

# Considerazioni sull'appropriatezza della durata della terapia adiuvante con imatinib in un paziente con GIST ad alto rischio: la migliore scelta nell'anno 2010

Lucia Tozzi<sup>1</sup>

## Abstract

*We report a case of a patient with histopathologically diagnosed GIST who had undergone complete tumor resection for primary localized lesion. The patient has received adjuvant imatinib treatment for at least two years. Studies have shown an improvement in RFS with 1 year of adjuvant imatinib, there is no consensus on the appropriate duration of adjuvant. The 2 year RFS rate in ACOSOG Z9000 was 73%, significantly lower than the 1 year RFS rate of 94%. These findings indicate that 1 year of adjuvant is likely to be insufficient, this implies that an extended duration of adjuvant prolongs RFS in patients with high risk of recurrence. The efficacy of re-challenge with imatinib in the subjects who developed recurrence after drug discontinuation indicates that it was probably due to insufficient treatment duration rather than resistance to imatinib. Waiting the results of phase III trial SSGXVIII/AIO about 3 years of treatment with imatinib we conclude that the better choice, for the year 2010, was to treat patient for at least two years.*

**Keywords:** GIST; Adjuvant treatment; Imatinib  
*Appropriate durations of adjuvant imatinib in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) the better choice, for the year 2010*  
CMI 2011; 5(Suppl 4): 13-16

<sup>1</sup> IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza – Unità Operativa Complessa di Oncologia, San Giovanni Rotondo (FG)

## DESCRIZIONE DEL CASO

Il caso clinico riguarda un paziente di sesso maschile di 71 anni, non fumatore, affetto da diabete mellito in trattamento con antidiabetici orali da circa un decennio e in buon compenso. Nel luglio del 2009, per la comparsa di algie addominali diffuse a carattere crampiforme, senza alterazione dell'alvo, il paziente viene inviato dal medico curante presso il nostro Ospedale per una visita chirurgica. Gli esami ematochimici evidenziavano un'anemizzazione (Hb = 8,6 g/dl), mentre gli esami strumentali mostravano una neoformazione a carico dell'intestino tenue con un importante *enhancement* in fase arteriosa alla TAC. Dopo gli accertamenti pre-operatori di routine, tra cui, appunto, la TAC, il paziente è stato sottoposto, in data 29-7-2009, a inter-

vento chirurgico di resezione ileale [1-4]. Il segmento di intestino tenue asportato, 35 cm, era sede a circa 8,5 cm da uno dei margini di una formazione del diametro di circa 7 cm a estensione trasmurale, ulcerata sul versante luminale, infiltrante il tessuto adiposo mesenteriale, istologicamente corrispondente a un tumore stromale gastrointestinale a cellule fusate

### Perché descriviamo questo caso

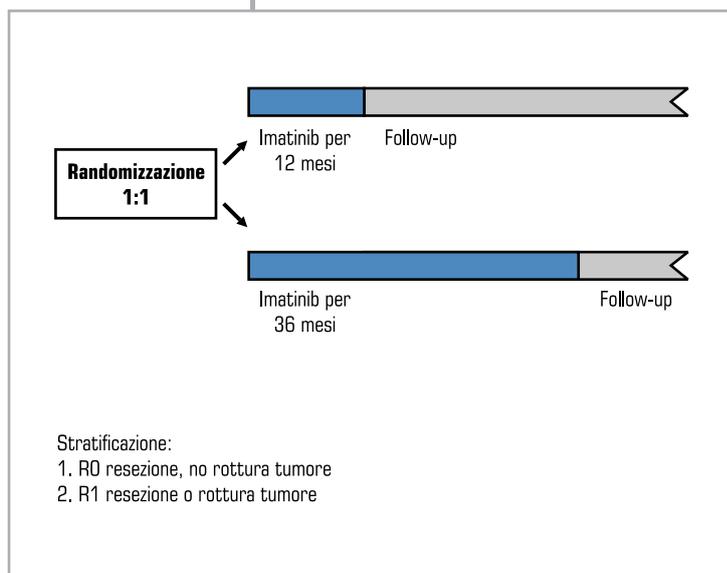
*In merito alla durata del trattamento adiuvante con imatinib fino alla recente pubblicazione dei risultati dello studio clinico scandinavo/tedesco di fase III SSGXVIII/AIO, non vi erano certezze assolute e nemmeno unanime consenso*

### Disclosure

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

### Corresponding author

Dott.ssa Lucia Tozzi  
luciatozzi@live.it

**Figura 1**

Disegno dello studio  
 SSGXVIII/AIO [13]

ed epitelioidi con un indice mitotico di 12M:50HPF. I margini chirurgici erano esenti da neoplasia.

Immunofenotipo: vimentina +, CD34 negativo, CD117 positivo, desmina negativa, alfa-SMA ++, EMA +, sinaptofisina negativa, proteina 100 negativa, cromogranina negativa.

Analisi mutazionale: mutazione a carico dell'esone 11.

In base alla classificazione di Miettinen il paziente è stato inquadrato come GIST del tenue ad alto rischio di ricaduta [5].

Il decorso post-operatorio è stato regolare e al momento della dimissione il paziente era apiretico, canalizzato e si alimentava regolarmente. Dopo l'intervento vi era stata una buona ripresa delle condizioni generali e in data 19-08-2009 il paziente iniziava l'assunzione di imatinib 400 mg/die e prosegue tuttora il trattamento [6-9]. A ogni visita mensile, oltre all'esame fisico, il paziente effettuava esami ematochimici, tra cui emocromo con formula leucocitaria, creatinina, azotemia, GOT, GPT, fosfatasi alcalina. La tossicità è stata monitorata in accordo al CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria*), non si è evidenziata alcuna significativa tossicità e il paziente ha osservato la prescrizione senza particolari difficoltà. Dopo un anno di trattamento il paziente è stato informato dei risultati incoraggianti nel proseguire la terapia per almeno due anni e di comune accordo si è deciso di prolungare il trattamento. Il follow-up è stato regolare e l'ultima TAC, effettuata il 03-06-2011, mostra che il paziente è tuttora libero da malattia.

### Domande da porsi

- Qual è la durata ottimale del trattamento adiuvante con imatinib?
- Imatinib adiuvante influenzerà la risposta al farmaco una volta che questo venga reintrodotta nella fase metastatica?

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

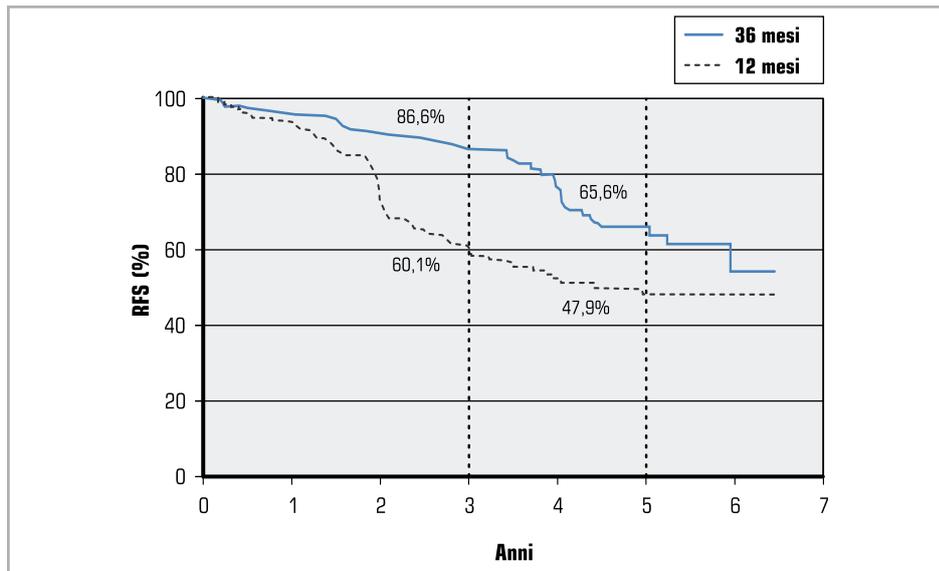
L'efficacia di imatinib in adiuvante per un anno è stata validata dai risultati dello studio clinico ACOSOG Z9001, che hanno dimostrato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da recidiva (RFS) nei pazienti con GIST localizzato superiore di 3 cm e hanno portato, nel dicembre 2008, all'approvazione da parte dell'FDA dell'utilizzo di imatinib in adiuvante [10].

Successivamente anche l'EMA ha dato parere positivo all'indicazione per uso adiuvante di imatinib in pazienti adulti con rischio significativo di recidiva dopo chirurgia nei GIST Kit-positivi. I pazienti con rischio basso o molto basso non sono candidati alla terapia adiuvante. Non vi erano, tuttavia, indicazioni certe sulla durata del trattamento.

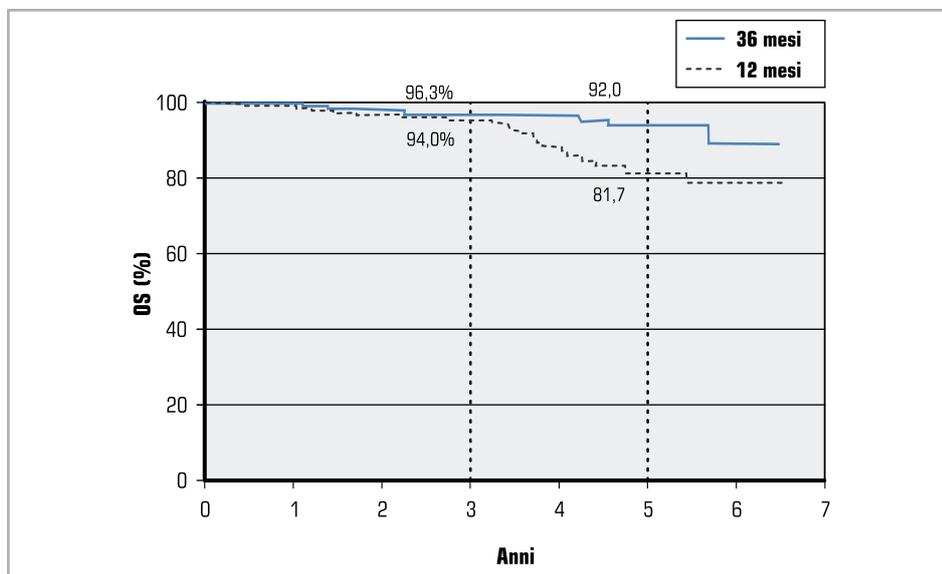
La decisione, condivisa con il paziente, di estendere il trattamento almeno per due anni era stata suffragata da considerazioni indirette ricavate dalla letteratura.

Difatti il RFS rate nello studio ACOSOG Z9000 era al secondo anno del 73%, notevolmente più basso rispetto al primo anno (94%), ciò indicava che un anno di terapia adiuvante con imatinib è praticamente insufficiente e suggeriva che l'estensione della durata della terapia adiuvante prolunga l'RFS in pazienti ad alto rischio di recidiva [6,11].

L'efficacia della re-challenge con imatinib in soggetti che sviluppano recidiva dopo l'interruzione del farmaco, indica infatti che la ripresa di malattia è probabilmente dovuta all'insufficiente durata del trattamento piuttosto che alla resistenza a imatinib. Anche le linee guida della *National Comprehensive Cancer Network* già nel 2009 [12] suggerivano che la durata della terapia adiuvante dovrebbe essere  $\geq 12$  mesi nei pazienti con rischio intermedio o alto di ricaduta e che i pazienti con elevato rischio potevano necessitare di un periodo più lungo di trattamento. Possiamo concludere che la migliore scelta terapeutica, per l'anno 2010, era



**Figura 2**  
RFS dopo 1 anno vs 3  
anni di terapia adiuvante  
con imatinib [13]



**Figura 3**  
Sopravvivenza globale  
dopo 1 anno vs 3 anni  
di terapia adiuvante  
con imatinib [13]

pertanto quella di trattare il paziente per almeno due anni.

Attualmente abbiamo delle chiare indicazioni sulla durata ottimale del trattamento adiuvante dai risultati dello studio clinico scandinavo/tedesco di fase III SSGXVIII/AIO che sono stati presentati all'ASCO nel giugno 2011 a Chicago [13]. Questo studio ha analizzato i pazienti con GIST ad alto rischio di recidiva trattati per 1 anno con terapia adiuvante versus i pazienti trattati per 3 anni (Figura 1). Obiettivo primario dello studio era valutare la RFS (*Recurrence-Free Survival*), cioè il periodo di tempo dalla randomizzazione alla comparsa di recidiva di malattia o morte. Dal 2004 al 2008, 400 pazienti sono stati inclusi nello studio e sono stati trattati con 400 mg/die di imatinib; il

follow-up mediano è stato di 54 mesi (quasi 4 anni e mezzo). I risultati mostrano che dopo cinque anni il 66% dei pazienti trattati con imatinib per 3 anni è rimasto libero da recidiva rispetto al 48% che aveva ricevuto imatinib per 1 solo anno, con un chiaro vantaggio per la terapia adiuvante condotta per 3 anni (Figura 2). Inoltre, osservando anche il dato di sopravvivenza globale (endpoint secondario), emerge un vantaggio per il 92% dei pazienti trattati con imatinib adiuvante per 3 anni, rispetto all'82% che aveva ricevuto imatinib in adiuvante per 1 solo anno (Figura 3). I risultati finali di questo studio indicano, quindi, un nuovo standard di 3 anni per la terapia con imatinib adiuvante nei pazienti con GIST ad alto rischio di recidiva.

**Risposte ai quesiti emersi**

- Secondo i risultati di un recente studio il nuovo standard di terapia con imatinib adiuvante nei pazienti con GIST ad alto rischio di recidiva è di 3 anni
- Non è ancora chiaro l'impatto del trattamento adiuvante sulla risposta a imatinib al momento di una eventuale recidiva. Molto rassicurante è l'osservazione che la risposta e il controllo del tumore si sono avuti in quasi tutti i pazienti che, dopo aver interrotto imatinib nello studio francese BFR14, successivamente lo hanno ripreso [14]. Un parametro essenziale da valutare negli studi clinici sull'adiuvante sarà, perciò, il tempo alla comparsa della resistenza secondaria nella malattia avanzata nel paziente trattato per recidiva dopo aver eseguito la terapia adiuvante

**REFERENCES**

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; Suppl 5: v98-102
2. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival *Ann Surg* 2000; 231: 51-8
3. Bucher P, Egger JF, Gervaz P, Ris F, Weintraub D, Villiger P et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 310-4
4. Langer C, Gunawan B, Schuler P, Huber W, Fuzesi L, Becker H. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 332-9
5. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23: 70-83
6. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1097-104
7. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-64
8. 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
9. Maki RG. Gastrointestinal stromal tumors respond to tyrosine kinase-targeted therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 13-17
10. DeMatteo R, Owzar K, Maki R, Pisters P, Blackstein M, Antonescu C et al. and the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol* 2007; 25: 10079
11. DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, Maki R, Demetri DG, McCarter M et al. Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. Abstract #8 at 2008 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. Disponibili su [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. Joensuu H, Eriksson M, Hatrman J, Sundby Hall K, Schutte J, Reichardt M et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment for operable GIST with a high risk of recurrence: final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl.; abstr LBA1)
14. Rios M, Lecesne A, Bui B, Adenis A, Bertucci F, Duffaud F et al. Interruption of imatinib (IM) in GIST patients with advanced disease after one year of treatment: Updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized Phase III trial on long term survival. *J Clin Oncol* 2007; 25: 10016