

Ottimizzazione della dose di imatinib a seguito della progressione della malattia in un paziente con GIST metastatico

Caso clinico

Mariangela Parodi¹, Monica Boitano¹, Luciano Canobbio¹

Abstract

Here we report a case of a man affected by metastatic GIST since march 2007. His oncologic history began in 2006 when he was submitted to ileal resection and diagnosis of abdominal GIST was made. He was free of disease at radiologic controls until march 2007, when peritoneal nodules were shown. He started imatinib as first line therapy at standard dose of 400 mg/day and he reached a partial response at 6 months according to Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST). After 24 months he performed CT scan that showed progression disease. For this reason he increased imatinib dose to 800 mg/day. Imatinib was safely administered and radiologic analysis performed at 3 and 6 months demonstrated stable disease according to RECIST.

The patient is continuing oral therapy with imatinib at 800 mg/day and the disease is still stable.

Keywords: Metastatic GIST; Imatinib; RECIST

Imatinib dose optimisation following the disease progression in a patient with metastatic GIST

CMI 2011; 5(Suppl 4): 3-6

CASO CLINICO

Il nostro caso clinico riguarda un paziente di 68 anni. Ha svolto il servizio di leva. Non fuma, nega allergie a farmaci e alimenti, riferisce saltuaria nicturia e dieta ipocalorica per sovrappeso.

I genitori sono deceduti per cause cardiorespiratorie. A 50 anni, a seguito della diagnosi di calcolosi renale sinistra, è stato sottoposto a litotripsia ed è avvenuto il riscontro ecotomografico di fibroleioma prostatico.

Nel mese di giugno 2006 il paziente si reca in Pronto Soccorso per la comparsa improvvisa di intense algie addominali. Esegue un'ecotomografia addominale, che mostra una neoformazione proliferativa ileale extraluminale di 10 × 5 cm, per cui è sottoposto a intervento chirurgico di resezione ileale con diagnosi di tumore di stroma gastrointesti-

nale (GIST) di ansa del tenue ad alto rischio. Le indagini immunofenotipiche evidenziano l'espressione delle molecole KIT-CD117, mentre la desmina non è espressa e Mib-1 (indice proliferativo) è positivo al 6%.

A ulteriori indagini di imaging il paziente è risultato non metastatico ed è stato sotto-

Perché descriviamo questo caso

Questo caso clinico conferma i dati secondo cui l'aumento della posologia di imatinib a 800 mg/die nei pazienti adulti con tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) maligni non operabili e/o metastatici positivi a KIT (CD117) e in progressione al trattamento convenzionale determina controllo della malattia

¹ UOS Oncologia Medica, Ospedale P.A. Micone, Genova Sestri Ponente

Disclosure

Supplemento realizzato con il contributo di Novartis S.p.A.

Corresponding author

Dott.ssa Mariangela Parodi
mariangelaparodi@asl3.liguria.it

posto a regolari controlli clinico-strumentali in assenza a suo tempo di un trattamento indicato nel setting adiuvante.

Nel mese di marzo 2007 il paziente esegue una TAC torace-addome che evidenzia la comparsa di tre noduli addominali peritoneali di diametro variabile tra 1,5 e 3 cm, che sono confermati a una successiva PET. Il quadro depone per progressione di malattia: lo stadio è metastatico e non operabile.

Il paziente è in buone condizioni generali: è asintomatico, alvo e diuresi sono regolari. Gli esami ematici sono nella norma e non esistono comorbidità limitanti alcun trattamento, per cui si avvia a terapia medica di prima linea con imatinib 400 mg/die.

Imatinib risulta soggettivamente discretamente tollerato per coliche addominali di grado 1 e diarrea di grado 1 secondo i criteri di tossicità della scala ECOG (evento ritenuto di correlazione sospetta con il farmaco e debitamente segnalato al responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza).

Prosegue il follow-up clinico strumentale trimestrale.

La rivalutazione strumentale dopo sei mesi mostra i noduli addominali ridotti a 1-2 cm di diametro massimo, quindi una risposta parziale secondo i criteri di valutazione della risposta RECIST.

Il paziente prosegue il trattamento con imatinib 400 mg/die.

Nel mese di maggio 2009 a una TAC torace-addome risulta una progressione di malattia: i noduli preesistenti sono aumentati di dimensione, raggiungendo un diametro variabile tra 4 e 6 cm. Il paziente continua a essere asintomatico tranne per la diarrea di grado 1. Si concorda con il paziente di proseguire il trattamento con imatinib alla dose di 600 mg/die e, se la tollerabilità al trattamento è conservata, dopo un periodo di osservazione clinica di aumentare la dose a 800 mg/die. Quindi a luglio 2009 il paziente inizia il trattamento con imatinib a 800 mg/die.

I controlli strumentali a 3 e 6 mesi documentano la stabilità di malattia.

Episodi intermittenti di coliche addominali e diarrea di grado 1 risultano essere gli effetti collaterali indotti dalla terapia a 800 mg/die.

Il paziente è tuttora in buone condizioni cliniche e continua il trattamento con imatinib a 800 mg/die.

Domande da porsi

- *A seguito di una progressione di malattia a dosi convenzionali con imatinib, qual è la strategia terapeutica?*
- *Qual è il profilo di tollerabilità di imatinib?*

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I GIST sono i più frequenti tumori mesenchimali del tratto gastrointestinale. Sono caratterizzati nel 95% dei casi da un'alterazione molecolare di una proteina, c-KIT tirosinchinasi (CD117) transmembrana, responsabile di un'incontrollata proliferazione cellulare [1-4].

Imatinib è un farmaco a "bersaglio molecolare mirato" in grado di inibire CD117 [5]. È indicato come trattamento adiuvante nei GIST operati a rischio significativo di ricaduta e nei casi avanzati non operabili e/o metastatici a dosi di 400 e 800 mg/die.

La posologia ottimale di imatinib nei pazienti con malattia estesa è stata argomento di numerosi studi [6-10].

Le linee guida concordano nell'indicare imatinib 400 mg/die come dose iniziale ottimale nella maggior parte dei pazienti, con possibilità, in coloro che esprimono mutazione nell'esone 9 di KIT, di iniziare con 800 mg/die. Tale dosaggio ha infatti dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da progressione in questa categoria di pazienti. In generale il trattamento dovrebbe essere continuato per un periodo indefinito in quanto l'interruzione dell'assunzione generalmente è seguito da progressione del tumore. Nei casi di progressione del tumore in pazienti in trattamento con imatinib 400 mg/die vi è accordo, in assenza di controindicazioni cliniche, nell'aumentare la dose del farmaco a 800 mg/die [11]. L'efficacia della strategia terapeutica è stata evidenziata nello studio EORTC-ISG-AGITG, in cui 133 dei 247 pazienti in progressione di malattia nonostante il trattamento con imatinib 400 mg/die, sono passati a imatinib al dosaggio di 800 mg/die. In questi pazienti è stato evidenziato un controllo di malattia nel 29% dei casi, una PFS media di 11,5 settimane e circa 18% dei pazienti ancora in vita e senza progressione di malattia a un anno dall'incremento della dose [12].

Nel complesso l'incremento di dose risulta ben tollerato. È stato infatti riscontrato solo un lieve aumento della frequenza di anemia e astenia mentre le altre tossicità sono rimaste invariate [12]. Lo studio clinico valutava il confronto tra 400 mg/die e 800 mg/die e ha dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza nel braccio 800 mg/die. L'approccio terapeutico ottimale pertanto prevede l'inizio del trattamento con imatinib a 400 mg/die con successivo incremento a 800 mg/die in caso di progressione di malattia e buona tolleranza al farmaco.

Tale strategia terapeutica, che permette di sfruttare l'efficacia clinica di imatinib ritardando il passaggio a un farmaco di seconda

linea, oltre a essere supportata da diverse evidenze sperimentali, ha avuto esito positivo anche nel paziente oggetto del presente caso clinico il quale, in seguito a progressione di malattia nonostante il trattamento con imatinib 400 mg/die, è passato al dosaggio di 800 mg/die e si trova a oggi, dopo circa 2 anni di trattamento, in buone condizioni cliniche.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

Risposte ai quesiti emersi

- *In seguito a progressione di malattia con il trattamento a dosi convenzionali di imatinib prima di passare ad altre strategie terapeutiche le linee guida sono concordi nell'aumentare il dosaggio a 800 mg/die*
- *In seguito a esposizione a 400 mg/die, l'incremento di dose di imatinib a 800 mg/die risulta ben tollerato con un aumento minimo o nullo della tossicità*

BIBLIOGRAFIA

1. Joensuu H, Roberts PJ, Sirlomo-Rikala M, Anderson LC, Tervahartala P, Tuveson D et al. 1. Effect of the tyrosine Kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal tumor. *N Eng J Med* 2001; 344: 1052-6
2. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of 2. malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64
3. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred 3. gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Am Surg* 2000; 231: 51-8
4. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors definition, clinical, histological, 4. immunohistochemical features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12
5. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumor.5. *Lancet* 2007; 369: 1731-41
6. George D, Demetri G, Charles D. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced 6. gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80
7. Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al; 7. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of Imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumors. A phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3
8. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et 8. al. Efficacy and safety of Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80
9. Blanke CD, Rankin C, Demetri D, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS et al. Phase III 9. randomized intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal tumors expressing the Kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-32

10. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free 10. survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34
11. Casali PG, Blay JY. On behalf of the ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl5): v98-v102
12. Zalcberg JR, Verweij, Casali PG, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al; EORTC Soft Tissue 11. and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group; Australasian Gastrointestinal Trials Group. Outcome of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors crossing-over to a daily Imatinib dose if 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-7