

# Incremento di dose di imatinib a 800 mg nel paziente con GIST in progressione con dosaggio standard: caso clinico

Caso clinico

Giuseppe Naso<sup>1</sup>, Enrico Cortesi<sup>1</sup>**Abstract**

*A 69-years-old patient underwent radical surgery to remove a lesion of small bowel with histological diagnosis of malignant primary stromal cancer of the gastro-intestinal wall (GIST). After a disease-free survival of 25 months instrumental evidence of loco-regional recurrence was detected with subsequent resection of the ileum: histology confirmed recurrent high risk GIST. After 34 months, TC scan showed peritoneal and hepatic progression of disease. Treatment with imatinib was started with standard dose of 400 mg/day, obtaining partial response on peritoneum and liver radiological complete response, after 5 months of therapy. Patient continued treatment with the same dose for 20 months. When radiological progression was detected we decided to increase imatinib to 800 mg/day based on the results of two principal phase III studies. Radiological partial response was reached after three months of therapy. Actually patient is still in treatment with imatinib showing stable disease with good tolerance.*

**Keywords:** imatinib, GIST, dose

*Crossing-over to imatinib 800 mg in a patient with GIST, after progression with standard dosage: a case report*

*CMI 2011; 5(Suppl. 1): 17-21*

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico-Patologiche, Università Sapienza – Policlinico Umberto I, Roma

**CASO CLINICO**

Nell'ottobre del 2005 si presenta alla nostra osservazione un paziente di 69 anni, di sesso maschile e razza caucasica. L'anamnesi familiare è positiva per adenocarcinoma polmonare (il padre è deceduto per patologia neoplastica) e carcinoma della mammella (madre, deceduta per altra causa). Il paziente nega abitudine al fumo, consumo di alcolici e allergie. In anamnesi patologica remota si segnala intervento chirurgico, all'età di 19 anni, per varicocele. Non sono note comorbidità degne di nota.

L'inizio della storia oncologica del paziente si fa risalire al mese di giugno 2002, quando, in seguito alla comparsa di epigastralgia e stipsi ostinata, il paziente inizia a eseguire accertamenti clinico-strumentali. Una TC dell'addome del luglio 2002 evidenzia la presenza di una grossolana neoformazione

solida in sede pelvica, disomogenea, a margini irregolari, di circa 12 cm di diametro, estesa caudalmente fino alla cupola vescicale dislocandola, in assenza di segni di infiltra-

**Perché descriviamo questo caso**

*Per evidenziare il controllo ottimale e prolungato di malattia, in assenza di tossicità rilevanti, fornito dall'aumento del dosaggio di imatinib a 800 mg/die in un paziente con GIST in progressione di malattia dopo trattamento per lungo periodo con imatinib a dose standard. Di particolare rilievo la risposta radiologica completa ottenuta su una delle sedi di malattia dopo soli cinque mesi di terapia e mantenuta per un lungo intervallo di tempo*

**Disclosure**

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

**Corresponding author**

Prof. Giuseppe Naso  
giuseppe.naso@uniroma1.it

zione. Non sono rilevate significative linfadenopatie loco regionali. Un successivo Rx del torace esclude localizzazioni di malattia a livello polmonare. Nell'agosto dello stesso anno il paziente viene sottoposto a intervento chirurgico di asportazione radicale della neof ormazione a partire dall'ansa ileale e resezione del tenue. L'esame istologico depone per una neoplasia primitiva, di 14 x 16 x 8 cm, dello stroma della parete gastrointestinale della varietà maligna (GIST), con 6 figure mitotiche per 10 HPF; la caratterizzazione immunoistochimica mostra positività delle cellule neoplastiche per c-KIT, vimentina, actina muscolo liscio, focale positività per N-CAM e negatività per desmina e CD34. Il paziente inizia quindi un programma di controlli strumentali di follow up, eseguiti però in maniera discontinua e irregolare. Nel settembre del 2005, dopo un intervallo libero da malattia di 25 mesi, una TC *total body* evidenzia una sospetta formazione espansiva addominale mediana di 15 x 10 x 9 cm, che comprime l'arteria aorta addominale fino al di sotto della biforcazione iliaca. Il paziente viene quindi sottoposto a un nuovo intervento di resezione dell'ileo, con conferma istologica di recidiva di GIST ad alto rischio, c-KIT e vimentina positivo.

Il paziente giunge alla nostra attenzione nell'ottobre 2005, recando in visione esami ematochimici nella norma e una TC *total*

*body* post-operatoria negativa per residuo di malattia locale e ripetizioni a distanza. Si decide quindi di reinserire il paziente in un programma di controlli clinico-strumentali periodici, risultati negativi per recidiva fino a maggio 2008, quando viene documentata una progressione epatica e peritoneale di malattia (2 lesioni epatiche di 21 e 15 mm nell'VIII e VII segmento; almeno 4 immagini nodulari a carico dell'omento). Il paziente inizia quindi un trattamento di I linea con imatinib a dosaggio standard di 400 mg/die in terapia continuativa, non gravato da effetti collaterali, se non da iniziale comparsa di edema periorbitario bilaterale, risolto con sola terapia medica diuretica. Gli esami ematochimici periodici escludono alterazioni di rilievo. Già nel luglio 2008 la nuova TC di controllo mostra una risposta parziale di malattia, stimabile intorno al 50% di riduzione delle lesioni note. Nel novembre 2008 si evidenzia una risposta completa radiologica a livello epatico e una stabilità di malattia peritoneale. Le condizioni cliniche del paziente si mantengono nel complesso buone, non si rilevano tossicità di nuova insorgenza e il quadro radiologico resta sostanzialmente invariato nei controlli strumentali, effettuati con cadenza trimestrale, fino a gennaio 2010 quando la TC *total body* mostra una progressione di malattia peritoneale in sede pelvica, dove

**Tabella I**  
Riepilogo storia clinica del paziente

Data controllo	Situazione clinica
Agosto 2002	Asportazione radicale neoplasia primitiva (GIST ad alto rischio) dall'ansa ileale e resezione del tenue
Agosto 2002 – settembre 2005	Controlli di follow up discontinui e irregolari
Settembre 2005	Resezione dell'ileo per esportazione recidiva GIST ad alto rischio
Ottobre 2005	Residuo di malattia locale e a distanza negativo
Ottobre 2005 – maggio 2008	Controlli clinico-strumentali periodici
Maggio 2008	Evidenza di progressione epatica e peritoneale di malattia. Inizio terapia di I linea con imatinib 400 mg/die
Luglio 2008	Risposta parziale di malattia (riduzione lesioni note del 50%)
Novembre 2008	Risposta radiologica completa a livello epatico e stabilità di malattia peritoneale
Novembre 2008 – gennaio 2010	Controlli strumentali trimestrali
Gennaio 2010	Progressione di malattia peritoneale in sede pelvica ed epatica. Aumento dosaggio imatinib a 800 mg/die
Gennaio 2010 – marzo 2010	Interruzione farmaco per comparsa edema periorbitario. Alla risoluzione reintroduzione imatinib 400 mg/die e incremento graduale dose fino a 800 mg/die
Aprile 2010	Risposta parziale di malattia in sedi note (riduzione del 10% della massa tumorale totale)
Settembre 2010 e gennaio 2011	Sostanziale stabilità del quadro clinico. Il paziente attualmente è in buone condizioni cliniche e sta continuando il trattamento con imatinib 800 mg/die

le formazioni nodulari solide appaiono aumentate di numero e dimensioni, ed epatica per ricomparsa di singola lesione di 15 mm nel lobo destro.

In considerazione della buona tolleranza al trattamento, dell'assenza di controindicazioni cliniche, della prolungata e rilevante efficacia che il farmaco ha dimostrato nella storia clinica del paziente, nonché delle raccomandazioni delle principali linee guida [1], abbiamo deciso di proseguire il trattamento con imatinib a dosaggio incrementato pari a 800 mg/die. Nei primi due mesi di terapia con il nuovo dosaggio, è stata nuovamente registrata la comparsa di edema periorbitario che ha richiesto terapia medica (diuretici) e interruzione momentanea del farmaco. Alla risoluzione del quadro clinico presentatosi, è stato reintrodotta imatinib a partire dal dosaggio di 400 mg/die e incrementando la dose gradualmente fino al ripristino degli 800 mg/die. Non sono state rilevate tossicità ulteriori degne di nota, salvo occasionale e transitoria diarrea di grado lieve risolta con sola terapia medica (loperamide e probiotici), senza necessità di aggiustamenti di dose. Il primo controllo TC, eseguito ad aprile 2010, ha mostrato una risposta parziale di malattia sulle sedi note, stimabile intorno ad un 10% di riduzione della massa tumorale totale. A settembre 2010 e gennaio 2011, le nuove TC hanno evidenziato una sostanziale stabilità del quadro (Tabella I). Il paziente è tutt'ora in buone condizioni cliniche e continua il trattamento con il dosaggio di 800 mg/die. La prossima valutazione strumentale è prevista per il mese di aprile 2011, salvo diversa indicazione clinica.

#### Domande da porsi

- *Dopo terapia con imatinib 400 mg/die per un totale di 20 mesi, a progressione di malattia, sarebbe stato corretto il passaggio a una seconda linea di trattamento non cross-resistente?*
- *La comparsa di tossicità reversibili con il trattamento a dosaggio standard (400 mg/die) preclude la possibilità di incrementare la dose del farmaco al momento della progressione?*

## DISCUSSIONE

I tumori stromali gastrointestinali rappresentano le neoplasie di origine mesen-

chimale più frequenti del tratto digerente. Si pensa che possano originare dalle cellule di Cajal della parete intestinale, note per le loro funzioni motorie [2,3]. Si tratta di neoplasie pressoché insensibili alla chemioterapia convenzionale [4], caratterizzate, nella maggior parte dei casi, dalla presenza di mutazioni attivanti del recettore di membrana KIT, prodotto del proto-oncogene c-KIT [5] e meno frequentemente del PDGFR alfa [6]. L'attività antitumorale di imatinib mesilato è legata all'inibizione selettiva della funzione tirosin chinasi di KIT, PDGFR alfa e BCR-ABL. La presenza di mutazioni attivanti di KIT o PDGFR è quindi predittiva di risposta al farmaco [7]. La scelta di iniziare il trattamento con imatinib nel nostro paziente è stata dettata dall'evidenza dell'espressione immunostochimica del suo target e dalla presenza di una malattia non ulteriormente resecabile in modo radicale. Gli studi di fase I hanno stabilito che la dose massima tollerata di imatinib è pari a 800 mg/die [8], ma il dosaggio giornaliero raccomandato per la terapia in fase metastatica di prima linea è 400 mg, assunti in un'unica somministrazione [9,10]. Tuttavia il dibattito circa il dosaggio ottimale di farmaco da utilizzarsi nella fase iniziale, rimane ancora aperto.

Due studi di fase III hanno confrontato il dosaggio di 400 mg rispetto agli 800 mg/die di imatinib [11,12]. Lo studio EORTC-ISC-AGITG non dimostra differenze fra i due dosaggi in termini di tasso di risposta, ma evidenzia un vantaggio iniziale del regime a dose doppia in termini di *Progression Free Survival* (PFS), con un profilo di tossicità accettabile. Tale vantaggio diviene però statisticamente non significativo nelle successive analisi dello studio [13]. Il trial S0033 invece non evidenzia differenze fra i due dosaggi in termini di sopravvivenza globale o tassi di risposta. Un trend positivo in termini di guadagno in PSF e OS (*Overall Survival*) è evidenziato per il dosaggio completo a 800 mg/die del farmaco, ma il dato non risulta essere significativo, probabilmente proprio a causa di un campione troppo poco numeroso per garantire la corretta potenza statistica [12]. Una recente metanalisi di più di 1.600 casi ha evidenziato un vantaggio in termini di PFS nell'uso del dosaggio di 800 mg/die nei pazienti portatori di mutazione dell'esone 9 di KIT [14]. In assenza di prove contrarie, quindi, la dose raccomandata di imatinib, tenendo conto anche del profilo di tossicità, come terapia iniziale è di 400 mg/die.

Le linee guida concordano però nel consigliare, al momento della progressione di malattia in corso di terapia a dose standard e in assenza di controindicazioni cliniche, il passaggio al dosaggio di 800 mg/die di farmaco. Questo atteggiamento terapeutico, adottato anche nel nostro paziente, è giustificato da molteplici evidenze sperimentali. Nei soggetti responsivi a imatinib, il recupero della risposta al farmaco, al momento della progressione, può essere ottenuto da un raddoppio del dosaggio. Nello studio EORTC-ISG-AGITG, 133 dei 247 pazienti in progressione di malattia con imatinib 400 mg/die hanno proseguito il trattamento con il medesimo farmaco a dosaggio doppio [15]. Nel complesso si è registrato un 29,4% di controllo di malattia (stabilità di malattia più risposte parziali), una PFS media di 11,5 settimane, con un 18,1% di pazienti ancora vivi e liberi da progressione a un anno dal cross-over. L'incremento di dose è risultato essere ben tollerato, con solo il 17% di pazienti che hanno richiesto riduzione parziale del dosaggio. A parte un lieve incremento della frequenza di anemia ed astenia, le altre tossicità sono rimaste del tutto invariate, malgrado l'aumento della somministrazione del farmaco. Sembrerebbe quindi che le tossicità tendano a verificarsi in una fase precoce del trattamento con imatinib, per poi attenuarsi, come accaduto tra l'altro al nostro paziente. Una possibile spiegazione di tale fenomeno sta nel fatto che la clearance di imatinib sembra aumentare nel tempo, determinando così una buona tolleranza alle dosi elevate, soprattutto dopo una iniziale esposizione a dosaggi più bassi [16]. Anche nello studio S0033 è stato realizzato un passaggio al dosaggio doppio di farmaco dopo progressione, permettendo di registrare una PFS media di 5 mesi, con il 25-30% di pazienti che hanno ottenuto un ulteriore controllo di malattia dopo il

cross-over, senza necessità di altre terapie di salvataggio [12].

Da questi dati si evince chiaramente la possibilità di prolungare l'efficacia di imatinib anche quando venga dimostrata la comparsa di una resistenza secondaria al farmaco, somministrato a dosi standard. Il raddoppio del dosaggio permette il superamento di tale resistenza acquisita, con il recupero di un'attività terapeutica in una buona proporzione di pazienti. È probabile che la resistenza a imatinib non sia del tipo "tutto o nulla": alcuni cloni cellulari, nel paziente in progressione di malattia, potrebbero infatti mantenere la sensibilità al farmaco e determinare così la possibilità di recuperare il controllo della crescita tumorale quando il dosaggio venga incrementato [12]. Al momento non è ancora chiaro se esistano dei fattori predittivi, fenotipici o genotipici, in grado di selezionare coloro che possano beneficiare dell'aumento di dose al momento della progressione. Si potrebbe ipotizzare, come è accaduto nel nostro paziente, che coloro che hanno ottenuto un controllo di malattia più rilevante e duraturo, siano i maggiori beneficiari del passaggio alla dose di 800 mg/die, così come anche i portatori di mutazione a carico dell'esone 9 di KIT.

La possibilità di continuare a sfruttare l'attività di imatinib anche dopo progressione permette di procrastinare l'utilizzo di farmaci attivi in seconda linea, come sunitinib, incrementando così le chance terapeutiche del paziente, con un prolungamento del controllo di malattia e della sopravvivenza globale. Il nostro paziente rappresenta un buon esempio di tale strategia e dell'efficacia del farmaco, con un profilo di tossicità gestibile e del tutto accettabile. Le linee guida sono concordi nell'ottimizzare la dose di imatinib nei pazienti in progressione di malattia, prima di prendere in considerazione altre strategie terapeutiche [1].

#### *Risposte ai quesiti emersi*

- *L'ottimizzazione della dose di imatinib in caso di progressione di malattia andrebbe considerata come prima scelta, rispetto al passaggio a una seconda linea di terapia. I dati presenti in letteratura evidenziano la possibilità di ottenere un ulteriore controllo di malattia pari a circa il 30% con imatinib a dosaggio di 800 mg/die con un profilo di tollerabilità prevedibile, maneggevole e nella maggior parte dei casi reversibile.*
- *Il riscontro di tossicità reversibili e gestibili con la sola terapia medica in corso di trattamento con dosaggio standard non preclude l'incremento di dose. È dimostrato un trend in aumento per la clearance di imatinib con il tempo, che in parte spiega il miglior profilo di tollerabilità per il dosaggio 800 mg/die dopo esposizione iniziale a dose minore.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Casali PG, Blay JY; ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Gastrointestinal stromal tumours. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; (Supplement 5): v98-v102
2. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001; 54: 96-102
3. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65
4. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64
5. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80
6. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660-7
7. Heinrich M, Corless C, Demetri C, Blanke G, Mehren M, Joensuu H et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342-9
8. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-3
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347: 472-80
10. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3034-8
11. Verweij J, Casali P, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127-34
12. Blanke C, Rankin C, Demetri R, Ryan C, Mehren M, Benjamin R et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the Kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626-32
13. Casali P, Verweij J, Kotasek D, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Survival analysis of the Intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients. *Eur J Cancer* 2005; 3(suppl): 201
14. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1247-53
15. Zalcberg JR, Verweij J, Casali P, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751-7
16. Judson I, Peng B, Verweij J, Racine A, di Paola ED, van Glabbeke M et al.; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55: 379-86