



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα»

Διευθύντρια ΠΜΣ

Π. Κορκολοπούλου Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ : Το Avapritinib ως νέα θεραπευτική επιλογή έναντι των μεσεγχυματικών στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal Stromal Tumors, GIST's)

Τριμελής επιτροπή:

1. Ψυρρή Αδαμαντία (Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών)
2. Κυριαζόγλου Αναστάσιος (Ογκολόγος-Παθολόγος, Επιμελητής Β΄, Ογκολογικής Μονάδας, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. Αττικών)
3. Αλεβιζόπουλος Νεκτάριος (Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α΄, Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	4
Abstract	5
Εισαγωγή	6
Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος (GIST)	6
Παθοφυσιολογία	9
Κλινική εικόνα	11
Πρόγνωση	12
Διάγνωση	13
Θεραπευτικές επιλογές	19
Στοχευμένες θεραπείες έναντι των GIST	23
Το Anapritinib ως νέα θεραπευτική επιλογή έναντι των όγκων GIST	30
Follow – up	37
Υλικά και μέθοδοι	38
Συζήτηση	39
Βιβλιογραφία	42

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης στο πλαίσιο του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την θέση που έχει ο νεότερος αναστολέας τυροσινικής κινάσης Anapritinib στην φαρέτρα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων έναντι των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος (GIST) απο την έγκριση του από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) το 2020.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι στρωματικοί όγκου του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal stromal tumors - GIST) είναι σπάνια νεοπλάσματα που αφορούν περίπου 5% των σαρκωμάτων των μαλακών ιστών και είναι ταξινομημένα ως διακριτά νεοπλάσματα απο το 1990. Εντοπίζονται σε όλο το γαστρεντερικό σύστημα, κυρίως τον στόμαχο και το λεπτό έντερο, ενώ εξορμούνται και από άλλες θέσεις λιγότερο συχνά. Οι όγκοι αυτοί φέρουν μεταλλάξεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι των τυροσινικών κινασών, κυρίως μέσω του KIT (CD117) και του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα προερχόμενο από αιμοπετάλια- άλφα (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA). Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματικούς, έως εμφάνιση αναιμίας, αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, πειστικά φαινόμενα και άλλα. Ανάλογα με την σταδιοποίηση η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργική προσέγγιση ανάλογα με κριτήρια και χημειοθεραπεία. Ακρογωνιαίος λίθος της χημειοθεραπείας είναι οι αναστολείς τυροσινικών κινασών με πρώτης γραμμής το imatinib. Λόγω ανθεκτικότητας στο φάρμακο, έχουν εγκριθεί κι άλλοι αναστολείς με ποικίλη δραστηριότητα. Ξεχωρίζει η δράση του anapritinib ως εκλεκτική θεραπεία έναντι των μεταλλάξεων του εξωνίου 18 D842V του γονιδίου PDGFRA, όπου εμφανίζει σημαντική κλινική ανταπόκριση.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST's) are rare neoplasms that concern about 5% of soft tissue sarcomas and have been classified as discrete neoplasms since 1990. They are found throughout the gastrointestinal system, mainly the stomach and small intestine, while they arise from other sites less frequently. These tumors carry mutations in the tyrosine kinase signaling pathway, mainly through KIT (CD117) and the platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA) gene. Symptoms vary from asymptomatic, to the appearance of anemia, gastrointestinal bleeding, pressure phenomena and others. Depending on the staging, the treatment includes a surgical approach based to criteria and chemotherapy. The cornerstone of chemotherapy is the tyrosine kinase inhibitors with imatinib as the first line. Due to drug resistance, other inhibitors with varying potency have been approved. The action of avapritinib as a selective treatment against exon 18 D842V mutations of the PDGFRA gene stands out, where it shows a significant clinical response.

Εισαγωγή

Ορισμοί

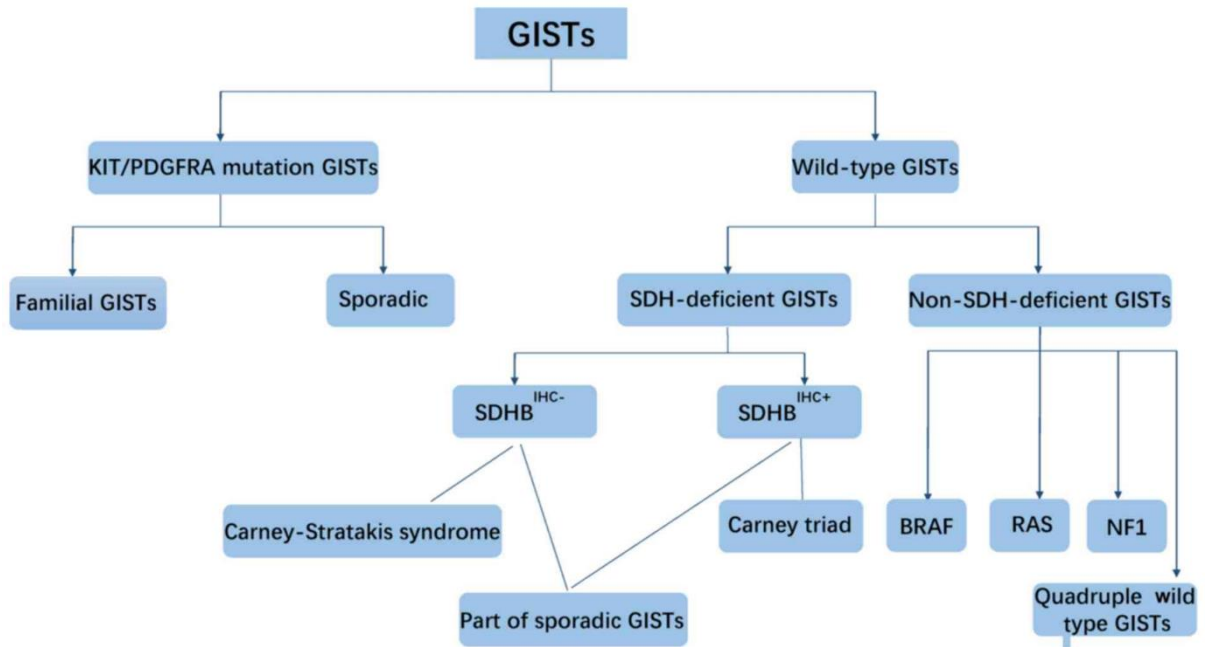
Οι στρωματικοί όγκου του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal stromal tumors - GIST) είναι σπάνια στρωματικά νεοπλάσματα που αφορούν περίπου 5% των σαρκωμάτων των μαλακών ιστών. Πρόκειται για τα πιο συχνά νεοπλάσματα μεσεγχυματικού τύπου της γαστρεντερικής οδού και είναι μια διακριτή ομάδα όγκων που προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal. Η φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων Cajal είναι πως ρυθμίζουν τον περισταλισμό του εντέρου, μια λειτουργία τύπου βηματοδότη και εμπεριέχονται σε μια στοιβάδα μεταξύ αυτής που διεγείρεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και της μυϊκής στοιβάδας του γαστρεντερικού τοιχώματος (Gupta & Rateria, 2021).

Οι όγκοι GIST είναι σπάνια καρκινώματα και είναι διακριτή κατηγορία μόλις από το 1990, καθώς προηγουμένως είχαν κατηγοριοποιηθεί στα νεοπλάσματα προερχόμενα από λεία μυϊκά κύτταρα και είχαν πρωτοπεριγραφεί το 1960. Είναι υποβλενογόνοι όγκοι που εξορμούνται από όλο το γαστρεντερικό με πιο συχνές εντοπίσεις τον στόμαχο (60%) και το λεπτό έντερο (30%). Άλλες λιγότερο συχνές θέσεις εντόπισης είναι το δωδεκαδάκτυλο (5%), το κόλον και το ορθό (< 5%), οισοφάγος και σκωληκοειδής απόφυση (< 1%). Σπανίως οι όγκοι αυτοί εξορμούνται από θέσεις εντός του μεσεντερίου ή στο οπισθοπεριτόναιο και ονομάζονται άτυπα εξωεντερικά GIST. Η οντότητα αυτή των GIST προέκυψε χάρη στην ταυτοποίηση της έκφρασης των KIT (CD117) και μεταλλάξεις των c-KIT (Cenaj et al., 2017). Η κατανόηση των GIST προέκυψε από την ταυτοποίηση της μοριακής βιολογίας γύρω από τα c-KIT, καθώς παλιότερα θεωρούταν πως περίπου 70-80% των περιπτώσεων αφορούσαν καλοήθεις όγκους. Αντίστοιχα μέσω των KIT ταξινομήθηκαν και άλλες κατηγορίες στρωματικών όγκων που θεωρούνταν σαρκώματα ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα. Ενδεικτικά αναφέρεται πως διαγνώσεις καρκινώματος στομάχου ή λειομυοσαρκώματα εντέρου μέσω ανοσοϊστοχημείας αφορούν GIST όγκους. Είναι πια αποδεκτό από την βιβλιογραφία πως όλοι οι τύποι GIST είναι κακοήθεις δυναμικό και κανένας από αυτούς δεν μπορεί να θεωρηθεί καλοήθεια (Edge et al., 2010). Επομένως και οι όγκοι αυτοί έχουν ταξινομηθεί σε στάδια και έχουν παράγοντες κινδύνου και διαφορετικό μεταστατικό δυναμικό ανάλογα με το μέγεθος τους, την εντόπιση και το μιτωτικό πρότυπο. Συγκεκριμένα ταξινομούμενα πλέον στις κακοήθειες αφορούν περίπου το 0.1–3% των καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος.

Ο επιπολασμός των GIST είναι περίπου 15 περιπτώσεις/εκατομμύριο ανά έτος. Με μια μικρή υπεροχή των ανδρών, αφορούν κυρίως ενήλικες άνω των 40 ετών με μια μέση ηλικία εμφάνισης τα 60–65 έτη. Από λοιπούς παράγοντες κινδύνου αναφέρεται και η επαγγελματική έκθεση σε βινυλοχλωρίδιο, ιστορικό ακτινοθεραπείας στην κοιλιακή χώρα (είτε για κακοήθεια είτε για καλοήθεια) (Thomas & Ballinger, 2015). Είναι κυρίως σποραδικά εμφανιζόμενα αλλά μια μικρή υποομάδα ($\leq 5\%$) των GIST εμφανίζονται σε οικογενές πρότυπο με πληθώρα άλλων κακοηθειών. Οι όγκοι GIST ταξινομούνται σε 4 τύπους (Søreide et al., 2016):

- Πρωτοπαθές οικογενειακό σύνδρομο GIST: Σπάνιο, οικογενές σύνδρομο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης GISTs, κυρίως σε νεότερες ηλικίες, ενώ είναι πιθανό να συνυπάρχουν περισσότεροι από ένας GIST. Προκαλείται από ένα γονίδιο KIT που μεταφέρεται από τον γονέα στο παιδί και είναι το ίδιο γονίδιο που μεταλλάσσεται στις περισσότερες σποραδικές μορφές GISTs. Οι άνθρωποι που κληρονόμησαν αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο από έναν γονέα το έχουν σε όλα τα κύτταρα τους, ενώ άτομα με σποραδικά GISTs το έχουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο PDGFRA μπορεί επίσης να προκαλέσει αυτό το γενετικό σύνδρομο. Οι μεταλλάξεις στο PDGFRA γονίδιο υπάρχουν σε περίπου 5% έως 10% των σποραδικών GISTs.
- Τύπου I : Νευροϊνωμάτωση τύπου I (νόσος von Recklinghausen), όπου υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο NF1 και μπορεί είτε να κληρονομείται από τον γονέα, είτε να συμβαίνει πριν από τη γέννηση, χωρίς να κληρονομείται. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πολλούς καλοήθεις (μη καρκινικούς) όγκους που σχηματίζονται στα νεύρα και ονομάζονται νευρινώματα, ξεκινώντας από μικρή ηλικία. Αυτοί οι όγκοι σχηματίζονται κάτω από το δέρμα δημιουργώντας μια εικόνα συνήθως σαν καφέ κηλίδες στο δέρμα («café au lait spots»). Οι ασθενείς με νευροϊνωμάτωση τύπου I διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στρωματικών όγκων, κυρίως wild type GIST εντοπιζόμενων στο έντερο, καθώς και κάποιων άλλων μορφών καρκίνου.
- Η τριάδα Carney χαρακτηρίζεται από στρωματικούς όγκους στομάχου, παραγαγγλιώματα και πνευμονικά χονδρώματα που εμφανίζονται κυρίως στην εφηβεία.
- Σύνδρομο Carney-Stratakis: Πρόκειται για σπάνια κληρονομική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από στρωματικούς όγκους και όγκους νεύρων που ονομάζονται παραγαγγλιώματα. Αυτό το σύνδρομο προκαλείται από μια μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια της σουκκινικής δεϋδρογενάσης (SDHB, SDHC, SDHD). Εμφανίζεται από την

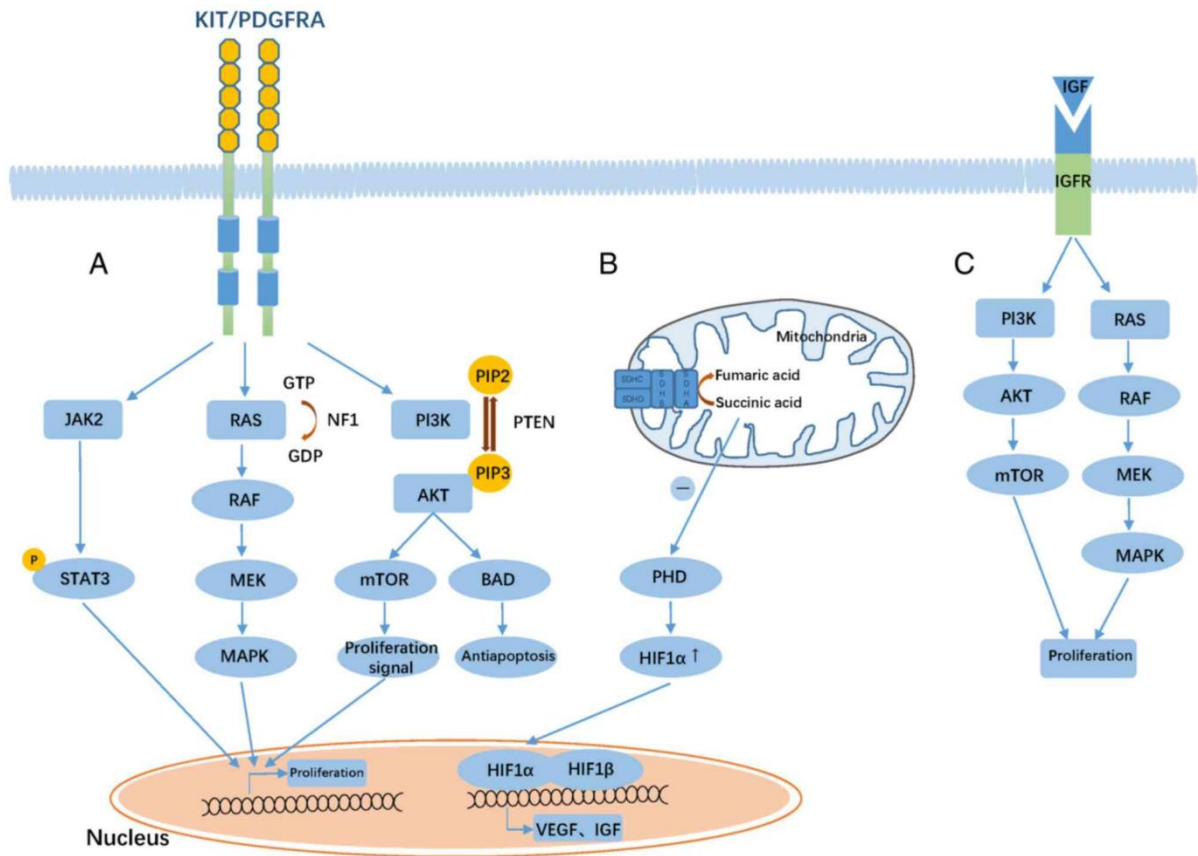
παιδική ηλικία μέχρι τα 30 έτη. Υπάρχουν 2 υποτύποι, ανάλογα με την έλλειψη ή όχι σουκκινικής δεϋδρογενάσης.



Εικόνα 1: Ταξινόμηση των όγκων GIST, από Ding et al., (2020)

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία των γαστρικών όγκων GIST βασίζεται σε δυσλειτουργία της σηματοδότησης του υποδοχέα τυροσινικής κινάσης (receptor tyrosine kinase, RTK), πρωτίστως μέσω του KIT (CD117) και του γονιδίου του αυξητικού παράγοντα προερχόμενο από αιμοπετάλια-άλφα (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA). Μεταλλάξεις στα γονίδια και στην σηματοδότηση αυτή οδηγούν σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση μονοπατιών όπως RAS-RAF-MEK-ERK και PI3K-AKT-mTOR και τελικά ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστολή της απόπτωσης. Ειδικά στα γαστρικά GISTs, η ενεργοποίηση των KIT και PDGFRA ευνοεί την ανάπτυξη του όγκου μέσω υπερπλασίας και υπερτροφίας των κυττάρων, ενίσχυση της αγγειογένεσης και διαφυγή από το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι ενδοκυττάρια αλλαγές στα καρκινικά πλέον κύτταρα ευνοούν την μετάσταση του όγκου, οδηγώντας σε επιθετικές μορφές σε κάποιες περιπτώσεις (Nishida et al., 2021). Ιστολογικά τα γαστρικά GISTs έχουν ποικίλους μορφολογικούς τύπους και φαινότυπους (spindle cell, επιθηλιοειδούς τύπου ή μικτού τύπου) και ανοσοϊστοχημικά εκφράζουν τυπικά ανοσοφαινότυπο CD117 και CD34, γεγονός που θέτει και την διάγνωση, διαχωρίζοντας τα από τους υπόλοιπους μεσεγχυματικούς όγκους.



Εικόνα 2: Σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των GIST

Η κλινική εικόνα ποικίλλει εντόνως και αφορά μικρές εστιακές βλάβες έως και επιθετική, μεταστατική νόσο. Προγνωστικοί παράγοντες όπως το μέγεθος του όγκου, μιτωτικός ρυθμός και ιστολογική ταξινόμηση καθορίζουν την πρόγνωση και θέτουν τα κριτήρια για τις θεραπευτικές επιλογές. Η χορήγηση αναστολέων τυροσινικής κινάσης όπως το αντίσωμα imatinib έφεραν επανάσταση στην διαχείριση τέτοιων ασθενών καθώς στοχεύουν μεμονωμένα στο παθολογικό σηματοδοτικό μονοπάτι. Απο την άλλη, η επίκτητη ανοσία στο imatinib κάνει δυσχερή την διαχείριση ασθενών με μεταστατική νόσο, θέτοντας την βάση για ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Η μοριακή βιολογία και οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του όγκου καθώς και στην ανάπτυξη αντίστασης στην χημειοθεραπεία είναι το έναυσμα για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπειάς (Moga et al., 2024).

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των όγκων GIST είναι ποικίλη, καθώς εμφανίζονται με διαφορετικά συμπτώματα με ένα μεσοδιάστημα περίπου 6 μηνών από την εμφάνιση τους έως την διάγνωση του νοσήματος. Το μέγεθος του όγκου ποικίλει από μερικά χιλιοστά έως και 35 εκατοστά, ενώ το μέσο μέγεθος είναι 5-8 cm. Μικροί όγκοι πιθανά να ανακαλυφθούν τυχαία κατά την διάρκεια χειρουργείου στο λεπτό έντερο, ενδοσκόπηση ή απεικόνιση της κοιλιάς για διαφορετικό λόγο. Συμπτωματικοί είναι περίπου το 70% των ασθενών με όγκο GIST ενώ περίπου ένα 50% έχει ήδη προχωρημένη νόσο κατά την στιγμή της διάγνωσης. Κοινά συμπτώματα αφορούν

- Αναιμία
- Απώλεια βάρους
- Αιμορραγία πεπτικού συστήματος. Συγκεκριμένα η αιμορραγία αποτελεί συχνό σύμπτωμα και σχετίζεται με τη διάσπαση του επιθηλίου του γαστρεντερικού σωλήνα, εμφανιζόμενη ως μέλαινα, αιματέμεση ή αναιμία. Εάν ο όγκος αναπτύσσεται εξωαυλικά, τότε η αιμορραγία μπορεί να εκδηλωθεί ως ενδοκοιλιακή αιμορραγία (οξεία κοιλία).
- Κοιλιακό άλγος
- Εικόνα απόφραξης, διάτρησης, ρήξης εντέρου ή περιτονίτιδας.
- Άλλα συμπτώματα είναι ναυτία, έμετοι, μετεωρισμός καθώς και πιεστικά φαινόμενα σε παρακείμενα όργανα με εμφάνιση τελικά ειλεού ή αγγειακών διαταραχών μέσω πίεσης.

Περίπου 50% των GIST όπως ειπώθηκε, έχουν ήδη μετασταθεί κατά την διάγνωση και συνήθεια θέσεις είναι το ήπαρ (65%) και το περιτόναιο (21%). Άλλες λιγότερο κοινές θέσεις είναι οι πνεύμονες, οστά, εγκέφαλος και λεμφαδένες (Khan et al., 2022).

Πρόγνωση

Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (NCCN, ESMO/EURACAN, French Intergroup Clinical Practice guidelines), οι ευρέως αποδεκτοί προγνωστικοί παράγοντες είναι ο αριθμός μιτώσεων, μέγεθος και εντόπιση του όγκου αλλά και η ρήξη του όγκου. Η καλύτερη πρόγνωση αφορά τα γαστρικά GIST και κάποιες εντοπίσεις στο λεπτό έντερο, ενώ εμφανίζονται κάποιες διαφοροποιήσεις όσον αφορά την εντόπιση συγκεκριμένα στο δωδεκαδάκτυλο καθώς υπάρχουν διαφοροποιήσεις στην επιβίωση. Υπάρχουν μελέτες στην βιβλιογραφία για τα GIST στομάχου όπου αναφέρεται πως αν πρόκειται για μικρό μέγεθος όγκου μπορεί να γίνει τακτική και στενή παρακολούθηση και όχι άμεσα έναρξη κάποιας θεραπευτικής παρέμβασης. Η πενταετής επιβίωση για τα GIST παχέος εντέρου είναι περίπου 33-57% ενώ για την εντόπιση στον οισοφάγο 60%. Σχολιάζοντας τα εξωεντερικά GIST αναφέρεται πως επειδή πρόκειται συχνότερα για μεταστατικές μάζες, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί η πρόγνωση. Ενδεικτικά αναφέρεται πως εάν το μέγεθος του όγκου είναι >10cm, ασχέτως από τον μιτωτικό ρυθμό θεωρείται υψηλού ρίσκου. Παρομοίως αν η μάζα είναι >5 cm αλλά με μιτωτικό ρυθμό >5/50 διαιρέσεις . Οι πιο συχνές κακοήθειες που σχετίζονται με τα GIST είναι κακοήθειες του γαστρεντερικού και μετά ακολουθούν τα λεμφώματα και λευχαιμίες και έπειτα καρκίνος προστάτη, μαστού, νεφρού, πνεύμονα και άλλα. Υπάρχουν πλείστες μελέτες που αναφέρουν κι άλλες συσχετίσεις όπως σαρκώματα οστών, μελάνωμα, καρκινοειδείς όγκοι και άλλα (Zhang, & Liu, 2020).

Διάγνωση

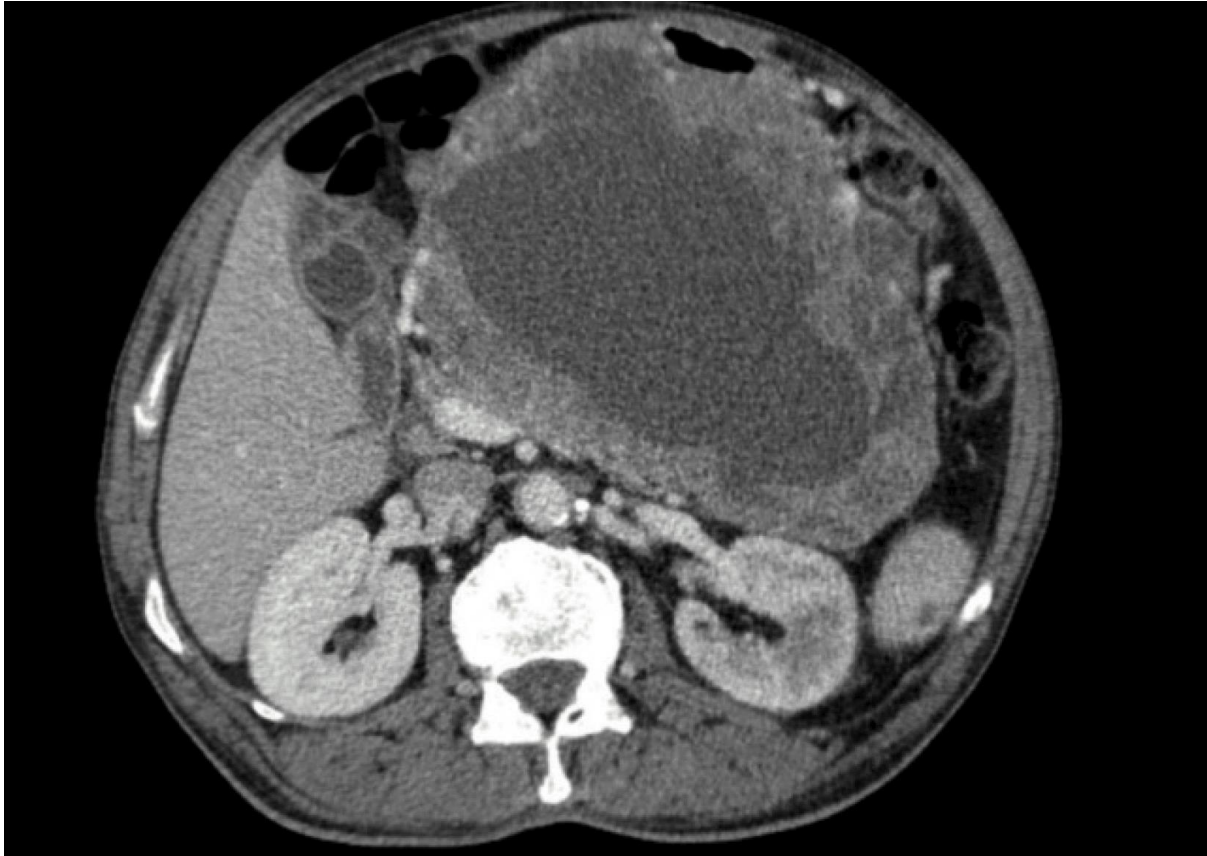
Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές και δεν υπάρχουν ειδικοί καρκινικοί δείκτες στο αίμα για τους στρωματικούς όγκους. Οπότε στις περισσότερες περιπτώσεις σε ασυμπτωματικό έλεγχο ρουτίνας, εάν δεν υπάρχει μικρή έστω αιμορραγία του όγκου με αναιμία χρονίας νόσου, οι εξετάσεις μπορεί να είναι φυσιολογικές και η διάγνωση να καθυστερήσει ώσπου να δώσει συμπτώματα ο όγκος και το στάδιο να είναι προχωρημένο.

Η απεικόνιση έχει καίριο ρόλο στην διερεύνηση μαζών του γαστρεντερικού συμπεριλαμβανομένου και των GIST, όπου υποβοηθά την διάγνωση, σταδιοποίηση και την θεραπευτική προσέγγιση. Οι απεικονιστικές μέθοδοι που προτιμούνται αφορούν συνδυασμό CT, MRI, καθώς και EUS και απεικόνιση με PET για να βρεθεί η θέση, πιθανή διήθηση γειτονικών οργάνων, μεταστατικό δυναμικό, καθορίζοντας σε μεγάλο βαθμό τις θεραπευτικές δυνατότητες για την βέλτιστη πρόγνωση. Οι μορφολογίες των GIST είναι ποικίλες ανάλογα με την απεικονιστική μέθοδο, την θέση του όγκου και άλλα χαρακτηριστικά (Rammohan et al., 2013).

Η απλή ακτινογραφία κοιλίας και απεικόνιση με βάριο έχουν περιορισμένη διαγνωστική χρήση, καθώς πιθανά να αναδειχθεί κάποια μη ειδική βλάβη στο επίπεδο της γαστρικής φυσαλίδας ή να φανεί ως βλάβη με σαφώς οριζόμενα όρια και ενδοαυλική επέκταση που δημιουργεί εντύπωση ελλείμματος διάβασης στον γαστρεντερικό σωλήνα. Χαρακτηριστικά του όγκου όπως αιμορραγικές εστίες, ασβεστώσεις, συρίγγια και εξελκώσεις δεν δύναται να απεικονιστούν με αυτές τις μεθόδους. Ο υπέρηχος κοιλίας θα μπορούσε να ανιχνεύσει κάποια μεγάλη μάζα με ετερογένεια στη δομή της, συχνά με περιοχές νέκρωσης, αλλά το όργανο προέλευσης της βλάβης δεν μπορεί εύκολα να προσδιοριστεί. Ο υπέρηχος μπορεί εύκολα να διακρίνει υποηχογενείς βλάβες ήπατος που αφορούν δευτερογενείς μεταστάσεις, κυρίως στην περιφέρεια του οργάνου. Ο ενδοσκοπικός υπέρηχος είναι πιο χρήσιμος για μικρούς όγκους (<2 cm) στο λεπτό έντερο και κυρίως για την βιοψία κάποιας ήδη απεικονισμένης βλάβης.

Συνήθως τα GIST εξορμούνται απο την εξωτερική μυϊκή στοιβάδα του γαστρικού επιθηλίου και συνεπώς η CT μπορεί εύκολα να διακρίνει την επέκταση στον αυλό, στο εξωτερικό τοίχωμα ή στις λοιπές στοιβάδες του επιθηλίου. Συνήθως απεικονίζονται ως εξωφυτικές μάζες με σαφή όρια και διαφορετικές πυκνότητες, συχνά με περιοχές νεκρώσεων και σπανιότερα με ασβεστώσεις εντός του όγκου, που επεκτείνονται εξωτερικά του γαστρεντερικού τοιχώματος. Οι όγκοι μικρού μεγέθους (<5cm) έχουν συχνά καλοήθη πρόγνωση και συνήθως

απεικονίζονται με ομοιογενή δομή με ή χωρίς σκιαγράφιση, ενώ μπορεί επίσης να εμπεριέχουν και υπόπυκνες περιοχές λόγω νεκρώσεων, αιμορραγίας, κυστικών εκφυλίσεων και άλλων ευρημάτων. Συχνότερα αυτά τα ευρήματα βέβαια ευρίσκονται σε κακοήθειες και μεγαλύτερου μεγέθους όγκους (>6 cm) (Ipoue et al. 2022).



Εικόνα 3: Απεικόνιση στην CT ενός μεγάλου γαστρικού GIST, από Moga et al., (2024)

Η μαγνητική τομογραφία έχει ευρήματα που είναι παρόμοια με την αξονική αλλά είναι πιο χρήσιμη στην απεικόνιση μεγάλων όγκων. Μπορεί να διακριθεί ευκρινώς η έκταση της βλάβης και η διήθηση παρακείμενων ιστών, καθώς και μορφολογίες εντός του όγκου, ως χαμηλού σήματος σε ακολουθία T1 και αυξημένου σήματος σε T2, με αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού. Οι αιμορραγίες εντός του όγκου έχουν διαφορετική απεικόνιση ανάλογα με την κατάσταση που θα βρεθούν. Επιπλέον με την μαγνητική γίνονται δυνατοί ποσοτικοί προσδιορισμοί όπως συντελεστής διάχυσης, παράμετροι αιμάτωσης του όγκου, βαθμός πρόσληψης σκιαγραφικού, χαρακτηριστικά που προσφέρουν πληροφορίες για την ανταπόκριση στο θεραπευτικό πλάνο. Επιπλέον η μαγνητική είναι πιο ευαίσθητη από την CT στην ανίχνευση και χαρακτηρισμό ηπατικών μεταστάσεων.

Αν και η απεικόνιση τους συχνότερα ως εξωφυτικές μάζες, δεν αποκλείεται να φαίνονται ως μικτού τύπου ή με άλλα πρότυπα. Με βάση τον ενδοσκοπικό υπέρηχο, τα γαστρικά GIST μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 4 υπότυπους με βάση την επέκτασή τους βαθύτερα από την μυϊκή στοιβάδα του επιθηλίου. Περαιτέρω λεπτομέρειες για την κατηγοριοποίηση αυτή δεν κρίνονται απαραίτητες να αναλυθούν στο πλαίσιο της εργασίας αυτής.

Η απεικόνιση με PET-CT επιτρέπει την οπτικοποίηση ενεργά μεταβολικά περιοχών και μαζών, γεγονός ιδιαίτερα χρήσιμο στην διάκριση non-GIST όγκων. Επιπλέον απεικονίζονται απομακρυσμένες μεταστάσεις, λεμφαδένες με παθολογική πρόσληψη. Βεβαίως η PET έχει το μειονέκτημα πως ακριβώς επειδή ανιχνεύει μεταβολικά ενεργές δομές, δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ κακοήθειας και φλεγμονής δίνοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα και έτσι μετεγχειρητικά πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά αν χρησιμοποιηθεί ως follow-up μέθοδος. Συνοψίζοντας κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί πως η διάγνωση των GIST εμπεριέχει απαραίτητα παθολογοανατομικά κριτήρια μετά από βιοψία εκτός από τον συνδυασμό απεικονιστικών μεθόδων.



Εικόνα 4: Διεισδυτικός όγκος GIST στον αριστερό ηπατικό λόβo και στο διάφραγμα με πιεστικά φαινόμενα, υπο imatinib, από Moga et al., (2024).

Δεν υπάρχει διεθνής συμφωνία για την ανάγκη προεγχειρητικής ιστολογικής διάγνωσης για τους όγκους του γαστρεντερικού συστήματος. Η διαγνωστική ευαισθησία με βιοψία FNA με μέθοδο EUS για τους όγκους GIST ποικίλουν μεταξύ 62.0 - 93.4%. Ανάλογα με το μέγεθος του όγκου είναι περίπου 71% για όγκους 1 - 2 cm, 86% για μάζες 2 - 4 cm και φτάνει σχεδόν το 100% για μέγεθος > 4 cm. Οι κλασικές μέθοδοι ενδοσκοπικής βιοψίας παρουσιάζουν δυσκολίες για όγκους χωρίς εξελκώσεις. Σε περιπτώσεις βλαβών με εξελκώσεις, η λήψη βιοψίας θέτει την διάγνωση (Poveda et al., 2016).

Ιδιαίτερα η προεγχειρητική βιοψία δεν προτείνεται για περιπτώσεις όπου υπάρχει ισχυρή υποψία για GIST και η βλάβη κρίνεται εξαιρεσίμη. Άμεση λαπαροσκοπική ή ανοιχτή εκτομή του όγκου προτιμάται εφόσον είναι χαμηλής θνητότητας επέμβαση. Όταν η βλάβη είναι ύποπτη, είτε εξαιρεσίμη είτε χειρουργήσιμη κι αν θεωρείται, η προεγχειρητική βιοψία είναι μη αναγκαία. Για βλάβες > 5 cm ή όταν υπάρχουν συμπτώματα αιμορραγίας ή άλγος, συστήνεται η χειρουργική εκτομή ακόμη και απουσία διάγνωσης.

Για όγκους < 2 cm, η απόφαση για χειρουργική προσέγγιση είναι πιο σύνθετη. Πρέπει να αξιολογηθεί με περιοδική ενδοσκοπική και απεικονιστική μέθοδο. Εφόσον υπάρχουν ύποπτοι χαρακτήρες στο EUS (ασαφή όρια, κυστικές αλλοιώσεις, εξελκώσεις, αιμορραγία ή ετερογένεια) η χειρουργική εκτομή πρέπει να επισπευθεί όποτε κριθεί πως ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός για χειρουργείο. Αν ο υποβλενογονίος όγκος δεν χαρακτηριστεί ως GIST αλλά ως κάποια κακοήθεια, η χειρουργική προσέγγιση δεν προτείνεται καθώς οι non-GIST υποβλενογονίιοι όγκοι όπως λειομύωμα, έκτοπος παγκρεατικός ιστός ή σβαννώματα απαιτούν άλλη προσέγγιση. Η διάγνωση του GIST τυπικά απαιτεί την ανοσοϊστοχημική επιβεβαίωση με anti-CD117 (c-kit) αντισώματα, καθώς πάνω από 95% των GIST εκφράζουν το c-kit (Sugiyama et al., 2022).

Ανοσοϊστοχημεία

Οι στρωματικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από την έκφραση του c-KIT (CD 117) στο 85-95% των περιπτώσεων. Ένα 5% των περιπτώσεων των στρωματικών όγκων που δεν εκφράζουν το CD117 έχουν μετάλλαξη στο PDGFR-a (platelet derived growth factor recepton). Το KIT είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης με συνδέτη τον SCF (stem cell factor). Κωδικοποιείται από το πρωτοογκογονίδιο KIT και έχει δομική συγγένεια με το PDGFR-a και

το Bcr-Abl. Συμβάλλει στην ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης που μεταδίδει σήμα για κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση των κυττάρων. Σε ένα 10% δεν υπάρχει καμία μετάλλαξη (Mechahougui et al., 2023).

Ιστολογικά οι στρωματικοί όγκοι κατατάσσονται είτε ως όγκοι από ατρακτοειδή κύτταρα (70%) , είτε ως επιθηλιοειδείς όγκοι (20%) ή πολύμορφοι όγκοι. Αυτή η κατάταξη δεν έχει σαφή προγνωστική σημασία. Όπως αναφέρθηκε, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης χρειάζονται οι παρακάτω ανοσοϊστοχημικοί δείκτες: CD 117 (θετικό στο 85-95%) και CD34 (θετικό στο 60-70%). Άλλοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες είναι η νεστίνη, η βιμεντίνη, η δεσμίνη, το S100 και το ACAT2. Η DOG1 επίσης είναι μια πρωτεΐνη με έντονη έκφραση στην κυτταρική επιφάνεια των GIST και συναντάται σπάνια σε άλλους όγκους μαλακών μορίων. Είναι χρήσιμη στη διάγνωση KIT-αρνητικών GIST. Μία μελέτη των Campanella et al. έδειξαν ότι οι PDGFRA μεταλλάξεις σχετίζονται με εντόπιση όγκου στον στόμαχο και χαμηλότερο μιτωτικό δείκτη συγκριτικά με τις μεταλλάξεις στο KIT πρωτοογκογονίδιο και ότι αυτοί οι ασθενείς ήταν περισσότερο πιθανό να ζήσουν και είχαν μικρότερο ποσοστό κακοήθειας. Η ανάλυση της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) έδειξε ότι τα GIST είναι MSI-stable. Το καταληκτικό αποτέλεσμα ήταν ότι το MSI δεν συμπεριλαμβάνεται στην ογκογένεση των GIST και για αυτό το λόγο η κατάσταση του MSI δεν μπορεί να λειτουργήσει ως δείκτης ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία (Campanella et al., 2017).

Η σταδιοποίηση των όγκων GIST ακολουθεί τα κριτήρια κατα AJCC (2018) και είναι τα εξής:

Πρωτοπαθής όγκος pT

Tx: Δεν μπορεί να διευκρινιστεί

T0: Χωρίς παρουσία πρωτοπαθούς όγκου

T1: Όγκος ≤ 2 εκ

T2: Όγκος > 2 εκ αλλά ≤ 5 εκ

T3: Όγκος > 5 εκ αλλά ≤ 10 εκ

T4: Όγκος > 10 εκ

Τοπικοί λεμφαδένες pN

N0: Χωρίς μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένη μετάσταση pM

M0: Χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση

M1: Απομακρυσμένη μετάσταση

Μιτωτικός ρυθμός

Low: 5 ή λιγότερες μιτώσεις ανά 5 χιλ.

High: Πάνω από 5 μιτώσεις ανά 5 χιλ.

Θεραπευτικές επιλογές

Όταν υπάρχει υποψία για όγκο GIST, η θεραπευτική προσέγγιση διαφέρει ανάλογα με την δυνατότητα χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου ή όχι. Για εξαιρεσίμους όγκους με χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας, η χειρουργική προσέγγιση προτιμάται με φυσιολογικά όρια εκτομής. Εάν ο όγκος είναι μεγάλος, τότε εκλογής θεωρείται το ανοιχτό χειρουργείο. Για όγκους από την άλλη, που δεν είναι εξαιρεσίμιοι αλλά το ποσοστό θνησιμότητας παραμένει χαμηλό, πρέπει να προτιμάται η χορήγηση νεοεπικουρικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας με σχήματα προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή πρόγνωση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η βιοψία

ενδείκνυται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του GIST και για λοιπές μοριακές εξετάσεις. Εάν ο όγκος είναι μη εξαιρεσιμος ή υπάρχει μεταστατική νόσος, τότε πρέπει να γίνει χημειοθεραπεία.

Διαχείριση εντοπισμένης νόσου

Το χειρουργείο είναι η πρωταρχική και απαραίτητη προσέγγιση για την αντιμετώπιση του όγκου GIST και προσφέρει ίαση για τον εντοπισμένο όγκου.

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω ο στόχος είναι η εκτομή του όγκου με ελεύθερα χειρουργικά όρια και άθικτη κάψουλα. Τμηματική αφαίρεση στομάχου θεωρείται αποδεκτή αλλά η επιθετική και εκτενής αφαίρεση και υγιούς ιστού έχει φανεί πως δεν βελτιώνει περισσότερο την πρόγνωση ή μειώνει τα επεισόδια υποτροπών (Moga et al., 2024).

Στόχος της χειρουργικής αντιμετώπισης πρέπει να είναι η R0 εκτομή (με όρια ελεύθερα καρκινικών κυττάρων), με προσπάθεια αποφυγής διάσπασης της κάψας του όγκου, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διασπορά και δημιουργία περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Η ρήξη της κάψας του όγκου οδηγεί στην απελευθέρωση καρκινικών κυττάρων εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και μπορεί να συμβεί είτε κατά το ανοιχτό/λαπαροσκοπικό χειρουργείο, διάτρηση του στομάχου κατά την προσπάθεια εκτενούς εκτομής ή κατά την διενέργεια βιοψίας. Η ρήξη της κάψας αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αρνητικά προγνωστικά στοιχεία επιβίωσης και υποτροπών. Στοιχείο που καθορίζει την επιβίωση είναι το μέγεθος του όγκου και όχι τα ελεύθερα χειρουργικά όρια. Όπου ο όγκος συνέχεια με άλλα όργανα και είναι τεχνικά εφικτό είναι προτιμητέα η en block εκτομή, αλλά σε πολύ μεγάλους όγκους μπορεί να εφαρμοσθεί και μερική εξαίρεση με στόχο την ανακούφιση του ασθενούς από συμπτώματα και όχι προφανώς η ίαση.

Η λεμφαδεκτομή δεν είναι αναγκαία, εκτός αν υπάρχει ισχυρή υποψία για λεμφαδενικές μεταστάσεις (όπως για παράδειγμα GIST με έλλειψη SDH, κυρίως σε παιδιατρικό πληθυσμό).

Οι συνηθέστερες θέσεις μετάστασης είναι το ήπαρ και το περιτόναιο, για αυτό και δεν θεωρείται αναγκαίος ο λεμφαδενικός καθαρισμός. Η σφηνοειδής ή τμηματική εκτομή με διατήρηση όσο το δυνατό του οργάνου και της λειτουργίας του κρίνεται επαρκής επέμβαση.

Η λαπαροσκοπική χειρουργική μπορεί να γίνει ασφάλεια αν ο όγκος είναι σε βολική για εκτομή θέση και μπορεί να αποφευχθεί η ρήξη της κάψας του, και πρέπει ιδανικά να τοποθετηθεί σε πλαστικό σάκο πριν την αφαίρεση από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Συγκρινόμενη με την ανοικτή επέμβαση είναι υπό κάποιες προϋποθέσεις εφικτή και ασφαλής,

με παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα. Στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι η ενδοσκοπική εκτομή δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση των GIST, με το επιχείρημα της μη ασφαλούς επίτευξης καθαρών από όγκο ορίων εκτομής. Βάσει των αναθεωρημένων οδηγιών θεωρείται αποδεκτή εναλλακτική πρόταση, αν μπορεί να γίνει με ασφάλεια και χωρίς ρήξη της κάψας του όγκου (Miettinen & Lasota, 2006).

Η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική τείνει προοδευτικά να αντικαταστήσει το ανοιχτό χειρουργείο λόγω των προτερημάτων που προσφέρει όπως μειωμένη διεγχειρητική απώλεια αίματος, μειωμένος κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών, ταχύτερη μετεγχειρητική ανάρρωση και νοσηλεία και αισθητικά καλύτερο αποτέλεσμα, ενώ διατηρεί παρόμοια ποσοστά πρόγνωσης. Ο προσεκτικός προεγχειρητικός έλεγχος για την επιλογή ασθενών που ενδείκνυνται για ελάχιστη επεμβατική προσέγγιση ή ανοιχτό χειρουργείο κρίνεται απαραίτητος προκειμένου να εξασφαλισθούν τα μέγιστα οφέλη για τον ασθενή (Slavu et al., 2019).

Η νεοεπικουρική ή εισαγωγική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy) με imatinib έχει θέση σε μεγάλους πρωτοπαθείς και τοπικά περιορισμένους GISTs στα πλαίσια προσπάθειας να μειωθεί ο όγκος και να αποφευχθεί μια μεγάλη και ακρωτηριαστική επέμβαση. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι τουλάχιστον 6-12 μήνες, προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη ανταπόκριση. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση του όγκου με απεικονιστικούς ελέγχους, ιδανικά ανά τρεις μήνες, και εκτομή όταν θεωρηθεί ο όγκος εξαιρέσιμος, με διακοπή της χορηγούμενης ιματινίμπης τουλάχιστον μία εβδομάδα προ της επέμβασης. Για υψηλού ρίσκου όγκους, ο χρόνος χορήγησης χημειοθεραπείας πριν την χειρουργική θεραπεία μπορεί να φτάνει και τα 3 έτη. Αυτό συμβαίνει διότι είναι δύσκολο να χαρακτηριστεί με βεβαιότητα αν ο όγκος έχει καλοήγη ή κακοήγη χαρακτηριστικά σε πολλές περιπτώσεις, παρά τα παθολογοανατομικά του γνωρίσματα. Για την adjuvant θεραπεία η πιθανότητα υποτροπής εξαρτάται ξανά από τον μιτωτικό ρυθμό, το μέγεθος του όγκου και την εντόπιση του. Ακόμη και μετά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου με μακροσκοπικά πλήρη εκτομή (R0 ή R1) συστήνεται η χορήγηση ιματινιμίμπης για 3 χρόνια καθώς βελτιώνει την ελεύθερη υποτροπής επιβίωση και την ολική επιβίωση. Ενδεχομένως η χορήγηση του φαρμάκου να είναι αναγκαίο να επεκταθεί και πέραν της τριετίας, ακόμη και εφ' όρου ζωής ή μέχρι να αναπτυχθεί ανοχή ή μέχρι να μην είναι ανεκτή η χρήση του από τον ασθενή καθώς η διακοπή χορήγησης ιματινιμίμπης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ακόμα και ένα χρόνο μετά σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει πλήρη ύφεση. Η ημερήσια δόση εξατομικεύεται και ανάλογα αν υπάρχει ανταπόκριση ή όχι μπορεί από τα 400mg/d να αυξηθεί στα 600mg/d ή και 800mg/d, αφού πρώτα αποκλειστεί

έλλειψη συμμόρφωσης στην ακολουθούμενη από τον ασθενή αγωγή. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της μιτινίμπης περιλαμβάνουν το περικογχικό οίδημα, ναυτία, μυϊκές κράμπες, διάρροια και πονοκέφαλο. Δυστυχώς μετά δύο χρόνια χορήγησης οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν αντίσταση στην δράση της.

Ο στόχος της μετεγχειρητικής παρακολούθησης είναι η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση μιας υποτροπής. Η έννοια της υποτροπής εμπεριέχει την τοπική υποτροπή, τις ηπατικές μεταστάσεις και περιτοναϊκή διασπορά. Βλάβες 1-2 μήνες μετά από έναρξη θεραπείας με TKI (tyrosine kinase inhibitors) μπορεί να εμφανιστούν με ελάττωση της πυκνότητας, μεγάλη μείωση μέχρι εξαφάνιση της νεοαγγείωσης και περιφερικά οζίδια με ήπια ηχογένεια, ακόμα και αν δεν έχει μικρύνει ο όγκος και παραμένουν ασβεστοποιήσεις. Η μείωση μεγέθους δεν συμβαδίζει πάντα με ελάττωση της πυκνότητας, και οι ασθενείς μπορεί να βιώνουν βελτίωση συμπτωμάτων με σταθερό ή και αυξημένο μέγεθος όγκου, καθώς μια αύξηση μεγέθους μπορεί να υποδηλώνει αιμορραγία ή μυξοειδή εκφύλιση. Η τριφασική αξονική τομογραφία κοιλίας/πυέλου με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την παρακολούθηση και τα διαστήματα ανάμεσα στους επανελέγχους διαφέρουν ανάλογα με την κατηγοριοποίηση κινδύνου. Αξονική τομογραφία θώρακος χρειάζεται μόνο επί κλινικών ενδείξεων καθώς πνευμονικές μεταστάσεις εμφανίζονται σπάνια (2%). 10 Στρωματικοί όγκοι που χαρακτηρίζονται ως πολύ χαμηλού, χαμηλού και μεσαίου κινδύνου πρέπει να επανελέγχονται με αξονική τομογραφία κάθε 6 μήνες ως ένα χρόνο, ενώ στρωματικοί όγκοι με κλινικά κακοήθη χαρακτηριστικά (μεταστάσεις, περιτοναϊκή διασπορά ή διήθηση παρακείμενων οργάνων, ρήξη ψευδοκάψας) πρέπει να επανελέγχονται κάθε 4 με 6 μήνες.

Διαχείριση προχωρημένης και μεταστατικής νόσου

Το ποσοστό των ασθενών που είναι ακατάλληλοι για χειρουργική προσέγγιση και διαγιγνώσκονται με προχωρημένη ή μεταστατική νόσο αγγίζει το 13-50% σύμφωνα με την βιβλιογραφία (Sugiyama et al., 2022).

Όπως ειπώθηκε και παραπάνω η προεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπείας με κάποιο παράγοντα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με περιοδική απεικόνιση με CT, έτσι ώστε να καθοριστεί ακριβώς το χρονικό σημείο παρέμβασης, όταν η χημειοθεραπεία έχει καταφέρει τα μέγιστα δυνατά. Η πρόωμη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του imatinib εντός του πρώτου μήνα χορήγησης του είναι καθοριστικής σημασίας. Η θεραπεία με Imatinib πρέπει να συνεχίσει εφόσον δεν υπάρχει ακτινολογική εξέλιξη της νόσου, καθώς όχι μόνο μειώνει το

μέγεθος του όγκου αλλά επίσης και την αγγείωση, γεγονός που βελτιώνει την ασφάλεια για χειρουργική εκτομή καθώς μειώνει την πιθανότητα αιμορραγίας.

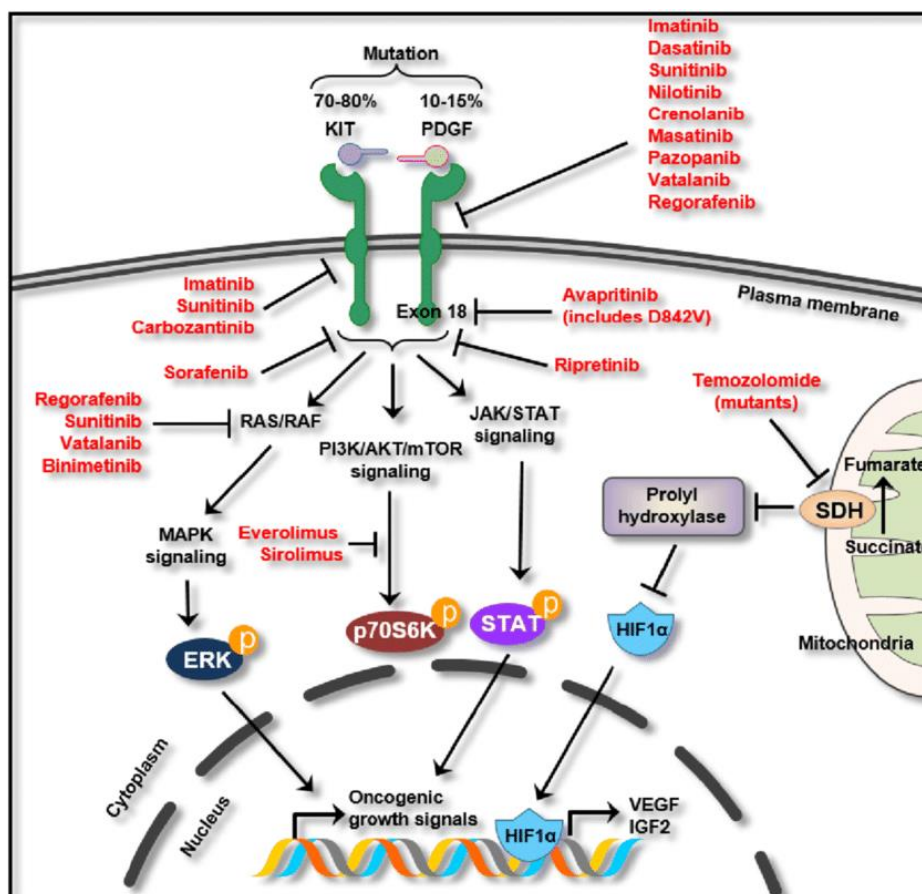
Η σκέψη για την χειρουργική προσέγγιση σε μεταστατική νόσο ή σε υποτροπή είναι βιβλιογραφικά αμφισβητούμενη, ενδεχόμενα ωφέλιμη σε μια μερίδα ασθενών με ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία, μειωμένη εξέλιξη νόσου ή ως παρηγορητική λύση. Επιπλέον σε όγκους αρχικά μη εξαιρεσίμους αλλά με πολύ καλή ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία, επεκτεινόμενους όγκους κατά συνέχεια ιστού, κατηγορίες σταδίου IV ή για ανακούφιση συμπτωμάτων αιμορραγίας ή απόφραξης στα πλαίσια παρηγορητικής θεραπείας, το χειρουργείο να έχει θέση.

Πριν το 2001 το χειρουργείο ήταν η μόνη διαθέσιμη θεραπευτική παρέμβαση για τους GIST. Περίπου 50% των ασθενών είχαν ήδη προχωρημένη-μη εξαιρεσίμη νόσο κατά τη διάγνωση, ενώ η μέση επιβίωση κυμαινόταν μεταξύ 10 και 23 μηνών. Η μέση επιβίωση ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία κυμάνθηκε μεταξύ 14 και 18 μηνών. Τα φτωχά αποτελέσματα της συμβατικής χημειοθεραπείας διαφαίνονται από σειρά μελετών, η πλειοψηφία των οποίων πραγματοποιήθηκαν πριν την εισαγωγή της imatinib στην κλινική πράξη. Μια σειρά από μελέτες αφορούν σαρκωματώδεις όγκους κοιλίας, που εκ των υστέρων απεδείχθησαν ότι επρόκειτο για τοπικά προχωρημένους στρωματικούς όγκους. Τα ποσοστά ανταπόκρισης σε αυτές τις μελέτες ήταν φτωχά (0-27%). Αλλά και σε σειρές ασθενών με επιβεβαιωμένη τη διάγνωση GIST τα αποτελέσματα ήταν επίσης παρόμοια (0-5%). Έχουν μελετηθεί διάφορα σχήματα που περιελάμβαναν temozolomide, dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, cisplatin, συνδυασμοί με GM-CSF, ecteinascidin. Όλα τα στοιχεία συγκλίνουν στην ευρέως διαδεδομένη άποψη και το κοινώς αποδεκτό συμπέρασμα ότι η χημειοθεραπεία δεν έχει θέση στην αντιμετώπιση των στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού (Trent 2003, Edmonson 2002, Ryan 2002, Blanke 2005).

Γεγονός είναι σύμφωνα με την βιβλιογραφία πως η προχωρημένη νόσος απαιτεί πρώτα απ' όλα και πάντα χημειοθεραπεία προκειμένου είτε να υποστρέψει είτε να δώσει με την κατάλληλη ανταπόκριση, χώρο σε άλλη προσέγγιση, μάλλον χειρουργική στα πλαίσια ενός ολιστικού θεραπευτικού πλάνου (Sugiyama et al., 2022).

Στοχευμένες θεραπείες έναντι των GIST

Από το 2021 υπάρχουν περίπου 75 φάρμακα σε κλινικές δοκιμές για τα GIST, ενώ 5 από αυτά : imatinib mesilate, sunitinib, regorafenib, ripretinib, και το avapritinib έχουν εγκριθεί για κυκλοφορία στην αγορά. Από τα παραπάνω τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι το imatinib και το sunitinib. Και τα 5 αυτά φάρμακα ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs). Πρώτης γραμμής θεραπεία είναι τα Imatinib, avapritinib, larotrectinib και entrectinib, ενώ τα sunitinib και dasatinib θεωρούνται δεύτερης γραμμής. Τέλος, τα Regorafenib και ripretinib θεωρούνται τρίτης και τεταρτης γραμμής θεραπευτικά εργαλεία. Η θεραπεία με βάση τον μοριακό μηχανισμό και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που επηρεάζονται θεωρούνται οι πιο υποσχόμενες θεραπείες για την αποτελεσματική θεραπεία των όγκων αυτών (Moga et al. 2024).



Εικόνα 5: Μηχανισμός δράσης των εγκεκριμένων από τον FDA φαρμάκων για τα GIST, από Al-Share et al., (2021)

Αξίζει να σχολιαστούν αρχικά κάποιες συγκεκριμένες μεταλλάξεις που ενέχονται στην πλειοψηφία των περιστατικών που πάσχουν από όγκους GIST (Al-Share et al., 2021).

- **Μεταλλάξεις Kit:** Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν το γονίδιο Kit πρωτοπεριγράφηκαν το 1998 και ευρίσκονται σε περίπου 70-80% των GIST. Τα Kit είναι μέρος της οικογένειας των τυροσινικών κινασών III και περιλαμβάνουν τα PDGFRA, PDGFRB, FLT3 και τον υποδοχέα ενίσχυσης μακροφάγων (macrophage colony stimulating factor receptor - CSF1R). Οι μεταλλάξεις αυτές των Kit οδηγούν σε συνεχή ενεργοποίηση του ενζύμου χωρίς να προσδέεται στον υποδοχέα SCF. Το γεγονός αυτό ενεργοποιεί τα μονοπάτια MAPK, AKT, S6k, STAT1, STAT3, PI3K/mTOR, ETV1.
- **Μεταλλάξεις PDGFRA:** Οι μεταλλάξεις αυτές όπως αναφέρθηκε ανήκουν στις μεταλλάξεις kit. Κυρίως συμβαίνουν στο εξόνιο 18 (6% των GIST) που κωδικοποιεί την ενεργοποίηση του μονοπατιού. Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι στο εξόνιο 18.D842V, που αφορά περίπου το 60–70% των PDGFRA μεταλλαγμένων GIST. Το εξόνιο αυτό στοχεύει ακριβώς το νέο εγκεκριμένο φάρμακο Avapritinib. Με τις μεταλλάξεις αυτές ενεργοποιούνται παρόμοια μονοπάτια με αυτά που σχολιάστηκαν παραπάνω. Κλινικά οι μεταλλάξεις PDGFRA αφορούν GIST που σχεδόν αποκλειστικά αναπτύσσονται στον στόμαχο. Συχνά έχουν επιθηλιοειδή μορφολογία, ειδικότερα όταν συμβούν μεταλλάξεις στα εξόνια 18 και 12. Επιπλέον οι όγκοι προερχόμενοι από τέτοιες μεταλλάξεις έχουν συχνότερα χαμηλό μιτωτικό ρυθμό και αναμένεται να ακολουθήσουν πιο αργό ρυθμό εξέλιξης.
- **Μεταλλάξεις Wild type KIT/wild type PDGFRA :** Περίπου 10-15% των GIST δεν έχουν μεταλλάξεις τυροσινικών κινασών και χαρακτηρίζονται ως Kit/PDGFRA wild type (WT) . Από αυτά τα περιστατικά, περίπου ένα 10-20% έχουν ανεπάρχεια σουκκινική δεϋδρογονάσης (succinate dehydrogenase deficiency - SDH), όπου χαρακτηρίζεται από έλλειψη της β-υπομονάδας του ενζύμου SDH, ενώ ένα 10-15% έχουν μεταλλάξεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι RAS. Συχνά τα GIST που διαγιγνώσκονται σε νέους ασθενείς αφορούν wild-type μορφές και συγκεκριμένα 85% των GIST σε άτομα κάτω των 23 ετών είναι wild-type. Επίσης τα GIST που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια SDH εντοπίζονται συχνότερα στον στόμαχο με μεγαλύτερη επικράτηση σε γυναίκες.

Το αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα, η ασφάλεια και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του imatinib έχει τεκμηριωθεί από τυχαιοποιημένες μελέτες όπου ελάμβαναν 400 mg ή 600 mg ημερησίως. Η θεραπεία προσφέρει υποτροπή της νόσου σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες (Joensuu et al., 2012). Η μέση επιβίωση ήταν 55 μήνες σε ασθενείς που ελάμβαναν μικρότερη δόση έναντι αυτών που ελάμβαναν μεγαλύτερη δόση. Επίσης στα άτομα που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις, συνέβησαν φαινόμενα τοξικότητας του φαρμάκου. Η αυξημένη δόση του imatinib στα 800mg έδειξε μικρή αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις kit όπως για παράδειγμα στο εξώνιο 9, γεγονός που επιβεβαιώνεται από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών (EORTC 62005 και III SWOG S0033/CALGB 150105) (Van Glabbeke, 2010).

Συγκεκριμένα η μελέτη EORTC 62005 συμπεριέλαβε 946 ασθενείς, τυχαιοποιημένους σε ομάδες των 400 και 800mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η χορήγηση 400mg σε μία δόση ημερησίως οδήγησε στην ίδια συνολική επιβίωση και σε παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης. Έτσι, προτείνεται η αρχική δόση των 400mg/ημέρα, με προοπτική αύξησης σε 800mg/ημέρα επί μη ανταπόκρισης στην αγωγή (Verweij 2004). Στη μελέτη EORTC 62005 ο γονότυπος του όγκου είχε μείζονα προγνωστική σημασία σε ό,τι αφορά την ελεύθερη νόσου επιβίωση (progression free survival-PFS) και τη συνολική επιβίωση (overall survival-OS). Οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι έφεραν μετάλλαξη του εξωνίου 9 είχαν σημαντικά υψηλότερη ελεύθερη νόσου επιβίωση (PFS) όταν έλαβαν την υψηλή δόση imatinib. Αντίστοιχα στην SWOG S0033 μελέτη οι ασθενείς με μετάλλαξη του εξωνίου 9 είχαν υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης όταν έλαβαν την υψηλή δόση (800mg/ημέρα), χωρίς διαφορά στην επιβίωση συγκρινόμενοι με την ομάδα των 400mg. Σε μια μετα-ανάλυση των δύο μελετών (1640 ασθενείς) ανεδείχθη μικρό αλλά σημαντικό όφελος στην ελεύθερη νόσου επιβίωση στην ομάδα των 800mg, ο σχεδιασμός της μελέτης όμως δεν τεκμηρίωσε στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση. Έτσι, το κλινικό όφελος συσχετίστηκε με το είδος της μετάλλαξης. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες προτείνουν τη δόση των 800mg/ημέρα κυρίως σε ασθενείς με μετάλλαξη του εξωνίου 9 (Van Glabbeke, 2010).

Αρχικά η δραστηριότητα του imatinib επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή με προχωρημένο, μεταστατικό GIST (Joensuu 2001), γεγονός που άνοιξε διάπλατα το δρόμο για τις μεγάλες μελέτες που ακολούθησαν. Η πρώτη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη έλαβε το όνομα B2222. Η τυχαιοποιημένη αυτή μελέτη αξιολόγησε την επίδραση του φαρμάκου σε ασθενείς με μεταστατική ή τοπικά προχωρημένη νόσο. Με βάση την εμπειρία από τη χρήση της imatinib σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία, η δόση χορηγήθηκε αρχικά σε δύο ημερήσιες

δόσεις των 400 ή 600 mg, και διαπιστώθηκε αντικειμενική ανταπόκριση σε >50% των ασθενών. Το Φεβρουάριο του 2001, μόλις μετά την ανακοίνωση των πρώιμων αποτελεσμάτων της μελέτης, η imatinib έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration-FDA) για την αντιμετώπιση ασθενών με KIT θετικό μη εξαιρεσίσιμο και/ή μεταστατικό GIST (με συνιστώμενη δόση 400 ή 600mg/ημέρα). Η μελέτη B2222 ανέδειξε και κάποια επιμέρους στοιχεία, όπως ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα απαιτούσε κάποιους μήνες (διάμεση τιμή 3 μήνες) για να εξελιχθεί. Ωστόσο μόλις το 5% των ασθενών είχε πλήρη ανταπόκριση με τη χρήση της imatinib. Μεταγενέστερη μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών για την επανεκτίμηση του κλινικού οφέλους έδειξε ότι 68% των ασθενών είχαν αντικειμενική ανταπόκριση, ενώ 15,6% των ασθενών είχαν διαρκώς σταθερή νόσο για διάστημα άνω του ενός έτους (συνολικό κλινικό όφελος 83,7%). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών ήταν 57 μήνες. Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε δόση 400mg/ημέρα και της ομάδας των 600mg/ημέρα (Blanke & Corless, 2005]. Φαίνεται λοιπόν ότι η μέση επιβίωση της μεταστατικής ή τοπικά προχωρημένης νόσου από 20 μήνες που υπολογιζόταν στην προ ιματινίμπης εποχή, “εκτοξεύτηκε” στους 57 μήνες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης II της ακτινοθεραπευτικής ομάδας του Αμερικανικού Κολλεγίου Ακτινολογικής Απεικόνισης RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0132/ACRIN(American College of Radiology Imaging Network) 6665. Το δείγμα αποτελούσαν 63 ασθενείς με όγκους >5cm ή μη εξαιρεσίσιμη νόσο που έλαβαν προεγχειρητική αγωγή με imatinib σε δόση 600mg/ημέρα για διάστημα 2-3 μηνών, με συνέχιση της αγωγής για 2 έτη. Μετά από 5 έτη follow-up, τα εκτιμώμενα ποσοστά επιβίωσης progression-free survival rate και overall survival rate ήταν 57% και 77% αντίστοιχα, όταν τα αντίστοιχα ποσοστά της μεταστατικής νόσου είναι 30% και 68%. Τα στοιχεία της έρευνας καθώς και άλλα στοιχεία από μελέτες μεταστατικής νόσου συνηγορούν στο ότι η διάρκεια της neoadjuvant πρέπει να υπερβαίνει τους 3 μήνες, καθώς η μέγιστη ακτινολογική ανταπόκριση επισυμβαίνει στο διάστημα 3-9 μήνες από την έναρξη της αγωγής (Wang et al., 2012). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η πρόσφατη μετα-ανάλυση στοιχείων 10 μελετών από τους Rutkowski et al., σε σύνολο 161 ασθενών με τοπικά προχωρημένη, μη μεταστατική νόσο που έλαβαν προεγχειρητικά imatinib. Η χειρουργική εξαίρεση με υγιά όρια (R0) μετά την neoadjuvant θεραπεία έγινε εφικτή σε ποσοστό 83%. Η μέση χρονική στιγμή της θεραπείας όπου έγινε η χειρουργική επέμβαση ήταν οι 40 εβδομάδες. Μόνο 2 ασθενείς εμφάνισαν εξάπλωση της νόσου κατά τη διάρκεια της neoadjuvant αγωγής. Τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης ειδικά για τη

νόσο (disease-specific survival) και 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου (disease-free survival) ήταν 95% και 65% αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι 56% των ασθενών συνέχισαν την imatinib και μετεγχειρητικά. Επίσης παρατηρήθηκαν 37/161 υποτροπές και μόλις 5 τοπικές υποτροπές. Οι συχνότερες μεταλλάξεις αφορούσαν το εξόνιο 11 του KIT. Η χαμηλότερη επιβίωση επιβίωση ελεύθερη νόσου συσχετίστηκε με την εντόπιση του όγκου στο λεπτό έντερο και την έλλειψη μετεγχειρητικής συνέχισης της imatinib ως adjuvant αγωγή (Rutkowski et al., 2013).

Έχει καταγραφεί στην βιβλιογραφία ανθεκτικότητα στο Imatinib και αφορά πρωτοπαθή αντίσταση (αύξηση του όγκου τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας) και δευτεροπαθή (ανάπτυξη του όγκου μετά τους 6 πρώτους μήνες θεραπείας). Η πρωτοπαθής αντίσταση αφορά κυρίως GIST με μεταλλάξεις στο εξόνιο 9 που αντιμετωπίστηκαν με 400 mg ημερησίως, περιστατικά με ανεπάρκεια SDH και μεταλλάξεις PDGFRA στο εξόνιο 18 D842V mutation [86]. Η δευτεροπαθής αντίσταση πιθανόν να οφείλεται λόγω κλωνικής ενεργοποίησης ή πολυκλωνικές μεταλλάξεις στα γονίδια (Desai et al., 2007).

Το Sunitinib είναι ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης λαμβανόμενος εκ του στόματος που αναστέλλει τους υποδοχείς PDGFRA, PDGFRB και τον υποδοχέα KIT (stem cell factor receptor) που εγκρίθηκε για την θεραπεία των GIST που συνέβη με αντίσταση στο imatinib ή αντίσταση σε αυτό. Η έγκριση ήρθε μετά από την φάση III της κλινικής δοκιμής NCT00075218, όπου φάνηκε αυξημένη μέση επιβίωση συγκριτικά με placebo (Demetri et al., 2006).

Το Regorafenib είναι αναστολέας πολλαπλών τυροσινικών κινασών, που στοχεύει στα KIT, PDGFR και άλλους υποδοχείς και φαίνεται πως έχει θέση σε ασθενείς όπου απέτυχε η θεραπεία με imatinib και sunitinib σε προχωρημένους όγκους GIST στις αρχικές φάσεις των κλινικών δοκιμών . Εξετάστηκε σε φάση III όπου φαίνεται αυξημένη επιβίωση ελεύθερη νόσου με μέσο διάστημα 4.8 μηνών έναντι των 0.9 μηνών με placebo. Έτσι εγκρίθηκε από τον FDA ως τρίτης γραμμής θεραπεία. Σε follow-up φάσης II φάνηκε πως έχει όφελος σε ασθενείς με μετάλλαξη του εξωνίου 11 του γονιδίου kit και με ανεπάρκεια SDH, όπως επίσης και σε ασθενείς με νεοεμφανιζόμενες μεταλλάξεις του εξωνίου 17. Το Regorafenib βρίσκεται σε φάση κλινικής δοκιμής III (NCT03465722) έναντι του avapritinib (BLU285) ως θεραπευτική επιλογή των wild-type GIST (NCT02638766) (Ben-Ami et al., 2016).

Το Ripretinib έχει διπλό μηχανισμό δράσης, με στόχο τις ανθεκτικές στην θεραπεία μεταλλάξεις των KIT/ PDGFRA και άλλες. Η φάση III της δοκιμής (NCT03353753,

(NCT03673501) επέτρεψαν την έγκριση του φαρμάκου για ασθενείς με προχωρημένο GIST μετά την χρήση των τρίτης γραμμής παραγόντων. Η μέση επιβίωση ήταν 6.3 μήνες ελεύθερων νόσου έναντι 1 μήνα με placebo (Von Mehren et al., 2019).

Το Avapritinib (BLU-285) είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των μεταλλαγμένων KIT και PDGFRA, που εγκρίθηκε από τον FDA μετά τα αποτελέσματα της φάσης I της μελέτης NAVIGATOR (NCT02508532). Από την δοκιμή αυτή φάνηκε πως υπήρξε ανταπόκριση 49 από τους 56 συμμετέχοντες ασθενείς με μετάλλαξη PDGFRA D842V, όπου 5 άτομα εμφάνισαν πλήρη υποτροπή της νόσου και 44 άτομα μερική υποτροπή (Heinrich et al., 2020). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω δόσης του φαρμάκου. Η μελέτη φάσης III VOYAGER (NCT03465722) που το συγκρίνει με το regorafenib, αναμένεται να δώσει αποτελέσματα. Τον Ιανουάριο του 2020, ο FDA ενέκρινε το avapritinib για ενήλικες με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό GIST με μετάλλαξη του εξωνίου 18 του γονιδίου του υποδοχέα PDGFRA, συμπεριλαμβανομένου των μεταλλάξεων D842V. Θεωρείται πρώτη γραμμής θεραπεία για τους ασθενείς με GIST και μεταλλάξεις του εξωνίου 18 του γονιδίου του υποδοχέα PDGFRA. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου όπως αναφέρθηκε, βασίστηκε στην μελέτη NAVIGATOR (NCT02508532), στην δόση αρχικά των 400 mg άπαξ ημερησίως, η οποία αργότερα μειώθηκε στα 300 mg άπαξ ημερησίως λόγω εμφάνισης επιπλοκών. Οι ασθενείς στην μελέτη αυτή έλαβαν avapritinib έως να βρεθεί πρόοδος νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Για τους ασθενείς με μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο εξώνιο, φάνηκε πως είχε 7% πλήρη υποτροπή του νοσήματος και 77% μερική υποτροπή. Ακόμη μεγαλύτερα ήταν τα ποσοστά αναλογικά για συγκεκριμένη μετάλλαξη (D842V). Από τα δεδομένα που προέκυψαν φάνηκε πως οι συμμετέχοντες είχαν περίπου 10,6 μήνες επιβίωση ελεύθερη νόσου περισσότερο από άλλα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ($\geq 20\%$) στους ασθενείς που λάμβαναν avapritinib ήταν οιδήματα, ναυτία, αδυναμία/καταβολή, γνωστική επιδείνωση, έμετοι, μειωμένη όρεξη, διάρροια, αποχρωματισμός τριχωτού κεφαλής, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, εξάνθημα και ζάλη.

Το Anapritinib ως νέα θεραπευτική επιλογή έναντι των όγκων GIST

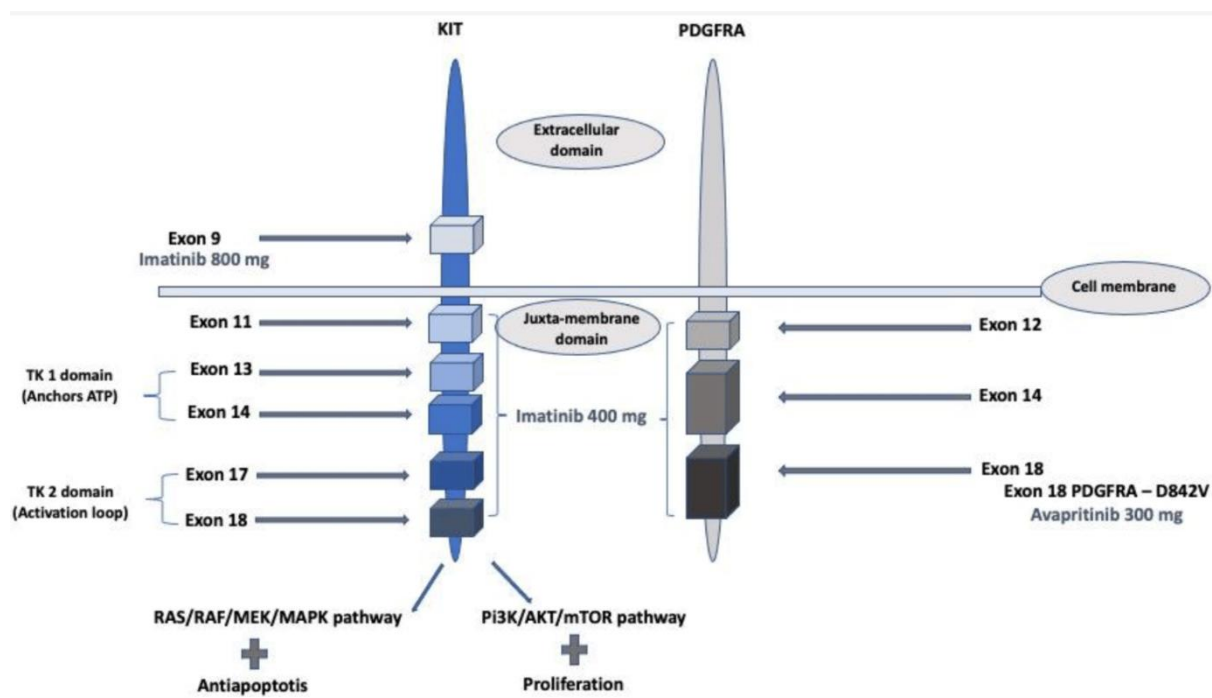
Η ταυτοποίηση του μοριακού υποτύπου του όγκου GIST είναι καθοριστικής σημασίας για τον καθορισμό του θεραπευτικού σχήματος που θα ακολουθηθεί (Demetri et al., 2010). Γενικά τα GIST είναι ανθεκτικά στη συμβατική χημειοθεραπεία και η πρόγνωση τους έχει βελτιωθεί από το 2002 όπου εγκρίθηκε για πρώτη φορά από τον FDA το imatinib για τέτοιες περιπτώσεις (Demetri et al., 2002)

Το Anapritinib είναι ένας τύπου 1 αναστολέας τυροσινικής κινάσης με in vitro ενζυμική δραστηριότητα έναντι των μεταλλαγμένων PDGFRA D842V και KIT D816V. Οι μεταλλάξεις αυτές θεωρούνται γενικά ανθεκτικές στα imatinib, sunitinib, και στο regorafenib. Το Anapritinib επίσης έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε κλινικά σημαντικές μεταλλάξεις των εξονίων 11 και 17 του KIT έναντι των μη μεταλλαγμένων KIT. Ο μηχανισμός δράσης του είναι η αναστολή της αυτοφωσφορυλίωσης των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών KIT και PDGFRA. Σε μελέτες με κυτταροκαλλιέργειες έχει φανεί πως αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε μεταλλαγμένες σειρές KIT, συμπεριλαμβανομένων μαστικών κυττάρων τρωκτικών καθώς και σε ανθρώπινα λευχαιμικά κύτταρα, όπως επίσης και αναστολή ανάπτυξης κυττάρων με μεταλλάξεις του εξονίου 17. Από μελέτες μονοδοσικού ή περισσότερων δόσεων anapritinib, η συνεχόμενη έκθεση των κυττάρων στο φάρμακο έχει δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα όπου φτάνει την μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (Cmax) περίπου 2 - 4 ώρες. Μετά από μονοδοσική χορήγηση αποκτά σταθερά θεραπευτικά αποτελέσματα μετά από 15 ημέρες χορήγησης. Προτείνεται η ταυτόχρονη χορήγηση του με λιπαρά γεύματα συγκριτικά με άδειο στομάχι, καθώς έχει φανεί πως φτάνει πιο γρήγορα στην μέγιστη συγκέντρωσή του. Σχεδόν κατά 99% δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του αίματος και ο μέσος όγκος κατανομής του είναι 1200 λίτρα. Από μελέτες In vitro το φάρμακο μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP3A5 και δευτερευόντως από το CYP2C9. Ο μέσος χρόνος ημιζωής του κυμαίνεται ανάμεσα σε 32 - 57 ώρες, ενώ αποβάλλεται κυρίως από τα κόπρανα (80%) και κατά 20% από τα ούρα (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_en.pdf).

Το Anapritinib είναι υπόστρωμα του CYP3A και επομένως συναγωνιστικοί αναστολείς του CYP3A πρέπει να αποφεύγονται να συγχωρηθούν. Δεδομένα από μελέτες δείχνουν πως η φαρμακοκινητική του anapritinib δεν επηρεάζεται σημαντικά κλινικά από παράγοντες όπως

φύλο, ηλικία, φυλή, σωματικό βάρος, τιμές αλβουμίνης ορού, ήπια ηπατική δυσλειτουργία ή νεφρική βλάβη.

Όπως σχολιάστηκε και παραπάνω, η μελέτη NAVIGATOR ήταν μια μη τυχαιοποιημένη φάσης I κλινική δοκιμή σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό GIST. Συμμετείχαν 250 ασθενείς όπου οι 56 από αυτούς είχαν μετάλλαξη PDGFRRA D842V. Τα πρωταρχικά αποτελέσματα αφορούσαν υποτροπή μετά από την μέγιστη επιτρεπτή δόση και την συνιστώμενη για την συνέχεια στην φάση II, καθώς και δεδομένα ασφάλειας του φαρμάκου. Η μέγιστη ανεκτή δόση ήταν τα 400 mg άπαξ ημερησίως και η συνιστώμενη δόση για την φάση II ήταν τα 300 mg άπαξ ημερησίως.



Εικόνα 6: Μεταλλάξεις που ενεργοποιούν τα γονίδια KIT και PDGFRA και οι στοχευμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις με τα φάρμακα imatinib και avapritinib, από Mechahougui et al., (2023).

Από τα 56 άτομα με την μετάλλαξη PDGFRRA D842V, ο μέσος χρόνος ελεύθερος νόσου ήταν 91% με πλήρη ανταπόκριση σε 7 άτομα (13%) και μερική ανταπόκριση σε 44 άτομα (79%). Ο μέσος χρόνος κλινικοεργαστηριακής ανταπόκρισης αφορούσε την χορήγηση του φαρμάκου για 27.6 μήνες, ενώ ο μέσος όρος επιβίωσης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ήταν 34 μήνες. Πιο συγκεκριμένα το ποσοστό επιβίωσης μετά από 12, 24 και 36 μήνες είναι αντίστοιχα 93%, 75%, και 61% αντίστοιχα σύμφωνα με την μελέτη (Jones et al., 2021). Η μελέτη

VOYAGER είναι μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης III που σύγκρινε το anapritinib με το regorafenib σε ασθενείς διαγνωσμένους με GIST στους οποίους είχε προηγουμένως χορηγηθεί imatinib και 1 ή 2 επιπλέον αναστολείς τυροσινικής κινάσης (anapritinib και regorafenib χρησιμοποιούνταν ως τρίτης ή τέταρτης γραμμής θεραπεία). Στην μελέτη αυτή 476 ασθενείς είχαν καταναμηθεί τυχαία σε 2 ομάδες όπου οι μεν 240 ελάμβαναν 300 mg anapritinib άπαξ ημερησίως (συνεχής χορήγηση για 4 εβδομάδες) και η δεύτερη ομάδα πήρε 160 mg regorafenib άπαξ ημερησίως (3 εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα χωρίς το φάρμακο). Η μελέτη εστιάζει στον καθορισμό του χρονικού διαστήματος ελεύθερου νόσου και ανιχνεύονται μεταλλάξεις με βάση το κυκλοφορούν DNA. Μετάλλαξη στο εξόνιο 18 του υποδοχέα PDGFRA βρέθηκε σε 18 ασθενείς (3.8%), από τους οποίους οι 13 είχαν συγκεκριμένα την D842V (Kang et., 2021). Η μελέτη επέτρεπε την αλλαγή ατόμων ανάμεσα στις προκαθορισμένες ομάδες ανάλογα με την πρόοδο της νόσου παρά την θεραπεία και έτσι 41.9% (99/236) των ασθενών που ελάμβαναν regorafenib μεταφέρθηκαν στην ομάδα που ελάμβανε anapritinib λόγω της εξέλιξης της νόσου. Η μελέτη δεν ανέδειξε τους προκαθορισμένους στόχους καθώς δεν φάνηκαν διαφορές ως προς τον χρόνο επιβίωσης ελεύθερου νόσου καθώς δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους 4.2 μήνες υπό anapritinib και 5.6 μήνες υπό regorafenib. Σε 13 ασθενείς με την μετάλλαξη PDGFRA D842V ο μέσος αυτός χρόνος ήταν υψηλότερος για 7 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με anapritinib συγκριτικά με τους 6 ασθενείς που πήραν regorafenib και αυτή η υποομάδα των 13 ατόμων εξαιρέθηκε από το συνολικό δείγμα της μελέτης ως προς την λήψη συμπερασμάτων. Με την εξαίρεση αυτού του μικρού δείγματος παρατηρήθηκε αυξημένος χρόνος επιβίωσης χωρίς υποτροπή με το regorafenib (5.6 μήνες) συγκριτικά με το anapritinib (3.9 μήνες). Βεβαίως τα συμπεράσματα δεν είναι απολύτως έγκυρα κατά την δημοσίευση της μελέτης καθώς το follow up έγινε για 8.5 μήνες για την ομάδα του anapritinib και 9.6 μήνες για την ομάδα του regorafenib. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά υπάρχει μη στατιστική διαφορά ανάμεσα στα ποσοστά επιβίωσης ανάμεσα στις 2 ομάδες (anapritinib και regorafenib με ποσοστά 68.2% έναντι 67.4% αντίστοιχα). Το ίδιο δεν ισχύει όμως για την επιβίωση των ασθενών με μετάλλαξη PDGFRA D842V, καθώς η επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του anapritinib (17.1% έναντι 7.2% με regorafenib). Κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε υποτροπή της νόσου μετά την πρώτη αξιολόγηση.

Εκτός από την καινοτόμο δράση έναντι της σπάνιας μετάλλαξης D842V της πρωτεΐνης PDGFRA, το anapritinib έδειξε επίσης δραστηριότητα έναντι των μεταλλάξεων KIT D816V AL (Gebreyohannes et al., 2019). Η ανάλυση post hoc διερεύνησε την κλινική

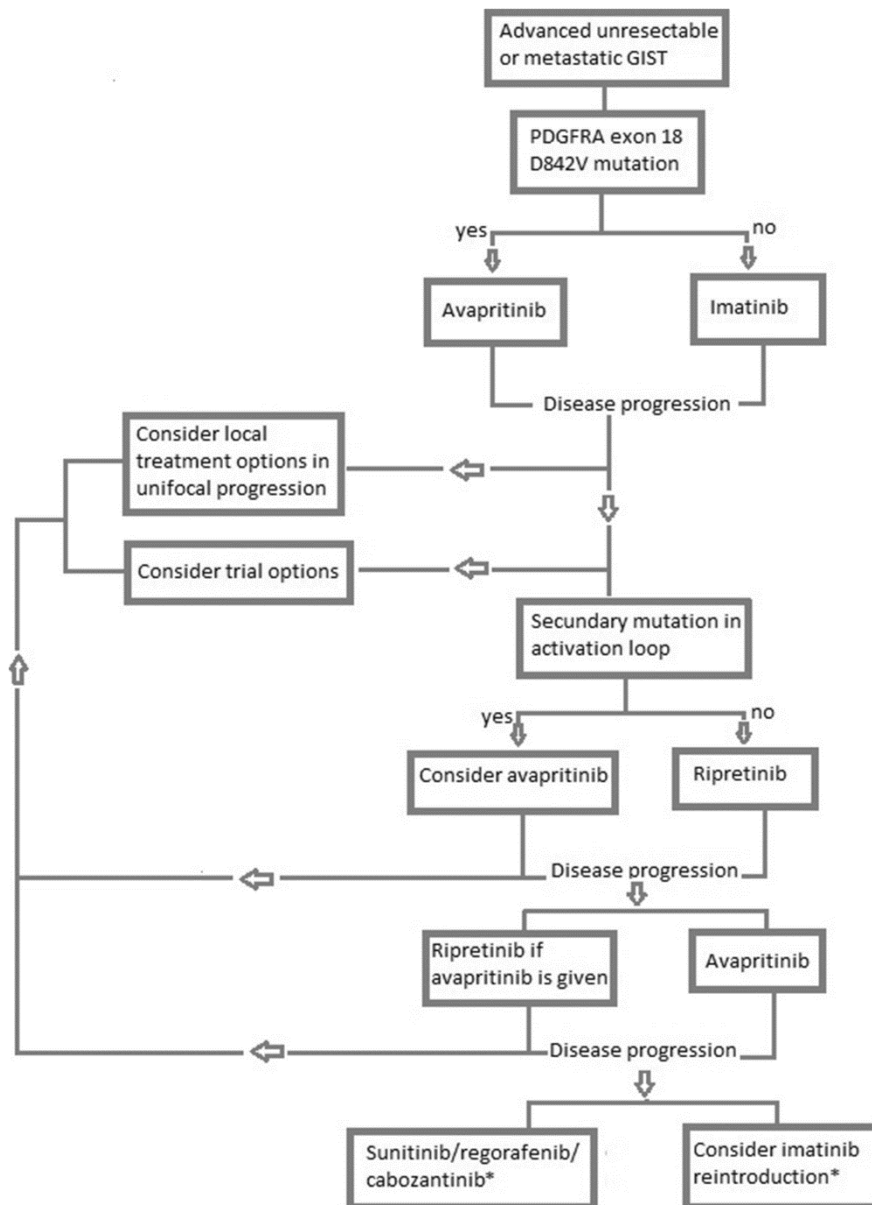
αποτελεσματικότητα του anapritinib σε υποομάδες μεταλλάξεων των περιστατικών που συμμετείχαν στην μελέτη NAVIGATOR και στην κλινική μελέτη 1/2 CS3007-101. Τα αποτελέσματα ήταν υψηλότερη αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε ασθενείς με μεταλλάξεις KIT ALposABPneg, δηλαδή μεταλλάξεις AL των εξωνίων 17/18 του γονιδίου KIT αλλά χωρίς παράλληλα την μετάλλαξη του συμπλόκου KIT ATP-binding pocket [ABP] με υπεροχή 31.4% έναντι 12,1% με άλλους παράγοντες, που μεταφράζεται σε μέση επιβίωση ελεύθερη νόσου επιπλέον 9,1 μήνες, συγκριτικά με όλα τα υπόλοιπα φάρμακα δεύτερης γραμμής. Επιπλέον φάνηκε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε μεταλλάξεις του εξωνίου 9 του γονιδίου KIT με μια μέση επιβίωση 5,6 μήνες χωρίς υποτροπή της νόσου, σε ασθενείς που θεωρούνται πέραν χειρισμών. Βάση της ανάλυσης αυτής προτείνεται πως το anapritinib είναι μάλλον ο καταλληλότερος παράγοντας για πολύ προχωρημένη νόσο, ανθεκτική σε οποιοδήποτε άλλο παράγοντα εγκεκριμένο από τον FDA για GIST πέραν ογκολογικών χειρισμών. Το συμπέρασμα αυτό αφορά κυρίως τους ασθενείς με τεκμηριωμένη μοριακά διάγνωση στρωματικών όγκων GIST που φέρουν μεταλλάξεις στα εξώνια 17/18 και εξώνιο 9 του γονιδίου KIT, παρόλο που δεν έχει εγκριθεί ακόμη γι' αυτές τις περιπτώσεις (Thirasastr et al., 2024).

Επίπλέον αναφέρεται στην βιβλιογραφία πως σε προκλινικά μοντέλα, οι περισσότερες μεταλλάξεις του εξωνίου 17 του γονιδίου KIT είναι ευαίσθητες ταυτόχρονα στο ripretinib και στο anapritinib, ενώ συγκριτικά φαίνεται μειωμένη δραστηριότητα του anapritinib έναντι της μετάλλαξης του εξωνίου 13 της πρωτεΐνης V654A. Το Ripretinib έδειξε μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι του μοριακού τύπου KIT D816V (μετάλλαξη στο εξώνιο 17) συγκριτικά με το anapritinib, ενώ φαίνεται να είναι ανώτερο έναντι της μετάλλαξης του εξωνίου 18 του KIT (A829P) μεταξύ των έως τώρα εγκεκριμένων φαρμάκων από τον FDA για τους όγκους GIST (Teuber et al., 2024). Ενδιαφέρον παρουσιάζει πως ενώ και το anapritinib και το ripretinib έχουν δείξει παρόμοια αποτελεσματικότητα έναντι των δευτεροπαθών μεταλλάξεων στο γονίδιο KIT, φαίνεται πως η μονοθεραπεία με το anapritinib μειώνει σε μεγάλο βαθμό ή ακόμη ακυρώνει την πιθανή χρήση του δεύτερου, ως εναλλακτική επιλογή σε ανθεκτικούς όγκους. Αυτό αποτελεί αντικείμενο προς περαιτέρω μελέτη σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση διαφορετικών παραγόντων αναστολής τυροσινικών κινασών παρά την διαδοχική τους χορήγηση. Δεν υπάρχει βιβλιογραφία μελέτη που να τεκμηριώνει με στατιστικά σημαντικά δεδομένα το ερώτημα της ταυτόχρονης χορήγησης τέτοιων νεότερων παραγόντων για ανθεκτικούς στο imatinib όγκους GIST.

Βεβαίως αξίζει να αναφερθεί πως παρά την σημαντική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των φαρμάκων (gipretinib και anapritinib), διπλασιάστηκε ο αριθμός των ατόμων που διέκοψαν την θεραπεία λόγω της τοξικότητας των φαρμάκων (5/17 άτομα για το anapritinib και 4/17 άτομα για το gipretinib). Δεν είναι σαφές γιατί υπήρξε αυτό το αυξημένο ποσοστό διακοπής των συμμετεχόντων λόγω τοξικότητας απο το anapritinib. Δεδομένα μελετών για την χρήση του anapritinib σε ασθενείς πέραν ογκολογικών χειρισμών έχουν δείξει πως υπάρχει ανοχή στις παρενέργειες, καθώς είναι συνήθως ήπιες, σε ποσοστό 51% (n = 154) έναντι ποσοστού 2.6% που είχαν πιο σοβαρές παρενέργειες και περίπου 20% διέκοψαν απο την μελέτη λόγω παρενεργειών απο την λήψη 300 mg ημερησίως σε μία δόση. Τα συμπτώματα αυτά που οδήγησαν τους ασθενείς να διακόψουν απο την μελέτη αφορούσαν κυρίως διαταραχές της νευρολογικής φύσης που απαιτήσαν νοσηλεία σε νοσοκομείο και αφορά συνολικά 4 περιστατικά. Παρόλο που τα συμπτώματα υφέθηκαν, δεν συμμετείχε κανείς απο τους ασθενείς αυτούς ξανά στην μελέτη. Όπως έχει σχολιαστεί, οι παρενέργειες του anapritinib στις γνωστικές λειτουργίες αφορούν κυρίως την χορήγηση του φαρμάκου σε αυξημένη δόση απο την συνιστώμενη των 300mg που προτείνει ο FDA (George et al. 2021).

Στην ανάλυση post hoc (Joseph et al., 2021) για την φάση I της μελέτης NAVIGATOR, το anapritinib ήταν καλά ανεκτό στην συνιστώμενη δόση των 300 mg άπαξ ημερησίως. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κόπωση, ναυτία, αναιμία που είναι αναμενόμενες λόγω της στοχευμένης αναστολής των μονοπατιών που ενεργοποιούνται από τα KIT και PDGFRA. Αναφορές σχετικά με δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένος, αντιδράσεις ή σύνδρομο χεριού/ποδιού (hand-foot syndrome/reactions), μια συχνή παρενέργεια των φαρμάκων αυτών, δεν παρατηρήθηκαν κατά την κλινική μελέτη αυτή. Οι παρενέργειες από την γνωστική σφαίρα (έκπτωση γνωστικής λειτουργίας, σύγχυση, εγκεφαλοπάθεια) ως επί το πλείστον σε ήπιο βαθμό και διαχειρίσιμες με τροποποίηση της δόσης του φαρμάκου (διακοπή ή και μείωση της δόσης). Αυτές οι γνωστικές διαταραχές λόγω του anapritinib παρατηρήθηκαν περίπου στο 41.6% των ατόμων που έλαβαν το φάρμακο και η πλειοψηφία αυτών εμφανίστηκε σε άτομα που ξεκίνησαν το φάρμακο σε δόσεις άνω των 300 mg και συγκεκριμένα στα 400 mg. Από αυτούς τους ασθενείς που βίωσαν αυτές τις παρενέργειες στην γνωστική σφαίρα και στην δόση των 300 mg, οι περισσότεροι (70.1%) είχαν βαθμού 1 βαρύτητας έκπτωση ενώ κανείς δεν είχε πολύ βαριά συμπτωματολογία (βαθμού 4 ή 5). Η βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών ήλθε γρήγορα μετά από την μείωση της δόσης παρά με την θεραπευτική προσέγγιση της παρενέργειας προκειμένου να διατηρηθεί η δόση. Σημαντικό δε κρίνεται να αναφερθεί πως δεν υπήρξε μειωμένος μέσος χρόνος επιβίωσης παρά την μείωση της δόσης του anapritinib.

Αυτό συνιστά την εντύπωση πως η πρόιμη ρύθμιση της δόσης προκειμένου να μην υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι ωφέλιμες για τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με avapritinib. Βεβαίως υπάρχει σύσταση για συνεχή παρακολούθηση των ασθενών ως προς την πιθανή εξέλιξη της νόσου με την μειωμένη δόση λόγω παρενέργειας.



Εικόνα 7: Συνιστώμενο πιθανό θεραπευτικό πλάνο βασισμένο σε εξατομικευμένη προσέγγιση βάσει των τελευταίων οδηγιών για φαρμακευτική αντιμετώπιση των όγκων GIST, από Farag et al., (2020).

Η χρήση χαμηλότερης δόσης έναρξης του avapritinib ίσως αποβεί χρήσιμη για την ελαχιστοποίηση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Για τους ασθενείς βέβαια με την

μετάλλαξη εξωνίου 18 του γονιδίου PDGFRA οι οποίοι ανταποκρίνονται καλά στην θεραπεία, δεν είναι σαφές κατά πόσο η μείωση της δόσης θα έχει το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα, γεγονός που χρειάζεται περαιτέρω μελέτη. Είναι πολύ σημαντική η ενημέρωση από τους θεράποντες στους ασθενείς και στο περιβάλλον τους, πως η ύπαρξη παρενεργειών είναι πιθανή και σε κάποιο πλαίσιο πρέπει να γίνει ανεκτή από αυτούς προκειμένου να εξασφαλιστεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τον ασθενή. Συχνή αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας συνίσταται να γίνεται περιοδικά και επί εμφάνισης κάποιας έκπτωσης στα πλαίσια εκτίμησης φαρμακευτικής τοξικότητας. Η αξιολόγηση μπορεί να γίνεται με γνωστικά τεστ μικρής διάρκειας (<5 λεπτά) τα οποία να είναι προσαρμοσμένα σε κάθε ασθενή. Ενθαρρύνεται η παρουσία του περιβάλλοντος στις τακτικές επισκέψεις στον θεράποντα προκειμένου να ανταλλάσσονται πληροφορίες σε σχέση με τυχόν έκπτωση νοητικής λειτουργίας προκειμένου να αξιολογηθεί επαρκώς. Στους ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) με GIST που φέρει μετάλλαξη εξωνίου 18 του PDGFRA και ξεκινά θεραπεία με anapritinib σε χαμηλότερη από την συνιστώμενη δόση, η οποία βέβαια έχει καλή ανταπόκριση, πρέπει να ληφθεί υπόψη. Δεν υπάρχει σύσταση για τους θεράποντες ογκολόγους προς ανησυχία σε περίπτωση γνωστικής επιβάρυνσης εφόσον είναι ήπια και ο ασθενής ανταποκρίνεται καλά στην θεραπεία. Βεβαίως σε εμφάνιση τέτοιου συμπτώματος μπορεί να γίνει διερεύνηση και άλλης παράλληλης παθολογίας που θα μπορούσε να εξηγήσει την κατάσταση πριν αποδοθεί στο φάρμακο απευθείας. Στους ασθενείς αυτούς ίσως θα μπορούσε να γίνει διακοπή του φαρμάκου έως την κλινική βελτίωση του ασθενούς και να γίνει επανέναρξη είτε με την δόση των 300 mg ή με μείωση στα 200 mg. Η περίοδος της διακοπής χορήγησης του φαρμάκου δεν έχει αποσαφηνιστεί ενώ προτείνεται μια ελάχιστη παύση για 14 ημέρες σε βαθμού 3 ή 4 γνωστική έκπτωση. Εάν είναι προς το όφελος του ασθενή, το φάρμακο μπορεί αν συνεχιστεί ακόμη και σε δόση των 100mg την ημέρα εφόσον υπάρχει βελτίωση έστω κατά ένα βαθμό της γνωστικής λειτουργίας και η πρόοδος της νόσου επιβάλλει ανάγκη για άμεση έναρξη θεραπείας (Joseph et al., 2021).

Συμπερασματικά, οι μελέτες NAVIGATOR και VOYAGER έδειξαν την σπουδαία σημασία του anapritinib ως αντινεοπλασματική θεραπεία ασθενών με GIST και μετάλλαξη στην πρωτεΐνη PDGFRA D842V. Η κλινική δοκιμή VOYAGER έδειξε πως το anapritinib δεν υπερέρχει έναντι του regorafenib σε ασθενείς με μη εξαιρετικό ή μεταστατικό όγκο GIST ως θεραπείες τρίτης ή τέταρτης γραμμής λόγω ανθεκτικότητας ή μη ανταπόκρισης στις πρώτες γραμμής θεραπείας. Ειδικότερα όμως για τους ασθενείς με ανθεκτική νόσο λόγω αντίστασης στο imatinib και ειδικότερα λόγω της μετάλλαξης PDGFRA D842V, το anapritinib υπερέρχει

ως αντινεοπλασματικό φάρμακο λόγω επίτευξης αυξημένου ποσοστού επιβίωσης ελεύθερης νόσου αλλά και λιγότερων υποτροπών.

Τακτική παρακολούθηση (Follow-up)

Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών είναι ζωτικής σημασίας, λόγω του κακοήθους δυναμικού των στρωματικών όγκων. Η ιδανική διάρκεια και συχνότητα της παρακολούθησης των ασθενών δεν είναι τεκμηριωμένη από μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) προτείνει συγκεκριμένα:

- Για πλήρως εξαιρεθέντα GIST : α) Λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 5 έτη μετά την λήψη θεραπείας, μετά μία φορά ετησίως. (λιγότερο συχνή παρακολούθηση είναι αποδεκτή για όγκους <2cm)

B) CT κοιλίας κάθε 3-6 μήνες για 3-5 έτη, μετά μία φορά ετησίως.

- Για ασθενείς με πιο προχωρημένη ή μεταστατική νόσο που λαμβάνουν ως θεραπεία Imatinib προτείνεται η λήψη ιστορικού και φυσική εξέταση απο τον θεράποντα, ενώ συστήνεται και απεικόνιση με αξονική κοιλίας και πυέλου κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 5 έτη.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της European Society for Medical Oncology (ESMO) σε ό,τι αφορά το follow-up διαχωρίζουν τους ασθενείς σε ομάδες κινδύνου:

- Σε ασθενείς μέσου ή υψηλού κινδύνου συνίσταται ιστορικό και κλινική εξέταση, ενώ προτείνεται απεικόνιση με αξονική κάθε 3-4 μήνες τα πρώτα 3 χρόνια, μετά κάθε 6 μήνες ανάλογα για τα έτη 3-5.
- Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου προτείνονται μεγαλύτερα διαστήματα ανάμεσα στις επισκέψεις όπως κάθε 6 μήνες για πρώτα 5 έτη και μετά μία φορά ετησίως.

Όπως φαίνεται παραπάνω, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση της αξονικής τομογραφίας στα πλαίσια της μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών.

Υπάρχει σύγχυση στη βιβλιογραφία σχετικά με την ιδανική μέθοδο παρακολούθησης, καθώς πολλοί υπερασπίζονται τη θέση του PET - Scan στην ταχεία ανίχνευση της υποτροπής όγκων με μεταβολισμό γλυκόζης. Το PET/FDG Scan φαίνεται να έχει μεγάλη ευαισθησία στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης ή μη της Neoadjuvant θεραπείας για την ταχεία εκτίμηση του ιδανικού χρόνου της χειρουργικής επέμβασης, δε συστήνεται όμως προς το παρόν για τη μακράς διάρκειας παρακολούθηση των ασθενών (NCCN, ESMO).

Υλικά και μέθοδοι

Η παρούσα διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα» ανήκει στις αναλύσεις ανασκόπησης σχετικά με την χρήση του παράγοντα anapritinib και την θέση του στην θεραπευτική προσέγγιση των στρωματικών όγκων GIST.

Για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε βιβλιογραφία απο μελέτες δημοσιευμένες στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη Pubmed και αφορούν μόνο ανθρώπους ή δεδομένα απο κυτταροκαλλιέργειες και όχι προκλινικές μελέτες. Επίσης βασίζεται στην τεκμηριωμένη έγκριση του φαρμάκου απο τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ τον Ιανουάριο του 2020. Τα δεδομένα για το anapritinib αφορούν μόνο τους όγκους GIST. Οι μελέτες για τους όγκους αυτούς είναι δημοσιευμένες μετά το έτος 2020. Χρησιμοποιήθηκαν μελέτες ανασκόπησης, δεδομένα απο τις κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις και post-hoc μελέτες προκειμένου να συλλεχθούν τα δεδομένα για το anapritinib.

Συζήτηση

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal stromal tumors - GISTs) είναι οι πιο συχνοί όγκοι στην υποομάδα των σαρκωμάτων στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός των GIST είναι περίπου 5–20 περιπτώσεις/εκατομμύριο πληθυσμού. Πάνω από 85% των όγκων GIST χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις κακοήθους δυναμικού που ενεργοποιούν είτε το γονίδιο KIT ή το γονίδιο του PDGFRA (platelet-derived growth factor receptor alpha).

Το γονίδιο KIT ανήκει στα πρωτο-ογκογονίδια που κωδικοποιεί την έκφραση τον αναστολέα του υποδοχέα τυροσινικής κινάσης KIT (CD117). Εφόσον μεταλλαχθεί στους στρωματικούς όγκους GIST, το γονίδιο KIT ενεργοποιείται συνεχώς, έχοντας κακοήθη χαρακτηριστικά. Συγκεκριμένα περίπου 75-80% των όγκων GIST έχουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις στο KIT, ενώ περίπου ένα 5-10% των όγκων φέρουν πρωταρχικές μεταλλάξεις στο PDGFRA (Evans et al., 2017). Από την μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει πως η κλασική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματικές έναντι των GIST. Η αναστολή των πρωτο-ογκογονιδίων KIT και PDGFRA με τα στοχευμένα φάρμακα αναστολείς τυροσινικών κινασών (tyrosine kinase inhibitors - TKIs) είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής προσέγγισης των όγκων αυτών. Συγκεκριμένα η εφαρμογή του αναστολέα imatinib mesylate, εκλεκτικός αναστολέας των KIT και PDGFRA, έφερε επανάσταση στην επιβίωση των πασχόντων από την παθολογία αυτή (Demetri et al., 2002).

Από την ανακάλυψη και χρήση του imatinib άνοιξε ο δρόμος για την μελέτη κι άλλων στοχευμένων παραγόντων - αναστολέων τυροσινικών κινασών όπου μέχρι σήμερα έχουν εγκριθεί από τον FDA και έχουν μπει σε θεραπευτικά πρωτόκολλα τα sunitinib, regorafenib, ripretinib και avapritinib. Αυτοί οι παράγοντες έχουν εγκριθεί για θεραπεία μη εξαιρεσιμων ή μεταστατικών όγκων GIST ως πρώτης-δεύτερης και τρίτης γραμμής ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο των όγκων. Γι' αυτό και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα εμπεριέχουν τον μοριακό έλεγχο πριν ξεκινήσει η θεραπεία με κάποιο παράγοντα, καθώς συγκεκριμένες μεταλλάξεις στα γονίδια KIT and PDGFRA επιβάλλουν την χρήση ή μη κάποιων φαρμάκων, προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή. Για παράδειγμα μεταλλάξεις του εξωνίου 9 του γονιδίου KIT μάλλον θα επωφεληθούν περισσότερο από υψηλές δόσεις imatinib ή sunitinib. Παρ' όλα αυτά δεδομένα από τις ΗΠΑ μαρτυρούν πως μόνο 27% των ασθενών με διαγεγνωσμένο όγκο GIST προχωρά σε μοριακό έλεγχο του όγκου πριν την έναρξη της θεραπείας. Επιπλέον οι ασθενείς με την μετάλλαξη του εξωνίου 18 D842V του γονιδίου PDGFRA είχαν κακή πρόγνωση, πριν την έγκριση του avapritinib ως εγκεκριμένη πρωταρχική

θεραπεία, αλλάζοντας το προσδόκιμο επιβίωσης ελεύθερο νόσου απο 3-5 μήνες στους 15 μήνες.

Από την βιβλιογραφία έχει προκύψει πως ενώ το Imatinib είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία για τους με εξαιρεσίμους ή μεταστατικούς όγκους GIST, με μια μερίδα των ασθενών να έχουν μακροπρόθεσμο προσδόκιμο επιβίωσης. Παρ' όλα αυτά σχεδόν όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν αντίσταση στη δράση του imatinib πιθανόν λόγω πολυκλωνικού πολλαπλασιασμού ετερογενών κλώνων που φέρουν δομές ανθεκτικότητας. Στα GIST που φέρουν μεταλλαγμένα KIT, οι κλώνοι αυτοί που προσδίδουν αντίσταση λόγω δευτερογενών μεταλλάξεων στα εξόνια 13,14 που κωδικοποιούν πρωτεΐνες ATP-binding pocket ή στα εξόνια 17, 18 της αγκύλης ενεργοποίησης (activation loop) (Casali et al., 2018). Τα φάρμακα Sunitinib και regorafenib έχουν εγκριθεί και συστήνονται ως δευτερης ή τριτης γραμμής θεραπεία που εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την λήψη. Βεβαίως τα φάρμακα αυτά δείχνουν αποτελεσματικότητα σε περιορισμένη μερίδα ασθενών που εμφανίζουν αντίσταση στο imatinib, γεγονός που επιβεβαιώνεται απο την ανταπόκριση συγκεκριμένα κατά 5%–7% στην φάση III των κλινικών δοκιμών. Τέλος, το Ripretinib που πρόσφατα εγκρίθηκε ως τέταρτης γραμμής θεραπεία, προσφέρει μέσο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου περίπου κατα 6.3 μήνες έναντι ενός μήνα με την λήψη του placebo (Demetri et al., 2013, George et al., 2021).

Παρά τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα απο τους υπόλοιπου αναστολείς τυροσινικών κινασών (avapritinib και ripretinib), το imatinib παραμένει πρώτης γραμμής θεραπείας για την μεγαλύτερη μερίδα των ασθενών με διάγνωση όγκου GIST. Λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας του avapritinib σε προχωρημένους όγκους GIST που φέρουν την μετάλλαξη στο εξόνιο 18 in advanced D842V στο γονίδιο PDGFRA, συστήνεται να είναι εκλογής θεραπείας για τους ασθενείς που φέρουν την συγκεκριμένη μετάλλαξη.

Το Avapritinib είναι το μοναδικό υποσχόμενο εκλεκτικό φάρμακο αναστολέας για την θεραπεία των D842V μεταλλαγμένων όγκων GIST, η πρωταρχική μετάλλαξη του γονιδίου PDGFRA. Η έγκριση απο τον FDA βασίστηκε στην κλινική μελέτη NAVIGATOR, όπου έδειξε πως η κλινική ανταπόκριση των ασθενών ήταν πάνω απο 90%. Οι ασθενείς φαίνεται πως ανταποκρίνονται θετικά και βελτιώνονται, παρά τα επεισόδια διακοπής του φαρμάκου λόγω της εμφάνισης παρενεργειών στη γνωστική σφαίρα. Δυστυχώς οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν άλλη υποσχόμενη εναλλακτική θεραπεία και η πρόγνωση είναι κακή (George et al., 2021).

Σημαντικό κρίνεται να αναφερθεί πως χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα για την πιθανή χρήση του anaprilinib και σε άλλες υποομάδες ασθενών που φέρουν κι άλλες μεταλλάξεις και ενδεχομένως να είναι αποτελεσματικό. Επίσης ερευνητικό ενδιαφέρον θα παρουσίαζε ο ενδεχόμενος συνδυασμός αναστολέων προκειμένου να επιτευχθεί ανταπόκριση και άλλων υποομάδων ασθενών που σήμερα παρουσιάζουν κακή πρόγνωση.

Βιβλιογραφία

Al-Share, B., Alloghbi, A., Al Hallak, M. N., Uddin, H., Azmi, A., Mohammad, R. M., ... & Philip, P. A. (2021). Gastrointestinal stromal tumor: a review of current and emerging therapies. *Cancer and Metastasis Reviews*, 40, 625-641.

Ayvakyt® (avapritinib) summary of product characteristics 2023.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ayvakyt-epar-product-information_en.pdf (29.05.2023).

Ben-Ami, E., Barysaukas, C. M., Von Mehren, M., Heinrich, M. C., Corless, C. L., Butrynski, J. E., ... & George, S. (2016). Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy. *Annals of Oncology*, 27(9), 1794-1799.

Blanke, C. D., & Corless, C. L. (2005). State-of-the art therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Cancer investigation*, 23(3), 274-280.

Campanella, N. C., Scapulatempo-Neto, C., Abrahão-Machado, L. F., Torres De Oliveira, A. T., Berardinelli, G. N., Peixoto Guimarães, D., & Reis, R. M. (2017). Lack of microsatellite instability in gastrointestinal stromal tumors. *Oncology Letters*, 14(5), 5221-5228.

Casali, P. G., Abecassis, N., Bauer, S., Biagini, R., Bielack, S., Bonvalot, S., ... & Blay, J. Y. (2018). Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 29, iv68-iv78.

Cassier, P. A., Fumagalli, E., Rutkowski, P., Schöffski, P., Van Glabbeke, M., Debiec-Rychter, M., ... & European Organisation for Research and Treatment of Cancer. (2012). Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha–mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Clinical Cancer Research*, 18(16), 4458-4464.

Cenaj, O., Jo, V. Y., & Doyle, L. A. (2017). Surgical pathology of gastrointestinal stromal tumors: Correlation with clinical and molecular subtypes. *Gastrointestinal Stromal Tumors: Bench to Bedside*, 17-43.

Demetri, G. D., Von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., Eisenberg, B., Roberts, P. J., ... & Joensuu, H. (2002). Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine*, 347(7), 472-480.

Demetri, G. D., van Oosterom, A. T., Garrett, C. R., Blackstein, M. E., Shah, M. H., Verweij, J., ... & Casali, P. G. (2006). Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 368(9544), 1329-1338.

Demetri, G. D., Von Mehren, M., Antonescu, C. R., DeMatteo, R. P., Ganjoo, K. N., Maki, R. G., ... & Wayne, J. D. (2010). NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(Suppl_2), S-1.

Desai, J., Shankar, S., Heinrich, M. C., Fletcher, J. A., Fletcher, C. D., Manola, J., ... & Demetri, G. D. (2007). Clonal evolution of resistance to imatinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*, 13(18), 5398-5405.

Ding, H., Yu, X., Yu, Y., Lao, X., Hang, C., Gao, K., ... & Yan, Z. (2020). Clinical significance of the molecular heterogeneity of gastrointestinal stromal tumors and related research: A systematic review. *Oncology Reports*, 43(3), 751-764.

Edge, S. B., Byrd, D. R., Compton, C. C., Fritz, A. G., Greene, F. L., & Trotti, A. (2019). *AJCC CANCER STAGING MANUAL Seventh Edition* (2010).

Evans, E. K., Gardino, A. K., Kim, J. L., Hodous, B. L., Shutes, A., Davis, A., ... & Lengauer, C. (2017). A precision therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. *Science translational medicine*, 9(414), eaao1690.

Farag, S., Smith, M. J., Fotiadis, N., Constantinidou, A., & Jones, R. L. (2020). Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): The latest updates: Revolutions in treatment options in GIST. *Current Treatment Options in Oncology*, 21, 1-11.

George, S., Jones, R. L., Bauer, S., Kang, Y. K., Schöffski, P., Eskens, F., ... & Mehren, M. (2021). Avapritinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors following at least three prior lines of therapy. *The Oncologist*, 26(4), e639-e649.

Gebreyohannes, Y. K., Wozniak, A., Zhai, M. E., Wellens, J., Cornillie, J., Vanleuw, U., ... & Schöffski, P. (2019). Robust activity of avapritinib, potent and highly selective inhibitor of

mutated KIT, in patient-derived xenograft models of gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Cancer Research*, 25(2), 609-618.

Gupta, S. K., & Rateria, N. (2021). Gastrointestinal stromal tumors (GIST): an overview. *Indian Journal of Surgery*, 83(Suppl 3), 647-653.

Heinrich, M. C., Jones, R. L., von Mehren, M., Schöffski, P., Serrano, C., Kang, Y. K., ... & George, S. (2020). Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 21(7), 935-946.

Inoue, A., Ota, S., Yamasaki, M., Batsaikhan, B., Furukawa, A., & Watanabe, Y. (2022). Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive radiological review. *Japanese Journal of Radiology*, 40(11), 1105-1120.

Joensuu, H., Eriksson, M., Hall, K. S., Hartmann, J. T., Pink, D., Schütte, J., ... & Reichardt, P. (2012). One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama*, 307(12), 1265-1272.

Jones, R. L., Serrano, C., von Mehren, M., George, S., Heinrich, M. C., Kang, Y. K., ... & Bauer, S. (2021). Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I trial. *European Journal of Cancer*, 145, 132-142.

Joseph, C. P., Abaricia, S. N., Angelis, M. A., Polson, K., Jones, R. L., Kang, Y. K., ... & Havnaer, T. (2021). Optimal avapritinib treatment strategies for patients with metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors. *The Oncologist*, 26(4), e622-e631.

Kang, Y. K., George, S., Jones, R. L., Rutkowski, P., Shen, L., Mir, O., ... & Bauer, S. (2021). Avapritinib versus regorafenib in locally advanced unresectable or metastatic GI stromal tumor: a randomized, open-label phase III study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(28), 3128-3139.

Khan, J., Ullah, A., Waheed, A., Karki, N. R., Adhikari, N., Vemavarapu, L., ... & Mesa, H. (2022). Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a population-based study using the SEER database, including management and recent advances in targeted therapy. *Cancers*, 14(15), 3689.

Mechahougui, H., Michael, M., & Friedlaender, A. (2023). Precision oncology in gastrointestinal stromal tumors. *Current Oncology*, 30(5), 4648-4662.

Miettinen, M., & Lasota, J. (2006). Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 130(10), 1466-1478.

Moga, D. F. C., Vlădoiu, G., Frățilă, A. M., Dan, A. A., Popa, D., & Oprea, V. (2024). Understanding Gastric GIST: From Pathophysiology to Personalized Treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 13(14), 3997.

Nishida, T., Yoshinaga, S., Takahashi, T., & Naito, Y. (2021). Recent progress and challenges in the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Cancers*, 13(13), 3158.

Poveda, A., Martinez, V., Serrano, C., Sevilla, I., Lecumberri, M. J., De Beveridge, R. D., ... & Martin-Broto, J. (2016). SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST)(2016). *Clinical and Translational Oncology*, 18, 1221-1228.

Rammohan, A., Sathyanesan, J., Rajendran, K., Pitchaimuthu, A., Perumal, S. K., Srinivasan, U. P., ... & Govindan, M. (2013). A gist of gastrointestinal stromal tumors: A review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 5(6), 102.

Rutkowski, P., Gronchi, A., Hohenberger, P., Bonvalot, S., Schöffski, P., Bauer, S., ... & van Coevorden, F. (2013). Neoadjuvant imatinib in locally advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): the EORTC STBSG experience. *Annals of surgical oncology*, 20, 2937-2943.

Serrano, C., Bauer, S., Gómez-Peregrina, D., Kang, Y. K., Jones, R. L., Rutkowski, P., ... & George, S. (2023). Circulating tumor DNA analysis of the phase III VOYAGER trial: KIT mutational landscape and outcomes in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with avapritinib or regorafenib. *Annals of Oncology*, 34(7), 615-625.

Slavu, I., Alecu, L., Tulin, A., Stanculeanu, D. L., & Nitipir, C. (2019). Laparoscopic resection of gastric GISTs. Where do we stand now? A single-centered experience. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 6(2), 334-339.

Søreide, K., Sandvik, O. M., Søreide, J. A., Giljaca, V., Jureckova, A., & Bulusu, V. R. (2016). Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): a systematic review of population-based cohort studies. *Cancer epidemiology*, 40, 39-46.

Sugiyama, Y., Sasaki, M., Kouyama, M., Tazaki, T., Takahashi, S., & Nakamitsu, A. (2022). Current treatment strategies and future perspectives for gastrointestinal stromal tumors. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 13(1), 15.

Teuber, A., Schulz, T., Fletcher, B. S., Gontla, R., Mühlenberg, T., Zischinsky, M. L., ... & Rauh, D. (2024). Avapritinib-based SAR studies unveil a binding pocket in KIT and PDGFRA. *Nature Communications*, 15(1), 63.

Thirasastr, P., Sutton, T. L., Joseph, C. P., Lin, H., Amini, B., Mayo, S. C., ... & Somaiah, N. (2024). Outcomes of Late-Line Systemic Treatment in GIST: Does Sequence Matter?. *Cancers*, 16(5), 904.

Thomas, D. M., & Ballinger, M. L. (2015). Etiologic, environmental and inherited risk factors in sarcomas. *Journal of surgical oncology*, 111(5), 490-495.

Van Glabbeke, M. (2010). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1247-1253.

Von Mehren, M., Serrano, C., Bauer, S., Gelderblom, H., George, S., Heinrich, M., ... & Blay, J. Y. (2019). INVICTUS: a Phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as \geq 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). *Annals of Oncology*, 30, v925-v926.

Zhang, H., & Liu, Q. (2020). Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a review. *Translational Oncology*, 13(10), 100812.

Wang, D., Zhang, Q., Blanke, C. D., Demetri, G. D., Heinrich, M. C., Watson, J. C., ... & Eisenberg, B. L. (2012). Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-

term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Annals of surgical oncology*, 19, 1074-1080.