

Léčba pokročilého gastrointestinálního stromálního tumoru

Zdeněk Linke

Onkologická klinika UK a 2. LF a FN Motol, Praha

Gastrointestinální stromální tumor je nejčastějším neepiteliálním tumorem zažívacího traktu. V posledních letech prodělaly velice rychlý vývoj možnosti jeho systémové léčby. Efektivita biologických přípravků v paliativní indikaci byla důvodem k jejich zavedení i v adjuvantním podání. Základní pozici v první paliativní linii i v adjuvantní indikaci u vysoce rizikových resekovaných GIST má imatinib. Po jeho selhání v iniciační dávce se doporučuje jeho eskalace a teprve poté léčba dalšími biologickými preparáty jako sunitinib nebo regorafenib. Existuje celá řada preparátů, které byly či jsou aktuálně zkoumány v klinických studiích.

Klíčová slova: gastrointestinální stromální tumor, imatinib, sunitinib, regorafenib, c-KIT receptor.

Treatment of gastrointestinal stromal tumour

Gastrointestinal stromal tumour is the most frequent non-epithelial tumour of the gastrointestinal tract. In recent years, there has been a very rapid progress in the options of its systemic treatment. The efficacy of biological agents in palliative indication has been the reason for their introduction even in the adjuvant setting. Imatinib is the mainstay of the first palliative line as well as of the adjuvant indication in high-risk resected GISTs. Following its failure in the initial dose, its escalation is recommended and only subsequently treatment with other biological agents, such as sunitinib or regorafenib. There is a whole range of agents that were or currently are investigated in clinical trials.

Key words: gastrointestinal stromal tumour, imatinib, sunitinib, regorafenib, C-KIT receptor.

Epidemiologie GIST

Gastrointestinální stromální tumor (GIST) je nejčastější mezenchymální nádor gastrointestinálního traktu. Dříve byly tyto tumory často zařazeny jako benigní nebo maligní tumory z hladké svaloviny (leiomyomy, leiomyoblastomy, leiomyosarkomy) nebo jako neurogenní tumory či schwannomy. Díky rozvoji imunohistochemie se ukazuje, že gastrointestinální stromální tumory nejsou až tak vzácné nádory a jedná se o mezenchymální tumory s většinou buněčnou nebo epitelioidní morfologií, jsou nejčastěji lokalizovány v zažívacím traktu (žaludek, tenké střevo, rektum nebo jícen), vzácnou primární lokalizací tumoru pak je mesenterium nebo omentum. Definovaným molekulárním markerem je KIT protein-tyrozinkinázový recep-

tor (známý jako c-Kit receptor). Jeho aktuální incidence je odhadována minimálně na 10–20 případů na milion osob za rok.

Přestože ve většině případů má GIST charakteristický morfologický obraz již v konvenčním barvení hematoxylinem a eosinem, je třeba tuto diagnózu potvrdit imunohistochemicky. K této konfirmaci by rutinně měla sloužit sada tří protilátek (CD117, desmin, S100), přičemž jiný než typický výsledek, kterým je pozitivita CD117 a negativita desminu a S100 proteinu, by měl vést k odeslání případu na specializované pracoviště se zkušenostmi v diagnostice GISTu, vybavené dalšími imunohistochemickými markery (zejména DOG1) a provádějící molekulárně genetické vyšetření genů KIT a PDGFRA.

Paliativní léčba pokročilého GIST první linie – imatinib

Imatinib, malá molekula, která blokuje tyrozinkinázy (c-KIT, BCR-ABL), osvědčil svoji výraznou účinnost v léčbě pokročilého GIST v celé řadě klinických studií.

Ve studii fáze II Blankeho a Demetriho (1) – **klinická studie B2222** – byly poprvé použity záměrně různé dávky imatinibu u metastatického GISTu – celkem 147 pacientů bylo randomizováno do 2 ramen – v prvním rameni byli pacienti léčeni iniciační dávkou 400 mg imatinibu denně a v případě progresu byla následně možná eskalace na 600 mg/den, v druhém rameni byli pacienti léčeni od počátku dávkou 600 mg/den. Bylo dosaženo parciálních odpovědí u 53,7%, stabilizace nemoci u 27,9% pacien-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Zdeněk Linke, zdenek.linke@fnmotol.cz

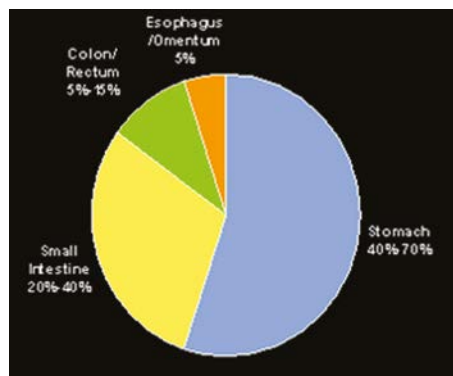
Onkologická klinika UK a 2. LF a FN Motol v Praze, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(2): 80–86

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2016

Obr. 1. Zastoupení primárních lokalizací gastrointestinálního stromálního nádoru



tů (léčebný benefit 81 %) a iniciální progresi přitom jen u 13,6 % pacientů. Poprvé byla zmíněna efektivita eskalace imatinibu při progresi na iniciální dávce 400 mg, ale také poprvé byla reportována také asi nejnebezpečnější komplikace při léčbě imatinibem, a to intratumorózní krvácení 3.–4. stupně – a to s cca 5 % rizikem. Při dalším sledování byl uveden čas do progresi (TTP) – 72 týdnů. V rámci studie CST1571B2222 byl prezentován také celkový léčebný benefit – a to až u 84 % pacientů (CR 1 %; PR 67 %; SD 16 %)! Nebyl signifikantně zhoršen toxický profil při eskalaci z iniciálních 400 mg na 600 mg/den; 80 % pacientů dosáhlo tzv. PET kompletní remise. Medián do dosažení léčebných odpovědí (CR; PR) byl 13 týdnů, medián celkového přežití nebyl v době follow-up periody 34 měsíců dosažen! Velice zajímavá data poskytla tato studie po 5letém sledování (2); medián celkového přežití se prakticky neliší u pacientů, kteří dosáhli parciální léčebné odpovědi proti pacientům s „pouhou“ stabilizací metastatické choroby – medián přežití 248 týdnů – oproti výrazně horšímu přežití u pacientů s primární progresí – medián 36 týdnů. Pravděpodobnost 5letého přežití u pacientů s léčebnou odpovědí či stabilizací na iniciální dávce imatinibu byla 55 %, kdežto u pacientů s primární progresí na iniciální dávce imatinibu jen 9 %!

Protože byl zřejmý benefit z eskalace imatinibu na 600 mg, resp. dnes primárně 800 mg/den při předchozí progresi na imatinibu 400 mg/den, vyvstala otázka, zda by bylo výhodné paušálně začít léčit **iniciálně eskalační dávkou – tj. 800 mg/den imatinibem**. V klinické studii **EORTC – ISG – AGITG** (3, 8) bylo celkem 946 pacientů randomizováno do dvou ramen – v prvním rameni s iniciální dávkou 400 mg/den a při progresi choroby s eskalací na 800 mg/den, v 2. rameni od počátku léčby s dávkou imatinibu

800 mg/den. Počet léčebných odpovědí (RR) se signifikantně v obou ramenech neliší – v rameni s dávkou 400 mg byl RR 50 % (kompletních remisí z toho 5 %) a v rameni s primární dávkou 800 mg/den byl RR 54 % (z toho kompletních remisí 6 %). Při 2letém follow-up bylo dosaženo signifikantně lepšího počtu pacientů bez progresi po 2 letech (PFS – progression free survival); a to ve skupině s iniciální dávkou 400 mg/den imatinibu 44 %, ve skupině se vstupně vysokou dávkou u 52 % ($p = 0,026$). Výhoda celkového přežití po 2 letech má trend ve prospěch pro skupinu s iniciálně vysokou dávkou – 69 % versus 74 %, ale není klinicky signifikantní. V další klinické studii **fáze III S0033** (4) bylo celkem 746 pacientů randomizováno do dvou ramen – v prvním rameni nízká dávka iniciálně 400 mg/den imatinibu a při následné progresi eskalace na 800 mg/den, v druhém rameni léčba iniciálně vysokou dávkou 800 mg/den imatinibem. Celkově bylo dosaženo 3 % kompletních, 45 % parciálních léčebných odpovědí a 27 % stabilizací nemoci. Rozdíly nebyly signifikantní – po 2 letech sledování bylo PFS (čas přežití bez progresi) s trendem zlepšení ve skupině se zvýšenou dávkou – 50 % ve skupině s nízkou dávkou a 54 % ve skupině s vysokou dávkou, na druhou stranu paradoxně celkové přežití po 2 letech vyšlo nesignifikantně, ale mírně zlepšené v rameni s nižší dávkou 400 mg oproti iniciální vysoké dávce – 78 % versus 73 %! Při progresi pokročilé nemoci bylo u pacientů s iniciálně nízkou dávkou imatinibu po jejich eskalaci na vysokou dávku dosaženo u 7 % pacientů parciálních léčebných odpovědí a v dalších 29 % stabilizace choroby. Na podkladě této i předchozí studie je jasné doporučeno iniciálně léčit pokročilou chorobu imatinibem s iniciální dávkou 400 mg/den a až při progresi nemoci teprve eskalaci na 800 mg/den.

Další otázkou bylo, **zda léčit pacienty léčit i nadále po dosažení výrazné léčebné odpovědi**, případně kompletní remise nebo raději terapii přerušit a znovu nasadit až při další progresi choroby. **Blayova studie fáze III** (5, 6, 7) se na tuto otázku snažila odpovědět – zařadila 182 pacientů s pokročilým c-KIT pozitivním GIST. Po dosažení léčebné odpovědi u 98 z nich (42 % parciálních a 10 % kompletních odpovědí; tj. RR = 52 %) bylo do studie nakonec z etických důvodů a se souhlasem 58 pacientů randomizováno buď do ramene s kontinuálním pokračováním aplikace imatinibu nebo do ramene s přerušením

a opětovným nasazením při případné progresi. Po roce vyhodnocení došlo k progresi u 8 pacientů ve skupině s pokračující léčbou (26 pacientů) a u 26 pacientů ve skupině s přerušením (32 pacientů), což je signifikantní rozdíl ($p < 0,0001$). Je ale pravdou, že u většiny z nich – u 22 pacientů z 26 progredujících pacientů – po přerušení imatinibu došlo po jeho znovunasazení k opětovné rychlé regresi. Pro tyto 2 skupiny bylo 2leté celkové přežití 92 % ve skupině s pokračováním léčby a 87 % s přerušením léčby ($p = 0,87$). Z této studie tedy jednoznačně vyplývá, že dojde-li k výrazné léčebné odpovědi (výrazná parciální nebo kompletní léčebná odpověď) u pokročilé metastatické choroby a imatinib je snášen bez větších potíží, pak pacient nemá žádný benefit z přerušení léčby a doporučuje se s léčbou pokračovat do progresi pokročilé choroby nebo do limitujících nežádoucích účinků.

V roce 2006 však byla opětovně nastolena otázka optimální iniciální dávky imatinibu; dosud uváděná a doporučovaná iniciální dávka byla 400 mg imatinibu denně, ale při subanalýzách se objevoval fakt, že kromě nejobvyklejší mutace exonu 11 kit receptoru je u ostatních mutací exonů 9, 4 i ostatních raritních mutací včetně KIT receptoru bez mutace („wild“ typ) trend benefitu z hlediska PFS (progression free survival) u dávek iniciálně vyšších! Proto se v současné době hovoří o možnosti prediktivního faktoru – **mutace exonu 9 – s ohledem na vyšší účinnosti imatinibu v primárně eskalovaných dávkách imatinibu**. Toto podporuje práce Cioffiho a Chandajita (9), kteří prezentovali skupinu dlouhodobě přežívajících pacientů s pokročilými metastatickými gastrointestinálními stromálními tumory. Z 200 pacientů trvala významná remise u 31 z nich, a to více než 5 let. Tyto případy byly podrobněji zkoumány a jako potencionální příznivé prognostické faktory se jeví mužské pohlaví (61 %), původ v tenkém střevě (60 % – toto je proti původní představě o lepší prognóze GIST žaludku), izolované jaterní metastatické postižení (80 %), iniciálně normální hemoglobin – > 10 g/dl (92 %) a prakticky u všech případů byla prokázána mutace exonu 11 (většinou v oblasti kodonu 557–558).

Dlouhodobé přežití pacientů s metastatickým GIST a nasazeným imatinibem může dosahovat excelentních výsledků – v rámci studie B2222 bylo dosaženo mediánu celkového přežití 58 měsíců a v rámci studie BFR 14 dokonce 75,9

Tab. 1. Miettinenova klasifikace rizika recidivy GIST po jejich radikální resekci

Mitózy	Velikost	Žaludek	Jejunum / ileum	Duodenum	Rectum
< 5/50 HPF	< 2 cm	žádné	žádné	žádné	žádné
	>2 cm < 5 cm	velmi nízké	nízké	nízké	nízké
	> 5 cm < 10 cm	nízké	střední	vysoké	vysoké
	> 10 cm	střední	vysoké		
> 5/50 HPF	< 2 cm	žádné	vysoké	neznámé	vysoké
	>2 cm < 5 cm	střední	vysoké	vysoké	vysoké
	> 5 cm < 10 cm	vysoké	vysoké	vysoké	vysoké
	> 10 cm	vysoké	vysoké		

měsíců, v 9. roku follow-up studie B2222 bylo 9leté celkové přežití od započetí léčby dosaženo u 35 % pacientů!

Individuálně jsou posuzovány indikace léčebného ovlivnění zbytkové metastatické choroby po zmenšení na systémové terapii nebo naopak solitárně progredující metastázy při trvání léčebné odpovědi v ostatních lokalizacích. Zde lze individuálně posoudit indikaci chirurgické resekce (zejména zbytková metastatická choroba jaterní) nebo radiofrekvenční ablace. Indikace těchto metod jsou posuzovány většinou v širším konsenzu lékařského konzilia a se souhlasem pacienta a jsou příkladem nutné těsné multidisciplinární spolupráce v lékařském týmu.

Paliativní léčba pokročilého GIST druhé linie – sunitinib

Sunitinib má podepřená data o účinnosti po selhání imatinibu u pokročilého GIST v 2. linii již několik let klinickými studiemi Demetriho a Oosteroma (10) – v rameni se sunitinibem bylo dosaženo prodloužení času do progresu na 6,3 měsíců proti rameni s placebem, kde byl čas do progresu jen 1,5 měsíce. Toto koresponduje s daty o přežití v 6. měsíci léčby – v rameni se sunitinibem po 6 měsících přežívalo 79 % pacientů; v rameni s placebem jen 57 % pacientů. V rameni s placebem bylo dosaženo jen 7 % stabilizace nemoci, v rameni se sunitinibem naproti tomu 2 % partiálních remise a 57 % stabilizace nemoci. Podobné výsledky prezentoval ve své práci Heindrich (11), který dosáhl při léčbě sunitinibem u pacientů imatinib rezistentních 8 % léčebných odpovědí a 25 % dalších stabilizací nemoci. Poprvé byla také zde uvedena zvýšená aktivita sunitinibu u pacientů s pokročilým c-KIT wild GIST či GIST s mutací exonu 9 c-KIT. Zajímavým zjištěním autorů Rutkowski a kol. (12), kde byla potvrzena sunitinibem indukovaná hypertenze jako prediktor účinnosti. Jednoleté přežití bez progresu (PFS) dosáhla u pacientů

s indukovanou hypertenzí nad 140/90 tlaku krve a nasazenou antihypertenzní terapií 65 % s mediánem trvání PFS 74 týdnů, kdežto u pacientů bez indukce hypertenze bylo dosaženo 1letého PFS jen u 22 % z nich, medián trvání PFS pouze 17,2 týdnů. To vede logicky k úvaze o možnosti navyšování sunitinibu do takové dávky, která již hypertenzi navodí a bude pravděpodobně protinádorově účinnější než dávka nižší, bez indukce hypertenze (reportována dávka 87,5 mg/den), tato úvaha však zatím není v praxi opodstatněná, protože nebyla potvrzena v cílených klinických studiích.

Paliativní léčba pokročilého GIST refrakterního na imatinib a sunitinib – regorafenib

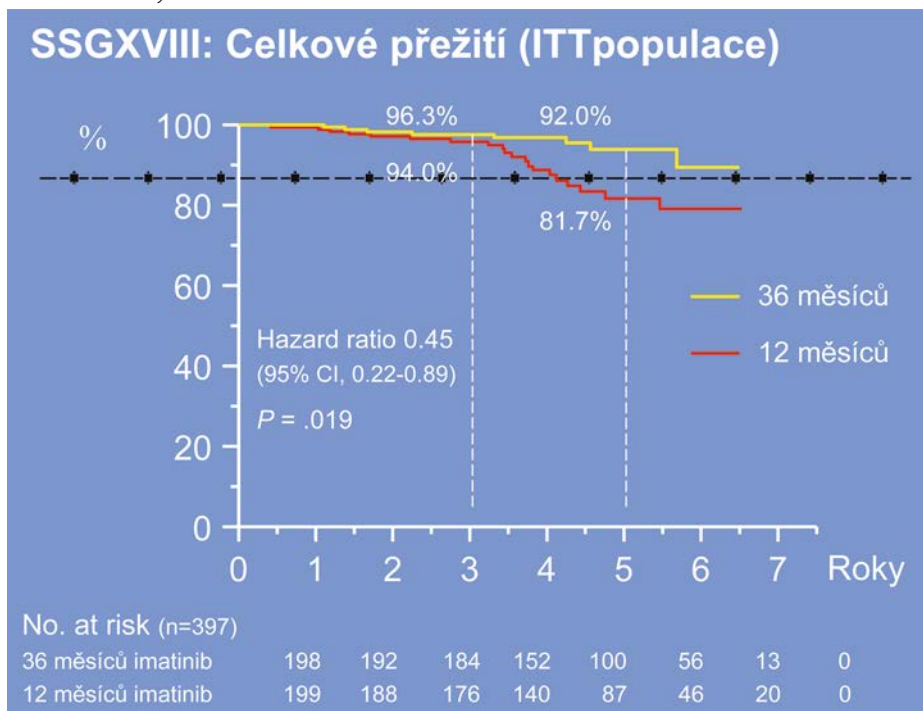
Pro pacienty s imatinib a sunitinib rezistentním pokročilým GIST se aktuálně dostává k použití nový VEGFR blokátor – **regorafenib**. Tento multitarget tyrozinkinázový inhibitor – regorafenib – dosáhl u v pilotní studii 12 z 22 hodnotitelných pacientů stabilizaci nemoci či partiální remise ve fázi 2. Proto byla designována větší klinická studie GRID (13) fáze III, která randomizovala v poměru 2:1 pacienty s pokročilými GIST imatinib a sunitinib rezistentními – a to do 2 ramen. V rameni s regorafenibem pacienti užívali 3 týdny p.o. 160 mg regorafenibu s následnou týdenní pauzou, v rameni s placebem byla při progresu povolena konverze (cross-over) na účinnou látku. Primárním cílem bylo přežití bez progresu – v rameni s regorafenibem byl PFS signifikantně vyšší (4,8 měsíce) oproti PFS v placebovém rameni (0,9 měsíce) ($p < 0,0001$). Celkové přežití se signifikantně zatím neliší, což bylo ale v souvislosti s cross-over designem studie předpokládáno. Další PFS byl pozorován i v následné skupině cross-over po progresu na placebo s aplikovaným regorafenibem! Zlepšení PFS bylo zaznamenáno nejen u pacientů s obvyklými mutacemi exonu 11, ale podobné PFS bylo dosaženo i u jinak

prognosticky nepříznivých mutací exonu 9. Dá se tedy konstatovat, že efektivita regorafenibu jde napříč případy GIST bez ohledu na mutační status GIST.

Paliativní léčba pokročilého GIST refrakterního na imatinib, sunitinib, příp. i regorafenib – vyšší linie a klinické trial

Z dalších nových preparátů, které byly zkoušeny v léčbě pokročilého GIST, refrakterního k léčbě imatinibem a sunitinibem a to v rámci klinických studií, je nutno zmínit nilotinib, který způsobil proti očekávání velké zklamání. Nilotinib (AMN107) prokázal jistou účinnost po selhání imatinibu a sunitinibu ve 3. linii oproti placebu (studie CAMN107A2201) (14). Medián celkového přežití byl ve skupině s nilotinibem oproti placebu nesignifikantně zvýšen – 332 oproti 280 dnům, signifikantní zvýšení bylo dosaženo jen v podskupině s přesnou sekvencí předchozí léčby – imatinib → sunitinib – 405 dnů proti 280 dnům. Studie CAMN107G2301 (15) studovala rozdíl v účinnosti v primoléčbě pokročilého GIST nilotinibu 800 mg/den proti imatinibu 400 mg/den a významnější rozdíly nebyly zaznamenány. Studie CAMN107DDE06 posuzovala v primoléčbě GIST rozdíly v ramenech s dávkou 400 mg/den a 800 mg/den nilotinibu. Ale ani tato ani studie LANGIST (CAMN107DBR01), která posuzovala efekt nilotinibu 800 mg/den proti imatinibu 400 mg/den a proti imatinibu 800 mg/den, neprokázaly významnější posun v léčbě GIST (16).

Další preparáty mají vesměs data z klinických studií fáze 1 a 2. Vatalanib (multi target TK inhibitor) dosáhl 67 % léčebného benefitu (remise a stabilizace) u nepředléčených GIST s mediánem 8,5 měsíce, ale po selhání imatinibu efektu nedosáhl (17). Masitinib, další z rodiny TK inhibitorů a blokátor c-KIT, na malém počtu pacientů dosáhl tříletého přežití 89,9 % pacientů a medián přežití bez progresu (PFS) 41,3 měsíců (18). Aktuálně probíhá non-inferior studie 1. linie léčby GIST masitinibu proti imatinibu a adjuvantní studie s masitinibem po radikální resekci vysoce rizikového GIST, který z nějakého důvodu není indikován k adjuvanci imatinibem. Multi target TK inhibitor motesanib (AMG706) dosáhl ve vyšších liniích léčby GIST 24–27 % léčebného benefitu (19). Cediranib (TK blokátor VEGFR 1–3) dosáhl u 62 % pacientů stabilizaci choroby a jeho význam v léčbě je očekáván u některých vzácných nepříznivých mutací PDGFR

Obr. 2. Rozdíl celkového přežití (OS) v rámci studie SSGXVIII – roční versus tříletá adjuvantní léčba imatinibem u rizikových stadií GIST

(20). Sorafenib (blokátor RAF kinázy; blokátor signální dráhy RAF/MEK/ERK) má data ze studie fáze 2 u imatinib/sunitinib rezistentních pacientů – z 38 pacientů 4 z nich dosáhli parciální remise (13%) a 21% z nich stabilizace choroby (55%), medián PFS byl 5,2 měsíce, medián celkového přežití (OS) dosáhl 11,6 měsíců (21). V současné době probíhá klinická studie fáze 3 s rameny imatinib a sorafenib s plánovaným počtem přes 200 pacientů. Retaspimycin (heat shock protein inhibitor, Hsp-90; IPI-504) dosáhl léčebného benefitu u 29 z 37 zařazených pacientů s pokročilým GIST v klinické studii fáze I (22). Klinická studie retaspimycinu fáze III pro GIST imatinib a sunitinib rezistentní byla p 1. interim analýze pozastavena. Další heat shock protein inhibitor – ganetespib (STA9090) – byl prezentován na ASCO 2011; u 12 z 23 imatinib a sunitinib rezistentních GIST navodil stabilizaci choroby (23). Dasatinib u imatinib a sunitinib rezistentních GIST dosáhl jen krátkého přežití bez progresu (PFS) – 2 měsíce s celkovým přežitím (OS) 19 měsíců (24). Inhibitor mTOR – everolimus (RAD001) – dosáhl u imatinib a sunitinib rezistentních GIST léčebný benefit u 6 z 24 pacientů (parciální remise a stabilizace nemoci) (25), v současné době probíhá vyhodnocení klinické studie fáze 3 s užitím mTOR a opět aplikaci imatinibu. U pacientů s progresí na eskalaci imatinibu byla zkoušena kombinace pokračující aplikace imatinibu s chemoterapií doxorubicinem. Ačkoli došlo u 12 z 23 pacientů k léčebnému benefitu (parciální remise a stabilizace nemoci),

medián trvání času bez progresu byl pouhých 84 dnů a studie byla ukončena. Crenolanib (26) je nový biologický agent – inhibitor PDGFRA, ve který je vkládána naděje účinnosti u jinak rezistentních GIST s nepříznivou mutací D-842. Rovněž probíhají iniciální klinické studie většinou iniciálních fází 1 s využitím PI3K inhibitorů (27) a MEK inhibitorů (28).

Souhrn adjuvantní léčby rizikových stadií GIST

Primární léčbou by měla být radikální chirurgická resekce. Standardem pro pacienty s radikální chirurgickou resekcí byla observace a dispenzarizace, s ohledem na dobrý paliativní efekt imatinibu u metastatické choroby se však dal předpokládat benefit z adjuvantní léčby, a to zejména u skupiny pacientů s vysokým rizikem recidivy. Základem pro stanovení míry rizika recidivy nádoru jsou zejména velikost primárního nádoru a počet mitóz při histologickém vyšetření nádoru. Byly definovány 4 stupně rizika recidivy – velmi nízké, nízké, střední a vysoké dle Fletchera. Protože se ale ukázalo, že gastrické GIST jsou obecně méně rizikové a extragastrické GIST naopak rizikovější (zejména duodenální a rektální GIST), byla navržena modernější klasifikace rizika dle Miettinen, která reflektuje nejen velikost a mitotický index tumoru, ale na rozdíl od Fletcherova dělení i primární lokalizaci tumoru. Riziko recidivy výrazně zvyšuje i peroperační ruptura pseukapsuly tumoru.

Existuje i TNM klasifikace GIST v závislosti na primární lokalizaci – žaludek (event. i omentum) versus tenké střevo (event. i jícen, retroperitonem, rektum); nicméně stran úvahy o adjuvantní aplikaci jsou rozhodující dvě výše zmíněná dělení rizika GIST.

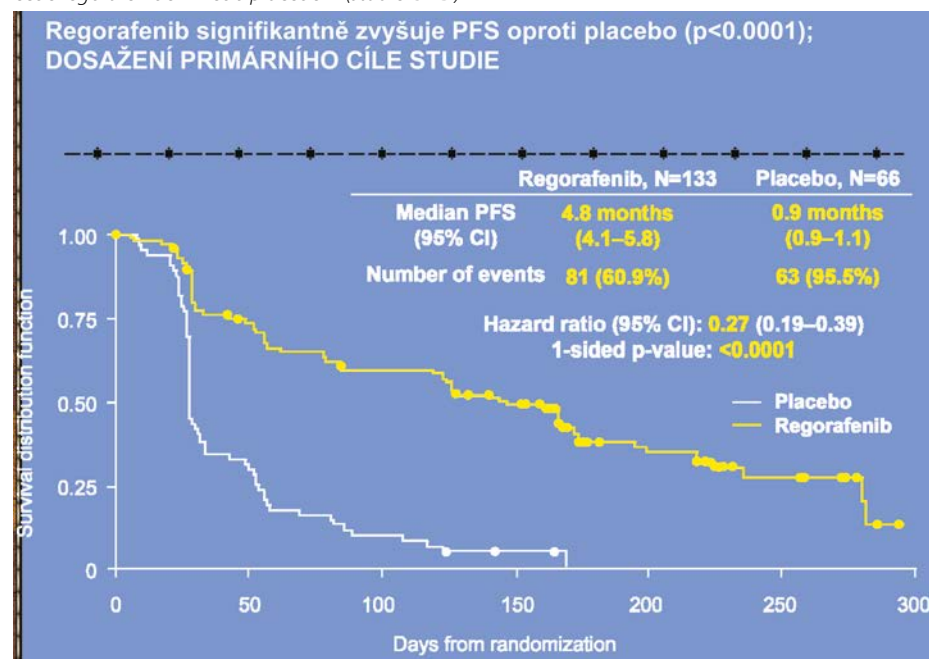
Prvními významnými studiemi s adjuvantní léčbou imatinibem byly studie ACOSOG Z9000 a ACOSOG Z9001.

Klinická studie fáze 2 U.S. Intergroup ACOSOG Z9000 byla otevřená, jednoramenná klinická studie (29). V rámci této studie bylo léčeno 107 pacientů s vysokým rizikem, pacienti absolvovali roční adjuvantní terapii imatinibem s iniciální dávkou 400 mg/den. V průběhu 3 let bylo dosaženo jednak cancer related celkové přežití (OS) v 1. roce, v 2. roce, resp. v 3. roce od ukončení adjuvantní léčby imatinibem 99%, 97%, resp. 97%. Přežití bez známek recidivy (RFS) dosáhlo v 1. roce, v 2. roce, resp. v 3. roce 94%, 73%, 61%. V porovnání s historickými kontroly, kde 2leté celkové přežití (OS) dosahovalo u subjektů s vysokým rizikem jen 50%, imatinib prokázal předchozí hypotézu o snížení rizika recidivy u radikálně resektovaných rizikových případů KIT pozitivních nádorů při následné adjuvantní aplikaci imatinib mesylátu.

Na základě těchto výsledků byla koncipována další klinická studie fáze III ACOSOG Z9001 (30). Bylo zařazeno 708 pacientů s primárním nádorem GIST nad 3 cm s expresí KIT receptoru, kteří byli randomizováni do dvojité slepé studie – do prvního ramene s účinným imatinibem a aplikací 1 rok nebo do druhého ramene s ročním placebem. Analýza zařazených pacientů prokázala zastoupení pacientů bez progresu v 1. roce (jednoroční RFS) v rameni s účinným imatinibem 97%, kdežto v rameni s placebem dosahoval pouze 83%, hazard ratio dosahoval 0,325 (95% CI: 0,198 – 0,534) (p = 0,00014). Rozdíl v celkovém přežití (OS) však potvrzen nebyl.

Následovala dnes zcela zásadní studie fáze 3 s adjuvantní aplikací imatinibem – **skandinávsko-německá studie SSG XVIII / AIO** (31). Jednalo se o otevřenou, multicentrickou, randomizovanou studii, která porovnává přínos krátké adjuvance imatinibem (12 měsíců) oproti dlouhodobé adjuvanci imatinibem (36 měsíců). Do každého ramene bylo zařazeno 200 pacientů středního a vysokého rizika. Přežití bez rekurence (RFS) bylo v ITT populaci signifikantně lepší v rameni s dlouhou adjuvancí oproti

Obr. 3. Rozdíl v přežití bez progresu u pacientů s imatinib a sunitinib rezistentním pokročilým GIST při léčbě regorafenibem nebo placebem (studie GRID)



krátké adjuvanci v 3. roce – 86,6 % versus 60,1 % ($p < 0,0001$) – a stejný trend zůstává signifikantně lepší i v 5. roce sledování – 65,6 % versus 47,9 % ($p < 0,0001$) (medián follow-up byl 54 měsíců). Výhoda stran prodloužené 36měsíční adjuvance byla pozorována ve všech hodnocených parametrech – největší výhoda byla u tumorů s vysokými mitózami ($< 10/50\text{HPF}$), u tumorů s c-KIT mutovaným exonem 11, nesignifikanční výhody byly celkem neočekávané i u prognosticky nepříznivých tumorů s mutací c-KIT exonů 9, 13 a 17.

Naprosto přesvědčivě však vychází srovnání celkového přežití obou ramen v ITT populaci – v 3. roce sledování byl rozdíl ještě malý – v rameni s 12měsíční adjuvancí imatinibem přežívalo 94,0 % pacientů, kdežto v rameni s 36měsíční adjuvancí 96,3 % pacientů, ale k zvýraznění tohoto rozdílu v celkovém přežití dochází v 5. roce sledování – v rameni s 12 měsíční adjuvancí imatinibem přežívalo v 5. roce 81,7 % pacientů,

kdežto v rameni s 36měsíční adjuvancí 92,0 % pacientů ($p = 0,019$)!

Klinická studie EORTC 62024 je další adjuvantní otevřená klinická studie (32) porovnávající pacienty středního a vysokého rizika po radikální resekci GIST, kteří byli buď léčeni 24 měsíců adjuvantní aplikací imatinibu nebo byli po radikální chirurgii jen dispenzarizováni. Primárním cílem je zhodnocení celkového přežití, sekundárními cíly jsou poté bezpečnost a přežití bez progresu. Její výsledky nebyly prezentovány. Také byla započata jednoramenná studie PERSIST (33) fáze 2, která dokonce nasazuje adjuvanci imatinibem na dobu 5 let, předběžné výsledky – benefit z 5leté adjuvance proti adjuvanci 3leté – však nejsou přesvědčivé!

Dosavadní studie o adjuvantní či neoadjuvantní aplikaci imatinibu plně opravňují jeho užití v adjuvantním podání u středně a vysoce rizikových případů.

Česko-slovenský registr GIST

Pacienti s gastrointestinálním stromálním nádorem v ČR a Slovenské republice jsou registrováni v česko-slovenském registru reGIST-er vedený Institutem biostatistiky a analýz MU Brno, tento podává celkem ucelený pohled na incidenci a prevalenci těchto pacientů. V ČR bylo ke dni 15. 11. 2015 registrováno 1 379 pacientů s GIST, nejčastější primární lokalizací tohoto tumoru byl v souladu s mezinárodními daty žaludek. Medián celkového přežití (95 %) všech pacientů dosahuje 11,9 let, 5leté přežití bylo dosaženo u 76,9 % pacientů. V rámci skupiny pacientů ($N=511$) s metastazujícím a/ nebo lokálně pokročilým inoperabilním GIST bylo v 1. paliativní linii terapie imatinibem kompletní remise u 23,7 %, parciální remise u 40,9 % a stabilizace choroby u 18,2 % – výborný léčebný benefit byl dosažen u 82,8 % pacientů! Pouze u 7,8 % pacientů došlo k primární progresi, nehodnotitelných bylo 9,4 % pacientů. U těchto pacientů bylo dosaženo mediánu celkového přežití (OS) 65,8 měsíců, přičemž 2leté přežití dosahovalo 87,2 % a 5leté potom 54,0 %! Přežití bez známek progresu (PFS) 32,6 %, tomu koresponduje 2leté přežití bez známek progresu u 59,8 % a 5leté přežití bez známek progresu pak u 31,8 % pacientů! Jinými slovy – pacienti s tímto metastatickým sarkomem při využití biologické léčby dosahují mediánu života od diagnózy 5,5 roku!, mezi nimi je celkem významná skupina tzv. long-respondérů, kde dosažená kompletní remise trvá na pokračující léčbě imatinibem již řady let, ne vzácně více než 10 let! Tyto výborné výsledky byly prezentovány na řadě českých i zahraničních lékařských kongresech a v několika impaktovaných zahraničních lékařských periodických (34, 35).

LITERATURA

1. Blanke C, Demetri G, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *NEJM* 2002; 347: 472–480.
2. Data on file, Novartis UK Ltd. Study No STI571B2222. Open, randomized, phase II study of Glivec in patients with unresectable or metastatic malignant gastrointestinal stromal tumors expressing c-kit. Report 15th December 2003.
3. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, Reichardt P, Blay JY. Progression free survival in gastrointestinal stromal tumor with high a low dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.
4. Rankin C, Von Mehren M, Blanke C, Benjamin R, Fletcher CID, Bramwell V. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST: Phase III Sarcoma Group Study S0033 (abstract 9005), *Proc ASCO* 2004; 23: 815.

5. Van Glabbeke M, Verweij J, et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastro-intestinal stromal tumor are predicted by different prognostic factors, an eortc-ig-agitg study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795–5804.
6. Blay JY, Le Cesne A, et al. Prospective Multicenter Randomized Phase III Study of Imatinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Comparing Interruption Versus Continuation of Treatment Beyond 1 Year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 25: 1107–1113.
7. Rios M, La Cesne A, et al. Interruption of imatinib 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. *ASCO Ann Meet* 2007; abstract 10016.
8. Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable

- or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): A meta-analysis based on 1.640 patients. *ASCO Ann Meet* 2007; abstract 10004.
9. Chandrjit PR, DeMatteo RP. Prognostic Factors for Primary GIST: Prime Time for Personalized Therapy? *Annals of Surgical Oncology* 15(1): 4–6.
10. Demetri GD, van Oosterom AT, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 6736–6746.
11. Heindrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Sunitinib response in imatinib-resistant GIST correlates with KIT and PDGFR mutation status. *J Clin Oncol* 2006; 24: 9502.
12. Rutkowski P, Bylina E, Klimczak T, Switaj T, Limon J, et al. The outcome and predictive factors of sunitinib in advanced

gastrointestinal stromal tumor (GIST) after imatinib failure – one institution study. *BMC Cancer*, 2012; 12: 107.

13. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY. Behalf of GRID Investigators: Randomized Phase III Trial of Regorafenib in Patients (pts) with Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Progressing Despite Prior Treatment with at least Imatinib (IM) and Sunitinib (SU): The GRID Trial.

14. ENESTg1 – A Randomized, Open-Label, Multi-center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Nilotinib Versus Imatinib in Adult Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00785785>.

15. An Open – label, Multi-center, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Nilotinib in Adult Patients With Metastatic or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors in First Line Treatment. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00756509>.

16. Randomized Phase III Trial Comparing Nilotinib 800mg Imatinib 800mg for the Treatment of Patients With Advanced and/or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Refractory to Imatinib 400mg. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751036>.

17. A Phase II, Open-Label Study of PTK787/ZK222584 in the Treatment of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) Resistant to Imatinib Mesylate. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00117299>.

18. Phase 2 Study of Oral AB1010 in Non Pre-Treated, Inoperable Patients With Locally Advanced / Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00998751>.

19. An Open Label Study of AMG 706 in Subject With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Who Developed Progressive Disease or Relapsed While on Imatinib Mesylate. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089960>.

20. An Open Label, Phase II Study to Evaluate the Biological Activity of Cediranib (AZD2171) as Measured by (F 18) Fluoro 2 Deoxy D Glucose – Positron Emission Tomography (FDG-

-PET) Response, in Patients With Metastatic Gastro-Intestinal Stromal Tumors (GISTs) Resistant or Intolerant to Imatinib Mesylate. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00385203>

21. An Phase II Study of Sorafenib in Patients With Metastatic or Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs) Who Failed to Imatinib and Sunitinib <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01091207>.

22. Demetri GD. Inhibition of the Heat Shock Protein 90 (Hsp90) chaperone with the novel agent IPI-504 to overcome resistance to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in metastatic GIST: Updated results of a phase I trial. 2007 ASCO Annual Meeting, Sarcoma.

23. A Study Evaluating STA-9090 in Patients With Metastatic and/or Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT010339519>.

24. Dasatinib First-Line Treatment in Gastrointestinal Stromal Tumors. A Multi Center Phase II Trial. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568750>.

25. Van Oosterom AT, Dumez H, Desai J, et al. Combination signal transduction inhibition: A phase I/II trial of the oral m-TOR-inhibitor everolimus (E, RAD001) and imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumors refractory to imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3002.

26. Phase II Study of Crenolanib (CP-868,596), a Selective and Potent Inhibitor of PDGFR, for the Treatment of Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With the D842-related Mutations and Deletions, Including the D842V Mutation, in the PDGFRA Gene. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243346>.

27. A Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0941 When Administered Daily in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0133184>.

28. A Study Evaluating GDC-0980 Administered Once Daily in Patients With Refractory Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT000997765>.

29. De Matteo RP, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate in patients with primary high risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) following complete resection: Safety results from the U.S. Intergroup Phase II trial ACOSOG Z9000; ASCO 2008.

30. De Matteo RP, Owzar K, et al. 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; ASCO 2008.

31. Scandinavian Sarcoma Group. Study comparing 12 months versus 36 months of imatinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor (GIST). SSGXVIII/AIO. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00116935?order=1>. Accessed October 25, 2007.

32. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Imatinib mesylate or observation only in treating patients who have undergone surgery for localized gastrointestinal stromal tumor – EORTC-62024. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00103168?order=1>. Accessed October 25, 2007.

33. A Phase II, Non-Randomized, Open-Label Multicenter Study of 5 Years Adjuvant Imatinib Mesylate (Gleevec®) in Patients at Significant Risk of Recurrence Following Complete Resection of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867113>.

34. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, Nishida T, Steiger SE, Brabec P, Plank L, Nilsson B, Cirilli C, Braconi C, Bordori A, Magnusson ML, Linke Z, Sufliarsky J, Frederico M, Jonnsson JG, Dei Tos AP, Rutkowski P. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumor after surgery: an analysis of pooled – based cohorts. *The Lancet Oncology* 2012; 13(3): 265–274.

35. Kocakova I, Kocak I, Spelda S, Krejci E, Bencikova B, Jureckova A, Vyzula R, Bortlicek Z, Strenkova J, Brabec P. Long term experience of patients with unresectable or metastatic KIT positive gastrointestinal stromal tumors. *Bratislava Medical Journal* 2015; 116(4): 218–221.