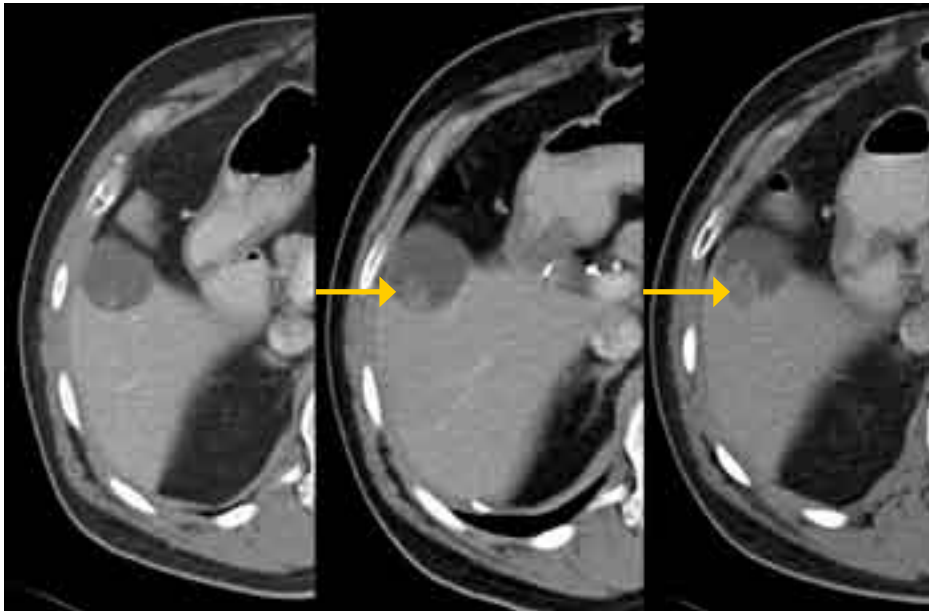
A. Progresja miejscowa = postępowanie choroby w poszczególnych miejscach

Tutaj stosuje się najpierw zwiększoną dawkę terapii systemowej Imatinibem i rozważa terapię miejscową, np. wycięcie, RFA (ablację częstotliwościami radiowymi), LITT (termoterapia indukowana laserem) i inne.

W takiej kolejności: zwiększenie dawki + terapia miejscowa. Nawet jeśli w praktyce chętnie postępuje się odwrotnie.

Na całym świecie nie istnieją obecnie dane pokazujące, że wyłącznie miejscowe środki działania na tym etapie choroby - długotrwale - przedłużają życie. Reakcja polegająca na miejscowym działaniu w przypadku miejscowego problemu oraz oczekiwaniu, że problem będzie rozwiązany, jest zrozumiała, lecz nie ma potwierdzenia w danych.

To znaczy: komórka staje się odporna na terapię Imatinibem. W takich przypadkach chodzi najczęściej o drugie lub wtórne mutacje. Pierwsza mutacja pierwotna nadal istnieje, dochodzi do niej druga mutacja wtórna. Ta komórka wtórnie odporna ulega podziałowi i wyrasta z niej wtórny nowotwór. W pierwotnym nowotworze nadal istnieje tkanka nowotworowa wrażliwa na



Progresja ogniskowa:
Nowotwór w nowotworze

PRZYKŁAD

Nowotwór w nowotworze: Powyżej widać miejscową (ogniskową) progresję choroby w trakcie terapii Imatinibem. Składa się on z przerzutu litego zmienionego w postać torbielowatą, w którym obecnie rośnie nowy wtórny nowotwór wykazujący odporność.

Imatinib, np. z mutacją eksonu 11. Jednak te komórki, obok mutacji pierwotnej, rozwinęły, na przykład, wtórną mutację eksonu 17. To nowe ognisko jest więc odporne na Imatinib – czyli niewrażliwe. Nowotwór ogniskowy można usunąć za pomocą miejscowych działań jak wycięcie lub RFA – problem jednak pozostaje: u pacjentów, którzy byli leczeni z przypadku progresji ogniskowej, czas do następnej progresji wynosi około 5-8 miesięcy. To

znaczy: jeśli progresję miejscową leczy się tylko miejscowo, można – ze statystycznego punktu widzenia – oczekiwać progresji w ciągu najbliższych 6 miesięcy. Usunięcie jednego z tych ognisk nie polepsza prognozy. Jest to więc jedna z przyczyn, dlaczego stosuje się zwiększenie dawki w terapii systemowej Imatinibem i przeprowadza terapię miejscową.

Pacjenci z GIST, u których w trakcie obu dużych badań porównawczych (zobacz rozdział 6.7) zaobserwowano progresję przy dawce 400 mg Imatinibu na dzień, otrzymali podwójną dawkę 800 mg na dzień. U około jednej trzeciej pacjentów (29%-39%) nowotwór zareagował pozytywnie – najczęściej poprzez stabilizację. U 20% wszystkich pacjentów, u których nastąpiła progresja przy dawce 400 mg na dzień, korzyści ze zwiększenia dawki utrzymywały się ponad 2 lata.

B. Progresja systemowa = ogólny postęp choroby

Progresja systemowa to nic innego jak duża liczba progresji ogniskowych (wielogniskowych). To znaczy: jednoczesny postęp choroby w wielu miejscach. Mechanizm molekularno-biologiczny jest – jak się obecnie przypuszcza – przyczyną progresji miejscowej (ogniskowej). W tym przypadku dotychczasowy algorytm leczenia oparty na dopuszczeniu zaleca zwiększenie dawki Imatinibu do 800 mg na dzień. Inne możliwości w przypadku progresji systemowej to:

- Przejście na terapię Sunitynibem (Sutent®) (rozdział 8).
- Włączenie pacjentów do badania klinicznego nad nowymi substancjami lub koncepcjami terapii (rozdział 9).

7. Schorzenie postępujące – progresja

7.3. Mechanizm odpornościowy w przypadku progresji

Obecnie znanych jest kilka mechanizmów odporności na Imatinib w przypadku progresji. Dwa najważniejsze to:

- A. Farmakokinetyczna „pseudoodporność”.
- B. Odporność genetyczna (mutacje wtórne).

Farmakokinetyczna „pseudoodporność”

Po wielu latach doświadczeń z terapią Imatinibem ustalono, że skutki uboczne terapii z czasem ustępują. Intensywność zmniejsza się – ciało przyzwyczaja się do leku. Z jednej strony jest to dobra wiadomość dla pacjentów, ale z drugiej, pojawia się pytanie, jak ma się to do skuteczności: czy z czasem również i ona ustępuje? Wygląda na to, że tak właśnie się dzieje!

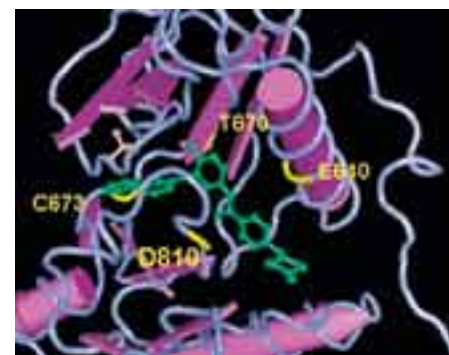
W ramach badań można było stwierdzić, że usuwanie leku z krwi z czasem przyspiesza. Jeszcze prościej mówiąc: stałe przyjmowanie 400 mg Imatinibu na dzień oznacza dla pacjenta większą koncentrację substancji we krwi w dniu 7 niż w dniu 365. Utrzymywanie dawki prowadzi do stale zmniejszającego się stężenia leku we krwi. To wyjaśniałoby,

- dlaczego skutki uboczne z czasem ustępują,
- że prawdopodobnie we krwi znajduje się zbyt mało substancji aktywnej, aby osiągnąć pożądaną skuteczność,
- dlaczego część chorych z progresją choroby w przypadku zwiększenia dawki odpowiada pozytywnie.

Jeśli pacjent nie ma wystarczającej ilości substancji aktywnych we krwi, nowotwór znowu znacznie rośnie. Nie dlatego, że komórki nowotworowe są odporne na Imatinib, lecz dlatego, że komórki nowotworowe nie otrzymują wystarczająco dużo Imatinibu do zablokowania wszystkich receptorów. Nie jest to właściwie prawdziwa odporność – lecz raczej farmakokinetyczna „pseudoodporność”: Zmniejszenie substancji aktywnej poprzez zwiększone „czyszczenie” – czyli ustępującą skuteczność terapii ze względu na zbyt małą ilość leku.

Proste rozwiązanie: Zwiększenie dawki do 800 mg na dzień

Można tu przypuszczać, że jest to jedna część wyników badań nad zwiększaniem dawki. Kolejną część stanowią pacjenci z mutacjami w eksonie 9, którzy z nadal nieznanymi przyczynami potrzebują już z początku wyższą dawkę Imatinibu – 800 mg na dzień. Ci pacjenci z eksonem 9 już od początku leczenia byli zbyt małą dawką i teraz odczuwają korzyści z przyjmowania właściwej dawki. Z powodu brakujących danych nie istnieje obecnie żadne systematyczne, chronologiczne zalecenie odnośnie zwiększania dawki – czyli stałe odstępy czasu przed pojawieniem się progresji – według którego powinno się automatycznie zwiększać dawkę. Również pomiar koncentracji krwi nie jest w związku z tym standardową diagnostyką, którą można przeprowadzać pewnie i rutynowo.



Możliwe adresy mutacji wtórnych w receptorze KIT



WAŻNE

Czeka Cię zwiększenie dawki do 800 mg na dzień? Czy w przypadku 400 mg Imatinibu na dzień wystąpiły poważne skutki uboczne? Porozmawiaj ze swoim lekarzem: zwiększenie dawki do 800 mg na dzień nie musi nastąpić od razu, lecz np. etapami, za każdym razem o 100 mg.

B. Odporność genetyczna

Przyczyną, dlaczego Imatinib w pewnym momencie nie jest wystarczająco skuteczny i dochodzi do progresji choroby, są nowe mutacje. Tutaj może wystąpić tak zwana „odporność genetyczna“ do tak zwanych mutacji wtórnych. Dotychczas poznano dwa ważne mechanizmy odpornościowe:

37% odporności docelowej poprzez nowe mutacje (25%) lub amplifikację (12%).

Naukowcy nazywają zamek „kieszonką wiążącą KIT“ (binding-pocket), do której cząsteczka Imatinibu nagle przestaje pasować. Należałoby więc zmienić cząsteczkę substancji aktywnej tak, aby znowu pasowała do kieszonki wiążącej KIT. Niestety obecnie znane są różne mutacje wtórne – czyli zmienione kieszonki wiążące KIT. Dlatego można sobie łatwo wyobrazić, że trudno jest opracować substancję aktywną, która może pasować jednocześnie do wszystkich nowych i różnorodnych kieszonek wiążących KIT.

13% modulacji docelowej z aktywacją innych kinaz

To znaczy: chociaż KIT/PDGFR nadal są blokowane, następuje wzrost komórek nowotworowych. Te komórki nowotworowe najwyraźniej są w stanie „obejść” tę blokadę.

Pozostałe ważne wyniki badań:

Przybywa coraz więcej danych, które wskazują na to, że jeśli występuje progresja przy inhibitorze KIT, jak Imatinib, dalsza aktywacja KIT jest bardzo istotnym czynnikiem choroby. To znaczy: jeśli zaprzestano by blokowania KIT w ramach terapii GIST, doszłoby w większości przypadków do szybkiej progresji choroby. Dlatego podstawą terapii w przypadku progresji musi być dalsze blokowanie KIT i podawanie nowych substancji, które mają inne cele. Poza tym, ważne jest to, że mutacje wtórne nie występują już tylko jako pojedyncze mutacje. To znaczy, że nowotwory – w trakcie progresji choroby – mogą tworzyć wiele różnych mutacji wtórnych. Do tej pory nie wyjaśniono, ile mutacji wtórnych może wystąpić, gdyż metodycznie bardzo trudno jest opisać mutacje, które występują w bardzo niskiej koncentracji.

Skuteczność Sunitynibu / Imatinibu w przypadku mutacji KIT w „próbówce”

Mutacje	ekson(y)	umiejscowienie mutacji wtórnej	ca. IC ₅₀ (nM)*	
			Sunitynib	Imatinib
V560D	11	-	<50	~100
V560D + V654A	11 + 13	kieszonka wiążąca ATP	<100	5000
V560D + T670I	11 + 14	kieszonka wiążąca ATP	<50	10000
V560D + D816H	11 + 17	pętla aktywująca	1000	5000
V560D + N822K	11 + 17	pętla aktywująca	>1000	~1000
V560D + Y823D	11 + 17	pętla aktywująca	>1000	>1000

* = wymagana ilość substancji aktywnej

Heinrich MC i wsp. J Clin Oncol 2006

PRZYKŁAD

Pamiętasz nasz przykład z zamkiem i kluczem z rozdziału 6.1? Tutaj przyjęliśmy, że „fałszywy klucz” (Imatinib) konkuruje z kluczem energii (ATP) i blokuje zamek na transformatorze (kinazie tyrozynowej). W ten sposób blokuje on dostawę energii potrzebną do wzrostu nowotworu. Niestety po pewnym czasie działania Imatinibu wytwarza się forma odporności, pod której wpływem zamek na transformatorze (kinazie tyrozynowej) zmienia się. Skutek: Klucze Imatinibu nie pasują już do zamka – transformator dalej pobiera energię i wzrost komórek GIST trwa nadal.



8. Terapia Sunitynibem

Pomimo dobrej skuteczności terapii GIST Imatinibem, jak opisano w rozdziale 6, u części pacjentów obserwuje się progresję choroby. Dla tych osób od lipca 2006 roku dostępna jest dopuszczona terapia drugiego rzutu: Sunitynib (Sutent®) – dla wielu drugi ważny kamień milowy, dający nadzieję w walce z GIST.

Już w latach 90. badacz nowotworów, dr Axel Ullrich, wraz z kolegami z Max-Planck Institut für Biochemie w Martinsried, udowodnił, że rosnąca tkanka nowotworowa zaopatruje komórki nowotworowe w tlen. Decydującą rolę pełnią tutaj czynniki wzrostu, które poprzez wiązanie z odpowiednimi receptorami kinazy tyrozynowej na powierzchni komórek naczyń krwionośnych uruchamiają międzykomórkową kaskadę sygnałową. Prowadzi ona do angiogenezy (powstania naczynia) i w ten sposób wspomaga wzrost nowotworu. Bazując na tych wynikach, Axel Ullrich i Josef Schlessinger w wyniku wieloletniej pracy stworzyli wielofunkcyjną blokadę kinazy tyrozynowej – Sunitynib (dzisiejsza nazwa handlowa: Sutent®, producent: Pfizer, wcześniejszy kod badawczy SU 11248; NB: SU to skrót od Schlessinger i Ullrich). Ze względu na pozytywne wyniki badań w lipcu 2006 roku – po dopuszczeniu do użytku przez FDA w styczniu 2006 roku – w Europie dopuszczono go w celu leczenia GIST i raka nerkowokomórkowego.

8.1. Dopuszczenie do użytku

Sunitynib przeznaczony jest do leczenia chorych z zaawansowanym GIST i/lub GIST z przerzutami w wypadku nieskuteczności lub nietolerancji terapii pierwszoliniowej Imatinibem.

INFO

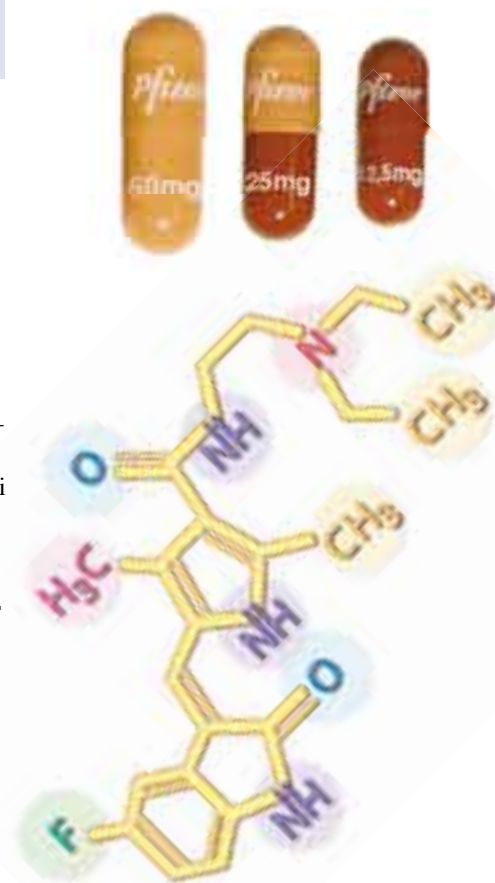
Co roku w Niemczech ponad 15 000 ludzi choruje na raka nerkowokomórkowego. Tendencja jest rosnąca. Sunitynib został dopuszczony do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym lub tym samym rakiem z przerzutami w przypadku nieskuteczności terapii pierwszoliniowej Interferonem- α lub Interleukiną-2. W ramach badania porównawczego z Interferonem- α w przypadku raka nerkowokomórkowego z przerzutami, Sunitynib przyczynił się do dłuższego przeżycia bez progresji choroby i w roku 2007 uzyskał status terapii pierwszoliniowej w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i/lub tego samego raka z przerzutami.

8.2. Mechanizm działania

Sunitynib, inhibitor wielu kinaz dostępny w twardych kapsułkach, to mała cząsteczka, która jednocześnie blokuje wiele dróg sygnałowych, które są decydujące zarówno dla wzrostu komórki rakowej, jak i dla angiogenezy nowotworu (powstawania naczyń). Poprzez konkurencyjną blokadę wiązania ATP Sunitynib blokuje kinazy tyrozynowe receptorów α i β PDGF (platelet-derived growth factor), receptorów 1, 2 i 3 VEGF (vascular endothelial growth factor), receptora c-KIT, receptora 3 FLT (fetal liver tyrosine kinase), receptora CSF1 (colony stimulating factor) i receptora RET (rearranged during transfection). Dzięki umiejętności specyficznej blokady wielu receptorowych kinaz tyrozynowych, Sunitynib wykazuje zarówno bezpośrednią, jak i pośrednią aktywność przeciwnowotworową.

8.3. Dawkowanie

Zalecana dawka Sunitynibu – na podstawie badań – wynosi 50 mg raz dziennie przez 4 następane tygodnie, po których następuje 2-tygodniowa przerwa w terapii (schemat 4/2), czyli całkowity cykl leczenia obejmuje 6 tygodni. W praktyce klinicznej Sunitynib coraz częściej podawany jest w dawce 37,5 mg – lub nawet mniej w dawkowaniu ciągłym. Czy jest to tak samo skuteczne, lecz ewentualnie lepiej tolerowane, będzie przedmiotem nowych badań klinicznych jeszcze w roku 2007.



8.4. Odpowiedź

W ramach badania fazy I/II leczono Sunitynibem 97 pacjentów chorych na GIST. Wskaźnik odpowiedzi wynosił 8%, a stabilizacja choroby przez minimum 6 miesięcy miała miejsce u dalszych 37%. Średni czas do momentu progresji choroby wynosił 7,9 miesięcy, a średni czas przeżycia 19,8 miesięcy.

Bazując na tych wynikach przeprowadzono międzynarodowe badanie fazy III, w ramach którego nastąpiła randomizacja pomiędzy Sunitynibem i placebo. 312 pacjentów wzięło udział w badaniu, które po pierwszej zaplanowanej analizie pośredniej zostało przedwcześnie zakończone ze względu na wyraźną przewagę Sunitynibu.

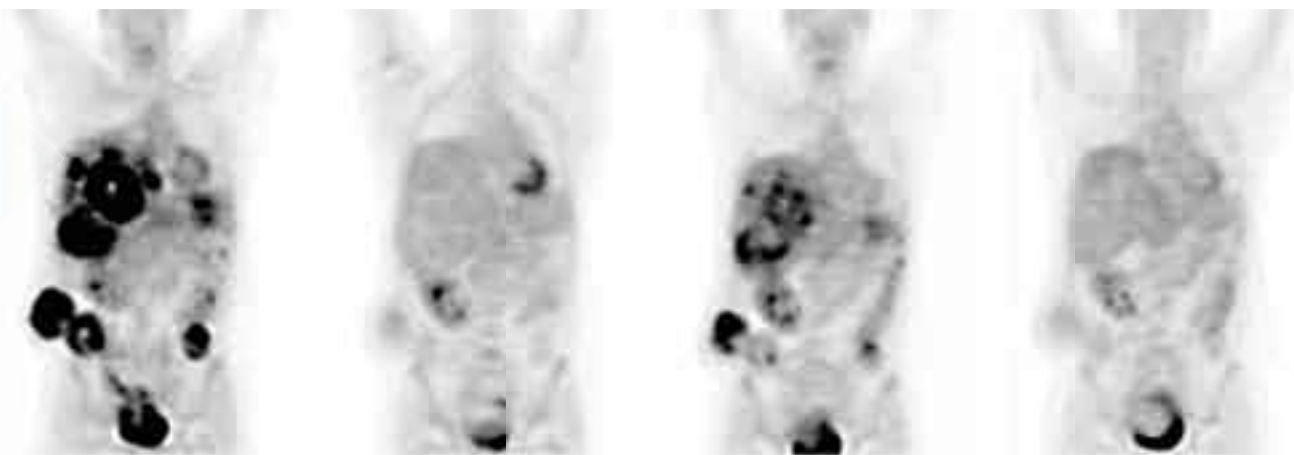
U pacjentów z GIST odpornym na Imatinib Sunitynib spowodował wyraźne wydłużenie średniego czasu do momentu progresji choroby (27,3 kontra 6,4 tygodnie) i ogólnego czasu przeżycia.

Leczenie Sunitynibem wykazało częściową odpowiedź u 14 pacjentów (6,8%) i stabilizację choroby (22 tygodnie lub więcej) u 36 pacjentów (17,4%). W porównaniu z tym placebo nie wykazało żadnej częściowej odpowiedzi, a stabilizację choroby u jedynie 2 pacjentów (1,9%).

W grupie nietolerancji Imatinibu 4 z 9 pacjentów – wybranych przypadkowo do leczenia Sunitynibem – wykazało częściową odpowiedź; tylko w jednym przypadku doszło do progresji choroby. W odróżnieniu do tego, u 3 z 4 pacjentów w grupie placebo nastąpił progresja choroby. Częściowa odpowiedź nie została zaobserwowana.

8.5. Skutki uboczne

Skutki uboczne o stopniu trudności 1-2 są częste w terapii Sunitynibem, rzadko kiedy jednak osiągają stopień trudności 3-4. Najczęstsze niepożądane skutki, które występują u ponad 50% pacjentów to: osłabienie, biegunka, nudności i wymioty, jak również bóle brzucha. Większość tych skutków ubocznych znana jest pacjentom z czasu terapii Imatinibem.



Skan 0:
Przed rozpoczęciem terapii:
cykl 1, dzień 0

Skan 1:
z SU 11248
cykl 1, dzień 7

Skan 2:
bez SU 11248
cykl 1, ostatni dzień
przerwy w terapii

Skan 3:
z SU 11248
cykl 2



Skutki uboczne terapii Sunitynibem

(z badania fazy II)

Stopień	Každy stopień		ciężkie 3&4	
	n	%	n	%
Liczba pacjentów n = 83				
Zmęczenie	63	74%	7	8%
Biegunka	56	68%	3	4%
Nudności	45	54%	3	4%
Przebarwienia skóry	33	40%	0	0%
Zmiana wartości lipazy	25	30%	11	13%
Zaczerwienienia, wysypka	25	30%	0	0%
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	21	25%	1	1%
Nadciśnienie tętnicze	18	22%	9	11%
Niedokrwistość = zmniejszenie koncentracji barwnika krwi i/lub liczby czerwonych krwinek	17	21%	4	5%
Zespół ręka-stopa = zmiany na skórze wewnętrznej dłoni i na piętach	12	15%	4	5%
Niedoczynność tarczycy	9	11%	0	0%
Neutropenia = spadek ilości białych krwinek i brak komórek obronnych we krwi	7	8%	4	5%
Spadek wartości LVEF = frakcji wyrzutowej lewej komory serca w trakcie echokardiografii	6	7%	2	2%

Nowe skutki uboczne podczas terapii Sunitynibem:

- Niedoczynność tarczycy, która występuje u ok. jednej trzeciej chorych. Często potrzebne jest jej leczenie, co jest możliwe poprzez substytucję hormonów tarczycy w formie tabletki. Ponieważ nie leczona niedoczynność tarczycy może być zagrożeniem dla życia, konieczna jest tu dokładna obserwacja!
- W 40% przypadków dochodzi do stanów zapalnych śluzówki.
- Szczególnie problematycznym skutkiem ubocznym jest zespół ręka-stopa, który występuje u ok. 20% chorych.
- Wynikające z terapii nadciśnienie tętnicze krwi, które występuje w 20% przypadków, może czasem osiągać stopień trudności 3.

W trakcie leczenia nadciśnienia krwi należy postępować sensownie i zgodnie z terapią. Regulacja ciśnienia krwi w trakcie terapii musi być przeprowadzana indywidualnie dla każdego pacjenta – nie istnieją tutaj standardowe zalecenia dla poszczególnych substancji lub klas terapii. Również dla wartości docelowych nie istnieją jasne wytyczne.



PRZYKŁAD

Pacjent, 65 lat, progresja choroby, na początku terapii Sunitynibem miał ciśnienie tętnicze krwi 200 mmHg. Poprzez codzienne przyjmowanie 4 różnych leków dziennie średnia wartość wynosi ok. 150. Jednakże usiłuje się – poprzez zmiany i nowe kombinacje – obniżyć ciśnienie krwi do 130 mmHg...

WAŻNE

Niedoczynność tarczycy, która występuje u ok. jednej trzeciej pacjentów. Często potrzebne jest jej leczenie, co jest możliwe poprzez substytucję hormonów tarczycy w formie tabletki. Ponieważ nie leczona niedoczynność tarczycy może być zagrożeniem dla życia, konieczna jest tu dokładna obserwacja!

Zgodnie z opisem: nadciśnienie krwi wynika z terapii i oczekuje się, że ciśnienie krwi normalizuje się po zakończeniu terapii Sunitynibem. Dlatego na pewno właściwe i ważne jest leczenie ciśnienia krwi poprzez podawanie leków. Mimo wszystko zdarzają się sytuacje w leczeniu (nasz przykład), w których, na przykład we współpracy kardiologów, usiłuje się obniżyć ciśnienie krwi poprzez kombinację wielu preparatów. Nie prowadzi to z pewnością do celu i dla niektórych pacjentów może być ciężkie. Obok częściowo obciążającej diagnozy GIST niektórzy chorzy ze strachem muszą wielokrotnie w ciągu dnia sprawdzić ciśnienie krwi.



WSKAZÓWKA

Sposób postępowania w przypadku skutków ubocznych:

dla wielu skutków ubocznych istnieją środki zaradcze lub pomoce z zakresu medycyny edukacyjnej lub uzupełnień terapeutycznych. Nie starczyłoby miejsca na opisanie wszystkich środków zaradczych. Dlatego wszystkie organizacje pacjentów GIST – częściowo również we współpracy z lekarzami i farmaceutami doświadczonymi w leczeniu GIST – opracowały pomoce/przeglądy, które są regularnie aktualizowane. Skontaktuj się z Twoją organizacją pacjentów GIST lub Twoim lekarzem i zapytaj o pomoce w zakresie sposobu postępowania w przypadku skutków ubocznych.

8.6. Interakcje

Jak można było przeczytać w rozdziale o terapii Imatinibem, przemiana Sunitynibu następuje w wątrobie. Dlatego poziom Sunitynibu w osoczu może zostać zwiększony lub zmniejszony pod wpływem wielu, często stosowanych substancji.

Substancje aktywne, które mogą zwiększyć poziom plazmy Sunitynibu:

Między innymi następujące inhibitory CYP3A4 mogą zwiększyć stężenie Sunitynibu w osoczu: ketokonazol, ritonawir, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, jak również grejfrut, karambola i ich soki.

Substancje aktywne, które mogą zmniejszyć poziom Sunitynibu w osoczu:

Deksametazon, fenytoina, karbamazepina, rifampicyna, fenobarbital lub preparaty zawierające dziurawiec.

Ponieważ Sunitynib nie pobudza najważniejszych enzymów CYP i minimalnie je blokuje, nie ma on żadnego wpływu na stężenia osoczowe innych substancji zależnych od przemiany materii CYP3A4.



WSKAZÓWKA

Postępowanie w przypadku interakcji:

również w tym przypadku można uzyskać odpowiednie informacje od niektórych organizacji pacjentów chorych na GIST.

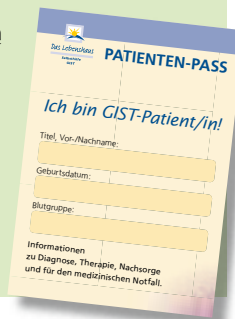
8.7. Zasady terapii

- Operacja, mająca na celu usunięcie nowotworu, pozostaje nadal podstawowym standardem w terapii operacyjnego nowotworu GIST.
- W przypadku nowotworu zaawansowanego miejscowo lub posiadającego przerzuty leczenie Imatinibem w dawce 400 mg na dzień stanowi terapię pierwszego wyboru (First-line). Zastosowanie terapii neoadjuwantowych i systemowego leczenia uzupełniającego Imatinibem jest obecnie przedmiotem badań klinicznych.
- W przypadku progresji choroby rozróżnia się progresję miejscową i systemową. Zwiększenie dawki do 800 mg Imatinibu na dzień jest w obu przypadkach – według obecnego stanu badań – wskazane. Według badań jest to korzystne dla około 1/3 pacjentów.
- Sunitynib jest – zgodnie z podstawą badania – terapią wybieraną w przypadku progresji choroby przy dawce 800 mg lub w przypadku nietolerancji Imatinibu.



PRZYKŁAD

W temacie interakcji pomocą może być „paszport pacjenta chorego na GIST”: Np. członkowie Lebenshaus mogą go otrzymać, wypełnić i zawsze nosić przy sobie. Można w nim znaleźć krótką listę substancji, które mogą podlegać interakcji z Imatinibem i/lub Sunitynibem. W razie potrzeby pacjent może okazać paszport lekarzowi.



8.8. Badania ASCO 2007

A. Sunitynib u chorych opornych na Imatinib

Celem badania przeprowadzonego przez dr. Petera Reicharda było udostępnienie tym pacjentom Sunitynibu, którzy z różnych powodów nie zostali wzięci pod uwagę w bieżących badaniach klinicznych oraz pozyskanie więcej danych w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności terapii Sunitynibem. Od 1 marca 2006 roku pacjenci otrzymują dawkę 50 mg na dzień w 6-tygodniowym cyklu. W ten sposób stosują się oni do zatwierdzonego schematu 6 tygodni.

1012 pacjentów w 96 ośrodkach w 33 krajach wzięło udział w tym otwartym badaniu. Osoby te nie tolerowały już Imatinibu bądź ich nowotwór reagował odpowiednio na leczenie Imatinibem. 52% chorych musiało przerwać terapię Sunitynibem ze względu na nietolerancję. U 33% pacjentów wymagane było zmniejszenie dawki. Najczęstsze, ciężkie skutki uboczne to:

- zmęczenie (8%),
- zmęczenie (8%),
- zespół ręka-stopa (8%)
- ale też biegunka, nudności, odwodnienie i zawroty głowy.

Podsumowanie 1: Profil skutków ubocznych jest w przypadku Sunitynibu bardziej rozszerzony niż w przypadku Imatinibu. W trakcie badania ponad połowa pacjentów musiała przerwać terapię, z tego ok. 80% z powodu skutków ubocznych.

Podsumowanie 2: W ramach tego badania, które przeprowadzone zostało na dużej grupie pacjentów chorych na GIST i odpornych na Imatinib, Sunitynib wykazał dobrą skuteczność kliniczną i akceptowalną tolerancję, która w dużej mierze jest zgodna z poprzednimi badaniami.

B. Porównanie dwóch schematów dawkowania

W ramach badania fazy II u 61 chorych porównano codzienne dawkowanie 1 x 37,5 mg Sunitynibu z 6-tygodniowym schematem, czyli czterotygodniowym dawkowaniem 50 mg Sunitynibu na dzień z 2-tygodniową przerwą. Połowa pacjentów przyjmowała lek rano, pozostali wieczorem. Pierwszym punktem końcowym badanie była kliniczna przydatność dla pacjentów. Średnio pacjenci stałej grupy badawczej pozostawali przez 34 tygodnie bez nawrotu choroby w porównaniu do 25 tygodni w obecnie dopuszczonym schemacie „przerywanym”. Podczas badania 25% uczestników musiało zredukować dawkę do 25 mg na dzień z powodu skutków ubocznych, a 53% musiało przerwać terapię. Skutki uboczne stałego dawkowania były porównywalne z tymi w przypadku zatwierdzonego schematu terapii.

Podsumowanie: Sunitynib jest dobrze tolerowany przez chorych, u których rozwinęła się oporność na Imatinib lub nietolerancja. Stałe, codzienne dawkowanie Sunitynibu w dawce 37,5 mg na dzień jest w odniesieniu do skuteczności i skutków ubocznych porównywalne z zatwierdzonym schematem dawkowania, który w przypadku 50 mg na dzień przewiduje po 4 tygodniach każdorazową, 2-tygodniową przerwę. Czas przyjmowania Sunitynibu (rano lub wieczorem) nie jest istotny. Ze względu na wysoki wskaźnik przerywania terapii Sunitynib powinien być zawsze podawany dopiero po terapii Imatinibem.

8.9. Perspektywy

Ogólnie: Ze względu na swoją wielofunkcyjność zastosowanie Sunitynibu ma swoje perspektywy zastosowania w przypadku innych chorób nowotworowych. Obecnie trwają badania kliniczne w innych jednostkach nowotworowych takich, jak np. rak piersi, nowotwory neuroendokrynne (NET) i niedrobnokomórkowy rak płuca. Inne wskazania, które są obecnie w fazie badań klinicznych, obejmują m.in. nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego, pęcherza, macicy, jajników, prostaty, jądra, jak również nowotwory głowy i gardła oraz czerniaki.

W przypadku GIST: Nowe światowe badanie Sunitynibem w drugim rzucie planowane na rok 2008 obejmować będzie dawkowanie 37,5 mg Sunitynibem na dzień bez przerwy – już w przypadku progresji w trakcie terapii 400 mg Imatinibu na dzień.



„Duchowy ojciec” Sunitynibu:
dr Axel Ulrich – w trakcie rozdania niemieckich nagród dotyczących pomocy w leczeniu nowotworów 2005 przez prezydenta DKH, prof. dr Dagmar Schipanski.



INFO

Liczby, daty, fakty odnośnie Sunitynibu/Sutent®:

Kod badawczy:	SU 11248
Substancja aktywna:	Jabłczan Sunitynibu
Nazwa produktu:	Sutent®
Producent:	Pfizer
Dopuszczenie do użytku:	lipiec 2006 (GIST i RCC) jako terapia drugiego rzutu, rok 2007 jako terapia pierwszego rzutu w przypadku RCC
Rejestracja dla:	- progresujących chorób • GIST (Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego) • Rak nerkowokomórkowy (RCC = Renal Cell Carcinoma) • Rejestracja jako terapia pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i/lub tego samego raka z przerzutami.
Przyszłość GIST:	- Badanie: Zastosowanie w przypadku progresji - już przy dawce 400 mg Imatinibu na dzień
Grupa:	Terapie celowane
Przyjmowanie:	Ustnie (w kapsułkach) – terapia cykliczna – 6 tygodni (4-tygodniowa terapia – 2-tygodniowa przerwa) = 12,5 mg, 25 mg i 50 mg w twardych kapsułkach żelatynowych
Dawka standardowa:	50 mg dziennie przez 4 tygodnie (zatwierdzona)
Inne dawki:	37,5 mg dziennie, dawkowanie ciągłe (praktyka kliniczna)
Typ:	Inhibitor wielu kinaz tyrozynowych = inhibitor przekazywania sygnału
Blokada:	KIT, PDGFR, VEGF, FLT, RET, CSF



Jeśli pacjenci już nie odpowiadają na terapię standardowe Imatinibem i Sunitynibem, ważnym krokiem może być udział w badaniu klinicznym. Chorym proponuje się również udział w badaniach, które przeprowadzane są w połączeniu z operacją/wycięciem – tzn. badania neoadjuwantowe i uzupełniające. Warto również rozważyć badania za pomocą nowych substancji lub dawek, które powinny zostać przetestowane w różnych fazach choroby w porównaniu ze sprawdzonymi terapiami. Bez względu na to, które badanie zostanie Ci zaproponowane i w którym badaniu chcesz wziąć udział – należy zawsze posiadać następujące informacje:

- Podstawowe informacje odnośnie tematu „badań klinicznych”.
- Informacje o tym, jakie badania GIST są przeprowadzane, gdzie i jaki mają cel.
- Kryteria wejścia i wyłączenia z każdego badania.
- Możliwe alternatywy/opcje wobec planowanego badania.
- Aktualny stan informacji o Twojej chorobie: historia, kopia wyników/raportów, aktualne wyniki obrazowania CT/PET i status mutacji (określenie eksonu), jeśli jest dostępny.
- Możliwe obciążenia (zdrowotne, psychiczne, organizacyjne, finansowe itp.), które mogą Cię dotknąć (szczególnie ważne w przypadku uczestnictwa w badaniach za granicą!).
- Wystarczające odpowiedzi kierownikom badań i osób je przeprowadzających na Twoje osobiste pytania.

9.1. Podstawa: Badania kliniczne

Co roku w zakresie onkologii organizowane są setki badań klinicznych z udziałem tysięcy pacjentów w odniesieniu do wielu chorób. Badania kliniczne to kontrolowane, naukowe programy testowe. Mają one na celu pomoc w ustaleniu skuteczności i efektywności nowych substancji – czyli możliwych nowych leków. Wszystkie udane terapie są przecież bezpośrednim wynikiem badań klinicznych, jak np. Imatinib. Niestety opinia, że badania to „eksperymenty”, często prowadzi do tego, że w wielu krajach tylko niewielki procent wszystkich pacjentów chorych na nowotwory bierze udział w badaniach. Pacjenci również często nie biorą udziału w badaniach klinicznych, gdyż:

- nie rozumieją celu i koncepcji badania,
- nie rozumieją szczegółów proponowanego badania,
- nie otrzymują wiadomości dostatecznie szybko i zgodnie z ich sytuacją.

Bardzo często nowe substancje wykazały, że są lepszą opcją od istniejących terapii. Muszą być one dalej testowane, aby dowiedzieć się, w jakim stopniu są lepsze niż istniejące terapie. Badania kliniczne mogą czasem dla chorych na nowotwór złośliwy stanowić kwestię przeżycia. Wielu czytelników tego poradnika przyzna, że to prawda, szczególnie w odniesieniu do Imatinibu. Wiele obiecujących substancji i terapii przeciwnowotworowych testowanych jest obecnie na całym świecie w ramach badań klinicznych. Dopuszczenie Imatinibu dla CML i GIST doprowadziło do rozwoju coraz lepszych celowanych terapii przeciwnowotworowych. Zwalczają one docelowo komórki nowotworowe, a nie również i zdrowe komórki, jak to się dzieje przy klasycznej chemioterapii. Nowe terapie anty-nowotworowe wykazują większą skuteczność i efektywność i mniej negatywnego wpływu na ogólny stan pacjenta, np. ostre skutki uboczne.

9.2. Pięć faz na drodze do terapii

Zanim lek zacznie pomagać ludziom, musi przejść długą drogę: średnio jest to ok. 10 lat badań i rozwoju. Zanim substancja może być przepisywana chorym i sprzedawana w aptece, musi przejść bardzo surowe fazy badawcze.

Badania przedkliniczne:

W laboratorium – czyli „przed pierwszą fazą kliniczną” – testowane są fizyczne i chemiczne właściwości substancji. Należy wykryć, w jaki sposób ta substancja wpływa na przemianę materii i jakie skutki uboczne mogą wystąpić. Statystycznie tylko jedna z 7000 substancji testowanych w laboratorium przechodzi do następ-



nej fazy. Do fazy przedklinicznej zaliczają się również wszystkie testy na zwierzętach, których etyka wywołuje wątpliwości wśród wielu warstw społecznych. Należy stwierdzić jasno jedną rzecz: tylko w taki sposób można się dowiedzieć, czy substancja wywołuje skutki uboczne w żyjącym organizmie, czy jest rakotwórcza, czy wywołuje inne toksyczne reakcje i czy może mieć wpływ na nienarodzone życie. Jeśli wszystkie te dane wyglądają obiecująco, substancja przechodzi do następnej fazy.

Faza I:

Jeśli jedna z tych 7000 substancji rzeczywiście pokona „drogę wysokiego bezpieczeństwa“ badań przedklinicznych, podawana jest zwykle w małych ilościach zdrowym ochotnikom.

Duży wyjątek: Substancje stosowane do leczenia szczególnie ciężkich chorób, jak właśnie rak. Zwykle dlatego w przypadku tych ciężkich chorób w badaniach fazy I powinni zostać włączeni pacjenci, którzy nie mogą (już) czerpać korzyści z zatwierdzonych terapii i ewentualnie mogą mieć szansę w przypadku nowej substancji. W pierwszej fazie badania chodzi o wykrycie, jak lek reaguje w ludzkim organizmie, jaką przechodzi drogę i jak jest tolerowany. Pacjenci, tak jak i ochotnicy, są pod ścisłą obserwacją medyczną. np. poprzez bardzo regularne badania krwi i moczu. W pierwszej fazie klinicznej bada się również, w jakich ilościach lek może być przyjmowany (testowanie dawkowania).

Faza II:

Jeśli rezultaty z fazy I potwierdzają tolerancję leku, może rozpocząć się faza II badań klinicznych. Chodzi teraz o zbadanie skuteczności terapeutycznej i opracowanie optymalnego schematu dawkowania. Obszerne badanie fazy II może – w zależności od wskazania – obejmować do 150 pacjentów.

Faza III:

Faza III ma potwierdzić skuteczność leku. W każdej fazie badań bezpieczeństwo jest na pierwszym miejscu. W przypadku badania większej grupy pacjentów testuje się w sensie statystycznym, jakie korzyści terapeutyczne ma dany lek. Jeśli istnieje zachowana forma terapii dla badanego obrazu choroby, nowa substancja badana i oceniana jest w porównaniu do niej. Najczęściej wiele klinik lub praktyk lekarskich, w zależności od wskazania, uczestniczy w wielu krajach w badaniu fazy III.

Dopuszczenie do użytku:

Wszystkie dane substancji, które uzyskane zostały w trakcie pierwszych 4 faz testowych, są oceniane, opracowywane i wysyłane do odpowiedniego instytutu zdrowia w danym kraju (np. FDA w USA, EMEA w Europie lub np. BfArM w Niemczech). Dlatego też lekarstwa w różnych krajach wchodzi do użytku w innym czasie. Eksperti decydują, czy lek powinien być dopuszczony dla pacjentów.

Faza IV:

Po udanym dopuszczeniu do użytku dane mogą być dalej gromadzone, aby udokumentować długotrwałą skuteczność i tolerancję.

9.3. Badania internetowe w temacie badań

Angielski to język światowych badań, nauki i medycyny. Odnosi się to również do GIST. Dlatego większość badań, wyników i publikacji jest w języku angielskim. Wiele stron/ofert w Internecie (przede wszystkim ze strony firm) przeznaczonych jest tylko dla lekarzy (np. wymagany jest specjalny login).

A. Warto znać następujące kryteria, skróty i kody.

Wczesne fazy badań przeprowadzane są z nazwą badawczą dla późniejszej substancji:

Przykład: STI 571

W kolejnych fazach substancja otrzymuje nazwę substancji aktywnej:

Przykład: Imatinib

W późniejszych fazach badania przeprowadzane są – częściowo dla potwierdzenia badań po rejestracji – z nazwą leku lub handlową (marką).

Przykład: Glivec®, w USA Gleevec™

Producent / firma farmaceutyczna:
Novartis

Dalsze przykłady (tabela)

Kod:	Substancja aktywna:	Nazwa:	Producent:
SU 11248	Sunitynib	Sutent®	Pfizer
BAY 43-9006	Sorafenib	Nexavar®	Bayer
BMS 354825	Dasatinib	Sprycel®	Bristol-Myers-Squibb
AMN 107	Nilotinib	Tasigna®	Novartis
RAD 001	Everolimus	Certican®	Novartis



B. Każde badanie ma numer, kod badania

Przykłady:

C RAD 001C 2454

= badanie progresji RAD 001 + Imatinib

SSG XVIII (GIST)

= skandynawsko – niemieckie badanie nad leczeniem uzupełniającym Imatinibem

EORTC 62024

= Europejskie badanie nad leczeniem uzupełniającym Imatinibem

Wyniki badań prezentowane są często jako podsumowanie lub plakat na kongresach nowotworowych (ASCO, ASCO-GI, ESMO, DGHO itd.) i / lub publikowane w ważnych czasopismach specjalistycznych. Nazwy brzmią wtedy np. następująco:

Tytuł: “Indication and results of surgery following imatinib treatment of locally advanced or metastatic GI stromal tumors (GIST)”

Podkategoria: Gastrointestinal Stromal Tumors

Kategoria: Sarcoma

Spotkanie: 2006 ASCO Annual Meeting

Podsumowanie Nr: 9500

Cytowania:

Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings, Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 9500

Autor (autorzy):

P. Hohenberger, C. Langer, S. Pistorius, I. Iesalnieks, E. Wardelmann, P. Reichardt, Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (cao-V)

C. Ważne instytuty zatwierdzające leki i bezpieczeństwo leków

USA: FDA

www.fda.gov

Food and Drug Administration (FDA)

Europa: EMEA

www.emea.europa.eu

European Medicines Agency (EMA)

Niemcy: BfArM

www.bfarm.de

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Szwajcaria: www.swissmedic.ch

Austria: www.ages.at

Polska: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

D. Poszukiwanie badań i wyników badań

Badania kliniczne w języku danego kraju:

Skonsultuj się z Twoim lokalnym specjalistą GIST i/lub krajową organizacją pacjentów chorych na GIST.

Badania kliniczne w języku angielskim:

www.clinicaltrials.gov

www.cancer.gov/clinicaltrials

www.eortc.be/protoc/listsites.asp

www.gistsupport.org

www.liferaftgroup.org

www.clinicalstudies.info.nih.gov

www.controlled-trials.com

www.centerwatch.com

www.cancerhelp.org.uk/trials/trials

Wyniki badań (podsumowania, plakaty, artykuły):

www.asco.org

www.esmo.org

www.annonc.oxfordjournals.org

www.lh-gist.org

www.gastrointestinale-stromatumoren.com

www.gistsupport.org

www.liferaftgroup.org

Pozostałe adresy: www.globalgist.net

9.4. Możliwe korzyści płynące z uczestnictwa w badaniu

- Twoja osobista sytuacja zdrowotna wspierana jest przez wiodących lekarzy w leczeniu GIST (ośrodki doświadczone w leczeniu GIST).
- Przejmujesz aktywną rolę w odniesieniu do choroby.
- Możesz być jednym z pierwszych pacjentów, którzy czerpią korzyścią z nowej terapii.
- Jesteś pod ścisłą kontrolą.
- Przyczyniasz się do rozwoju badań nowotworowych/GIST na całym świecie.

9.5. Możliwe niebezpieczeństwa płynące z uczestnictwa w badaniu

- Nowa substancja może oznaczać nieznane do tej pory skutki uboczne lub zagrożenia.
- Wyniki i skutki uboczne mogą być gorsze niż w przypadku istniejących terapii.
- Badanie kliniczne może pomóc wielu pacjentom, ale Tobie nie. W tym przypadku należy wcześniej ustalić, jakie opcje są dostępne po niepowodzeniu badania. Czy ze względu na uczestnictwo w tym badaniu (po możliwym niepowodzeniu) możesz brać udział w innym badaniu?

- Zasadniczo koszty badań pokrywane są przez przedsiębiorstwa zlecające badania. Ewentualne dodatkowe koszty badań mogą nie być pokrywane przez kasy chorych/ubezpieczenie. Koszty badań za granicą np. nie są pokrywane przez większość sponsorów.

9.6. Możliwe wykluczenie uczestnictwa

- Przewidziana w badaniu liczba pacjentów została osiągnięta – badanie zostaje zamknięte.
- Ogólny stan zdrowia nie zezwala na uczestnictwo. Może to mieć miejsce przykładowo w przypadku upośledzonej czynności wątroby lub nerek.
- Protokół – czyli kryteria badania – wykluczają uczestnictwo. Przykład: Leczenie innymi substancjami lub leczenie w ramach innego schematu dawkowania.
- Twój stan zdrowia (możliwy również wzrost nowotworu) pogarsza się podczas badania tak dramatycznie, że konieczna jest przerwa.
- Ryzyko znacznego pogorszenia stanu zdrowia (możliwy również wzrost nowotworu) w ramach badania placebo (nie będącego substancją aktywną), nie wyklucza uczestnictwa.
- Inne choroby wykluczają możliwość uczestnictwa w badaniu.



INFO

Specjalistyczne określenia związane z badaniami klinicznymi:

Grupa kontrolna:

Grupa pacjentów poddawanych uznanej lub standardowej terapii.

Badanie podwójnie ślepej próby:

Ani lekarz testujący, ani pacjent nie wiedzą, czy uczestniczący pacjent otrzyma testowaną substancję lub terapię standardową lub placebo

Badanie ślepej próby:

Lekarz testujący wie...

Badanie otwarte:

Oboje wiedzą...

Protokół badania:

Surowe wytyczne naukowe dla badania. Zostały one opracowane przez przedsiębiorstwo i lekarzy testujących (również we współpracy z organizacją pacjentów) i zatwierdzone przez odpowiednie komisje etyki i instytuty. Wytyczne te zawierają m.in. następujące informacje:

- Jaki jest cel badania?
- Ilu pacjentów może uczestniczyć w badaniu?
- Jakie są kryteria wejściowe i wyjściowe?
- Jakie substancje będą badane lub w porównaniu do czego?
- Jakie badania będą przeprowadzane, kiedy i jak?
- Jakie informacje będą gromadzone?
- Co stanie się po zakończeniu badania? Czy lek może być dalej przyjmowany, kiedy, jak i gdzie?
- i wiele więcej.

Randomizacja:

Procedura przypadkowego doboru. Przeprowadzenie losowego wyboru pacjentów do testowania nowej substancji/terapii, standardowej terapii lub nawet placebo.

Grupa terapii/leczenia:

Grupa, która otrzymuje nową substancję podczas badania.

BSC = Best Supportive Care:

Ang.: najlepsza opieka/leczenie wspomagające. Oznacza najczęściej, że uczestnik badania – w ramach badania – będzie dalej leczony za pomocą najlepiej pasującej strategii terapeutycznej. Jeśli dojdzie do progresji choroby, pacjent może zmienić lek poprzez tak zwany cross over.





Specjalistyczne określenia niezwiązane z badaniami klinicznymi:

Off-Label-Use:

ang.: używanie bez rejestracji. Przez to pojęcie rozumie się przepisanie zatwierdzonego leku do użytku innego niż zatwierdzono, na przykład w odniesieniu do choroby, dawkowania lub czasu trwania leczenia. Mówiąc prosto: Stosowanie leku przekraczające dopuszczalny zakres.

Orphan drug:

ang.: lek sierocy; pojęcie zastosowane pierwszy raz w 1983 roku dla leków przeznaczonych do leczenia rzadkich chorób - „leki na rzadkie cierpienia”. Jeśli producent farmaceutyczny uzyska status Orphan-Drug dla danego preparatu, oznacza to dla przedsiębiorstwa dziesięcioletnie wyłączne prawa od momentu dopuszczenia na rynek nowego leku, jak również zwolnienie z opłat i przyspieszone rozpatrzenie wniosku o dopuszczenie.

Compassionate Use Program:

ang.: zastosowanie ze współczuciem
Rodzaj „programu awaryjnego” dla

- (jeszcze) niezatwierdzonego,
 - możliwie skutecznego,
 - natychmiast potrzebnego leku dla pojedynczych pacjentów. Chodzi o przedwczesne zastosowanie w ramach specjalnego programu ze względu na postępowanie humanitarne.
- W znaczeniu prawnym: Compassionate Use to zastosowanie możliwie skutecznego, jednak niezarejestrowanego leku w pojedynczych przypadkach u pacjentów w sytuacjach zagrażających życiu lub cierpiących na ciężkie choroby, których nie można leczyć żadną inną terapią, w ramach lekarskiego obowiązku leczenia i wolności terapii.

Placebo nie są stosowane w badaniach fazy I i II i relatywnie rzadko w przypadku raka w badaniach fazy III. Najważniejszą informacją dla pacjentów GIST odnośnie badań z zastosowaniem placebo jest to, czy zmiana (cross over) placebo na substancję aktywną jest możliwa, gdy tylko nastąpi progresja choroby.

Zastosowanie placebo w badaniach klinicznych nowotworów jest kontrowersyjne, etycznie dyskusyjne i może również negatywnie wpłynąć na sukces badania, w sensie znalezienia wystarczającej liczby uczestników. Doświadczeni eksperci GIST nie odradzają uczestnictwa w badaniach GIST z zastosowaniem placebo, lecz informują pacjentów szczegółowo na temat takiego badania i wyciągają zalety i wady dla potencjalnych uczestników.

9.7. Badania z zastosowaniem placebo

Placebo (łac.: spodobam się) w ścisłym znaczeniu określa tabletkę, która nie zawiera żadnej substancji farmaceutycznej i zgodnie z definicją nie może wywołać działania farmaceutycznego przez taką substancję. Skuteczność takiego „pseudoleku” nie jest farmakodynamiczna, lecz – jeśli w ogóle występuje – czysto psychiczna.

Poprzez badania z użyciem placebo, badania podwójnie ślepej próby, badania randomizacyjne, badana jest dokładnie skuteczność farmaceutyczna leków. Część pacjentów otrzymuje testowany lek, podczas gdy grupa kontrolna otrzymuje optycznie identyczne placebo. Podczas badań GIST bada się więc nie skuteczność leku względem istniejącej terapii, lecz w porównaniu do sytuacji, w której pacjent nie otrzymałby leku.

9.8. W razie uczestnictwa w takim badaniu należy pamiętać o następujących faktach

Zgodnie z wytycznymi ICH-GCP (International Conference of Harmonization – Good Clinical Practice), etyczny i naukowy standard jakości projektowania i przeprowadzania badań klinicznych to:

- dokładne objaśnienie zagrożeń i korzyści płynących z uczestnictwa w badaniu to podstawa,
- twój podpis na dokumencie zezwolenia jest wymagany,
- twoim prawem jest rezygnacja z uczestnictwa w badaniu bez podania powodów.



Zezwolenie

Pacjent musi otrzymać pisemny dokument, który zawiera wszystkie możliwe skutki uboczne, ryzyka, wskazówki w odniesieniu do czasu spędzonego w szpitalu, do badań itd. - jak również opis oczekiwanych korzyści.

Pacjent i lekarz testujący muszą podpisać ten dokument przed rozpoczęciem badania. Dokument ten musi też zawierać następujące stwierdzenia:

- Uczestnictwo pacjenta jest dobrowolne.
- Nieuczestniczenie, jak też późniejsza rezygnacja nie mają żadnych negatywnych skutków dla późniejszego leczenia.
- Dyskrecja i ochrona danych są zagwarantowane

Dodatkowe zezwolenia wymagane są w przypadku pobierania próbek nowotworu lub krwi.



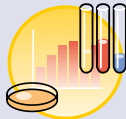
WAŻNE

Wiodący specjaliści GIST i wiele organizacji pacjentów GIST na całym świecie od dawna wysuwają następujące żądania do przedsiębiorstw farmaceutycznych, instytutów zatwierdzających i komisji etyki: „Proszę opracować informacje o badaniu i dokumenty zezwolenia w sposób zrozumiały i streszczony, żeby pacjenci mogli zapoznać się z treścią w krótkim czasie i przede wszystkim ją zrozumieć.” Nierzadko podczas takich badań pacjenci otrzymują informacje, które zawierają 20 stron tekstu napisanego w języku prawnym i medycznym.

Od testu do leku

Badacze testują nowe substancje w laboratorium i na ludziach przez wiele lat.

Laboratoria badawcze/ eksperymenty na zwierzętach



W poszukiwaniu nowej substancji aktywnej wyprodukowano w laboratorium tysiące substancji.



Na zwierzętach testowana jest najbardziej obiecująca substancja, m.in. na obecność skutków ubocznych.



Badania ludzi (faza I)

Substancja aktywna testowana jest na zdrowym ochotniku (z wyjątkiem leków nowotworowych).



Badania ludzi (faza II)

Pacjenci informowani są o skuteczności i optymalnym dawkowaniu leku.



Badania ludzi (faza III)

Dokumentuje się skutki uboczne i skuteczność w przypadku wielu pacjentów.



Dopuszczenie do użytku

Fazy testowe trwają wiele lat. Sama procedura dopuszczania do użytku może trwać ponad rok.



Zastosowanie u dzieci

Dzieci najczęściej czerpią korzyści z leku dopiero wtedy, gdy upłynie kilka lat leczenia dorosłych.



9. Badania kliniczne – nowe substancje

Przegląd: Substancje skuteczne w przypadku GIST?

Kod badawczy	substancja aktywna	nazwa handlowa	Producent	faza terapii
DOPUSZCZONO:				
STI 571	Imatinib Mesylate	Glivec/Gleevec	Novartis	Pierwszy/Drugi rzut
SU 11248	Sunitinib Malate	Sutent	Pfizer	Drugi rzut
BIEŻĄCE/PLANOWANE BADANIA W EUROPIE:				
BMS 354825	Dasatinib	Sprycel	Bristol-Myers Squibb	Pierwszy rzut
AB1010	Masitinib	n.n.	ABScience	Pierwszy rzut
RAD 001	Everolimus	Certican	Novartis	Drugi rzut
AMN 107	Nilotinib	Tasigna	Novartis	Trzeci rzut
AMN 107	Nilotinib	Tasigna	Novartis	Pierwszy rzut
PTK 787/ZK 222548	Vatalanib	n.n.	Novartis/Schering	Drugi rzut
BADANIA W EUROPIE:				
AMG 706	n.n.	n.n.	Amgen	Drugi rzut
PKC 412	Midostaurin	n.n.	Novartis	Drugi rzut
NIETYJAŚNIONE BADANIA W USA LUB EUROPIE:				
BAY 43-9006	Sorafenib Tosylate	Nexavar	Bayer	
MLN 518	MLN0518 (CT53518)	n.n.	Millennium Pharma	
AZD 2171	n.n.	n.n.	Astra Zeneca	
OSI 930	n.n.	n.n.	OSI Pharma	
MP 470	n.n.	n.n.	SuperGen	
XL 820	n.n.	n.n.	Exelixis	
CCI-779	Temsirolimus (Rapamycin-Derivat)	n.n.	Wyeth-Ayerst-Labs	
AP 23573	n.n.	n.n.	Ariad Pharma	
IPI-504	n.n.	n.n.	Infinity Pharma	
17 DMAG / 17 AAG	17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin	n.n.	InvivoGen	
CNF1010	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
CNF2024	n.n.	n.n.	Conforma/Biogen	
SNX-5422	n.n.	n.n.	Serenex	
KRX-0401	Perifosine	n.n.	Keryx Biopharm.	
Genasense	Oblimersen Sodium	n.n.	Genta Inc.	
n.n.	Bevacizumab	Avastin	Genentech	
BEZ235	n.n.	n.n.	Novartis	
SF1126	n.n.	n.n.	Semafore	

Stan: Koniec 2007 roku – pełnoletność niewymagana: Zmiany, wykreślenia, uzupełnienia, błędy – są możliwe.

9.9. Substancje skuteczne w przypadku GIST?

Obecnie najważniejszym kierunkiem badania w przypadku GIST jest rozwój nowych możliwości terapii w przypadku progresji choroby – czyli oporności na Imatinib. Poprzez próby lepszego zrozumienia mutacji i mechanizmów odpornościowych w przypadku GIST, umożliwiona się rozwój nowych cząstek lub substancji aktywnych - czyli nowych terapii celowanych.

Jakie założenia badawcze istnieją, jak mogą działać nowe substancje lub terapie kombinacyjne, jeśli Imatinib już nie wystarcza? Potrzebne są monoterapie i terapie skojarzone, które:

- nadal blokują KIT, PDGFR i inne receptory/kinazy,
- celują również w różne nowe adresy mutacji wtórnych,
- zaburzają kaskadę sygnałową aż do jądra komórki GIST,
- reprezentują nowe, nieznanne koncepcje lub cele.

Przyszła wizja terapii GIST mogłaby polegać na stosowaniu różnych leków, które mogłyby być stosowane w kombinacjach i samodzielnie z zależności od statusu mutacji u chorego (pierwotnych i wtórnych), jak również innych parametrów.

Na całym świecie przeprowadza się obecnie ok. 40 badań klinicznych na ponad 20 substancjach w celu stworzenia nowych terapii GIST w przyszłości. Chodzi tu głównie o badania fazy I lub II, głównie badań nad progresją choroby, które mają miejsce w USA i oferowane są pacjentom GIST i/ lub osobom posiadającym mięsaki lub nowotwory lite. Biorąc pod uwagę strategię dla każdej substancji, można rozpoznać następujące klasy:

- A.** Inhibitory kinazy tyrozynowej, u których pierwotna molekula Imatinibu została zmodyfikowana. Przykład: Nilotinib / AMN 107 / Tasigna®.
- B.** Inhibitory wielu kinaz, które celują w wiele struktur – najczęściej KIT, PDGFR, VEGF i inne kinazy. Częściowo zdefiniowano tu dalsze cele, np. adresy mutacji wtórnych, które mają zostać zablokowane lub cele w kaskadzie sygnałowej do jądra komórki, która w ten sposób powinna zostać zahamowana. Przykłady: AMG 706, Dasatinib/Sprycel®.
- C.** Inhibitory mTOR. (W połączeniu z Imatinibem). Klasa substancji, która przerywa mnożenie się komórek nowotworowych poprzez zablokowanie wykrytych przez mTOR dróg transdukcji sygnału. Przykład: RAD 001/Everolimus/Certican®.
- D.** Inhibitory HSP90. Białka Chaperon to ważne proteiny, które znajdują się w grupie białek wstrząsu termicznego (Heat-shock). Heat-shock dlatego, że ustalono, iż komórki w wysokiej temperaturze wydzielają zwiększoną ilość tych białek. Obok tej reakcji biorą one udział również w wielu innych, ważnych procesach fizjologicznych, jak np. skręcanie protein, transport protein lub eliminacja protein. Jedno z wielu białek wstrząsu termicznego, które stanowi przedmiot zainteresowania w onkologii, to białko HSP90. Wykryto, że gdy HSP90 jest pod wpływem inhibitorów, można odpowiednio wyregulować wiele kinaz tyrozynowych. Uzasadnieniem zastosowania w terapii GIST jest mastocytoza, łagodne schorzenie skóry. Podobnie, jak w przypadku GIST, w komórkach tucznych występują aktywujące mutacje KIT. Obok pierwotnie aktywnych mutacji, jak np. w eksonie 11, w przypadku mastocytozy występuje wtórnie aktywująca mutacja w eksonie 17. Jak już napisano wcześniej, ekson 17 to jedna z krytycznych mutacji wtórnych, która nie reaguje nawet na wysokie stężenia Imatinibu lub Sunitynibu. Po dodaniu inhibitora HSP90 w pierwszych próbach stwierdzono, że w ciągu 24 godzin ta trudna mutacja wtórna KIT całkowicie została zablokowana. Inhibitory HSP90 stały się następnie przedmiotem badań klinicznych w Europie i w krajach niemieckojęzycznych.
- E.** Pozostałe koncepcje, substancje aktywne, cząsteczki, z których pomocą próbuje się przetrzeć nowe szlaki lub przebadać je w kombinacji z dotychczasowymi substancjami aktywnymi. Ponieważ większość tych badań jest praktycznie niedostępna dla europejskich pacjentów i niewiele z tych substancji w przyszłości znajdzie się w Europie, ograniczymy się tutaj do przedstawienia substancji i badań dostępnych w Europie.



WSKAZÓWKA

Badania i substancje w USA

Szczegółowe informacje (w j. angielskim) o badaniach klinicznych i nowych substancjach w USA można otrzymać u naszych kolegów z Life Raft Group www.liferaftgroup.org i GSI – GIST Support International www.gistsupport.org



9.10. Badania terapii pierwszego rzutu

Są to badania z zastosowaniem alternatywnych (lub zmodyfikowanych) substancji aktywnych lub nowych koncepcji leczenia w ramach pierwszego leczenia pacjentów chorych na GIST. Substancje te testowane są przed podaniem Imatinibu i w porównaniu z Imatinibem.

Dasatinib (Sprycel® / BMS 354825)

Dasatinib to potencjalny inhibitor wielu kinaz produkowany przez firmy Bristol-Myers Squibb, który blokuje struktury docelowe ABL, SRC, KIT, PDGFR i inne kinazy tyrozynowe. Substancja została skutecznie zastosowana u pacjentów chorych na białaczkę i odpornych na Imatinib. Od 2006 roku lek został dopuszczony w wielu krajach do leczenia CML i ALL u chorych, u których rozwinęła się odporność na Imatinib lub nietolerancja Imatinibu. W przypadku GIST do tej pory testowano Dasatinib na niewielu pacjentach - wyniki nie są jeszcze dostępne.

Na początku 2008 roku rozpocznie się badanie pod kierownictwem prof. Serge'a Leyvraza (Lozanna) we współpracy z centrami francuskimi i ewentualnie niemieckimi, w ramach którego nowo zdiagnozowani pacjenci chorzy na GIST poddani zostaną terapii Dasatinibem. Obecnie nie opublikowano jeszcze szczegółów badań – „Das Lebenshaus e.V.” poinformuje odpowiednio wcześniej na temat tego badania.

Masitinib (AB 1010)

W fazie II badania z Francji, przedstawionego podczas tegorocznego ASCO, testowano zastosowanie substancji „Masitinib mesylate” jako terapii pierwszego rzutu na 21 pacjentach. Grupa obserwowana jest na chwilę obecną od średnio 7,6 miesięcy.

Masitinib mesylate to inhibitor kinazy tyrozynowej, który wykazał w ramach badania in vitro (w laboratorium) większą skuteczność przede wszystkim względem receptora KIT typu dzikiego niż Imatinib. MM blokuje również receptory PDGF i FGFR3. Faza I badania wykazała bezpieczeństwo i

tolerancję u pacjentów o różnych typach nowotworów. Te wskazówki doprowadziły do wielośrodkowej fazy II: 26 pacjentów z zaawansowanym stadium GIST lub z przerzutami GIST, którzy nie mogli być leczeni Imatinibem, od października 2006 roku przyjmują 7,5mg Mastinibu/kg na dzień. Wczesne wyniki dotyczą obecnie 21 z 26 pacjentów. Po średnio 9 miesiącach 52,4% pacjentów wykazało częściową odpowiedź na terapię, 38% wykazało stabilizację, a u 9,5% stwierdzono nawrót choroby. Najczęstsze skutki uboczne to utrata sił, obrzęk, skurcze mięśni, zawroty głowy, bóle brzucha, wysypka, biegunka i nudności.

Podsumowanie: *Te wczesne wyniki wykazują wysoką skuteczność Mastinibu w terapii pierwszego rzutu w przypadku zaawansowanego GIST lub z przerzutami. Ocena tej terapii jest jednak nadal nie- możliwa ze względu na brak porównania z Imatinibem. Wskaźnik skutków ubocznych jest wyższy niż w przypadku Imatinibu. W trakcie następných badań uwzględniony zostanie status mutacji pacjentów chorych na GIST.*

9.11. Badania drugiego rzutu

Są to badania ze zmienionym dawkowaniem, alternatywnymi (lub zmodyfikowanymi) substancjami aktywnymi, nowymi koncepcjami leczenia w przypadku progresji choroby w trakcie terapii Imatinibem. Te substancje testowane są w połączeniu z Imatinibem lub jako monoterapia przed lub po zwiększeniu dawki Imatinibu.

Sunitynib (Sutent®)

Obecnie nie jest jeszcze jasne zastosowanie Sunitynibu u chorych, u których wykryto progresję choroby przy dawce 400 mg Imatinibu dziennie. Zgodnie z dotychczasowymi badaniami i parametrami dopuszczającymi powinno nastąpić zwiększenie dawki do 800 mg na dzień. Na początku 2008 roku rozpocznie się międzynarodowe badanie progresji z zastosowaniem Sunitynibu, w którym to badaniu wezmą udział pacjenci z progresją choroby przy dawce 400 mg Imatinibu na dzień. Terapia polega na stałym podawaniu 37,5 mg Sunitynu w porównaniu do zwiększonej do 800 mg na dzień dawki Imatinibu.

RAD 001 (Everolimus/Certican®)

RAD 001 (inhibitor mTOR) to pochodna rapamycyny, która dopuszczona została już w niektórych krajach europejskich w zakresie medycyny transplantacyjnej. (Rapamycyna, podobno znaleziona już przed 30 laty w bakterii ziemnej Wysp Wielkanocnych, pochodzi od nazwy tych wysp „Rapa Nui” w tamtejszym języku).

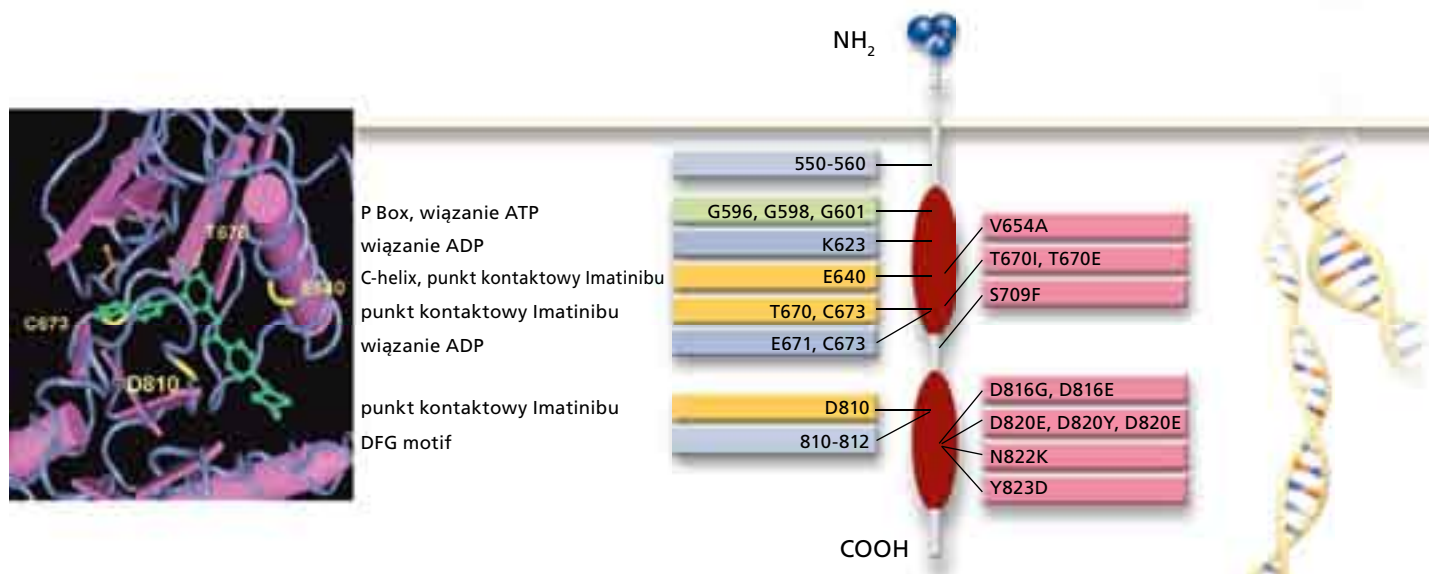
Stosowana jest w medycynie transplantacyjnej przeciw odrzuceniu przeszczepionych narządów i dopuszczona jest w ramach leczenia pacjentów poddawanych transplantacji nerek i serca.

Droga mTOR jest ważna w celu wykrycia statusu odżywienia komórek. Poza tym, blokowanie mTOR wydaje się blokować również części systemu odpornościowego i ingerować w procesy rozmnażania się komórek ciała.

W ramach eksperymentów naukowych wykazano, że RAD 001 przerywa rozmnażanie się komórek ciała poprzez zablokowanie znalezionych przez mTOR dróg przekazywania sygnału.

W przypadku choroby nowotworowej komórki ciała całkowicie lub częściowo utraciły kontrolę nad wzrostem i rozmnażają się w niekontrolowany sposób. Eksperymenty na zwierzętach wykazały, że RAD 001 blokuje ten wzrost komórek nowotworowych. Dodatkowo badania kliniczne na pacjentach ze schorzeniem nowotworowym wykazały, że skuteczność obecnie stosowanych leków może zostać zwiększona dzięki RAD 0001. Obecnie przynajmniej trzy inhibitory mTOR znajdują się w fazie rozwoju lub są testowane w ramach badań klinicznych: RAD 001 firmy Novartis, CCI-779 firmy Wyeth i AP23573 firmy Ariad.

Wyniki pierwszego międzynarodowego badania w I/II fazie wykazały u 6 z 18 chorych przeżycie bez choroby przez ponad 4 miesiące włącznie z dwoma chorymi z częściową remisją GIST. Przed rozpoczęciem terapii skojarzonej u wszystkich pacjentów stwierdzono progresję choroby. Pierwsze wyniki wykazały też, że kombinacja RAD 001 + Imatinib jest mniej odpowiednia dla pacjentów z mutacjami eksonu 9, lecz raczej dla chorych z mutacjami eksonu 11.



Badanie drugiego rzutu z zastosowaniem RAD 001 w przypadku progresji choroby przy dawce 400 mg Imatinibu (CRAD001C2454)

Tytuł:

Wieloośrodkowe, przeprowadzone na jednej grupie, dwustopniowe badanie fazy II z zastosowaniem RAD 001 z Imatinibem u chorych opornych na Imatinib, z progresją GIST.

Projekt badania i czas trwania terapii

- Kryterium wejściowe: Progresja choroby przy 400 mg Imatinibu na dzień
- Wieloośrodkowe, nierandomizowane, prowadzone na jednej grupie, dwustopniowe badanie w fazie II.
- Może wziąć w nim udział maksymalnie 53 pacjentów.
- Faza badania trwa 4 miesiące, do których dołącza się czas obserwacji 8 miesięcy.

Główny cel badania

- Ocena skuteczności RAD 001 z Imatinibem po 4 miesiącach leczenia. Skuteczność zdefiniowana jako przeżycie bez progresji choroby (PFS) przez 4 miesiące.

Leczenie

- 1 x 2,5 mg RAD 001 i 1 x 600 mg Imatinib na dzień. W przypadku RAD 001 chodzi o lek przyjmowany doustnie – jak Imatinib.

Kierownictwo badania

- PD dr Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow i HELIOS Klinikum Berlin-Buch.
- Miejsce prowadzenia: różne ośrodki badawcze.

9.12. Badania trzeciego rzutu

Są to badania ze zmienionym dawkowaniem, alternatywnymi (lub zmodyfikowanymi) substancjami aktywnymi lub nowymi koncepcjami leczenia w przypadku progresji choroby w trakcie terapii Imatinibem i Sunitynibem. Substancje te badane są w ramach monoterapii w porównaniu do „Best Supportive Care”. Później mogą nastąpić też badania czwartego lub piątego rzutu.

Nilotinib (AMN 107/Tasigna®)

W odniesieniu do tej substancji, inhibitora kinazy tyrozynowej drugiej generacji (nieoficjalnie nazywa się ją córką Imatinibu) pojawiło się wiele pozytywnych opinii odnośnie leczenia chorych opornych na Imatinib i cierpiących na CML (przewlekła białaczka szpikowa).

Nilotinib blokuje czynności kinazy tyrozynowej PDGFRA i KIT. Dotychczas zgromadzone dane (laboratoryjne) odnośnie linii komórkowych GIST z różnymi mutacjami KIT wykazują, że Nilotinib posiada większą aktywność blokującą wzrost względem form KIT wrażliwych i odpornych na Imatinib niż sam Imatinib. W momencie progresji choroby często części nowotworu kontrolowane są jeszcze przez Imatinib. Nilotinib mógłby tu stanowić korzystną terapię dla chorych, u których wytworzyła się oporność na Imatinib i dlatego ich odpowiedź jest słabsza. Jak w przypadku substancji Glivec® przed paroma laty, instytut dopuszczający leki w USA, FDA, uznał Tasigna® jako orphan drug – dopuszczenie ze wskazaniem na CML nastąpiło potem w 2007 roku w USA, Szwajcarii i w Europie.

Dla pacjentów z progresją GIST w Niemczech w Berlinie zorganizowano badanie fazy I z udziałem Nilotinibu. Pierwsze pozytywne wyniki przedstawione zostały w

trakcie ASCO 2006 w formie dyskusji przez PD dr. Petera Reicharda. Z 18 chorych, którzy przyjmowali Nilotinib w ramach monoterapii, u jednego wystąpiła częściowa remisja, która trwała ok. 6 miesięcy. U 13 chorych (72%) wykazano stabilizację choroby, która trwała dłużej niż 4 miesiące; 4 z nich osiągnęło ponad 6-miesięczną stabilizację. Ogólnie u 14 chorych (78%) osiągnięto kontrolę nad chorobą.

Światowe badanie trzeciego rzutu z udziałem Nilotinibu (CAMN107A2201)

Tytuł:

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie typu „openlabel“ w celu oceny skuteczności Nilotinibu (AMN 107) względem wspomagającej terapii towarzyszącej z inhibitorem kinazy tyrozynowej lub bez niego (decyzja lekarza testującego) u dorosłych chorych na GIST oporny na Imatinib i Sunitynib.

Od dawna oczekiwane badanie rozpoczęło się na jesieni 2007 roku. Nilotinib podawany jest w ramach monoterapii – czyli nie w kombinacji z Imatinibem. Badanie to jest międzynarodowym badaniem rejestracyjnym w 14 krajach, ok. 60 ośrodkach i z udziałem około 280 pacjentów. Jak w przypadku każdego badania klinicznego, ustalony wcześniej protokół badawczy definiuje kryteria włączenia i wyłączenia, które decydują o możliwości uczestnictwa. Kryterium dopuszczenia do badania jest na przykład dopuszczenie tylko tych chorych, którzy wcześniej byli poddawani leczeniu Imatinibem ORAZ Sunitynibem. Niestety nie mogą w nim uczestniczyć osoby, które wcześniej leczone było Nilotinibem lub innymi substancjami.

Badanie trzeciego rzutu z zastosowaniem Nilotinibu jest zaprojektowane dla 2 lub 3 grup. Na początku pacjenci podlegają ran-

domizacji (R = przypadkowy wybór dokonany przez komputer), aby uczestniczyć w grupie badawczej z Nilotinibem (400 mg BID – 2 razy na dzień) lub w grupie badawczej „Best Supportive Care”. „Best Supportive Care” oznacza, że uczestnicy badania leczeni są dalej Imatinibem lub Sunitynibem. Jeśli dojdzie do progresji choroby, pacjent może zmienić grupę badawczą z Nilotinibem poprzez tak zwany cross over. Wszyscy uczestnicy badani są w pierwszych dwóch miesiącach co dwa tygodnie, a następnie raz w miesiącu w odpowiednim ośrodku badawczym.

Następujące zasady są istotne w odniesieniu do wstępnego leczenia Imatinibem i Sunitynibem:

- Ważne kryterium wejściowe: Potwierdzona radiologicznie progresja choroby (kryteria RECIST) w trakcie terapii z dawką 400 mg Imatinibu dziennie lub

potwierdzona radiologicznie progresja choroby (kryteria RECIST) w trakcie terapii z początkową dawką 50 mg Sunitynibu na dzień (również w przypadku późniejszej redukcji dawki). To znaczy: pacjenci, którzy rozpoczęli terapię Sunitynibem o mniejszej dawce niż 50 mg na dzień (np. 37,5 mg na dzień lub nawet mniej) nie mogą uczestniczyć w tym badaniu.

- Pacjenci, którzy (przypadkowo) zostali wylosowani do grupy „Best Supportive Care”, nie muszą koniecznie kontynuować leczenia ostatnio przyjmowanym lekiem. Oznacza to np.: ktoś, kto ostatnio przyjmował Sunitynib, może kontynuować terapię lub zmienić lek na Imatinib na początku badania. Decyzja należy do lekarza prowadzącego.
- Dawka podawana w ramach badania nie może przekroczyć jednorazowo przyjętego w przeszłości maksimum

leku. Oznacza to w praktyce: chorzy, których najwyższą dawką Imatinibu było 400 lub 600 mg na dzień, nie mogą w grupie „Best Supportive Care” nagle rozpocząć leczenia dawką 800 mg, lecz w zależności od leczenia początkowego tylko do uprzedniego maksimum.

Kierownictwo badania

- PD dr Peter Reichardt, Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg, HELIOS Klinikum Bad Saarow i HELIOS Klinikum Berlin-Buch.
- Miejsce prowadzenia: różne ośrodki badawcze.



Imatinib (na żółto) w kieszonce wiążącej BCR-ABL



Dokładne dopasowanie do kieszonki wiążącej: Poprzez zmianę cząsteczki Imatinibu rozwinięto nową substancję aktywną Nilotinib.



9.13. Pozostałe badania/ programy

Badania i obserwacje stosowania (AWB):

Głównie w przypadku już dopuszczonych substancji, Imatinibu i Sunitynibu; celem jest uzyskanie więcej danych i informacji na temat skutków ubocznych, tolerancji, compliance (wierności terapii), dawkowania i innych kwestii.

Sunitynib (Sutent®) + Imatinib (Glivec®)

W 2007 roku, w "Vanderbilt Ingram Cancer Center", Nashville, Tennessee/USA rozpoczęto po raz pierwszy badanie z zastosowaniem kombinacji Imatinibu i Sunitynibu. Chodzi o badanie fazy I/II z udziałem maksymalnie 15 pacjentów, które ma sprawdzić bezpieczeństwo kombinacji obu zatwierdzonych terapii. Pytanie brzmi, czy kombinacja substancji, które celują na KIT, może funkcjonować synergistycznie i czy oba leki mogą się wzajemnie uzupełniać? To znaczy: czy kombinacja mogłaby przesunąć w czasie moment rozwinięcia się odporności na Imatinib, bez konieczności zwiększania dawki Imatinibu lub zmiany terapii na Sunitynib?

Badania neoadjuwantowe i adjuwantowe:

Badania z zastosowaniem terapii lekowych przed i/lub po operacji/wycięciu. Badania te zostały już omówione w rozdziale 5.5.



WSKAZÓWKA

GOLD-ReGISTry:

GOLD reGISTry to badanie rejestracyjne w celu gromadzenia informacji. Celem jest ustalenie, jak różni lekarze na całym świecie leczą pacjentów z zaawansowanym GIST. W badaniu bierze udział ok. 1000 pacjentów. Około 200 lekarzy w 25 krajach Europy, Ameryki Łacińskiej i Azji przekazują dane do GOLD reGISTry poprzez swoich pacjentów. Na wspólnym forum lekarze zajmujący się GIST na całym świecie mogą wymieniać się informacjami na temat aktualnych koncepcji leczenia GIST. W ten sposób zyskuje się coraz więcej informacji o GIST. To światowe badanie rejestracyjne prowadzone jest pod naukowym kierownictwem specjalistów GIST, prof. J. Y. Blaya/Francja, prof. P. Casali/Włochy i PD dr P. Reichardt/Niemcy. Uczestnikami mogą być pacjenci z zaawansowanym GIST do 15 miesięcy po postawieniu diagnozy. Jeśli jako pacjent z Europy, Ameryki Łacińskiej lub Azji, jesteś zainteresowany(-a) udziałem w tym badaniu, skontaktuj się z jednym wiodących ekspertów GIST w Twoim kraju lub z krajową organizacją pacjentów chorych na GIST.



Jak już można było przeczytać, średnia wieku chorych na GIST wynosi około 60 lat. Istnieją jednak przypadki GIST w młodszych latach – aż do lat dziecięcych.

GIST to bardzo rzadka forma nowotworu, z ok. 15 przypadkami zachorowań na 1 mln mieszkańców. Odpowiednio u młodszych pacjentów GIST występuje jeszcze rzadziej. Obecnie szacuje się, że maksymalnie 1-2% wszystkich przypadków GIST stanowi „GIST pediatryczny“. W Niemczech, Austrii i Szwajcarii oznacza to razem ok. 15-30 nowych pacjentów na rok.

GIST pediatryczny określany jest obecnie najczęściej jako podtyp „dorosłej” odmiany GIST. Niektórzy eksperci przypuszczają jednak, że GIST pediatryczny jest samodzielną chorobą. Zasadniczo GIST dziecięcy zdefiniowany jest od 2004 roku (CTOS) jako GIST u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Istnieją pewne istotne odchylenia lub różnice pomiędzy pediatrycznym a występującym u dorosłych nowotworem GIST. Choroba występuje częściej u dziewczynek niż u chłopców – najczęściej w wieku od 6 do 18 lat. Jednakże istnieją też przypadki zachorowań młodszych pacjentów. Następujący przegląd podsumowuje najważniejsze wyniki dotychczasowych badań:

INFO

Retrospektywne badanie 350 przypadków w „Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)” w Nowym Jorku/USA, wykazało 5 przypadków zachorowań poniżej 18. roku życia (1,4%) i 10 przypadków (2,9%) u młodych dorosłych (18 do 29 lat).

Przeгляд odnośnie pediatrycznego (dziecięcego) nowotworu GIST:

- Występuje częściej u kobiet/dziewczynek niż u mężczyzn/chłopców.
- Najczęściej ma początek w żołądku.
- Może objawiać się poprzez wiele nowotworów pierwotnych w żołądku (nie przerzutów) – często określane jako wieloogniskowy.
- Rośnie wolniej, mniej agresywnie.
- Komórki nowotworowe mają raczej formę nabłonkową.
- Wskaźnik odpowiedzi na Imatinib jest raczej niższy niż u dorosłych chorych na GIST.
- Zwykle nie występują mutacje KIT lub PDGFRA, a więc jest to typ dziki (głównie u dziewczynek).

Jak w przypadku dorosłych, nowotwory GIST u młodych chorych rozpoznawane były przed rokiem 2000 jako inne mięsaki, np. mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięśniak gładkokomórkowy zarodkowy (leiomyoblastoma) lub GANT. Ponieważ wiemy coraz więcej o biologii GIST, te poprzednie rozpoznania mogły w rzeczywistości określać pediatryczny nowotwór GIST.

Objawy

Najczęstszymi objawami w przypadku dziecięcego GIST są:

- Niedokrwistość – często określana jako anemia z niedoborem żelaza.
- Krwotoki, np. w postaci krwi w stolcu.
- Bóle w jamie brzusznej i uczucie pełności.

10. GIST pediatryczny (dziecięcy)

Przebieg

Dziecięce nowotwory GIST rosną wolniej i mniej agresywnie niż GIST u dorosłych. Występują jako jedno lub więcej ognisk nowotworowych głównie w żołądku. Nowotwór, który został wycięty, może wystąpić ponownie – albo w pobliżu poprzedniego miejsca (nawrót miejscowy) lub w odległych miejscach, np. w wątrobie. Nawrót miejscowy w pierwotnym miejscu może składać się z jednego lub wielu ognisk nowotworowych – w przypadku nawrotów w odległych miejscach chodzi najczęściej o przerzuty. Klasyfikacja ryzyka została jasno zdefiniowana dla GIST u dorosłych – Tabela według Fletchera (2002): Bazuje ona na wielkości nowotworu głównego i wskaźnika mitozy (prędkości podziału komórek). Pierwsze badania wykazują, że tabela według Fletchera może nie wystarczyć jako klasyfikacja ryzyka w przypadku dziecięcego GIST.

Leczenie

Leczenie dziecięcego GIST praktycznie się nie różni od klasycznej terapii GIST. Również tutaj operacja to pierwszy krok w leczeniu młodego pacjenta z nowotworem głównym. Celem jest również i tutaj usunąć nowotwór jako całość i uzyskać obrzeża operacji wolne od nowotworu (wycięcie R0). Rodzaj i zakres operacji zależy oczywiście od miejsca i wielkości nowotworu.

Nowotwory pediatryczne GIST rosną powoli, co oznacza - mniej agresywnie. Jednakże w większości przypadków dochodzi do nawrotów. W niektórych przypadkach zasadne może być omówienie optymalnego – ewentualnie późniejszego – okna czasowego dla operacji, wraz z zespołem interdyscyplinarnym (chirurgiem i onkologiem) doświadczonym w terapii GIST.

Substancja Imatinib to podstawowa terapia w przypadku przerzutów i/lub nowotworu GIST niemożliwego do zoperowania. Chociaż wyniki leczenia pediatrycznego GIST Imatinibem są ograniczone, wydaje się, że Imatinib jest mniej skuteczny w przypadku dzieci i młodzieży. Przyczyną jest to, że większość nowotworów pediatrycznych GIST nie wykazuje żadnych mutacji w KIT lub PDGFRA, są to więc typy dzikie. Mutacje KIT lub PDGFA to cele terapii Imatinibem.

Nowe substancje aktywne, jak Sunitynib, były stosowane u niektórych młodych chorych, lecz jest za wcześnie, aby stwierdzić jednoznacznie, jak skuteczna jest ta terapia i jakie skutki uboczne wywołuje u dzieci. Dużą trudnością w badaniu nowych leków do zastosowania przez dzieci jest to, że praktycznie wszystkie badania kliniczne GIST z zastosowaniem nowych substancji wykluczają udział pacjentów poniżej 18. roku życia.

Ekspertyza

Ponieważ „GIST dziecięcy“ jest tak rzadki, niezwykle trudno jest – również dla specjalistów – zebrać doświadczenie w tym zakresie. W całym obszarze niemieckojęzycznym, według naszej wiedzy, nie istnieje specjalista GIST lub onkolog dziecięcy, zajmujący się konkretnie pediatrycznymi nowotworami GIST. Przyjaciele z naszej siostrzanej spółki „The Life Raft Group“ (LRG) intensywnie pracują nad tematem „nowotworów GIST u dzieci“. Organizacja LRG zidentyfikowała tu ponad 60 przypadków – również w innych krajach. W ramach projektu badawczego wspieranego przez Novartis LRG usiłuje zebrać więcej wiedzy o diagnozie, terapii i kontroli dziecięcego GIST we współpracy z wiodącymi klinikami w USA.

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nowy Jork, NY/USA

www.mskcc.org
Dr Michael LaQuaglia,
chirurg dziecięcy
Dr Cristina Antonescu,
patolog

Texas Children's Hospital, Houston, TX/USA

www.txccc.org
Dr Alberto Pappo, onkolog dziecięcy
Dr Jed Nuchtern, chirurg dziecięcy



WSKAZÓWKA

Rodzicom chorych dzieci zalecamy nawiązanie kontaktu z krajowymi specjalistami GIST w danym kraju. Posiadają oni najczęściej dobre kontakty na scenie międzynarodowych specjalistów GIST i badań. Nawet jeśli do tej pory nie zgromadzono w poszczególnych krajach wielu doświadczeń w zakresie dziecięcego GIST, poprzez międzynarodowe kontakty można wykorzystać tak zwane wirtualne centrum kompetencji.

Krajowe organizacje pacjentów chorych na GIST chętnie udostępnią osobiste dane kontaktowe Life Raft Group. Jeśli jako rodzice chorych dzieci znacie dobrze język angielski, więcej informacji w Internecie na temat dziecięcego GIST można znaleźć tutaj: www.liferaftgroup.org lub www.gistsupport.org. Poza tym, istnieje możliwość wymiany informacji w specjalnej grupie poprzez system pocztowy Life Raft Group.

11. Opieka po leczeniu/wartości laboratoryjne

11.1. Znaczenie opieki po leczeniu/kontroli przebiegu leczenia

Obserwacja pacjentów chorych na GIST jest niezbędna w przypadku terapii lekowych. Aktualne wytyczne NCCN Guidelines podają, co następuje:

- każdy chory z miejscowym lub potencjalnie usuwalnym GIST,
- każdy chory, u którego GIST został całkowicie usunięty,
- każdy chory z progresją GIST lub z przerzutami

powinien poddawać się ściślemu badaniu co 3-6 miesięcy, włącznie z tomografią komputerową brzucha.

Cele regularnej opieki po terapii/kontroli przebiegu to:

Odpowiednio wczesne rozpoznanie

- miejscowego nawrotu,
- przerzutów (wątroba, otrzewna),
- zmian = progresji choroby;

Ocena terapii w zakresie

- skuteczności, odpowiedzi (nie tylko wielkość, ale i gęstość = jednostki HU),
- możliwych skutków ubocznych (ich stopień),
- zachowania czerwonych i białych krwinek,
- czynności wątroby i nerek.

11.2. Przedziały czasowe i metody opieki po leczeniu

Dobra opieka po leczeniu/kontrola przebiegu choroby następuje interdyscyplinarnie, to znaczy, we współpracy różnych medycznych grup zawodowych.

Przedziały czasowe opieki opierają się na grupach ryzyka według tabeli Fletchera.

Metody badania opierają się również na umiejscowieniu nowotworu pierwotnego i przerzutów (wątroba, jama brzuszna).

Ogólnie:

Wywiad lekarski, wartości laboratoryjne, badanie kliniczne

W zależności od nowotworu pierwotnego:

Żołądek przy miejscowym wycięciu

CT brzucha, gastroscopia, endosonografia

Żołądek przy gastrektomii:

CT brzucha

Jelito cienkie:

CT brzucha

Jelito grube:

CT brzucha, kolonoskopia

Odbytnica:

CT brzucha, MRT, rektoskopia, endosonografia



WAŻNE

Dotyczy to również pacjentów, których nowotwór GIST został skutecznie usunięty i którzy nie posiadają innych nowotworów. Ciągłe mamy do czynienia z przypadkami, w których chorzy – po udanym usunięciu nowotworu – zwalniani są do domu jako osoby „wyleczone” bez następującej, regularnej obserwacji. Przynajmniej 50% tych pacjentów po całkowitym wycięciu doświadcza nawrotu choroby lub przerzutów. Dlatego długotrwała obserwacja pacjentów w krótkich odstępach czasu jest bardzo ważna, nawet po skutecznym usunięciu nowotworu.

Przedziały czasowe badań kontrolnych podczas opieki po leczeniu opierają się na grupach ryzyka według tabeli Fletchera:

		Lata 1-2	Lata 3-5	Od 6-go roku
very low	bardzo niskie	raz w roku	raz w roku	raz w roku
low	niskie	co 6 mies.	co 6 mies.	raz w roku
intermediate	średnie	co 3 mies.	co 6 mies.	raz w roku
high risk	wysokie	co 3 mies.	co 6 mies.	raz w roku

11. Opieka po leczeniu/wartości laboratoryjne

- Gastroskopia lub kolonoskopia powinny zostać przeprowadzone najpóźniej po 6 miesiącach. Późniejsze odstępy czasu co 6 lub 12 miesięcy – o tym decyduje lekarz prowadzący.
- CT: W przypadku przeciwwskazań lub alergii na środek kontrastu, w pojedynczych przypadkach może być wskazana MRT.
- PET lub PET-CT to nie rutynowa procedura, lecz stosowana tylko w szczególnych przypadkach.



INFO

U ok. 10% pacjentów GIST wykazano w przeszłości lub w dalszym przebiegu drugi nowotwór. Z tego powodu niektórzy eksperci GIST zalecają – niezależnie od ryzyka nawrotu GIST – coroczną kontrolę rentgenowską klatki piersiowej.



WAŻNE

Lekarze doświadczeni w walce z GIST wiedzą, jakie odstępy czasowe i metody opieki po leczeniu są konieczne i zasadne. Osobista opinia obu autorów: lepiej poddać się regularnej, intensywnej opiece postterapeutycznej/kontroli przebiegu niż czegoś nie zauważyć i odkryć o wiele za późno.

11.3. Opieka po leczeniu/kontroli przebiegu w wypadku terapii celowanych

Odpowiedź

Jak już wielokrotnie wspomniano, kryterium wielkości nie jest najistotniejsze dla sukcesu terapii celowanej – lecz zmiana gęstości poprzez przemiany w strukturze tkanki. Dlatego przy ocenie CT obrazów GIST pomiar i ocena gęstości (mierzonej w HU = Hounsfield-Units) ma szczególne znaczenie.

Badanie krwi/wartości laboratoryjne

U chorych we wczesnym stadium terapii co ok. 6 tygodni bada się krew. Należy również regularnie sprawdzać funkcjonowanie wątroby i nerek. Częstotliwość przeprowadzanych testów powinna być duża w fazie początkowej terapii. Jeśli dodatkowo przyjmowane są leki, badanie krwi jest przede wszystkim zasadne wtedy, gdy leki mogłyby oddziaływać na wątrobę lub nerki.

Określenie koncentracji Imatinibu w krwi – tak zwane stężenie osoczone – nie jest obecnie częścią rutynowego badania krwi (ma ono miejsce tylko w ramach badań). To specjalne badanie może być przeprowadzane tylko przez kilka laboratoriów i najczęściej nie jest refundowane przez systemy zdrowotne. O znaczeniu stężenia osoczonego można było przeczytać już w rozdziale 7.

Ultrasonografia

Jest zasadniczo możliwa w przypadku GIST, powinna jednak być przeprowadzana przez lekarza doświadczonego w zakresie badań ultrasonograficznych i GIST. Poza tym ważne jest, aby zawsze ten sam lekarz przeprowadzał następujące badania.

Skan CT

Chorym na GIST z przerzutami zaleca się kontrole co 3 miesiące. Chorzy na GIST, u

których usunięto operacyjnie nowotwór i nie występują przerzuty, powinni stosować się do zaleconego planu kontroli onkologa lub do tabeli ryzyka według Fletchera.

Skany PET

To wrażliwe, szybkie i niezawodne wskaźniki do testowania odpowiedzi na terapię Imatinibem. Wychodzi się założenia, że pozytywny efekt terapii może zostać udokumentowany już po 24 do 48 godzin.

11.4. Wartości laboratoryjne

Poniżej można znaleźć wartości laboratoryjne istotne dla GIST, jak i terapii docelowych. Tabela pokazuje:

- Skrót/nazwę wartości
- Co jest mierzone?
- Jaka jest wartość normalna?
- Co to znaczy? Jakie są konsekwencje/interwencje terapeutyczne?
- Jak postępować i co ma zrobić lekarz?

Hb/Hemoglobina:

Czerwony barwnik krwi i główna część czerwonych krwinek

Ery/Erytrocyty:

Czerwone krwinki

Leukos/Leukocyty:

Białe krwinki

Thrombos/Trombocyty:

Płytki krwi

GPT/ALAT:

Aminotransferaza alaninowa

GOT/ASAT:

Aminotransferaza asparaginianowa (enzym)

Bilirubina:

Żółtobrazowy barwnik, produkt uboczny m.in. hemoglobiny, barwi stolec na ciemno,

AP:
Fosfataza zasadowa (enzym)

Krea/Kreatynina:
Podstawowy produkt przemiany materii, wydalany poprzez nerki

TSH:
Hormon stymulujący tarczycę



WAŻNE

Normalne wartości mogą się różnić w zależności od laboratorium. Skontaktuj się w tej sprawie z lekarzem. Krytyczne wartości to raczej ogólny punkt odniesienia. To, czy dana wartość jest dla Ciebie krytyczna i co można zrobić,

należy omówić z lekarzem. Tabela może stanowić jedynie punkt odniesienia. Przed podjęciem jakichkolwiek działań należy koniecznie porozmawiać z lekarzem, on Cię zna i wie, co jest potrzebne w Twoim przypadku.

Przegląd: Ważne wartości laboratoryjne dla pacjentów chorych na GIST

Jak nazywa się wartość laboratoryjna?	Gdzie mierzona jest ta wartość?	Co jest mierzone?	Co jest normalne?	Co to znaczy?	Jak postępować i co ma zrobić lekarz?
Hb/Hemoglobina	Krew całkowita	czerwony barwnik krwi	>14 g/dl	Niedokrwistość lub niedobór krwi może być spowodowana GIST lub terapią	Można rozważać przetoczenie krwi
Ery/Erytrocyty	Krew całkowita	Czerwone krwinki	4,5-6 Tpt/l	Niedokrwistość lub niedobór krwi może być spowodowany GIST lub terapią	Można rozważać przetoczenie krwi
Leukos/Leukocyty	Krew całkowita	Białe krwinki	4-10 Gpt/l	Leukopenia, siły obronne osłabione, powodem może być terapia	Ścisła kontrola wartości, zwracanie uwagi na oznaki typu gorączka
Thrombos/Trombocyty	Krew całkowita	Płytki krwi	140-400 Gpt/l	Trombocytopenia (małopłytkowość), prawdopodobieństwo krwotoku zwiększone, powodem może być terapia	Zwracanie uwagi na oznaki krwotoku
GPT/ALAT	W surowicy krwi	Czynność wątroby	<50 U/l	Upośledzenie czynności wątroby, powodem może być terapia, dodatkowe leki lub przerzuty w wątrobę	Ścisła kontrola leczenia towarzyszącego
GOT/ASAT	W surowicy krwi	Czynność wątroby	<50 U/l		
Bilirubin	W surowicy krwi	Czynność wątroby	<18 µmol		
AP	W surowicy krwi	Czynność wątroby	<130 U/l		
Krea/Kreatynina	W surowicy krwi 24 godziny w moczu	Wartość nerek	<120 µmol	Upośledzenie czynności nerek, powodem może być Imatinib	
TSH	W serum krwi	Wartość tarczycy	0,27-4,2 mU/l	Hipotyreoza lub niedoczynność tarczycy, powodem może być Sunitynib	Uzasadnione może być przyjmowanie hormonów tarczycowych



12. Leksykon GIST

Abdomen: Brzuch, brzuszny: Dotyczący brzucha.

AIO: Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (Wspólnota Pracy Onkologii Internistycznej) w Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Ambulatoryjny: Bez pobytu w szpitalu.

AMN 107: Określenie badania nowej substancji firmy Novartis – Nilotinibu, nazwa handlowa Tasigna® - należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Anamneza (wywiad lekarski): Historia choroby – potocznie również uzyskiwanie wyników poprzez wywiad z pacjentem.

Anemia (niedokrwistość): Niedobór krwi. Powstaje w wyniku braku czerwonych ciałek krwi lub czerwonego barwnika (hemoglobiny) w wyniku np. masowej utraty krwi (np. gdy GIST krwawi do wnętrza).

Angiogeneza: (grec. = powstawanie naczyń) Tworzenie się naczyń krwionośnych i chłonnych np. w rosnącym nowotworze.

Anus Praeter: Sztuczny odbył w ścianie brzucha.

Aplikacja/aplikować: Podanie leku doustnie (tabletki, sok, proszek), doodbytniczo (czopek), pozajelitowo (zastrzyk, infuzja) lub przez skórę (maść, okład, plaster). W przypadku zastrzyków wyróżnia się: Dożylny, domięśniowy, śródskórny, podskórny (w tkankę tłuszczową pod skórą), dootrzewnowy.

Apopotoza: Śmierć komórki lub genetycznie zaprogramowane „samobójstwo“ = obumarcie komórki.

ASCO: (ang.) American Society of Clinical Oncology: Amerykańskie Stowarzyszenie Onkologów (spotkanie ASCO – ważny, coroczny kongres).

ATP: Adenozynotrójfosforan. Wymagany w ciele w trakcie niemal wszystkich procesów z wykorzystaniem energii.

Badanie krwi: Wyniki laboratoryjne pobrania krwi: Np. pomiar zawartości hemoglobiny, policzenie czerwonych i białek krwinek oraz wykrycie relacji krwinek, jak i płytek krwi.

Badanie podwójnie ślepej próby: Ani lekarz testujący, ani pacjent nie wiedzą, czy uczestniczący pacjent otrzyma testowaną substancję lub terapię standardową lub placebo.

Badanie ślepej próby: Lekarz testujący wie... Badanie otwarte: Oboje wiedzą...

Badanie wieloośrodkowe: Badanie – plan, który obejmuje wiele ośrodków badawczych i wielu lekarzy.

Benign: Łagodny. Przeciwnieństwo = malignant = złośliwy.

BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – Narodowy Instytut Leków i Produktów Medycznych. Instytut, który decyduje w Niemczech o dopuszczeniu (lub zakazie) leków.

Biopsja: Badanie medyczne. Pobieranie tkanki do wyjaśnienia histologicznego rodzaju nowotworu (m.in. do stwierdzenia, czy nowotwór jest łagodny, czy złośliwy).

BMS 354825: Określenie badania nowej substancji firmy Bristol-Myers-Squibb – Dasatinibu, nazwa handlowa Sprycel® - należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Chemioterapia: Leczenie nowotworów złośliwych za pomocą substancji chemicznych (leków cytostatycznych), które hamują rozmnażanie komórek nowotworu złośliwego i prowadzą do ich obumarcia. W przypadku chemioterapii chodzi o leczenie systemowe, czyli w całym ciele. Skutki uboczne chemioterapii mogą znacznie pogorszyć jakość życia chorego. Pojęcie chemioterapii zostało wprowadzone w 1906 roku przez Paula Ehrlicha. Opracował on pierwszy, prawdziwy lek chemioterapeutyczny przeciw kile.

Chroniczny/przewlekły: Trwający przez długi czas. Większość chorób nowotworowych należy do „chorób przewlekłych”.

c-KIT lub receptor KIT: Również zwany CD117. Obok morfologii i lokalizacji nowotworu pozytywne zabarwienie tkanki nowotworowej w kierunku KIT określa najważniejszą oznakę rozpoznania GIST. (Ustalane przez patologa na podstawie próbki tkanki.) Odpowiada typowi III receptorowej kinazy tyrozynowej. Długotrwała aktywacja tej kinazy tyrozynowej jest postrzegana jako bezpośrednia przyczyna powstawania GIST.

Compassionate Use Program: Rodzaj „programu awaryjnego“/badania firmy farmaceutycznej w celu udostępnienia bardzo potrzebnych substancji chorem – przed ich dopuszczeniem do użytku.

Compliance: Wierność terapii. Gotowość pacjenta do współpracy w ramach środków diagnostycznych i terapeutycznych lub dostrzymanie zasad terapii. Przeciwnieństwo = Non-Compliance.

Coping: Psychiczne zwalczanie choroby nowotworowej i jego skutki. Istnieją różne strategie Copingu zwalczającego. (Pomoc: Psychoonkologia).

CT tomografia komputerowa: Obrazująca procedura, podczas której prześwietlane jest ludzkie ciało, warstwa po warstwie.

Czynnik komórki macierzystej: Materiał informacyjny.

Dawkowanie: Ustalenie ilości substancji na jednostkę czasową – czyli tydzień, dzień, godzinę – itd.

DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie – Niemieckie Stowarzyszenie Hematologii i Onkologii (Szwajcaria = SGH, SGMÖ, Austria = ÖGHO). Każdego roku z dużymi wspólnymi obradami trzech stowarzyszeń z tych krajów.

Diagnoza: Rozpoznanie choroby; Diagnostyka = badania prowadzące do ustalenia choroby. Rozpoznanie różnicowe.

Diuretyk: Lek moczopędny, który poprzez działanie w nerkach zwiększa wydalanie wody (oddawanie moczu).

DNA: Kwasy dezoksyrybonukleinowe. Ludzki genom przechowywany w jądrze każdej komórki.

Dodatek: Coś, co tworzy całość z czymś innym.

Duodenum: Dwunastnica.

ECPC: (ang.) European Cancer Patient Coalition: Stowarzyszenie ponad setki organizacji chorych. Reprezentuje interesy europejskich pacjentów wobec instytucji europejskich i polityki. Umożliwia i wspiera praktyczną wymianę doświadczeń pomiędzy europejskimi organizacjami pacjentów.

Ekson: Dokładniej rzecz biorąc, w przypadku GIST umiejscowienie mutacji w receptorze KIT odgrywa ważną rolę. Recep-

tor jest podzielony na ponumerowane odcinki – tak zwane eksony. Najczęściej mutacje GIST znajduje się w eksonach 11 i 9, rzadziej w eksonach 13 lub 17.

Ektomia: (gr. = wycięcie). Określa w chirurgii usunięcie organu. Przykład: Całkowite usunięcie żołądka = gastrektomia.

Embolizacja: Chemoembolizacja: Wstrzykiwanie substancji zamykających naczynia do naczyń krwionośnych w celu przerwania zaopatrywania w krew nowotworów.

EMA: (ang.) European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Europejski Instytut Oceny Produktów Medycznych. Zatwierdzenie EMA oznacza np., że lek może być dopuszczony jednocześnie w wielu krajach.

Endogeny: Powstający w ciele. Przeciwnieństwo = Egzogenny. Powstają na zewnątrz i z zewnątrz docierają do organizmu.

Endoskop: Instrument podobny do węża ogrodowego (ze źródłem światła), który jest stosowany do badania (mówi się też o endoskopii) organów takich, jak żołądek i jelito.

EORTC: (ang.) European Organization for Research and Treatment of Cancer. Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka. Przykład: Badanie EORTC = wskazówka, że chodzi tu o badanie europejskie.

Epidemiologia: (grec. epi = na, demos = lud, logos = nauka). Dyscyplina naukowa, która zajmuje się m.in. rozprzestrzenieniem się i przebiegiem chorób.

ESMO: (ang.) European Society for Medical Oncology: Europejskie Stowarzyszenie Onkologów Medycznych.

FDA: (ang.) Food and Drug Administration: Amerykański Instytut Zdrowia = instytut dopuszczający do użytku produkty medyczne w USA.

Gastrektomia: Usunięcie żołądka.

Gastro...: Dotyczący żołądka...

Gastroskopia: Endoskopia żołądka.

GIST wrodzony: GIST dziedziczny. Może wystąpić tylko w wyniku błędu genetycznego w komórce bakterii. Do tej pory opisano tylko kilka przykładów (Japonia i Francja).

Glivec®: Nazwa handlowa substancji aktywnej Imatinib (w USA Gleevec™) firmy Novartis. Leki doustne (terapia pierwszego rzutu) w przypadku GIST niemożliwego do operacji i/lub z przerzutami. Nowa generacja leków antynowotworowych (należy do nowej grupy terapii docelowych – nie do grupy klasycznych chemioterapii), tak zwany inhibitor kinazy tyrozynowej lub inhibitor transdukcji sygnałowej. Poprzez blokadę przerywa w pewnym miejscu kinazy tyrozynowej dopływ informacji do komórki i zatrzymuje w ten sposób niekontrolowany wzrost komórek GIST.

Grading: (ang. to grade = uporządkować według pewnych kryteriów) Stopień różnicowania złośliwych nowotworów, ocena agresywności nowotworu (przede wszystkim z punktu widzenia histologicznego i cytologicznego) następuje według stopni G1 do G4.

Gruzołakorak: Określenie złośliwego nowotworu, który wyrasta z tkanki gruczołowej.

Hemoglobina: Czerwony barwnik krwi.

Hepato...: Dotyczący wątroby.



Heterogeny: Z wielu części składowych.

Hipertermia: Leczenie ciepłem, w ramach którego niektóre części ciała rozgrzewa od 42 do 44°, aby zwalczyć komórki nowotworowe za pomocą gorąca.

Histologia: Badanie tkanek. Nauka i edukacja o histologii (i funkcjonowaniu) tkanki ciała.

Histopatologia: Nauka o chorobowych zmianach tkankowych.

Homodimer: Tworzenie się pary anten (część receptorowej kinazy tyrozynowej) na powierzchni komórki, które łączą się poprzez czynnik komórki macierzystej (SCF).

Hormony: Nośniki informacji, inne dla każdego człowieka, które tworzą się w komórkach chłonnych pewnych systemów organicznych i wreszcie przedostają się do krwi: W ten sposób uzyskuje się dostęp do komórek ze specjalnymi „miejscami do dokowania” (receptorami), w których wiadomość może być przeczytana. Od uwolnienia się hormonów do ich zadziałania może minąć od kilku sekund (np. adrenalina) do godzin.

Hospitalizowany: W szpitalu.

HPF: (ang.) High Power Fields = pole o dużym powiększeniu. Poprzez ustawienie powiększenia pod mikroskopem patologicznym obserwuje wycinek krwi (pole obrazowania) badanego preparatu. Dzięki znornomowanym ustawieniom i tej jednostce pomiaru wyniki są porównywalne.

HU: (ang.) (Hounsfield): Jednostka masy dla badań CT w celu ustalenia gęstości tkanki nowotworu.

Imatinib: Substancja chemiczna = substancja aktywna Glivec®.

Interakcje: Również interaktywność. Wzajemny wpływ leków w ich działaniu. W ten sposób stężenie leku w osoczu może zostać zmniejszone lub zwiększone lub lek może zwiększać lub zmniejszać stężenie innych leków.

Interdyscyplinarnie: Współpraca z lekarzami różnych dziedzin (chirurg, gastroenterolog, hematolog onkolog, patolog, radiolog, psychoonkolog etc.) w niektórych przypadkach nowotworu. Zinstytucjonalizowany w klinikach. np. w tak zwanych tygodniowych Tumorboards lub Comprehensive Cancer Centers.

Inwazyjny: W przypadku raka mówi się o nowotworze inwazyjnym, jeśli wrasta on w otaczającą tkankę.

Jelitowy: Należący do jelita.

Kardio...: Dotyczące serca.

Kinazy tyrozynowe: Enzymy lub biokatalizatory, które wyglądają jak anteny na zewnętrznej stronie ściany komórki i funkcjonują jak przełączniki: aktywowane są poprzez materiały informacyjne i przekazują sygnały do jądra komórki (transdukcja sygnału).

Kinazy: Enzymy, które służą jako przekazniki/materiały informacyjne.

Klastogeny: Powodują „złamania” w chromosomach. Struktura ulega zaburzeniu i dochodzi do mutacji. (ma miejsce transdukcja – wymiana końcówek)

Komisja etyki: Gremium składające się z lekarzy, teologów, prawników, statystyków, pielęgniarek i laików, które decyduje o podjęciu badania w klinice, w której przeprowadzone będzie to badanie.

Komórki Cajala: Małe komórki, które znajdują się wokół agregatów komórek nerwowych na zewnętrznej ścianie przewodu pokarmowego. Są to tak zwane komórki nadające krok (Pacemaker-Cells) dla komórek przewodu pokarmowego. Komórki Cajala ujawniają gen KIT i są prawdopodobnie komórkami wyjściowymi w postawianiu GIST.

Krezka: Podwojenie się otrzewnej, które wychodzi z tylnej ściany brzucha.

Krętnica: Ostatnia część jelita cienkiego.

Kryteria CHOI (lub ANTOCHA): Kryteria do ustalenia odpowiedzi na terapię docelowe w przypadku GIST. Za sukces terapii uznaje się odpowiedź nie na redukcję wielkości, według kryteriów WHO lub RECIST. Mówi się o odpowiedzi na terapię nawet, jeśli wielkość nowotworu w CT nie zmniejszyła się. Ważnym kryterium jest tutaj pobranie gęstości nowotworu (kontrast – mierzone w HU (Hounsfield-Units).

Kryteria RECIST: (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Zatwierdzone kryteria do oceny sukcesu terapii, aby móc interpretować wyniki pomiaru wielkości nowotworu za pomocą procedury obrazowania.

Kurowanie: (łac. curare = leczyć) Środki terapeutyczne nakierowane na wyleczenie choroby.

Laparoskopia: Endoskopowe badanie wnętrza jamy brzusznej (otwarcie operacyjne = laparotomia).

Leki cytostaticzne: Stosowane w leczeniu nowotworów leki chemioterapeutyczne hamują rozmnażanie komórek nowotworowych. Dlatego nazywane są lekami cytostaticznymi (grec. kytos = komórka; statikos = doprowadzanie do pozycji stojącej). W zależności od ich punktu ataku lub mechanizmu działania leki cytostaticzne dzielone są na różne grupy.

Ligand: Cząstka wiążąca się.

Limfocyty: Komórkowy składnik krwi, który należy do tak zwanych białych krwinek.

Metabolizm: (grec. = metabolismós = przemiana materii) Przyjmowanie, transport i przemiana chemiczna materiałów w organizmie, jak i wydalanie do otoczenia produktów końcowych przemiany.

Mięsak: Złośliwy nowotwór tkanki łącznej/miękkiej. GIST należą do grupy mięsaków.

Mitozy: Właśnie dzielące się komórki w procesie wzrostu i odnowy komórek. Wskaźnik mitozy to wartość tempa podziału komórki, a co za tym idzie, wzrostu nowotworu.

Monitoring: (ang.) Obserwacja. Stała opieka pooperacyjna/kontrola przebiegu u pacjentów z nowotworem. W przypadku GIST (w zależności od klasy ryzyka) powinna występować idealnie co trzy miesiące – przynajmniej w postaci rozmowy, wartości laboratoryjnych, badania ultrasonograficznego i CT lub MRT. Również w przypadku operacji/wycięcia GIST (bez terapii lekowej) monitoring powinien szybko zostać uruchomiony ze względu na możliwość nawrotu choroby lub przerzutów.

MRT/MRI: Tomografia rezonansem magnetycznym/obrazowanie rezonansem magnetycznym: Procedura obrazowania.

Multimorbid: Cierpiący na wiele chorób.

Mutacje: Przemiany w genomie, spontaniczne lub wywołane np. przez zewnętrzne wpływy (promienie, zatrucie) na powierzchni molekularnej. Mutacje mogą prowadzić do zmian lub utraty funkcji genów i w ten sposób wpłynąć na zachowanie komórek.

Nawrót miejscowy: Ponowne wystąpienie choroby w tym samym miejscu.

Nawrót: Szczególnie przy późno odkrytych rodzajach nowotworu złośliwego może mieć z czasem miejsce nawrót choroby po leczeniu nowotworu pierwotnego. Nawrót może powstać w miejscu nowotworu pierwotnego (nawrót miejscowy) lub w postaci przerzutów w innych narządach.

Neoadjuwantowy: Środki zaradcze wspierające terapię, przedoperacyjnie. Stosowane w przypadku GIST – przed usunięciem nowotworu – jak przy neoadjuwantowym badaniu Imatinibem APOLLON w celu zmniejszenia nowotworu i w ten sposób łatwiejszego usunięcia.

Niedrożność jelita: Zakończenie jelita = groźne dla życia przerwanie odcinka jelita poprzez zwężenie lub relokację.

Nieodwracalny: Nieodwracalne szkody to fizyczne lub psychiczne deficyty, których nie da się odwrócić poprzez własne mechanizmy naprawy lub interwencję medyczną.

Nieżyt żołądka: Zapalenie błony śluzowej żołądka.

Nilotinib: Substancja chemiczna = substancja aktywna Tasigna®.

Nowotwory lite: Nowotwory ze stałych tkanek (w przeciwieństwie do złośliwych schorzeń systemu krwionośnego, np. białaczki).

Nowotwór pierwotny: Nowotwór wyjściowy.

Nowotwór: Każdy opisany guz (zarówno łagodny, jak i złośliwy)

Obrazowanie rezonansem magnetycznym: Nazywane również tomografią rezonansu magnetycznego (MRT). Badanie obrazowe w celu uwidocznienia wewnętrznych organów i tkanek za pomocą pól magnetycznych i fal radiowych.

Obrzęk: Nagromadzenie wody w tkance:

Odporność: Niewrażliwość (na substancję aktywną).

Odwracalny: Możliwy do wyleczenia. Uszkodzenia, które goją się bez śladu.

Okreźnica: Jelito grube; Kolonoskopia = endoskopia jelita.

Onkologia: Nauka o nowotworach: Jeden z działów medycyny wewnętrznej, który zajmuje się, często interdyscyplinarnie, badaniem (przyczyn, powstawania, itd.), leczeniem i terapią chorób nowotworowych. Lekarz specjalista = onkolog.

Ostry: Nagle występujący, o szybkim przebiegu.

Paliatywny: Łagodzący, nieleczący, np. zmniejszenie bólu. Dziedzina medycyny: Medycyna paliatywna.

Patogeneza: Powstawanie, rozwój choroby.

Patologia: Nauka o chorobach, tzn. badanie praw choroby, anatomia patologiczna = patologia zmian tkankowych/narządowych. Histologia = patologia zmian tkankowych. Fizjologia = zmiana czynności organów. Lekarz specjalista = patolog.

PDGFR A + B: (ang.) Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha and Beta (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu alfa i beta).



Pediatria: Medycyna dziecięca. W przypadku GIST: Pediatric GIST (ang.). W przypadku pacjentów chorych na GIST średnia wieku wynosi ok. 60 lat. Jednakże są też przypadki GIST w wieku dziecięcym.

Perforacja: Otwarcie zamkniętego otworu w ciele, albo spontanicznie (poprzez martwicę, zapalenie), albo w wyniku urazu.

Peritoneum: Otrzewna. Błona śluzowa, która otacza wszystkie organy brzuszne i wyściela jamę brzuszną.

PET: Tomografia pozytronowa emisyjna: Procedura obrazowania, która może wykryć aktywność przemiany materii w tkance nowotworowej. Stosowana w pierwszej kolejności w przypadku GIST w celu udowodnienia skuteczności i w trakcie monitorowania terapii, ale również do zlokalizowania oraz oceny rozprzestrzenienia się nowotworu.

Placebo: Pseudolek (niegroźny proszek – nie substancja aktywna).

Preparat: Próbką tkanki oddawana do badania patologicznego.

Progresja: Postęp choroby – przebieg nowotworu u pacjenta wykazuje postęp choroby. Progresja może pojawić się miejscowo / ogniskowo lub systemowo / wielogniskowo.

Przerzuty: Siostrzane komórki nowotworu, które tworzą się w innych obszarach ciała, jak jama brzuszna lub inne narządy. W przypadku GIST przerzuty najczęściej występują w wątrobie i otrzewnej (Peritoneum).

RAD 001: Kod badań dla leku firmy Novartis. Obecnie używany jako immunosupresor = Everolimus (substancja aktywna), Certican® (nazwa handlowa). Obecnie stosowany w badaniach nad GIST jako terapia skojarzona z Imatinibem przy progresji choroby.

Rak kolorektalny: Pojęcie ogólne dla raka jelita grubego.

Rak okrężnicy: Rak jelita. Druga pod względem zachorowań choroba nowotworowa w Niemczech, która najczęściej ma swój początek w komórkach chłonnych jelita. Następnie powstają łagodne polipy, które z czasem degenerują się. Ok. ¼ tych nowotworów powstaje w odbytnicy (rak odbytnicy).

Rak: Nowotwór. Złośliwy nowotwór nabłonkowy.

Randomizacja: Przydzielenie pacjentów w badaniu do różnych procedur terapeutycznych zgodnie z zasadą przypadku.

Receptor: Częstka docelowa komórki wrażliwa na pewne bodźce i w szerszym sensie „urządzenie sygnałowe” w narządzie lub układzie narządów, reagujące na specyficzne wpływy. Pewnego rodzaju antena na powierzchni komórki, do której zbliżają się materiały informacyjne lub hormony i po nawiązaniu kontaktu, wysyłają specjalny sygnał do komórki.

Rectum: Odbytnica. Odbytniczo = w odniesieniu do odbytnicy.

Reklasyfikacja: Ponowne badanie tkanki nowotworu z perspektywą innej diagnozy. Przykład: reklasyfikacja GIST. W Skandynawii i w Niemczech ok. 30% zreklasyfikowanych mięsaków okazało się GIST.

Remisja: Przejściowe zredukowanie lub nawet zniknięcie objawów choroby, jednak bez osiągnięcia leczenia.

Screening: (ang. = badanie przesiewowe). Systematyczna procedura testowa stosowana do zidentyfikowania pewnych właściwości obiektów testowanych w ramach zdefiniowanego obszaru testowego – ten składa się zwykle z dużej liczby prób lub osób (pacjentów).

Sieć: (łac. omentum = sieć) W medycynie lub anatomii tak opisuje się dwie jednostki w jamie brzusznej. Omentum majus (sieć większa) i omentum minus (sieć mniejsza).

Skutki uboczne: Side effects (ang.): Niepożądane efekty towarzyszące w trakcie przyjmowania leku. Pojawiają się częściowo dlatego, że lek wpływa na inne komórki poza nowotworowymi (z podobnymi lub takimi samymi mechanizmami działania).

Stężenie osoczowe: Wartość koncentracji leku/substancji aktywnej w organizmie/krwi.

STI 571: Nazwa badawcza leku Glivec® we wczesnej fazie rozwoju.

Streszczenie: (ang.) Pisemne podsumowanie medycznej prezentacji ważnych wyników badań, np. na spotkaniu ASCO.

SU 11248: Nazwa badawcza leku Sutent® we wczesnej fazie rozwoju.

Sunitynib: Substancja chemiczna = substancja aktywna Sutent®.

Sutent®: Nazwa handlowa substancji firmy Pfizer dopuszczonej w 2006 roku – substancja aktywna Sunitynib – kod badawczy SU 11248. – należy do grupy inhibitorów wielu kinaz (terapii celowanych). Stosowany w przypadku nietolerancji Imatinibu, jak również odporności na Imatinib – czyli w wypadku progresji choroby. Celem (targets) są – obok KIT i PDGF – również receptory VEGF, FLT, CSF i RET.

System odpornościowy: (łac. Immunis = wolny, nietknięty) W pełni funkcjonalny i wielowarstwowy system obronny istoty żyjącej, która powinna unikać i zwalczać niebezpieczeństwa ze strony czynników wywołujących chorobę, materiałów ciał obcych lub również zdegradowanych komórek ciała. Neutralizuje substancje obce i niszczy komórki, które uzna za błędne. System odpornościowy jako pojęcie określa współgranie w złożonej sieci, w której znajdują się różne organy, typy komórek i chemiczne molekuly.

Tasigna®: Nazwa handlowa nowej substancji firmy Novartis – substancja aktywna Nilotinib – kod badawczy AMN 107 - należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej. Dopuszczenie w przypadku CML (przewlekłej białaczki szpikowej) oczekiwane jest w ciągu kilku tygodni; w przypadku GIST rozpoczęto nowe, światowe badanie odnośnie zastosowania Nilotinibu w terapii trzeciego rzutu.

Terapia doustna: Leki przyjmowane przez połykanie (tabletki, soki, itd.).

Terapia: Leczenie. Choroba jest oporna na terapię, jeśli nie ma odpowiedzi na terapię.

Toksyczność: Trujące właściwości substancji.

Typ dziki: GIST bez stwierdzonej przemiany w eksonie.

Umiejscowienie nowotworu: Miejsce lub powstanie nowotworu.

Uzupełniający (adjuwantowe): Dodatkowo wspierający działanie terapii, np. „terapia profilaktyczna”, jak w przypadku badań wspomagających z zastosowaniem Imatinibu po całkowitym usunięciu nowotworu – jako profilaktyka przeciw możliwemu nawrotowi.

Uzupełniający (adjuwantowe): Wspomagający, wspierający, towarzyszący (np. terapię towarzyszącą).

Wewnątrztrzewnowy: Otoczony powłoką brzuszną.

Węzły chłonne: Układ chłonny obejmuje całe ciało, podobnie jak krwiobieg i jest ważny dla obrony własnej organizmu. Węzły chłonne znajdują się na całym ciele i służą unieszkodliwianiu czynnika chorobotwórczego, substancji obcych lub komórek nowotworowych.

Wodobrzusze: Nagromadzenie płynów w jamie brzusznej.

Wycięcie: Usunięcie nowotworu.

Zachorowalność: Statystyczna częstotliwość zachorowań 1000 z 10 000 obserwowanych pacjentów w określonym czasie.

Zespół dłoni-stopy: Bolesne zaczerwienienia (rumień) i obrzęk na dłoniach i stopach. W zależności od zakresu takiego nowotworu skóry dla pacjenta oznacza to uciążliwość od lekkiej po bardzo ciężką.

Złośliwy: Zwany w języku angielskim jako „malignant”. Przeciwnieństwo = benign = łagodny. Nowotwory złośliwe nie szanują – w przeciwieństwie do łagodnych – naturalnych granic tkanek, lecz wrastają w sposób naciekający i/lub niszczycielski w inne tkanki i mogą tworzyć przerzuty w innych regionach ciała/narządach.

Znacznik nowotworu: Materiały białkowe lub inne substancje biologiczne we krwi lub innych płynach organizmów, których podwyższona koncentracja może wskazywać na nowotwór lub jego nawrót. Wszystkie znaczniki nowotworu są albo tworzone ze zdegradowanych komórek, albo ze zdrowej tkanki w reakcji na wzrost nowotworu.

Znużenie: Szczególnie męczące zmęczenie. Występuje albo w wyniku choroby nowotworowej, albo jako skutek uboczny (i konsekwencja) terapii.

Żołądkowo-jelitowy: Odnosi się do przewodu pokarmowego: jamy ustnej, przełyku, żołądka, jelita cienkiego i grubego.



międzynarodowa deklaracja opublikowana przez Global GIST Community w celu promowania dostępu do najnowszych metod terapii i opieki nad pacjentami chorującymi na GIST, bez względu na miejsce ich zamieszkania. 1 lipca 2007

Opracowana, uzgodniona i podpisana przez reprezentantów światowej organizacji pomocy chorym na GIST (GIST Patient Advocacy Groups) podczas międzynarodowej konferencji, która odbyła się w dniach:

29 czerwca – 1 lipca w Bad Nauheim - Niemcy

Deklaracja: Stwierdzenia Podstawowe

1. Gastrointestinal stromal tumour (GIST) jest rzadko występującym nowotworem mesenchymalnych (łączy) tkanek żołądka, przewodu pokarmowego i związanych z nim organów. Występowanie tego nowotworu wynosi 12-15 przypadków na milion mieszkańców i nowotwór jest oceniany jako rzadki. Stanowi mniej niż 0,5% wszystkich zdiagnozowanych nowotworów.
2. We wczesnych latach 21 wieku terapia GIST została zrewolucjonizowana poprzez wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowych. Przed ich wprowadzeniem zdiagnozowany z zaawansowanym GIST pacjent miał przed sobą średnio mniej niż dwa lata życia. Z pojawieniem się inhibitorów kinazy tyrozynowej (np. imatinibu jako leku pierwszego rzutu) prognozy wzrosły znacząco. Ponad 85% pacjentów reaguje pomyślnie na lek i odnosi korzyść przez wiele lat.

Deklaracja: Cel

1. Wyznajemy przekonanie, że wszyscy pacjenci powinni być traktowani w ten sam sposób bez względu na rasę, narodowość, wiarę, wiek, płeć czy status ekonomiczny
2. Dokument jest Deklaracją wspólnie uchwaloną przez zebrane w dniu 1 lipca 2007 w Bad Neuheim (Niemcy) stowarzyszenia wspomagające pacjentów z GIST
3. Identyfikuje ona zestaw podstawowych standardów które polecamy uwadze lekarzy, osób związanych z systemami opieki zdrowotnej, administratorów szpitali i płatników systemu aby je zaadaptowali i wcielali w życie dla dobra pacjentów którym służą.
4. Światowe grupy wspomagania pacjentów z GIST będą monitorowały wprowadzanie tej deklaracji i będą publikowały informacje o systemach opieki zdrowotnej, które tę deklarację wcieliły do praktyki.

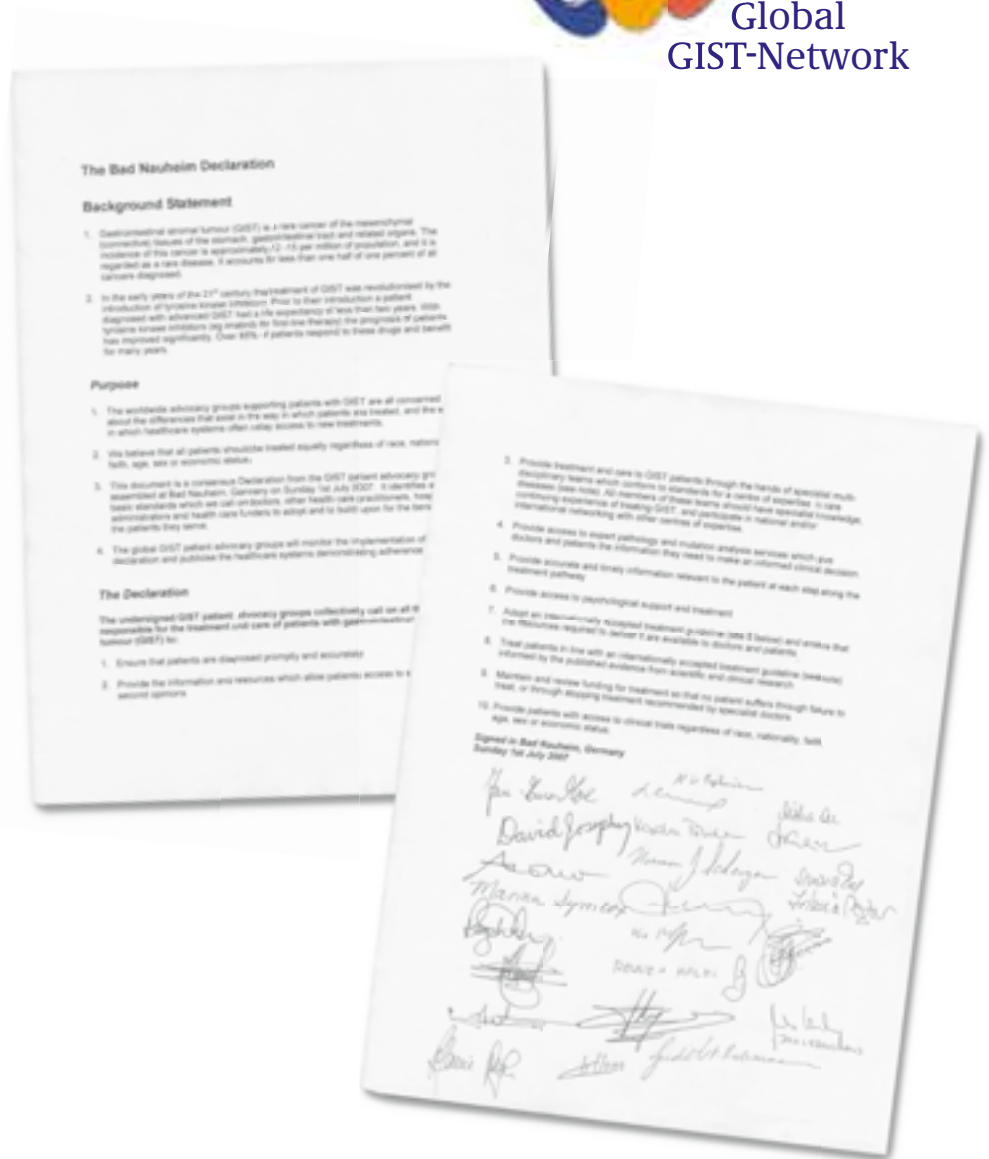
Deklaracja:

Wszyscy podpisani reprezentanci stowarzyszeń wspierających pacjentów z GIST wspólnie wzywają wszystkich odpowiedzialnych za leczenie i opiekę nad pacjentami chorymi na GIST (gastrointestinal stromal tumor) do:

1. Zapewnienia pacjentom niezwłocznego dostępu do szybkiej i właściwej diagnozy.
2. Zapewnienia informacji i środków, które zapewnią pacjentom dostęp do specjalistycznej drugiej opinii.
3. Dostarczania pacjentom chorym na GIST leczenia i opieki za pośrednictwem wielo-specjalistycznych zespołów , które dostosują środki terapii i opieki co stworzy standardy dla ośrodków eksperckich związanych z rzadkimi chorobami. Wszyscy członkowie tych zespołów powinni mieć specjalistyczną wiedzę, bieżące doświadczenie w leczeniu GIST i uczestniczyć w krajowych i/lub międzynarodowej współpracy z innymi centrami ekspertów.
4. Zapewnienia dostępu do specjalistycznej patologii i analizy mutacji co da lekarzom i pacjentom informacje, których potrzebują aby podejmować decyzje kliniczne.
5. Dostarczania pacjentowi dokładnej i na czas informacji na każdym etapie leczenia. Zapewnienia leczenia i wsparcie psychologicznego.

6. Zapewnienie dostępu do pomocy i terapii psychologicznej.
7. Przyjęcia zaakceptowanych międzynarodowo wytycznych postępowania leczniczego i zapewnienia lekarzom i pacjentom dostępności środków potrzebnych do ich realizacji.
8. Leczenia pacjentów zgodnie z międzynarodowo przyjętymi wytycznymi podanymi do publicznej wiadomości przez opublikowane dowody z badań klinicznych i naukowych.
9. Dbłości i dokonywania kontroli środków na leczenie aby żaden pacjent nie ucierpiał w wyniku braku dostępu do leczenia lub w wyniku wstrzymania leczenia zaleconego przez lekarzy specjalistów.
10. Zapewnienia pacjentom dostępu do badań klinicznych bez względu na ich rasę, narodowość, wiarę, wiek, płeć lub status ekonomiczny.

Signed in Bad Nauheim, Germany -
Sunday 1st July 2007



Komentarz do 3:
Przykład standardu "Centre of Excellence" podaje Unia Europejska – w Raporcie: "Networks of Reference for Rare Diseases".

Link: www.ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_8_en.htm#1

Komentarz do 8:
Obecnie obowiązujące wytyczne leczenia GIST to:

- ESMO-Guidelines – Marzec 2004 (Lugano) zostaną aktualizowane w październiku 2007
- NCCN-Guidelines (National Comprehensive Cancer Network) – Luty 2007

Załącznik

1. The Global GIST-Network	Strona 99
2. Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST – Polska	Strona 100
3. Rejestr Kliniczny GIST	Strona 101
4. Wykaz placówek leczących GIST w polsce	Strona 102
Podziękowania	Strona 104
O chorobie i autorach	Strona 105



Crossing Borders To Unite Against GIST!

„Global GIST-Network“ – online

Strona internetowa Global GIST-Network znajduje się pod adresem:
www.globalgist.net

Kontakt:

globalgistnet@lebenshauspost.org

Organizacje pacjentów chorych na GIST/grupy/kontakty – na całym świecie:

Belgium

Contactgroep GIST – Belgium
Kris Heymann
kh@contactgroepgist.be

Canada

Life Raft Group Canada
David Josephy
djosephy@uoguelph.ca

France

A.F.P.G. Ensemble contre le GIST
Estelle Lecointe
ensemblecontrelegist@yahoo.fr

Germany, Austria

Das Lebenshaus e.V.
Markus Wartenberg
wartenberg@lebenshauspost.org

Great Britain

GIST Support UK
Judith Robinson
judith@ndrobinson.plus.com

Great Britain

Sarcoma UK
Roger Wilson
roger@df.lair.demon.co.uk



Hungary

CML es GIST betegek egyesulete
Tunde Kazda
cmlgist@cmlgist.hu

Ireland

Carol + Roy Jones
roycal@eircom.net

Israel

Israel GIST Group
Benjamin Shtang
ehuds@merkavim.co.il

Italy

Associazione Italiana GIST – A.I.G.
Anna Costato
anna.costato@virgilio.it

The Netherlands

Contactgroep GIST – Nederland
Carolien Verhoogt
cv@contactgroepgist.nl

Norway

Life Raft Group Norway
Jan-Einar Moe
jeinmoe@online.no

Poland

Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST
Stanisław Kulisz
stowarzyszenie@gist.pl

Romania

Romania GIST-Network
Ene Simona
si_mi_ene@yahoo.com

Switzerland

Das Lebenshaus e.V.
Ulrich Schnorf
ulrich.schnorf@bluewin.ch

Uruguay

Fabrizio Martilotta
fabrizio.martilotta@gmail.com

USA

Life Raft Group USA
Norman Scherzer
nscherzer@liferaftgroup.org

USA

GSI GIST-Support International
Marina Symcox
symcoxkd@sbcglobal.net



Stowarzyszenie nasze powstało w sierpniu 2004 roku. Po okresie badań klinicznych Glivecku (wówczas jeszcze STI 271) okazało się, że ten nowo zarejestrowany lek nie jest refundowany. Był to czas, kiedy znikwały Kasy Chorych a powstawał Narodowy Fundusz Zdrowia. Powstanie Stowarzyszenie jest, więc wynikiem poczucia gniewu i determinacji 24 jego założycieli. Nasze wysiłki skoncentrowaliśmy na uświadamianiu władzom systemu opieki zdrowotnej o istnieniu choroby GIST, skutecznego na nią leku i potrzeby natychmiastowej decyzji o refundacji. Nie było to wtedy łatwe i jeszcze przez długi czas napotykał się na opór ze strony systemu. Liczba chorych ze zdiagnozowanym GIST rosła, rosły potrzeby i Stowarzyszenie miało pełne ręce roboty. Pomocne okazało się spotkania z innymi, doświadczonymi, stowarzyszeniami. Pomogły one nam „dorastać”. Uświadomiliśmy sobie, że to nie tylko pacjenci chorują, ale sam system opieki zdrowotnej wymaga naprawy. Rozwinęliśmy i rozwijamy działania edukacyjne, pomoc merytoryczną i materialną chorym, współpracujemy z klinikami, w których leczeni są chorzy na GIST, mamy bardzo dobre kontakty z wieloma lekarzami i nade wszystko pomoc ze strony lekarzy. Jesteśmy zapraszani na konferencje lekarskie gdzie mamy możliwość zaprezentować nasze Stowarzyszenie i opowiedzieć o naszych planach i oczekiwaniach współpracy od lekarzy z ośrodków leczących GIST. Obecnie Stowarzyszenie liczy prawie 200 członków. Mamy działające sprawnie biuro. Zarząd składa się z wolontariuszy i za naszą pracę nie pobieramy wynagrodzenia. Zorganizowaliśmy dwie konferencje naukowo-szkoleniowe dla lekarzy, konferencje dla pacjentów, wydajemy biuletyny i materiały informacyjne dotyczące naszej choroby. Współpracujemy ze stowarzyszeniami chorych na GIST na całym świecie i bierzemy udział w konferencjach pacjentów z nowotworami. Jesteśmy członkami ECPC (Europejskiej Koali-



„Nasza rodzinka” (tylko część)



Lekarska konferencja naukowo-szkoleniowa

cji Pacjentów Nowotworowych), Global GIST Network, Conticanet. Współpracujemy z zagranicznymi organizacjami pacjentów: Life Raft Group, Das Lebenshaus, Sarcoma UK, GIST Support UK a także wieloma organizacjami chorych w Polsce. Niniejsza publikacja jest też wynikiem naszej współpracy z niemieckojęzycznym stowarzyszeniem Das Lebenshaus. Problemy z refundacją terapii wcale nie skończyły się. Przybywają nowe leki, wzrasta liczba pacjentów i wzrasta liczba potrzeb. Ograniczenia w refundacji są nadal głównym problemem, na jaki natrafiają chorzy. Interwenujemy do władz państwowych, Parlamentu i Rzecznika Praw Obywatelskich. Staramy się spotykać z decydentami i kiedy jest to tylko możliwe przedstawiać im nasze potrzeby. Zawsze będą pacjenci, którzy staną w obliczu sytuacji, która ich przerasta. Stowarzyszenie powinno zawsze być wrażliwe na ich potrzeby i służyć im swoją pomocą. Mamy nadzieję, że zawsze starczy nam sił, pomysłów i możliwości, aby im pomagać.

To praca, która nigdy się nie kończy!

Specjalne wyrazy wdzięczności winni jesteśmy Panu Docentowi Włodzimierzowi Ruce z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii w Warszawie, pracującym tam lekarzom i pielęgniarkom. Bez ich życzliwej współpracy i cierpliwości, jaką nam okazywali i okazują nigdy nie bylibyśmy w stanie osiągnąć tak wiele.

Poza tym okazywana od początku naszego istnienia pomoc ze strony The Life Raft Group i Das Lebenshaus sprawia, że możemy realizować wiele działań w kraju a we współpracy z organizacjami zagranicznymi dla dobra światowej społeczności pacjentów chorych na GIST. Drodzy Przyjaciele dziękujemy Wam za to.



Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

U1. Potocka 14 · 01-652 Warszawa
tel.: (22) 832 21 03, pn-pt 9.00-14.00
stowarzyszenie@gist.pl
www.gist.pl



Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie



Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości

Kierownik:
doc. dr hab. med. Włodzimierz Ruka

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości była pierwszą kliniką narządową, otwartą w nowo zbudowanym Centrum Onkologii na Ursynowie. Pierwszy pacjent szpitalny przyjęty został 26 listopada 1994 roku. Pierwsza operacja odbyła się 6 grudnia 1994 r. był to jednocześnie pierwszy zabieg na bloku operacyjnym CO-I na Ursynowie. Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości jest jedyną kliniką Centrum Onkologii, która ma więcej pacjentów z terenu kraju (ok. 60%) niż z Mazowsza (ok. 40%).

Rejestr Kliniczny GIST
Centrum Onkologii-Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie

02-781 Warszawa, ul. Roentgena 5
Tel. (22) 643 93 75; (22) 546 21 72
Fax. (22) 643 97 91

e-mail: gist@coi.waw.pl
www.gist.coi.waw.pl

Podziękowanie

Specjalne podziękowanie dla Pana dr n. med. Piotra Rutkowskiego z Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii w Warszawie za jego wkład pracy w opracowaniu poprawności medycznej tej książki. Pan doktor służył nam radą radą i pomocą. Bez jego udziału ta książka wiele by straciła. Dziękujemy za poświęcony nam czas.

Stowarzyszenie Pomocy Chorym
na GIST - Polska

Prof. dr hab. med. Włodzimierz Ruka
Doc. dr hab. med. Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich
i Kości
Centrum Onkologii -Instytut im. Marii
Skłodowskiej-Curie
Roentgena 5
02 781 Warszawa
Tel. (22) 546 21 72
email: gist@coi.waw.pl
gist.coi.waw.pl (Rejestr Kliniczny GIST)

Dr hab. med. Czesław Osuch
I Katedra Chirurgii Ogólnej
Ul. Kopernika 40
31 501 Kraków
Tel. (012) 424 80 07
www.rydygier.cm-uj.krakow.pl

Dr n. med. Piotr Koralewski
Ordynator Oddziału Chemioterapii
Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego
im. Rydygiera
Os. Złotej Jesieni 1
31 826 Kraków
tel/fax.012 64 74 628

Prof. dr hab. med. Danuta Karcz
Dr med. Maciej Matłok
II Katedra Chirurgii CM UJ
ul. Kopernika 21
31- 501 Kraków
tel.: 0 12 424 82 00
fax.:0 12 421 34 56
http://www3.uj.edu.pl/Chirurgia2/

Dr n. med. Stanisław Góźdź
Dr n. med. Janusz Słusznik
Świętokrzyskie Centrum Onkologii
Ul. Artwińskiego 3
25 734 Kielce
Tel. (41) 367 43 64
http://www.onkol.kielce.pl/wwwsco/

Dr hab. n. med. Elżbieta Starosławska
Konsultant Wojewódzki ds. Onkologii
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej
Ul. Jaczewskiego 7
20 090 Lublin
Tel. (81) 740 90 04
http://batory.am.lublin.pl/

Dr med. Ewa Solska
SPZOZ Wojewódzka Poradnia
Onkologiczna
Ul. Marii Skłodowskiej Curie 2
80 210 Gdańsk
Tel. (58) 341 70 45

Dr n. med. Elżbieta Nowara
Centrum Onkologii Instytut im. Marii
Skłodowskiej Curie
Klinika Hematologii
Ul. Armii Krajowej 15
44 101 Gliwice
Tel: (32) 278 86 66 lub 278 87 77

Dr n. med.
Bogumiła Czartoryska Arłukowicz
Białostocki Ośrodek Onkologiczny im. M.
Skłodowskiej Curie
Ul Ogrodowa 12
15 027 Białystok
Tel. (85) 741 57 27

Dr n. med. Andrzej Rozmiarek
Konsultant Wojewódzki ds. Onkologii
Klinicznej
Szpital Wojewódzki SP ZOZ Lubuski
Ośrodek Onkologii
Ul. Zyty 26
65 064 Zielona Góra
Tel. (68) 324 36 57
www.szpital.zgora.pl

Dr hab. med. Piotr Potemski
Dr med. Maria Błasińska-Morawiec
Szpital Specjalistyczny im. Kopernika
Regionalny Ośrodek Onkologiczny
Ul. Paderewskiego 4
93 530 Łódź
Tel. (42) 689 50 00
www.kopernik.lodz.pl

Dr n. med. Jerzy Załuska
Dr Wojciech Melerowicz
Wielkopolskie Centrum Onkologii
Ul. Garbary 15
61 866 Poznań
Tel. (61) 854 05 67
http://www.wco.pl/

Dr n. med. Agnieszka Jagiełło Gruszczyńska
Oddział Chemioterapii
Samodzielny Publiczny Zespół
Pulmonologii i Onkologii
Ul. Jagiellońska 78
10 357 Olsztyn
Tel. (89) 535 60 32

Dr med. Emilia Flipczyk-Cisarż
Dr Piotr Hudziec
Dolnośląskie Centrum Onkologii
Ul. Hirszfelda 12
53 412 Wrocław
Tel. (71) 36 89 201; (71) 36 60 202
www.dco.com.pl

Dr hab. med. Wojciech Rogowski
Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA
Ul. Wojska Polskiego 37
10 228 Olsztyn
Tel. (89) 539 80 00
www.poliklinika.olsztyn.pl

Dr Hanna Symonowicz
Szpital Wojewódzki im. M. Kopernika
Chałubińskiego 7
75 581 Koszalin
Tel. (94) 34 88 362 (onkologia)
www.swk.med.pl

Dr med. Jerzy Tujakowski

Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka
Ul. I. Romanowskiej 2
85 796 Bydgoszcz
Tel. (52) 374 30 00
www.co.bydgoszcz.pl

Dr Małgorzata Foszczyńska-Kłoda

Zachodnio Pomorskie Centrum
Onkologii
Ul. Strzałkowska 22
71 730 Szczecin
(91) 42 51 410
www.onkologia.szczecin.pl

Wojewódzki Szpital Zespolony

im. L. Rydygiera

Ul. Świętego Józefa 53/59
87 100 Toruń
Tel. (56) 610 11 00
www.szpital-bielany.toruń.pl

Centrum Onkologii Instytut

Ul. Garncarska 11
31 115 Kraków
Tel. (12) 422 99 00
www.onkologia.krakow.pl

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej

Opolskie Centrum Onkologii
Ul. Katowicka 66a
45 060 Opole
Tel. (77) 441 60 01
www.onkologia.opole.pl

Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

Ul. Ks. J. Bielawskiego 18
36 200 Brzozów
Tel. (13) 430 95 00
www.szpital-brzozow.pl

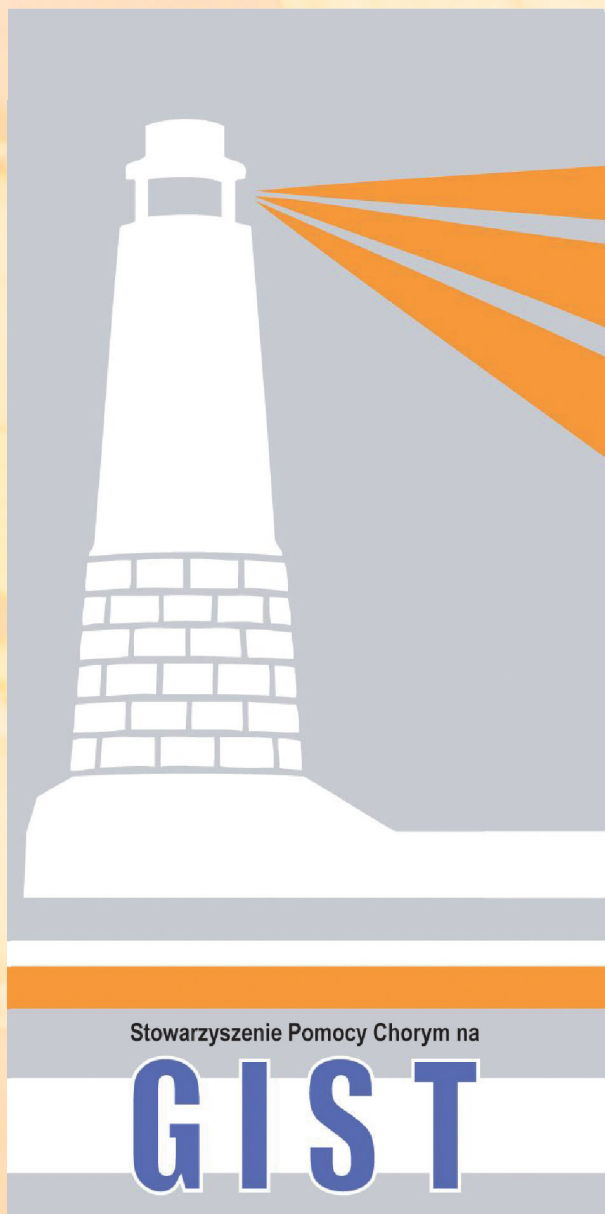
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

Im. F. Chopina 2
Ul. Chopina 2
35 055 Rzeszów
(17) 86 66 000
www.szpital.rzeszow.pl

Wojewódzki Szpital Zespolony

Ul. Królewiecka 146
82 300 Elbląg
(55) 239 59 00
www.szpital.elblag.pl





Jesteś pacjentem GIST?

Masz w rodzinie lub wśród przyjaciół pacjenta GIST?

Potrzebujesz informacji lub pomocy?

Skontaktuj się z nami:

Stowarzyszenie Pomocy Chorym na GIST

ul. Potocka 14, pn-pt, 9.00-14-00

tel. 022 832 2103; kom 503 158 624

stowarzyszenie@gist.pl

www.gist.pl

Misją Stowarzyszenia Pomocy Chorym na GIST

jest wspieranie i towarzyszenie osobom chorym na GIST, ich rodzinom i opiekunom we wszystkich istotnych aspektach ich życia oraz dążenie do zapewnienia chorym na GIST w Polsce leczenia zgodnego z europejskimi standardami.

Naszą misję realizujemy poprzez:

- edukowanie i szerzenie wiedzy na temat GIST
- współpracę z lekarzami i ośrodkami specjalizującymi się w leczeniu GIST
- współpracę z podobnymi stowarzyszeniami w Polsce i za granicą
- pomoc i interwencje w sprawach naszych pacjentów

Podziękowania

Autorzy i przedstawiciele organizacji pacjentów chorych na GIST dziękują w imieniu wszystkich pacjentów chorych na GIST firmie Novartis Oncology za wsparcie finansowe dla tego projektu.

Klauzula zrzeczenia się odpowiedzialności
Wszelkie prawa zastrzeżone – szczególnie kopiowanie, publikowanie (również fragmentów), rozpowszechnianie, tłumaczenie – tylko z wyraźną zgodą organizacji pacjentów Das Lebenshaus e.V.

Niniejszy podręcznik dla pacjentów to bezpłatna oferta informacyjna stowarzyszenia Das Lebenshaus e.V. oraz Global GIST-Network. Służy on jako źródło informacji dla pacjentów chorych na GIST i ich opiekunów (bliskich). Publikacja ta nie jest związana z celami komercyjnymi autorów.

Treść odnosi się do międzynarodowych wytycznych i szeroko dyskutowanych opinii specjalistów (z publikacji, kongresów) w celu postawienia diagnozy, przeprowadzenia terapii i kontynuowania opieki post-terapeutycznej GIST. Tekst został napisany dla Niemiec, Austrii i Szwajcarii i zmodyfikowany przez autorów tak, aby okazał się przydatny również w innych krajach. Istnieje możliwość, że doświadczenia, opinie ekspertów, procedury postępowania, ustalenia i standardy systemów zdrowotnych w poszczególnych krajach są inne. Za to stowarzyszenie Global GIST-Network, autorzy i twórcy nie ponoszą żadnej odpowiedzialności. Każdy pacjent powinien omówić wypowiedzi z własnym lekarzem i/lub przedstawicielami organizacji pacjentów chorych na GIST w jego kraju.

Informacje pochodzące z tego poradnika nie mogą być stosowane zamiast porady lub leczenia przez onkologicznie wykształconych specjalistów. Treść nie może być

stosowana w celu stawiania samodzielnych diagnoz lub przeprowadzania terapii.

W celu ułatwienia w tekście stosowano tylko męską formę zwrotu. Oczywiście żeńska forma jest również uprawniona.

Próbowaliśmy stworzyć poradnik z możliwie największą ostrożnością – jednakże nie można wykluczyć pomyłek i zmian. Rzeczą ludzką jest błędzić! Za to stowarzyszenie Global GIST-Network, autorzy i twórcy nie ponoszą żadnej odpowiedzialności. Jeśli znajdziesz w tekście błędy lub zmiany, poinformuj o tym autorów (globalgistnet@lebenshauspost.org). Dziękujemy!

Źródła

Niniejsza książka powstała z pomocą różnych źródeł. Nasze podziękowania kierujemy szczególnie do następujących osób i organizacji, które bezpośrednio lub niebezpośrednio wspierały nas poprzez rozmowy, publikacje, prezentacje, materiał fotograficzny i ryciny:

Dr med. Gerald Antoch,
Universitätsklinikum Essen

Dr med. Sebastian Bauer,
Universitätsklinikum Essen

Prof. dr med. Christoph-Thomas Germer,
Klinikum Nürnberg Nord

Prof. dr med. Peter Hohenberger,
Chirurgische Univ.-Klinik Mannheim

Dr med. Daniel Pink,
HELIOS Klinikum Bad Saarow

Dr med. Annette Reichardt,
HELIOS Klinikum Berlin-Buch

Dr med. Markus Schlemmer,
Klinikum der Universität München-
Großhadern

Prof. dr med. Hans-Jochen Schütte,
Marien-Hospital Düsseldorf

Dr med. Eva Wardelmann,
Universitätsklinikum Bonn

GSI – GIST Support International –
Marina Symcox (www.gistsupport.org)

The Life Raft Group –
Norman Scherzer i Jerry Call
(www.liferaftgroup.org)

Wikipedia –
www.wikipedia.org/wiki/Hauptseite
Wikipedia to projekt rozbudowy encyklopedii z dostępnych bezpłatnie treści we wszystkich językach świata. Każdy może podzielić się swoją wiedzą. Zapraszamy zdolne autorki i autorów.

Dziękujemy również

Yigit Aslan z „
easytrans24 Global Translations“
z Hamburga za przetłumaczenie poradnika
na osiem języków oraz zatrudnionym tam
tłumaczom
www.easytrans24.com,
info@easytrans24.com

Herbert Thum z
„Team Viskon Kommunikation & Design“
Neustadt/Weinstraße
www.viskon.de
thum@viskon.de
za projekt graficzny i skład ośmiu wersji
językowych



GIST to nowotwory tkanki miękkiej (mięsaki) wywodzące się z przewodu pokarmowego, które są możliwe do zdiagnozowania dopiero od niedawna. Roczna liczba zachorowań wynosi ok. 1500 do 1800 pacjentów w obszarze niemieckojęzycznym. Średni wiek w momencie rozpoczęcia schorzenia to od 55 do 65 lat. Większość GIST powstaje w żołądku i jelicie cienkim. Połowa nowo zdiagnozowanych chorych wykazuje już przerzuty, najczęściej w wątrobie i/lub jamie brzusznej. Przeprowadzone badania tkanki w przypadku GIST pozwalają na oddzielenie od innych mięsaków, jeśli wykryta jest obecność CD117 (KIT). Przed rozpoczęciem terapii należy dokładnie ustalić stadium choroby, aby interdyscyplinarnie wybrać najlepszą terapię dla pacjenta. Nowotwory operacyjne powinny zostać usunięte chirurgicznie. W przypadku nieoperacyjności lub przerzutów terapia doustna (tabletki) lekiem Glivec® (substancja aktywna metanosulfonian imatinibu) 400 mg na dzień (= minimalna dawka) to dziś standard. Leczenie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej to leczenie całkowicie kierowane i należy do nowoczesnych leków nowotworowych, do terapii celowanych. Kwesie terapii neoadjuwantowej i uzupełniającej Imatinibem (terapia przed i po operacji) obecnie wyjaśniane są w ramach badań klinicznych. Dla chorych z nietolerancją Imatinibu lub progresją choroby istnieje możliwość kolejnej doustnej terapii celowanej Sutentem® (substancja aktywna jabłczan Sunitynibu).
www.lh-gist.org lub
info@lebenshauspost.org



Markus Wartenberg (44) jest od czerwca 2003 roku rzecznikiem i kierownikiem organizacji pacjentów Das Lebenshaus e.V. Powołany przez zarząd Lebenshaus, jest on autorem, organizatorem i wykonawcą wszelkich czynności stowarzyszenia wraz z zespołem pacjentów chorych na GIST, współpracowników i doświadczonych lekarzy. Po ukończeniu edukacji w zawodzie urzędnika przemysłowego ukończył studium marketingu i komunikacji we Frankfurcie. Pracował w wielu agencjach komunikacyjnych i PR jako doradca i dyrektor kreatywny dla krajowych i zagranicznych firm. W 1993 roku założył własną agencję z naciskiem na medycynę i komunikację zdrowotną. Po 10 latach opuścił agencję i jest obecnie doradcą, projektantem i autorem tekstów w ramach komunikacji zdrowotnej i pacjentów.
wartenberg@comm-care.de



Dr. Peter Reichardt (49) to jeden z wiodących specjalistów GIST na świecie i współautor amerykańskich i europejskich wytycznych GIST. Ukończył studia medycyny wewnętrznej i hematologii/onkologii w Heidelbergu, jak również w M.D. Anderson Cancer Center w Houston, Teksas. Przez wiele lat był głównym lekarzem Charité w Berlinie, a dziś pracuje jako główny lekarz w klinice hematologii, onkologii i medycyny paliatywnej w HELIOS Klinikum Bad Saarow koło Berlina. Jest również kierownikiem Sarkomzentrum Berlin-Brandenburg. Dr Reichardt jest członkiem narodowych i międzynarodowych organizacji, jak ASCO, ESMO, EORTC, Deutsche Krebsgesellschaft, AIO, DGHO, i inne. Jest rzecznikiem niemieckiego rejestru GIST, zasiada w radzie medyczno naukowej das Lebenshaus i kieruje wieloma badaniami klinicznymi nad GIST.
peter.reichardt@helios-kliniken.de